

- Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S., Bax J., Boersma E., Bueno H., et al.; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2011; 32(23): 2999–3054.
- Баркаган З.С., Момот А.П. *Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза*. М.: Ньюдиамед; 2006.
- Долгих В.В., Гомелля М.В., Филиппов Е.С., Рычкова А.В. Особенности коагуляционного гемостаза и фибринолиза при эссенциальной артериальной гипертензии у детей. *Кардиология*. 2015; 55(11): 69–72.
- Brady T.M., Feld L.G. Pediatric approach to hypertension. *Semin. Nephrol.* 2009; 29(4): 379–88.
- Barbato J.E., Zuckerbraun B.S., Overbaus M. Nitric oxide modulates vascular inflammation and intimal hyperplasia in insulin resistance and metabolic syndrome. *J. Physiol. Heart. Circ.* 2005; 289(1): 228–36.
- Байрова Т.А., Колесникова Л.И., Долгих В.В., Бимбаев А.Б., Шадрин Н.А. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента и его роль в реализации эссенциальной и симптоматической артериальной гипертензии. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2009; 88(5): 37–42.
- Жланова Л.В., Щербак М.Ю., Решетняк Г.М., Патрушев Л.И., Александрова Е.Н., Алдаров А.Б. Причины ишемических инсультов у детей и подростков. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2011; 90(5): 88–90.
- Постнов А.Ю., Гончарова Л.Н., Хасанова З.Б., Бирлюкова Д.В., Конавалова Н.В., Тимошкина Е.И. и др. Изучение генетических маркеров тромбоза у лиц с артериальной гипертензией титульного населения Республики Мордовия. *Архив патологий*. 2009; 71(4): 34–6.
- Scazzone C., Acuto S., Guglielmini E., Campisi G., Bono A. Methionine synthase reductase (MTRR) A66G polymorphism is not related to plasma homocysteine concentration and the risk for vascular disease. *Exp. Mol. Pathol.* 2009; 86(2): 131–3.
- Aleksandrov A.A., Bubnova M.G., Kislyak O.A., Kon I.A., Leonteva I.V., Rozanov V.B., et al. Prevention of cardiovascular diseases in childhood and adolescence. Russian recommendations. *Russian Journal of Cardiology (Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal)*. 2012; 6: 1–39. (in Russian)
- Riley M., Bluhm B. High blood pressure in children and adolescents. *Am. Fam. Physician.* 2012; 85(7): 693–700.
- Kolesnikova L.I., Dolgikh V.V., Polyakov V.M., Rychkova L.V. *Psychosomatic pathology problems in children*. Novosibirsk: Science; 2005. (in Russian)
- Kozlovskaya I.L., Bulkina O.S., Karpov Yu.A. Treatment-resistant hypertension: a new perspective. *Russian Medical Journal. Cardiology (Russkiy meditsinskiy zhurnal. Kardiologiya)*. 2012; 25: 1238–43. (in Russian)
- Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S., Bax J., Boersma E., Bueno H., et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2011; 32(23): 2999–3054.
- Barkagan Z.S., Momot A.P. *Diagnosis and therapy controlled hemostasis disorders*. Moscow: Nyudiamed; 2006. (in Russian)
- Dolgikh V.V., Gomelya M.V., Filippov E.S., Rychkova A.V. Features of coagulation and fibrinolysis in essential hypertension in children. *Cardiology. Russian Journal (Kardiologiya)*. 2015; 55(11): 69–72. (in Russian)
- Brady T.M., Feld L.G. Pediatric approach to hypertension. *Semin. Nephrol.* 2009; 29(4): 379–88.
- Barbato J.E., Zuckerbraun B.S., Overbaus M. Nitric oxide modulates vascular inflammation and intimal hyperplasia in insulin resistance and metabolic syndrome. *J. Physiol. Heart. Circ.* 2005; 289(1): 228–36.
- Bairova T.A., Kolesnikova L.I., Dolgikh V.V., Bimbaev A.B., Shadrina N.A. Polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene and its role in implementation of essential and symptomatic hypertension. *Pediatrics Russian Journal n.a. G.N. Speransky (Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo)*. 2009; 88(5): 37–42. (in Russian)
- Zhdanova L.V., Shcherbakova M.Yu., Reshetnyak G.M., Patrushev L.I., Aleksandrova E.N., Aldarov A.B. The causes of ischemic strokes in children and adolescents. *Pediatrics Russian Journal n.a. G.N. Speransky (Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo)*. 2011; 90(5): 88–90. (in Russian)
- Postnov A.Yu., Goncharova L.N., Khasanova Z.B., Birlyukova D.V., Konovalova N.V., Timoshkina E.I., et al. The study of genetic markers of thrombosis in persons with arterial hypertension of the titular population of the Republic of Mordovia. *Archive of pathology. Russian journal (Arhiv patologii)*. 2009; 71(4): 34–6. (in Russian)
- Scazzone C., Acuto S., Guglielmini E., Campisi G., Bono A. Methionine synthase reductase (MTRR) A66G polymorphism is not related to plasma homocysteine concentration and the risk for vascular disease. *Exp. Mol. Pathol.* 2009; 86(2): 131–3.

REFERENCES

- WHO. Cardiovascular diseases. News bulletin No 317, January 2015. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru> (accessed 02 Febr 2017). (in Russian)
- Oganov R.G., Timofeeva T.N., Koltunov I.E., Konstantinov V.V., Balanova Yu.A., Kapustina A.V., et al. Epidemiology of arterial hypertension in Russia. The federal monitoring results of 2003–2010. *Cardiovascular therapy and prevention. Russian Journal (Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika)*. 2011; 1: 9–13. (in Russian)

- Zhdanova L.V., Shcherbakova M.Yu., Reshetnyak G.M., Patrushev L.I., Aleksandrova E.N., Aldarov A.B. The causes of ischemic strokes in children and adolescents. *Pediatrics Russian Journal n.a. G.N. Speransky (Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo)*. 2011; 90(5): 88–90. (in Russian)
- Postnov A.Yu., Goncharova L.N., Khasanova Z.B., Birlyukova D.V., Konovalova N.V., Timoshkina E.I., et al. The study of genetic markers of thrombosis in persons with arterial hypertension of the titular population of the Republic of Mordovia. *Archive of pathology. Russian journal (Arhiv patologii)*. 2009; 71(4): 34–6. (in Russian)
- Scazzone C., Acuto S., Guglielmini E., Campisi G., Bono A. Methionine synthase reductase (MTRR) A66G polymorphism is not related to plasma homocysteine concentration and the risk for vascular disease. *Exp. Mol. Pathol.* 2009; 86(2): 131–3.

