

Эффективность леналидомида, бортезомиба и преднизолона (RVP) при лечении пациентов с впервые выявленной множественной миеломой

К.А. Белоусов¹, Т.А. Митина¹, Ю.Ю. Чуксина¹, А.К. Голенков¹, Е.В. Катаева¹, Е.В. Трифонова¹, Ю.Б. Черных¹, Л.Л. Высоцкая¹, С.Г. Захаров¹, Е.Ф. Клинушкина¹, А.Н. Митин²

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2;

²ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Кирилл Александрович Белоусов K_bel88@mail.ru

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности противоопухолевой программы RVP (леналидомид, бортезомиб, преднизолон) в качестве терапии 1-й линии у пациентов с множественной миеломой (ММ).

Материалы и методы. В проспективном исследовании приняли участие 39 пациентов с ММ (15 женщин, 24 мужчины), медиана возраста составила 61 год (30–76 лет). У всех пациентов зарегистрирована III стадия заболевания по критериям Durie–Salmon. По варианту изоטיפа парапротеина у 19 (48,7 %) пациентов выявлена миелома Gk, у 8 (20,5 %) — Gλ, у 4 (10,2 %) — Ak, по 1 пациенту — Aλ, Dκ, по 1 пациенту — парапротеинемия Бенс-Джонс κ и Бенс-Джонс λ, у 2 пациентов — Dλ, у 2 — несекретирующая ММ. Средний уровень плазматических клеток в костном мозге составил 31,7 % (0,8–80,0 %). У 14 (35,8 %) пациентов имелись плазмоцитомы различной локализации (позвоночник, кости черепа, ключица, плевра). У 9 (23,0 %) пациентов имела место почечная недостаточность, требующая начала заместительной почечной терапии. Средний индекс по шкале Карновского в исследуемой группе составил 50 %. Все пациенты получали терапию 1-й линии RVP (леналидомид в дозе 25 мг в 1–14-й дни, бортезомиб в дозе 1,3 мг подкожно в 1, 4, 8, 11-й дни, преднизолон в дозе 60 мг/м², межкурсовой промежуток 42 дня). Оценку эффективности терапии, характеризующую продолжительностью общей выживаемости, показателями объективного ответа (количество полных ремиссий, очень хорошей частичной и частичной ремиссий), проводили после 6 курсов лечения.

Результаты. Медиана наблюдения составила 15 мес, медиана общей выживаемости не достигнута. Объективный противоопухолевый ответ достигнут у 29 (74,3 %) пациентов, в том числе полных ремиссий 3 (7,6 %), очень хороших частичных ремиссий 7 (17,9 %), частичных ремиссий 19 (48,7 %). У 2 из 9 пациентов, получавших заместительную почечную терапию, зарегистрирован почечный ответ — независимость от диализной терапии. Случаев гематологической и негематологической токсичности III–IV степени в рамках исследования не отмечено.

Заключение. Противоопухолевая программа RVP показала высокую эффективность и безопасность в качестве терапии 1-й линии в неселективной группе пациентов, в том числе с осложненным течением ММ.

Ключевые слова: множественная миелома, 1-я линия терапии, леналидомид, бортезомиб, полихимиотерапия

Для цитирования: Белоусов К.А., Митина Т.А., Чуксина Ю.Ю. и др. Эффективность леналидомида, бортезомиба и преднизолона (RVP) при лечении пациентов с впервые выявленной множественной миеломой. Онкогематология 2019;14(1):14–9.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-1-14-19

Efficiency of lenalidomide, bortezomib and prednisone (RVP) in patients with newly diagnosed multiple myeloma

K.A. Belousov¹, T.A. Mitina¹, Yu. Yu. Chuksina¹, A.K. Golenkov¹, E.V. Kataeva¹, E.V. Trifonova¹, Yu.B. Chernykh¹, L.L. Vysotskaya¹, S.G. Zakharov¹, E.F. Klinushkina¹, A.N. Mitin²

¹M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia;

²State Scientific Center “Institute of Immunology”, Federal Medical and Biological Agency; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Objective: to study the efficacy and safety of the antitumor RVP program (lenalidomide, bortezomib, prednisone) as a first-line therapy in patients with multiple myeloma (MM).