Поступила 12.10.17

Принята к печати 20.10.17

© ЮРОВА Е.В., СЁМОЧКИН С.В., 2017

УДК 616-006.87-031.13-06:616.12

Юрова Е.В., Сёмочкин С.В.

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА, ОСЛОЖНЕННАЯ СОПУТСТВУЮЩЕЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия

Материал и методы. В период с марта 2008 г. по май 2010 г. в исследование включены 148 больных (69 мужчин и 79 женщин) множественной миеломой (ММ). Обязательным условием было наличие у всех (100%) пациентов значимой кардиологической патологии. Медиана возраста составила 64,7 года (разброс 36,3–82,7). Работа выполнена в ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» (Москва), которая является клинической базой ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Больных разделили на две группы: 1-я – с впервые диагностированной ММ ($n = 72$), 2-я – с рецидивирующей или рефрактерной ММ ($n = 76$). По поводу ММ проводили терапию бортезомиб-содержащими схемами VCD, VMP или VD.

В результате проведенного лечения получен общий ответ: частичная ремиссия у 46 (65,7%) и 44 (59,5%) соответственно, полная ремиссия у 16 (22,9%) и строгая полная ремиссия у 15 (20,3%) больных. При медиане наблюдения 4,9 года показатель 5-летней общей выживаемости (ОВ) по группам составил $22,8 \pm 5,3\%$ и $17,3 \pm 4,4\%$ ($p = 0,295$), медиана ОВ составила 40,0 и 31,8 мес соответственно. При многофакторном анализе только общий статус по шкале ECOG не менее 2 показал независимое негативное прогностическое значение в отношении как бессобытийной (отношение рисков – ОР 1,69; $p = 0,006$), так и ОВ (ОР 1,76; $p = 0,003$).

Закключение. Применение бортезомиб-содержащих схем у больных ММ с сопутствующей кардиопатологией не приводило к ухудшению состояния сердечно-сосудистой системы.

К л ю ч е в ы е с л о в а: множественная миелома; бортезомиб; кардиотоксичность; кардиологическая патология.

Для цитирования: Юрова Е.В., Сёмочкин С.В. Множественная миелома, осложненная сопутствующей кардиологической патологией. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(3): 140-146. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-3-140-146>

Yurova E.V., Semochkin S.V.

MULTIPLE MYELOMA COMPLICATED BY CONCOMITANT CARDIAC PATHOLOGY

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117997, Russian Federation

Material and methods. 148 patients (69 males, 79 females) with multiple myeloma (MM) and cardiac pathology were included in the study during March 2008 – May 2010. The median age of patients was 64.7 years (ranges 36.3–82.7). The patients were divided in two groups. In the first group the patients with *de novo* with MM ($n = 72$) were included. The patients with relapsed or refractory MM (RR; $n = 76$) were included in the second group.

Results. The bortezomib-containing regimens (VCD, VMP or VD) were used as anti-myeloma treatment. The overall response was documented in 65.7% and 59.5% cases including complete (CR) and strong complete remission (sCR) in 22.9% and 20.3% cases respectively. For a median follow-up of 4.9 years for the comparison groups, the 5-year overall survival (OS) was $22.8 \pm 5.3\%$ and $17.3 \pm 4.4\%$ ($p = 0.295$). The median OS was 40 and 31.8 months respectively. In multivariate analysis only ECOG scores ≥ 2 were demonstrated an independent negative prognostic value both for the event-free survival (Hazard ratio 1.69; $p = 0.006$) and OS (Hazard ratio 1.76; $p = 0.003$).

Conclusion. The bortezomib-based treatment of MM patients with concomitant cardiac pathology was not accompanied by an increase in the incidence of cardiovascular adverse events.

Key words: multiple myeloma; bortezomib; cardiotoxicity; cardiac pathology.

For citation: Yurova E.V., Semochkin S.V. Multiple myeloma complicated by concomitant cardiac pathology. *Hematology and Transfusiology. Russian Journal (Gematologiya i transfusiologiya)*. 2017; 62(3): 140-146. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-3-140-146>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 12 October 2017

Accepted 20 October 2017

Множественная миелома (ММ) – второе по распространенности онкогематологическое заболевание. В 2015 г. в России было диагностировано 3622 новых случая ММ, причем максимальная заболеваемость – 10,53 случаев на 100 тыс. населения – была зарегистрирована в когорте людей в возрасте от 70 до 74 лет [1]. Доступность новых методов лечения ММ привела к улучшению общей выживаемости (ОВ). Согласно данным отдельных исследователей, текущая медиана ОВ для пациентов, у которых впервые диагностирована ММ, в России составляет более 5 лет [2].

Больные ММ часто имеют сопутствующую сердечно-сосудистую патологию, обусловленную предрасполагающими факторами (возраст, избыточная масса тела, курение, гиперхолестеринемия), накопленными коморбидностями (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца – ИБС, сахарный диабет и хроническая обструктивная болезнь легких), собственно ММ и кардиотоксичностью препаратов, используемых для ее лечения. Пожилой возраст является наиболее значимым фактором риска кардиологических осложнений, а учитывая, что средний возраст на момент установления диагноза ММ составляет около 65 лет, он приобретает особую значимость [3].