Materials and methods. A prospective study involved 39 patients with MM (15 women, 24 men), median age 61 years (30–76 years). All patients had Durie–Salmon stage III disease. According to the paraprotein isotype variant, 19 patients (48.7 %) had Gk myeloma, 8 (20.5 %) had Gλ, 4 (10.2 %)–Ak, 1–Aλ, 1–Dκ, 1–paraproteinemia Bens-Jones κ and 1–Bens-Jones λ, 2–Dλ, and 2 patients–non-secreting MM. The average level of plasma cells in the bone marrow was 31.7 % (0.8–80.0 %). In 14 (35.8 %) patients there were plasmacytomas of various localization (spine, cranial bones, clavicle, pleura). Nine (23.0 %) patients had renal failure, requiring the start of renal replacement therapy. The average Karnovsky index in the study group was 50 %. All patients received RVP therapy (lenalidomide 25 mg in 1–14 days, bortezomib 1.3 mg subcutaneously in 1, 4, 8, 11 days, prednisolone 60 mg/m²; the interval between courses was 42 days) as the first-

line therapy. Evaluation of therapy efficacy, characterized by overall survival, objective response rates (the number of complete, very good partial and partial remissions) was performed after 6 treatment courses.

Results. The median follow-up was 15 months; the median of overall survival was not achieved. Objective antitumor response achieved in 29 (74.3 %) patients, including complete remissions in 3 (7.6 %), very good partial remissions – in 7 (17.9 %), partial remissions – in 19 (48.7 %) patients. In 2 out of 9 patients who received renal replacement therapy, independence from dialysis therapy was achieved. Cases of III–IV stage hematological and non-hematological toxicity in the study were not noted.

Conclusion. The antitumor RVP program showed high efficacy and safety as a first-line therapy in a non-selective group of patients, including those with a complicated MM course.

Key words: multiple myeloma, first-line therapy, lenalidomide, bortezomib, polichemotherapy

For citation: Belousov K.A., Mitina T.A., Chuksina Yu. Yu. et al. Efficiency of lenalidomide, bortezomib and prednisone (RVP) in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2019;14(1):14–9.

Введение

Эффективная индукционная терапия впервые диагностированной множественной миеломы (ММ) является основой для получения противоопухолевого ответа, длительность и глубина которого в значительной степени будут определять общую выживаемость пациента [1]. В качестве основных противомиеломных препаратов 1-й линии терапии сегодня на территории России используются бортезомиб и леналидомид в различных комбинациях с алкилирующими и стероидными агентами. По данным Российского регистра пациентов с ММ, в индукционных режимах преобладают комбинации VCD (бортезомиб, циклофосфан, дексаметазон) – 70 %; VD (бортезомиб, дексаметазон) – 15 %; PAD (бортезомиб, адриобластин, дексаметазон) – 5 %; VMP (бортезомиб, мелфалан, преднизолон) – 10 %; RD (леналидомид, дексаметазон) – 1 % [2]. Такое распределение противоопухолевых комбинаций, возможно, обусловлено современным подходом к терапии ММ с использованием аутологичной трансплантации стволовых клеток как необходимой лечебной опции у пациентов – кандидатов на ее проведение. Этот метод лечения находит все более широкое применение на территории России, однако в настоящее время его доступность невелика и составляет около 10 % от требующихся объемов. При этом наиболее эффективными комбинациями индукционной терапии ММ, которые применяются в России, являются протоколы RD и VMP [3, 4]. Режим VMP не рекомендован пациентам с ММ, которые рассматриваются в качестве кандидатов на аутологичную трансплантацию стволовых клеток [5]. Анализ результатов различных многоцентровых клинических исследований по изучению эффективности противоопухолевой терапии ММ выявил достоверно значимые преимущества применения трехкомпонентных режимов перед двухкомпонентными и монорежимами [6]. С учетом вышеизложенного мы провели проспективное одноцентровое клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности оригинального протокола RVP (леналидомид, бортезомиб, преднизолон) в качестве индукционной терапии у пациентов с впервые диагностированной ММ. Выбор комбинации был обусловлен имеющимися данными о синергизме противоопу-