Осложнениями ММ, которые определяют риск поражения сердечно-сосудистой системы, являются анемия [4], гипервискозный синдром [5], систолическая сердечная недостаточность [6], почечная недостаточность [7], а также зачастую не диагностируемый прижизненно

AL-амилоидоз сердца [8]. Применение антрациклинов может приводить к нарушениям ритма, дилатационной кардиомиопатии и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [9]. Миоперикардиты, острая кардиомиопатия, тромбозы и снижение фракции выброса левого желудочка могут быть связаны с использованием алкилирующих агентов [10]. Иммуномодуляторы в комбинации с дексаметазоном приводят к венозным и артериальным тромбозам [11]. Терапия ингибиторами протеасомы может осложняться нарушениями ритма, инфарктом миокарда, ХСН и артериальной гипертензией [12]. Высокодозная химиотерапия и трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) приводят к ИБС, кардиомиопатиям и ХСН [10].

Больных ММ с сопутствующей кардиологической патологией, даже молодого возраста, обычно не рассматривают в качестве кандидатов для ауто-ТГСК. Сопутствующая кардиологическая патология является препятствием для включения в клинические исследования, поэтому для этой категории неизвестна реальная эффективность противомиеломной терапии.

Цель работы – анализ эффективности стандартных бортезомиб-содержащих программ лечения для больных ММ с сопутствующей кардиологической патологией в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы

В период с марта 2008 г. по май 2010 г. в исследование включены 148 больных ММ (69 мужчин и 79 женщин). Медиана возраста составила 64,7 года (разброс 36,3–82,7 года), 79 (53,4%) пациентов были старше 65 лет. Работа выполнена в ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» (Москва), которая является клинической базой ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Больных разделили на две группы: 1-я группа – с впервые диагностированной ММ ($n = 72$, из них 46 женщин и 26 мужчин, средний возраст 64,8 года), 2-я группа – с рецидивирующей или рефрактерной ММ ($n = 76$, из них 41 женщина и 35 мужчин, средний возраст 64,7 года). Обязательным условием было наличие у всех пациентов клинически значимой сердечно-сосудистой патологии

Для корреспонденции:

Сёмочкин Сергей Вячеславович, доктор мед. наук, профессор, руководитель Университетской клиники гематологии «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия. E-mail: semochkin_sv@rsmu.ru

For correspondence:

Semochkin Sergey V., MD, PhD, DSci., Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117997, Russian Federation. E-mail: semochkin_sv@rsmu.ru

Information about authors:

Yurova E.V., <http://orcid.org/0000-0002-3064-5112>;
Semochkin S.V., <http://orcid.org/0000-0002-8129-8114>.

Таблица 1

Характеристика пациентов на момент включения в исследование

Параметр	Впервые диагностированная ММ (n = 72)		Рецидивирующая или рефрактерная ММ (n = 76)	
	абс.	%	абс.	%
Демографические сведения:				
Медиана возраста (разброс), годы	64,8 (41,0–82,7)	64,7 (36,3–80,6)		
Женщины	46	63,9	41	53,9
Мужчины	26	36,1	35	46,1
Общий статус по шкале ECOG:				
0–1	36	50	31	40,8
2–4	36	50	45	59,2
Стадия по Durie-Salmon:				
2A–2B	12	16,7	5	6,6
3A	31	43,1	33	43,4
3B	29	40,3	38	50
Клиренс креатинина по формуле Кокрофта–Голта менее 40 мл/мин	16	22,2	16	21,1
Медиана СКД-ЕРІ (разброс), мл/мин/1,73м ²	62 (3–110)	60 (4–102)		
Изотип секретируемого парапротеина:				
IgA	14	19,4	11	14,5
IgD	1	1,4	1	1,3
IgG	50	69,4	58	76,3
IgM	1	1,4	0	0
BJ*	5	6,9	5	6,6
несекретирующая миелома	1	1,4	1	1,3
λ-легкие цепи	29	40,3	24	31,6
κ-легкие цепи	41	56,9	50	65,8
Анемия:				
НЬ менее 100 г/л	27	37,5	29	38,2
Сопутствующая сердечно-сосудистая патология:				
ИБС	51	70,8	58	76,3
стенокардия напряжения	26	36,1	21	27,6
ПИКС**	9	12,5	6	7,9
аритмии	10	13,9	12	15,8
нарушения проводимости	3	4,2	7	9,2
ХСН (все степени)	39	54,2	47	61,8
базисная терапия ХСН, включая β-АБ	16	22,2	19	20,5
Гипертоническая болезнь (II–III стадия)	62	86,1	61	80,3
Индекс массы тела 25 и более	38	52,8	43	56,6
Пороки сердца	2	2,8	0	0

Примечания. * – белок Бенс-Джонса; ** – постинфарктный кардиосклероз.

Таблица 2

Оценка противоопухолевого ответа по терапевтическим группам

Параметр	Впервые диагностированная ММ n = 70*		Рецидивирующая или рефрактерная ММ n = 74**	
	абс.	%	абс.	%
ПР/сПР	16	22,9	15	20,3
≥ ОХЧР	28	40	27	36,5
≥ ЧР	46	65,7	44	59,5
Терапия по программе VMP				
	n = 22		n = 14	
ПР/сПР	4	18,2	3	21,1
≥ ОХЧР	9	40,9	4	28,6
≥ ЧР	16	72,7	10	71,4
Терапия по программе VCD				
	n = 38		n = 57	
ПР/сПР	9	23,7	12	21,1
≥ ОХЧР	16	42,1	22	38,6
≥ ЧР	23	60,5	38	66,7

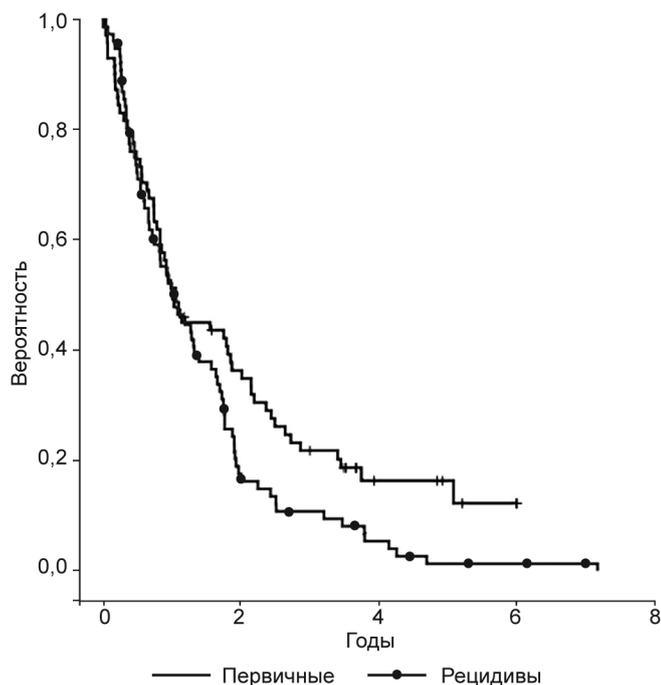
Примечание. * – 2 больных умерли в 1-е сутки терапии; ** – по техническим причинам ответ не был оценен у 2 больных.

(100% пациентов). Исследование носило наблюдательный характер, но предусматривало проспективную регистрацию всех вошедших в анализ пациентов. Лечение проводилось при непосредственном участии авторов данной публикации и отражает условия реальной практики в указанные годы. На входе в исследование пациентов не рассматривали в качестве потенциальных кандидатов для ауто-ТГСК, однако в последующем риски оценивали повторно.

Для клинического стадирования использовали систему Durie-Salmon [13]. Больным с рецидивирующей или рефрактерной ММ допускалось различное специфическое предшествующее лечение, включая применение мелфалана в высоких дозах, антрациклинов и бортезомиба. Перед началом диагностических и терапевтических процедур все пациенты подписывали информированное согласие в соответствии с правилами локальной практики.

Больные получали терапию бортезомиб-содержащими 21-дневными схемами разной интенсивности: VCD (бортезомиб 1,3 мг/м² внутривенно в дни 1, 4, 8 и 11-й; циклофосфамид 500 мг внутривенно в дни 1, 8 и 15-й или по 50 мг в сутки перорально в дни 1–21-й; дексаметазон 20 мг в дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й); VMP (бортезомиб 1,3 мг/м² внутривенно в дни 1, 4, 8 и 11-й; мелфалан 9 мг/м² в дни 1–4-й; преднизолон 60 мг/м² в дни 1–4-й); VD (бортезомиб 1,3 мг/м² внутривенно в дни 1, 4, 8 и 11-й; дексаметазон 20 мг в дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й).

Наличие периферической нейропатии и ее тяжесть оценивали перед началом каждого цикла терапии. При нейропатии 2-й степени дозу бортезомиба снижали на 25% (до 1 мг/м²). При 3-й степени лечение бортезомибом не проводили до того времени, пока осложнение не разрешится до 1-й степени, редуцируя дозу при последующих введениях на 50% (до 0,7 мг/м²). Дозы бортезомиба менее 0,7 мг/м² не применяли. С целью профилактики герпетической инфекции применялся ацикловир в дозе 800 мг в день на всем протяжении лечения бортезомибом. Использование бифосфонатов, стимуляторов лейко- и эритропоэза допускалось. Ответ на лечение оценивали в соответствии с критериями IMWG (2006) [14]. Нежелательные явления классифицированы в соответствии с системой NCIC-CTC (версия 4.0) [15]. Степень тяжести ХСН оценивали по Нью-Йоркской классификации [16]. ОВ рассчитывали от момента начала терапии соответствующей линии до смерти или временной точки, когда неизвестно, жив ли пациент. Бессобытийную выживаемость (БСВ) оценивали от даты начала лечения до любого отрицательного события или до даты последней явки больного. Под событием понимали прогрессирование или рецидив, смену терапии вследствие ее неэффективности (отсутствие минимального или лучшего ответа) или осложнений, смерть от любой причины, а также возникновение второй опухоли или любого другого позднего осложнения лечения, угрожающего жиз-



Группа	<i>n</i>	Потерины	События	5-летняя БССВ, %	Медиана БССВ, мес
Первичные	72	3	58	16,4±4,7	12
Рецидивы	76	0	74	1,4±1,3	12,6
				$p = 0,039$	

Рис. 1. Бессобытийная выживаемость.

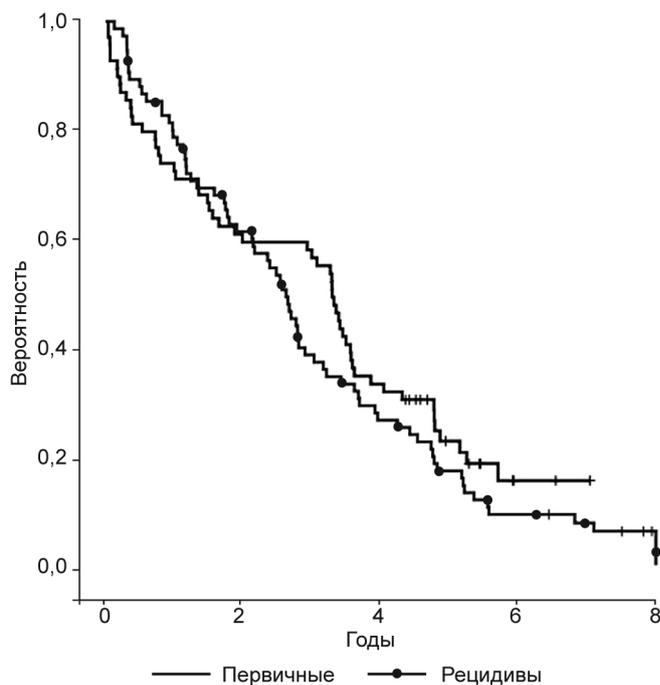
Вероятность 5-летней БССВ для группы с впервые диагностированной ММ составила 16,4 ± 4,7% ($n = 72$) с медианой 12 мес; для группы с рефрактерной или рецидивирующей ММ – 1,4 ± 1,3% ($n = 76$) с медианой 12,6 мес; БССВ – бессобытийная выживаемость.

ни. Показатели выживаемости рассчитывали с помощью метода Каплана–Мейера. Анализ прогностической значимости отдельных клинических и лабораторных признаков проводили в отношении показателей ОВ и БССВ с помощью метода регрессии Кокса с расчетом отношения рисков (ОР) и 95%-ного доверительного интервала (ДИ) [17]. Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS (версия 23.0).