холевого действия при сочетании ингибиторов протеасом и леналидомида [7], приоритет преднизолона в этой схеме обусловлен сведениями об ингибировании иммуномодулирующего эффекта леналидомида в сочетании с дексаметазоном *in vitro* [8]. Кроме этого, ранее проведенное нами исследование по применению программы RVP у пациентов с резистентной/рецидивной ММ засвидетельствовало ее высокую эффективность, сравнимую с результатами зарубежных исследований протокола RVD у этой категории больных. Однако показатели количества гематологических и негематологических осложнений на схеме RVP были ниже, чем при применении RVD [9]. По нашему мнению, комбинация RVP в качестве 1-й линии терапии может рассматриваться как универсальный и эффективный протокол для лечения пациентов с ММ, в том числе и как предтрансплантационная программа.

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность противоопухолевой программы RVP (леналидомид, бортезомиб, преднизолон) в качестве терапии 1-й линии ММ в неселективной группе пациентов, включающей осложненные формы ММ.

Материалы и методы

Характеристика пациентов представлена в табл. 1. В исследование были включены 39 больных (24 мужчины, 15 женщин) с впервые диагностированной ММ. Диагноз ММ устанавливали согласно критериям международной группы по изучению ММ (International Myeloma Working Group, IWMG). Стадирование осуществляли согласно критериям Durie–Salmon, ISS. Медиана возраста составила 61 год (30–76 лет). По варианту изотипа парапротеина у 19 (48,7 %) пациентов выявлена миелома Gk, у 8 (20,5 %) – G λ , у 4 (10,2 %) – Ak, по 1 пациенту – A λ , D κ , по 1 пациенту – парапротеинемия Бенс-Джонс k и Бенс-Джонс λ , у 2 пациентов – D λ , у 2 – несекретирующая ММ.

У всех пациентов зарегистрирована III стадия заболевания по критериям Durie–Salmon (12 пациентам проводилось стадирование по ISS: у 4 отмечена II стадия, у 8 – III стадия). Средний индекс по шкале Карновского составил 50 %. Среднее количество плазмочитов в костном мозге на момент дебюта заболевания –

Таблица 1. Характеристика пациентов (n = 39)

Table 1. Patient characteristics (n = 39)

Показатель Parameter	Значение Value
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	24 (61,5) 15 (38,5)
Медиана возраста, лет Median age, years	61 (30–76)
Изотип парапротеина, n (%): Paraprotein isotype, n (%): Gκ Gλ Aκ Aλ Dκ Dλ Несекретирующая Non-secreting Бенс-Джонс κ Bens-Jones κ Бенс-Джонс λ Bens-Jones λ	19 (48,7) 8 (20,5) 4 (10,2) 1 (2,56) 1 (2,56) 2 (5,1) 2 (5,1) 1 (2,56) 1 (2,56)
Среднее количество плазматических клеток в миелограмме, % The average number of plasma cells in myelogram, %	31,7 (0,8–80,0)
Средний индекс по шкале Карновского, % Karnofsky average index, %	50
Почечная недостаточность в дебюте заболевания, n (%) Renal failure in the disease onset, n (%)	9 (23,0)
Множественная миелома, осложненная плазмацитомами, n (%) Multiple myeloma complicated by plasmacytomas, n (%)	14 (35,8)

31,7 % (0,8–80,0 %). У 14 (35,8 %) пациентов на момент дебюта заболевания имелись плазмцитомы различной локализации (позвоночник, кости черепа, ключица, плевра, кости таза). У 9 (23,0 %) пациентов на момент дебюта течение заболевания осложнилось развитием почечной недостаточности, требующей проведения заместительной почечной терапии. Тубулоинтерстициальным нефритом страдали 2 пациента, также было по 1 случаю заболевания сахарным диабетом 2-го типа, вирусом иммунодефицита человека, эпилепсией, бронхоэктатической болезнью. Программа полихимиотерапии включала леналидомид, бортезомиб, преднизолон. Леналидомид назначали по 25 мг в 1–14-й дни, бортезомиб – по 1,3 мг/м² в 1, 4, 8, 11-й дни, преднизолон – по 60 мг/м² в 1–4-й дни. Индукционная программа состояла из 6 курсов с межкурсовым промежутком 42 дня. После завершения 6 курсов пациентам, достигшим объективного ответа, проводилась поддерживающая терапия по той же схеме 1 раз