Результаты

Инициальные клинические и биологические характеристики 148 пациентов, включенных в анализ, представлены в **табл. 1**. Общий соматический статус по шкале ECOG от 2 баллов и выше на момент включения в исследование имел 81 (54,7%) пациент. Признаки почечной недостаточности, определяемые как снижение расчетного клиренса креатинина по формуле Кокрофта–Голта менее 40 мл/мин, подтверждены у 32 (21,6%) больных. Самым частым иммунохимическим вариантом была ММ с секреторией IgG – у 108 (73%) больных.

Верифицированный диагноз ИБС на момент включения был у 109 (73,6%) пациентов, включая стенокардию напряжения – у 47 (31,8%), постинфарктный кардиосклероз – у 15 (10,1%), клинически значимые нарушения ритма – у 22 (14,9%) и нарушения проводимости – у 10 (6,8%). Симптомы ХСН определялись у 86 (58,1%) больных, но только 35 (23,6%) получали по этому поводу базисную терапию, в том числе β-адреноблокаторы (β-АБ). При анализе структуры и частоты кардиопатологии не выявлено каких-либо различий между пациентами с впервые диагностированной и с рецидивирующей или рефрактерной ММ.



Группа	<i>n</i>	Потерины	Живы	5-летняя ОБ, %	Медиана ОБ, мес
Первичные	72	3	14	22,8±5,3	40
Рецидивы	76	0	4	17,3±4,4	31,8
				$p = 0,295$	

Рис. 2. Общая выживаемость.

Вероятность 5-летней ОБ для группы с впервые диагностированной ММ составила 22,8 ± 5,3% ($n = 72$) с медианой 40 мес; для группы с рефрактерной или рецидивирующей ММ – 17,3 ± 4,4% ($n = 76$) с медианой 31,8 мес. Медиана наблюдения за выжившими пациентами на момент проведения анализа составила 4,9 года.

В группе с рецидивирующей или рефрактерной ММ у большинства больных в анамнезе одна линия предшествующей терапии (медиана 1, разброс 1–6). Алкилирующие агенты получали 66 (86,1%) больных, антрациклины – 51 (67,1%), бортезомиб – 44 (57,9%), иммуномодуляторы – 2 (2,6%). Рефрактерное течение ММ к 1-й линии терапии наблюдалось у 7 (9,2%) больных, а у 11 (14,5%) отмечен ранний рецидив заболевания с продолжительностью ответа менее 12 мес. Медиана времени от начала 1-й линии терапии до включения в исследование составила 2,1 года (разброс 0,4–7,6).

В группе с впервые диагностированной ММ терапия по программе VD проведена 10 пациентам (13,9%), VMP – 22 (30,5%) и VCD – 38 (52,8%). Ауто-ТГСК удалось реализовать у 6 (8,3%) больных. 2 (2,8%) пациента умерли в 1-е сутки терапии. Для пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ММ применяли программу VCD – 57 (75%), VMP – 14 (18,4%) и реже VD – 5 (6,6%).

Анализ непосредственной эффективности лечения отражен в **табл. 2**. Ответ на терапию оценен у 70 (97,2%) из 72 пациентов в группе ВД ММ и у 74 (97,4%) из 76 пациентов группы с рецидивирующей или рефрактерной ММ. Общий ответ в виде ≥ частичная ремиссия (ЧР) получен у 65,7 и 59,5% больных. Полная ремиссия (ПР) и строгая ПР (сПР) подтверждены у 22,9 и 20,3% больных соответственно. Не выявлено каких-либо различий по частоте и глубине ответа у больных, получавших терапию VMP или VCD ($p > 0,05$).

Анализ БССВ и ОБ иллюстрируется на **рис. 1** и **2**. Показатель 5-летней БССВ был значимо лучше для паци-

Таблица 3

Анализ нежелательных явлений, связанных с терапией

Нежелательное явление	Впервые диагностированная ММ (n = 55)				Рецидивирующая или рефрактерная ММ (n = 63)			
	все		3-я степень и более		все		3-я степень и более	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нейтропения	17	32	9	16,3	20	37	13	20,6
Тромбоцитопения	13	23,6	5	9	17	27	9	14,3
Анемия	11	20	5	9	18	28,5	10	15,8
Слабость и астения	16	29	2	3,6	22	34,9	5	7,9
Инфекционные осложнения	18	32,7	8	14,5	26	41,3	14	22,2
Гастроинтестинальные	18	32,7	3	5,5	7	11,1	2	3,2
Повышение АЛТ/АСТ	5	9,1	0	0	6	9,5	0	0
Гипергликемия	6	10,9	4	7,3	3	4,8	1	1,6
Кардиологические* (стенокардия, нарушения ритма и проводимости)	3	5,5	1	1,8	2	3,2	2	3,2
Артериальная гипертензия*	12	21,8	9	16,4	10	15,9	8	12,7
Тромботические осложнения	2	3,6	1	1,8	3	4,8	2	3,2
Психические нарушения	1	1,8	1	1,8	1	1,6	1	1,6
Периферическая нейропатия	26	47,2	4	7,3	29	46	8	12,7

Примечание. * – новые события или увеличение степени тяжести ранее существовавшей патологии.

ентов с впервые диагностированной ММ по сравнению с рецидивирующей или рефрактерной ММ ($16,4 \pm 4,7\%$ против $1,5 \pm 1,3\%$; $p = 0,039$), в то время как медиана БСВ между группами не различалась (12 и 12,6 мес). При медиане наблюдения 4,9 года показатель 5-летней ОВ по группам сравнения составил $22,8 \pm 5,3\%$ и $17,3 \pm 4,4\%$ соответственно ($p = 0,295$). Медиана ОВ у больных с впервые диагностированной ММ составила 40 мес, с рецидивирующей или рефрактерной ММ 31,8 мес.

Характеристика нежелательных явлений, связанных с проведенным лечением, представлена в табл. 3. Наиболее частыми осложнениями 3–4-й степени были проявления гематологической токсичности: нейтропения у 22 (18,6%); анемия у 15 (12,7%), тромбоцитопения у 14 (11,9%), а также инфекционные осложнения у 22 (18,6%) больных. Впервые возникшие проявления ИБС (стенокардия, нарушение ритма и проводимости) или увеличение степени тяжести ранее существовавших состояний всех степеней отмечено у 5 (4,2%) пациентов, 3-й степени и выше у 3 (2,5%); артериальная гипертензия у 22 (18,6%) и у 17 (14,4%) больных соответственно. Тромботические осложнения наблюдались у 5 (4,2%) больных. Периферическая нейропатия, связанная с применением бортезомиба, отмечена у 55 (46,6%) больных. Различий по частоте и тяжести нежелательных явлений между группами не обнаружено.

Однофакторный анализ прогностической значимости отдельных инициальных клинических и биологических характеристик больных показал, что на БСВ оказывали негативное влияние: статус миеломы – рецидивирующей или рефрактерной (ОР 1,39; $p = 0,043$), мужской пол (ОР 1,26; $p = 0,019$), клиренс креатинина менее 40 мл/мин (ОР 1,86; $p = 0,009$), анемия с концентрацией гемоглобина менее 100 г/л (ОР 1,98; $p = 0,005$), применение препаратов эритропоэтина в последние 2 года (ОР 1,86; $p = 0,029$), ХСН со степенью тяжести по Нью-Йоркской классификации от 2 и выше (ОР 1,90; $p = 0,013$) и общий статус по шкале ECOG от 2 баллов и выше (ОР 2,33; $p < 0,001$). Все перечисленные показатели, за исключе-

нием статуса ММ (с впервые диагностированной против рецидивирующей или рефрактерной), также ухудшали показатели ОВ. При многофакторном анализе только общий соматический статус по шкале ECOG ≥ 2 подтвердил свое независимое негативное прогностическое значение как в отношении БСВ (ОР 1,69; $p = 0,006$), так и ОВ (ОР 1,76; $p = 0,003$).

Не оказывали влияния на выживаемость: стадия миеломы по Durie–Salmon, вариант противомиеломной терапии (VCD против VMP), а также тип миеломной секреции и конкретный нозологический вариант сердечно-сосудистой патологии. Для пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ММ не влияли на прогноз количество линий предшествующей терапии (2 и более против 1) и применение в прошлом отдельных препаратов, включая бортезомиб.

Обсуждение

Особенностью нашего исследования стала специфическая выборка больных ММ, осложненной клинически значимой сердечно-сосудистой патологией (100%). Кроме того, стоит принимать во внимание ряд факторов, отягчающих прогноз, таких как анемия (у 37,8%), почечная недостаточность (клиренс креатинина не более 40 мл/мин у 21,6%) и плохой общий статус (ECOG ≥ 2 у 54,7%). Результаты лечения данной когорты пациентов в условиях реальной практики могут существенно отличаться от таковых в публикациях контролируемых исследований.

По данным нашей работы, для пациентов с ВД ММ частота общего ответа (\geq ЧР) составила 65,7%, \geq очень хороших частичных ремиссий (ОХЧР) – 40%, ПР/сПР – 22,9%, а медиана БСВ и ОВ – 12 и 40 мес соответственно. Недостаточная мощность исследования не позволила выявить преимущество какого-либо из трех использованных режимов терапии (VCD, VMP или VD), если таковое существует.

По данным двух больших клинических исследований 3-й фазы GMMG-MM5 и IFM2013-04 применение индукционного режима VCD позволяет получить общий ответ у

82–82,3%, \geq ОХЧР – 44–56,2%, ПР/сПР – 8,9–23% первичных пациентов [18, 19]. В случае выполнения ауто-ТГСК и поддерживающей терапии медиана выживаемости без прогрессии (ВБП) составила 40 мес, 5-летняя ВБП – 42% и ОВ – 70% [20]. У пожилых пациентов с впервые диагностированной ММ медианы ВБП и ОВ после реализации программы VCD составили 24,2 и 29,7 мес соответственно [21]. Существенным ограничением интерпретации этих данных является отсутствие единого понимания оптимальной дозы циклофосфида, которая колебалась в процитированных исследованиях в широком диапазоне от 280 до 1500 мг/м² за цикл. В отношении комбинации VD, по данным исследований 2-й фазы, известно, что при использовании её в индукции общий ответ (\geq ЧР) перед трансплантацией составлял 65–66%, а частота достижения ПР/сПР – 10–12,5% [22, 23]. В случае применения программы VMP у пациентов старшей возрастной группы с впервые диагностированной ММ и непригодных для ауто-ТГСК, согласно исследованиям VISTA и PETHEMA/GEM05, частота общего ответа составила 71–80%, ПР – 20–30%, а медианы ВБП и ОВ – 20–30,5 мес и 61–61,3 мес соответственно [24].

В группе пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ММ в нашем исследовании как минимум ЧР достигли 59,5%, ПР/сПР – 20,3%, а медианы БСВ и ОВ составили 12,6 и 31,8 мес соответственно. Основную часть группы составили пациенты с 1-м рецидивом (медиана количества предшествующих линий – 1, разброс 1–6), чувствительным к последней терапии и с длительностью ответа более 12 мес. По данным литературы [25, 26], при терапии VCD в похожих группах пациентов вероятность достижения общего ответа составляла 71–73%, ПР/сПР – 14%, медианы ВБП и ОВ – 18,4 и 28,1 мес соответственно. Для терапевтической группы VD большого рандомизированного исследования третьей фазы ENDEVOR (медиана количества линий – 1, разброс 1–3) частота общего ответа составила 63%, ПР/сПР – 6%, а медианы ВБП и ОВ – 9,4 и 40 мес соответственно [27].