в 3 мес в течение 2 лет. Всем пациентам назначали препараты ацетилсалициловой кислоты на весь период лечения в качестве профилактики тромботических осложнений. Оценка эффективности полученных результатов проводили согласно критериям противоопухолевого ответа IWMG [10], учитывающим количество курсов до достижения объективного ответа, количество и выраженность проявлений, как негематологических, так и гематологических (нейтропения, тромбоцитопения и анемия в случаях, не связанных как с основным, так и с сопутствующими заболеваниями). Также выполняли оценку показателей общей выживаемости. Пациентов, не достигших объективного ответа, впоследствии переводили на другие схемы терапии. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием программы Statistica 8.0.

Результаты

Медиана общей выживаемости в исследовании в настоящее время не достигнута при медиане наблюдения 16 мес. По результатам лечения объективный ответ достигнут у 29 (74,3 %) пациентов (табл. 2). Частичный ответ зафиксирован у 19 (48,7 %) пациентов, очень хороший частичный ответ – у 7 (17,9 %), полный ответ – у 3 (7,6 %). У 2 пациентов удалось купировать почечную недостаточность. Среднее количество курсов полихимиотерапии, потребовавшихся до получения объективного ответа, – 1,6. На фоне лечения у 4 пациентов отмечено полное исчезновение плазмцитом, у 2 – уменьшение плазмцитомы в объеме на 50 %, у 4 – плазмцитомы сохранялись на фоне индукционного лечения. Хирургическое удаление плазмцитом при внутриспинальном росте проведено 3 пациентам. У 4 пациентов по результатам лечения получен минимальный ответ. Досрочно выбыл из исследования 1 пациент. У 2 пациентов была достигнута стабилизация заболевания. Сумма минимального ответа + стабилизации заболевания составила 15,3 %. У 2 пациентов отмечено прогрессирование заболевания. В 1 случае развился острый инфаркт миокарда, закончившийся летальным исходом. Случаев рецидива ММ на момент написания статьи не отмечено. В ходе исследования зафиксирован 1 случай илеофemorального тромбоза, 4 – полинейропатии II–III степени, 2 – пневмонии, что потребовало назначения антибактериальной и противогрибковой терапии и увеличения межкурсового промежутка. Отмечены 7 случаев анемии I–II степени, 3 – нейтропении I–II степени, 3 – тромбоцитопении I–II степени. Явлений гематологической токсичности III–IV степени не зафиксировано.

Обсуждение

Настоящая работа выполнена в условиях реальной клинической практики. Критерием включения в исследование явился только подтвержденный диагноз ММ. Выбор индукционной терапии – триплета

Таблица 2. Результаты лечения

Table 2. Treatment results

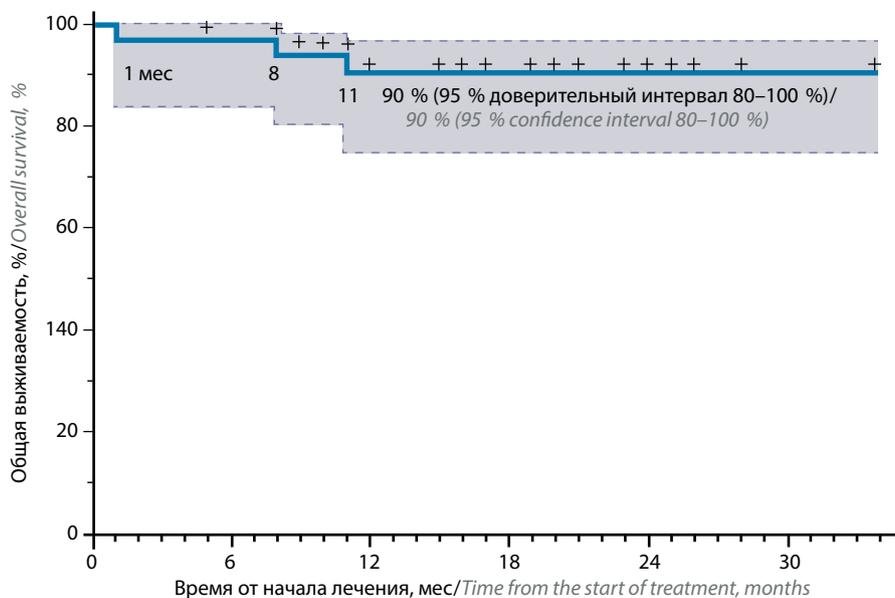
Результат Result	RVP (леналидомид, бортезомиб, преднизолон) 1-я линия, n (%) RVP (lenalidomide, bortezomib, prednisone) first-line, n (%)	SWOG SO777, %
Полный ответ Complete response	3 (7,6)	15,7
Очень хороший частичный ответ Very good partial response	7 (17,9)	27,8
Частичный ответ Partial response	19 (48,7)	38,0
Объективный ответ Objective response	29 (74,3)	81,5
Среднее количество курсов до объектив- ного ответа The average number of courses to objective response achievement	1,6	—
Минимальный ответ Minimal response	4 (10,2)	—
Стабилизация заболевания Disease stabilization	2 (5,1)	15,7
Прогрессирование заболевания Disease progression	2 (5,1)	2,8
Число выбывших пациентов Patients lost	1 (2,56)	—
Смерть Death	1 (2,56)	—

леналидомид, бортезомиб, преднизолон – был обусловлен отягощенными клиническими характеристиками пациентов: 35,8 % больных имели видимые плазмцитомы различной локализации, у 23,0 % имела почечная недостаточность, требующая заместительной почечной терапии, у 7,6 % – нижний парапарез, коморбидность группы была отягощена также наличием сахарного диабета ($n = 2$), бронхоэктатической болезнью ($n = 1$), тубулоинтерстициальным нефритом ($n = 2$) и вирусом иммунодефицита человека ($n = 1$). Средний индекс двигательной активности по шкале Карновского составил 50 %.

В опубликованных работах, отражающих проблемы индукционной терапии RVD (леналидомид, бортезомиб, дексаметазон) у пациентов с впервые диагностированной ММ, подобных клинических характеристик не представлено. Известен противоопухолевый синергизм взаимодействия ингибиторов протеасом и леналидомида. Именно данный феномен и лег

в основу нашего выбора использования этих высокоэффективных препаратов в терапии 1-й линии не-селективной группы пациентов с ММ [7]. Выбор 3-го агента – преднизолона – объяснялся его непосредственным противоопухолевым действием в отличие от дексаметазона, отсутствием ингибирующего действия на активационный Т-клеточный иммунный эффект леналидомида [8]. По сравнению с протоколом индукционной терапии RVD, в котором междурсовой промежуток составляет 14 дней [3], длительность междурсового промежутка RVP – 42 дня. Результаты исследования Т-клеточного гомеостаза после проведения индукционного курса VCP (бортезомиб, циклофосфан, преднизолон) показали, что восстановление уровня Т-лимфоцитов, непосредственных участников противоопухолевого ответа, частично происходит лишь к 30-му дню после окончания курса [11]. Следовательно, полноценный иммуномодулирующий и активационный эффект леналидомида должен реализовываться в условиях достаточного репертуара адаптивной иммунной системы, на реабилитацию которой необходимо указанное выше время. При сравнении показателей гематологических осложнений, фиксируемых у пациентов с ММ, получавших индукционную терапию по программам RVD и RVP, прослеживается более безопасный профиль последнего режима – осложнения III–IV степени отмечались в 82,0 и 20,5 % случаев соответственно. Пролонгированная по сравнению с индукционным режимом RVD длительность индукции RVP показала и меньшее количество инфекционных и гематологических осложнений. Так, в исследовании В.Г. Дуги́е и соавт. негематологическая токсичность была представлена в основном периферической полинейропатией (80,2 %), соматическими болями (53,1 %), гастроэнтерологической симптоматикой (83,8 %) [3]. В нашем исследовании на индукционном лечении RVP были отмечены периферические полинейропатии у 4 (10,2 %) пациентов, пневмония – у 2 (5,1 %), илеофemorальный тромбоз – у 1 (2,5 %), острый инфаркт миокарда – у 1 (2,5 %). Таким образом, пролонгированная с учетом особенностей иммунного гомеостаза индукционная терапия RVP зарекомендовала себя безопасным и хорошо переносимым лечением в тяжелой неселективной группе пациентов с впервые диагностированной ММ. Кроме этого, наступление хотя бы частичного противоопухолевого ответа достигалось в среднем за 1,6 курса RVP.