Интерпретация полученных нами результатов в сопоставлении с данными проспективных международных исследований сложна. С одной стороны, у пациентов с впервые диагностированной ММ, осложненной кардиологической патологией, показатели выживаемости существенно ниже вследствие невозможности реализации высокодозной консолидации и ауто-ТГСК. Мы не выявили вклада конкретной кардиологической патологии в общее ухудшение показателей выживаемости, но в условиях многофакторного анализа общий статус по шкале ECOG \geq 2 ухудшал как БСВ (ОР 1,69; $p = 0,006$), так и ОВ (ОР 1,76; $p = 0,003$), сочетая в себе тяжесть опухолевого поражения и сопутствующей патологии. Неудовлетворительное общее состояние пациента является основным ограничительным фактором для проведения высокодозной терапии. С другой стороны, продолжительность ОВ зависит не только от начальной терапии, но и от 2-й, 3-й и всех последующих за ними линий. А здесь, конечно, определяет положение дел доступность новых противоопухолевых препаратов и общее ресурсное насыщение здравоохранения в конкретной стране.

В отличие от большинства исследователей, в своей работе мы использовали оценку БСВ вместо ВБП как несомненно более жесткий критерий эффективности лечения. При расчете ВБП не учитывается возможность смены терапии с одного режима на другой вследствие неоптимального ответа либо чрезмерной токсичности. При анализе результатов лечения в условиях рутинной практики по ВБП явно существует риск завышения эффективности конкретной стартовой программы терапии.

По данным американских исследователей, эффективность терапии ММ в реальной практике [28] действительно уступает таковой в исследованиях [18, 19, 27]. Авторы показали на большой когорте больных, что медиана ОВ вне клинических исследований составила для 1-й линии 44,1 мес, для 2-й линии 28,1 мес, для 3-й линии 19,8 мес, для 4-й линии 9,8 мес, что согласуется с нашими данными.

Очевидно, что больные ММ имеют определенные факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений. По данным большого популяционного исследования, выполненного в США, распространенность сердечно-сосудистых осложнений у пролеченных больных ММ (60,1%) была статистически значимо выше, чем у сверстников такого же пола без ММ (54,6%). Подтверждено значимое повышение риска аритмий, кардиомиопатии и ХСН (ОР 1,74–4,09) [29]. Амилоидоз, по некоторым оценкам встречающийся у 12–30% больных ММ, ассоциируется с ХСН [30], кардиомиопатией, жизнеугрожающими нарушениями ритма и проводимости [8]. Возможно, что амилоидоз сердца, прижизненно зачастую не диагностируемый, также может отвечать за повышение токсичности терапии.

Применение ингибиторов протеасомы сопряжено с кардиотоксичностью [12]. Прямые доказательства того, что использование бортезомиба связано с риском кардиологических осложнений по сравнению с контрольным лечением, отсутствуют. Однако обнаружено, что частота случаев кардиотоксичности, связанной с бортезомибом, среди больных ММ выше, чем у пациентов без ММ, получавших данный препарат по поводу других заболеваний [31].

Учитывая пожилой возраст большинства больных ММ и пролонгирование ОВ с появлением новых препаратов, вероятность кардиологических осложнений, очевидно, будет расти. Понимание механизмов кардиотоксичности для пациентов с исходной сердечной патологией и без таковой имеет решающее значение для профилактики, диагностики и лечения соответствующих осложнений.

Выводы

- Результаты лечения ММ в мировой клинической практике уступают эффективности в контролируемых исследованиях вследствие селекции пациентов в последних.
- Применение бортезомиб-содержащих программ (VCD, VMP и VD) у пациентов с впервые диагностированной и с рецидивирующей или рефрактерной ММ с сопутствующей кардиологической патологией не сопровождается повышением частоты нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы.
- Плохое общее соматическое состояние пациента (ECOG \geq 2), обусловленное как самой ММ, так и сопутствующей патологией, является ограничительным фактором, препятствующим реализации противоопухолевой терапии в полном объеме, что снижает ее эффективность (5-летняя ОВ – ОР 1,76; $p = 0,003$).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. *Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2017.
2. Митина Т.А., Голенков А.К., Трифонова Е.В., Луцкая Т.Д., Катаева Е.В., Высоцкая Л.Л. и др. Эффективность бортезомиба, мелфалана и преднизолона (ВМП) у пациентов с впервые выявленной множественной миеломой. *Medline.ru*. 2013; 14(4): 1030–50. Доступна на: <http://www.medline.ru/public/art/tom14/art82.html>

7. Рехтина И.Г., Менделеева Л.П., Бирюкова Л.С. Диализзависимая почечная недостаточность у больных множественной миеломой: факторы обратимости. *Терапевтический архив*. 2015; 87(7): 72–6.
8. Ухолкина Г.Б., Кучин Г.А., Бычкова О.П., Чихирев О.А. Амилоидоз сердца в клинической практике. *Сердечная недостаточность*. 2016; 17(1): 57–68.

Остальные источники литературы см. в References.