Достигнутый в исследуемой когорте RVP противоопухолевый эффект 74,3 % (в том числе полный ответ 7,6 %, очень хороший частичный ответ 17,9 %) несколько уступает показателям противоопухолевого ответа в исследовании SWOG SO777 [3]. Однако применение прямого сравнения между этими исследованиями некорректно ввиду кардинально разных подходов набора пациентов и их клинических характеристик [3], а также наличия аутотрансплантации в клиническом исследовании В.Г. Дуги́е и соавт. В исследовании



Общая выживаемость пациентов с множественной миеломой ($n = 39$)
Overall survival of patients with multiple myeloma ($n = 39$)

SWOG S0777 проводимая по условиям протокола селекция пациентов исключала участие контингента с вирусными гепатитами и другими тяжелыми бактериальными и вирусными заболеваниями, почечной недостаточностью с клиренсом креатинина ≤ 30 мл/мин, декомпенсированным сахарным диабетом, тогда как в нашем исследовании таких ограничений не было, что значительно клинически утяжелило исследуемую группу. Тем не менее из 9 пациентов, имевших первоначально диализную зависимость, у 2 больных удалось получить помимо противоопухолевого ответа и полный почечный ответ на фоне терапии RVP.

Медиана общей выживаемости в исследуемой группе не достигнута (расчетная выживаемость 2 года — 90 % (см. рисунок)). Аналогичный показатель в исследовании SWOG S0777 составил 75 мес [3].

Заключение

Таким образом, полученные результаты при проведении индукционной терапии по протоколу RVP у пациентов с осложненными вариантами ММ, с наличием различных сопутствующих патологий, выявили хороший терапевтический резерв этой программы и ее приемлемую безопасность.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Katodritou E., Terpos E., Delimpasi S. et al. Real-world data on prognosis and outcome of primary plasma cell leukemia in the era of novel agents: a multicenter national study by the Greek Myeloma Study Group. *Blood Cancer J* 2018;8(3):31. DOI: 10.1038/s41408-018-0059-6. PMID: 29523783.
- Менделеева Л.П. Как мы лечим множественную миелому в реальной клинической практике. Ежегодный гематологический форум Центрального Федерального округа. Тула, 26 мая 2018 г. [Mendeleva L.P. How do we treat multiple myeloma in real clinical practice? Annual Hematological Forum of the Central Federal District. Tula, May 26, 2018. (In Russ.)].
- Durie B.G., Hoering A., Abidi M.H. et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389(10068):519–27. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31594-X. PMID: 28017406.
- Митина Т.А., Голенков А.К., Трифонова Е.В. и др. Эффективность бортезомиба, мелфалана, преднизолона (ВМП) у пациентов с впервые выявленной множественной миеломой. *Medline.ru* 2013;14(4):1030–50. [Mitina T.A., Golenkov A.K., Trifonova E.V. et al. Efficacy of bortezomib, melphalan and prednisolone (VMP) in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Medline.ru* 2013;14(4):1030–50. (In Russ.)].
- Spicka I., Mateos M.V., Redman K. et al. An overview of the VISTA trial: newly diagnosed, untreated patients with multiple myeloma ineligible for stem cell transplantation. *Immunotherapy* 2011;3(9):1033–40. DOI: 10.2217/imt.11.104. PMID: 21913826.
- Moreau P., Touzeau C. Global approaches in myeloma: critical trials that may change practice. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2018;23(38):656–61. DOI: 10.1200/EDBK_200841. PMID: 30231332.
- Chauhan D., Singh A.V., Ciccarelli B. et al. Combination of novel proteasome inhibitor NPI-0052 and lenalidomide trigger *in vitro* and *in vivo* synergistic cytotoxicity in multiple myeloma. *Blood* 2010;115(4):834–45. DOI: 10.1182/blood-2009-03-213009. PMID: 19965674.