REFERENCES

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V., eds. *Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality)*. Moscow: P. Herzen Moscow Scientific Research Oncological Institute; 2017. (in Russian)
2. Mitina T.A., Golenkov A.K., Trifonova E.V., Lutskaia T.D., Kataeva E.V., Vysotskaya L.L., et al. The efficacy of bortezomib, melphalan and prednisolone (VMP) in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Medline.ru*. 2013; 14(4): 1030–50. (in Russian). <http://www.medline.ru/public/art/tom14/art82.html>
3. Kaya H., Peressini B., Jawed I., Martincic D., Elaimy A.L., Lamoireaux W.T., et al. Impact of age, race and decade of treatment on overall survival in a critical population analysis of 40,000 multiple myeloma patients. *Int. J. Hematol.* 2012; 95(1): 64–70.
4. Tim Goodnough L., Comin-Colet J., Leal-Noval S., Ozawa S., Takere J., Henry D., et al. Management of anemia in patients with congestive heart failure. *Am. J. Hematol.* 2017; 92(1): 88–93.
5. Kwaan H.C. Hyperviscosity in plasma cell dyscrasias. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2013; 55(1): 75–83.
6. Kohrt H., Logan A., Temmins C., Witteles R., Liedtke M., Medeiros B., et al. Reversible high-output cardiac failure, an unusual marker of disease status in multiple myeloma. *Leuk. Lymphoma*. 2008; 49(3): 581–5.
7. Rekhina I.G., Mendeleeva L.P., Biryukova L.S. Dialysis-dependent renal failure in patients with multiple myeloma: reversible factors. *Therapeutic archive. Russian Journal (Terapevticheskiy arkhiv)*. 2015; 87(7): 72–6. (in Russian)
8. Ukholkina G.B., Kuchin G.A., Bychkova O.P., Chihirev O.A. Amyloidosis of the heart in clinical practice. *Heart failure. Russian Journal (Serdechnaya nedostatochnost)*. 2016; 17(1): 57–68. (in Russian)
9. Smith L.A., Cornelius V.R., Plummer C.J., Levitt G., Verrill M., Canney P., Jones A. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer*. 2010; 10: 337. doi: 10.1186/1471-2407-10-337.
10. Kozelj M., Zver S., Zadnik V. Long term follow-up report of cardiac toxicity in patients with multiple myeloma treated with tandem autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Radiol Oncol.* 2013; 47(2): 161–5.
11. Bagratuni T., Kastritis E., Politou M., Roussou M., Kostouros E., Gavriatopoulou M., et al. Clinical and genetic factors associated with venous thromboembolism in myeloma patients treated with lenalidomide-based regimens. *Am. J. Hematol.* 2013; 88(9): 765–70.
12. Spur E.M., Althof N., Respondek D., Klingel K., Heuser A., Overkleeft H.S., Voigt A. Inhibition of chymotryptic-like standard proteasome activity exacerbates doxorubicin-induced cytotoxicity in primary cardiomyocytes. *Toxicology*. 2016; 353–354: 34–47.
13. Durie B.G., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma: Correlation of measure Myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975; 36(9): 842–54.
14. Durie B.G., Harousseau J.L., Miguel J.S., Blady J., Barlogie B., Anderson K., et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006; 20(9): 1467–73.
15. U.S. Department of Health and Human Services. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*. Version 4.0. Published May 28, 2009. Available at: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf (accessed 04.04.2017)
16. *The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels*. Boston: Brown & Co; 1994: 253–6.
17. Prentice R.L., Kalbfleisch J.D. Mixed discrete and continuous Cox regression model. *Lifetime Data Anal.* 2003; 9(2): 195–210.
18. Moreau P., Hulin C., Macro M., Caillot D., Chaletex C., Roussel M., et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood*. 2016; 127(21): 2569–74.
19. Reeder C.B., Reece D.E., Kukreti V., Mikhael J.R., Chen C., Trudel S., et al. Long-term survival with cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 2014; 167(4): 563–5.
20. Chng W.J., Goldschmidt H., Dimopoulos M.A., Moreau P., Joshua D., Palumbo A., et al. Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study Available at: ENDEAVOR. *Leukemia*. 2017; 31(6): 1368–74. doi: 10.1038/leu.2016.390. (accessed 06.06.2017)
21. Tuchman S.A., Moore J.O., De Castro C.D., Li Z., Sellars E., Kang Y., et al. Phase II study of dose-attenuated bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD-Lite) in very old or otherwise toxicity-vulnerable adults with newly diagnosed multiple myeloma. *J. Geriatr. Oncol.* 2017; 8(3): 165–9. Available at: [http://www.geriatriconcology.net/article/S1879-4068\(17\)30030-9](http://www.geriatriconcology.net/article/S1879-4068(17)30030-9). (accessed 16.06.2017)
22. Rosinol L., Oriol A., Mateos M.V., Sureda A., García-Sánchez P., Gutierrez N., et al. Phase II PETHEMA trial of alternating bortezomib and dexamethasone as induction regimen before autologous stem-cell transplantation in younger patients with multiple myeloma: efficacy and clinical implications of tumor response kinetics. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(28): 4452–8.
23. Harousseau J.L., Attal M., Leleu X., Troncy J., Pegourie B., Stoppa A.M., et al. Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an IFM phase II study. *Haematologica*. 2006; 91(11): 1498–505.
24. Mateos M.V., Oriol A., Martínez-López J., Teruel A.I., Bengoechea E., Palomera L., et al. Outcomes with two different schedules of bortezomib, melphalan, and prednisone (VMP) for previously untreated multiple myeloma: matched pair analysis using long-term follow-up data from the phase 3 VISTA and PETHEMA/GEM05 trials. *Ann. Hematol.* 2016; 95(12): 2033–41.
25. de Waal E.G., de Munck L., Hoogendoorn M., Woolthui G., van der Velden A., Tromp Y., et al. Combination therapy with bortezomib, continuous low-dose cyclophosphamide and dexamethasone followed by one year of maintenance treatment for relapsed multiple myeloma patients. *Br. J. Haematol.* 2015; 171(5): 720–5.
26. Mai E.K., Bertsch U., Dürig J., Kunz C., Haenel M., Blau I.W., et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) in newly diagnosed myeloma. *Leukemia*. 2015; 29(8): 1721–9.
27. Fu W., Delasalle K., Wang J., Song S., Hou J., Alexanian R., et al. Bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone for relapsing multiple myeloma. *Am. J. Clin. Oncol.* 2012; 35(6): 562–5.
28. Hajek R., Jarkovsky J., Bouwmeester W., Treur M., DeCosta L., Campioni M., et al. Exploration of Survival Stratification of Patients with Multiple Myeloma after First Relapse Using Real World Data. *Blood*. 2016; 128(22): Abstract. 2417. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/128/22/2417> (accessed 04.06.2017)
29. Lenihan D.J., Potluri R., Bhandari H., Ranjan S., Chen C. Evaluation of cardiovascular comorbidities among patients with multiple myeloma in the United States. *Blood*. 2016; 128(22): Abstr. 4794. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/128/22/4794?sso-checked=true> (accessed 04.06.2017)
30. Bahlis N.J., Lazarus H.M. Multiple myeloma-associated AL amyloidosis: is a distinctive therapeutic approach warranted? *Bone Marrow Transplant.* 2006; 38(1): 7–15.
31. Xiao Y., Yin J., Wei J., Shang Z. Incidence and risk of cardiotoxicity associated with bortezomib in the treatment of cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9(1): e87671. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3906186> (accessed 16.06.2017)

Поступила 12.10.17

Принята к печати 20.10.17