8. Gandhi A.K., Kang J., Capone L. et al. Dexamethasone synergizes with lenalidomide to inhibit multiple myeloma tumor growth, but reduces lenalidomide-induced immunomodulation of T and NK cell function. *Curr Cancer Drug Targets* 2010;10(2):155–67. DOI: 10.2174/156800910791054239. PMID: 20088798.
9. Митина Т.А., Голенков А.К., Трифонова Е.В. и др. Эффективность леналидомида, бортезомиба и преднизолона при лечении пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой. *Онкогематология* 2015;10(4):8–14. DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-4-8-14. [Mitina T.A., Golenkov A.K., Trifonova E.V. et al. Efficacy of lenalidomide, bortezomib, and prednisolone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2015;10(4):8–14. (In Russ.)].
10. Kumar S., Paiva B., Anderson K.C. et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17(8):e328–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6. PMID: 27511158.
11. Митин А.Н., Литвина М.М., Донецкова А.Д. и др. Динамика восстановления Т-лимфоцитов после индукционного курса химиотерапии у пациентов с впервые выявленной множественной миеломой. *Иммунология* 2014;35(4):209–14. [Mitin A.N., Litvina M.M., Donetskova A.D. et al. Dynamics of T-lymphocytes recovery after induction chemotherapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Immunologiya = Immunology* 2014;35(4):209–14. (In Russ.)].

Вклад авторов

К.А. Белоусов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных (в том числе статистических), написание текста рукописи;

Т.А. Митина: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

Ю.Ю. Чукурина, Е.В. Катаева, Е.В. Трифонова, Ю.Б. Черных, Л.Л. Высоцкая, С.Г. Захаров, Е.Ф. Клинушкина: анализ полученных данных;

А.К. Голенков: обзор публикаций по теме статьи;

А.Н. Митин: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных.

Authors' contributions

K.A. Belousov: study design development, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data (including statistical), article writing;

T.A. Mitina: study design development, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications on the article's topic, article writing;

Yu.Yu. Chuksina, E.V. Kataeva, E.V. Trifonova, Yu.B. Chernykh, L.L. Vysotskaya, S.G. Zakharov, E.F. Klinushkina: analysis of the obtained data;

A.K. Golenkov: reviewing of publications on the article's topic;

A.N. Mitin: study design development, analysis of the obtained data.

ORCID авторов/ORCID of authors

К.А. Белоусов/K.A. Belousov: <http://orcid.org/0000-0001-9028-7671>

Т.А. Митина/T.A. Mitina: <http://orcid.org/0000-0001-7493-0030>

Ю.Ю. Чукурина/Yu.Yu. Chuksina: <https://orcid.org/0000-0002-4744-347X>

А.К. Голенков/A.K. Golenkov: <http://orcid.org/0000-0002-6523-9157>

Е.В. Катаева/E.V. Kataeva: <http://orcid.org/0000-0003-2650-7646>

Е.В. Трифонова/E.V. Trifonova: <https://orcid.org/0000-0002-1576-1449>

Ю.Б. Черных/Yu.B. Chernykh: <http://orcid.org/0000-0002-7271-1560>

Л.Л. Высоцкая/L.L. Vysotskaya: <http://orcid.org/0000-0002-4604-2842>

С.Г. Захаров/S.G. Zakharov: <http://orcid.org/0000-0003-2847-4374>

Е.Ф. Клинушкина/E.F. Klinushkina: <http://orcid.org/0000-0001-8249-5753>

А.Н. Митин/A.N. Mitin: <https://orcid.org/0000-0003-1333-0757>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 10.12.2018. **Принята к публикации:** 22.02.2019.

Article received: 10.12.2018. **Accepted for publication:** 22.02.2019.