

Міжнародні протоколи лікування множинної мієломи: чи можлива імплементація у медичну практику в Україні?

Множинна мієлома (ММ) – захворювання, що характеризується злякисним розростанням плазматичних клітин кісткового мозку, які продукують моноклональний імуноглобулін. Частка ММ складає близько 10% у структурі гематологічної патології. Якщо раніше медіана загальної виживаності (ЗВ) хворих при ММ не перевищувала 36 міс, то в останні роки із впровадженням високодозової хіміотерапії і трансплантації стовбурових клітин цей показник значно зріс і сьогодні сягає понад 50 міс. Такого прогресу досягнуто завдяки тому, що в останні роки значно змінилося уявлення медичної спільноти про тактику ведення пацієнтів з ММ. У рамках майстер-класу «Стандарти лікування множинної мієломи: оновлення і впровадження в клінічну практику» провідні вітчизняні експерти галузі онкогематології проаналізували сучасні міжнародні норми діагностики та лікування ММ і можливість їх імплементації в медичну практику в Україні.



Майстер-клас відкрила модераторка заходу **Ірина Анатоліївна Крячок, доктор медичних наук, професор, керівниця науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Національного інституту**

раку (м. Київ), яка зупинилася на міжнародних протоколах із лікування ММ.

— У 2014 р. в журналі *Lancet* опубліковано консенсус Міжнародної робочої групи з мієломи (*International Myeloma Working Group*) щодо стандартів діагностики та лікування ММ, відповідно до якого симптоматична ММ визначається наявністю:

- інфільтрації кісткового мозку плазматичними клітинами >10%;
- моноклонального парапротеїну в сироватці крові та/або сечі;
- вогнищевих змін у кістках;
- критеріїв CRAB (2003);
- одного або більше із нижчезазначених критеріїв:
 - кількість клональних клітин у кістковому мозку $\geq 60\%$;
 - залучених/незалучених вільних легких ланцюгів (ВЛЛ) імуноглобулінів сироватки крові ≥ 100 мг/л;
 - >1 вогнищеве ураження ≥ 5 мм за даними магнітно-резонансної томографії.

Критерії CRAB:

- hyper(C)alcemia – гіперкальціємія: підвищення концентрації кальцію у сироватці крові більш ніж на 0,25 ммоль/л (>1 мг/дл) від верхньої межі норми, або >2,75 ммоль/л (>11 мг/дл);
- (R)enal insufficiency – ниркова недостатність: кліренс креатиніну <40 мл/хв або концентрація креатиніну у сироватці крові >177 мкмоль/л (>2 мг/дл);
- (A)nemia – анемія: рівень гемоглобіну більше ніж на 2 г/дл нижчий за нижню межу норми або концентрація гемоглобіну <10 г/дл;
- (B)one lesions – ураження кісток: одне або більше остеолітичне вогнище ураження за даними радіографічного дослідження, комп'ютерної або позитронно-емісійної томографії з комп'ютерною томографією.

Сьогодні прийнято розподіляти хворих на ММ на групи ризику залежно від наявних у них цитогенетичних параметрів. Виділяють групу високого ризику, частка якої складає 20% у загальній структурі пацієнтів з ММ, проміжного ризику, що також складає 20%, та стандартного ризику, яка є найчисельнішою – 60%. Гірший прогноз реєструється у хворих із рівнем лактатдегідрогенази вище за норму в поєднанні з умістом β_2 -мікроглобуліну >5,5 або ж якщо виявлено підвищення рівня β_2 -мікроглобуліну з анемією [2, 3].

Відповідно до сучасних настанов, для стадіювання ММ рекомендовано використовувати переглянуту у 2015 р. Міжнародну

систему стадіювання мієломи (*Revised Multiple Myeloma International Staging System – R-ISS*), яка є оновленою версією *ISS 2005* р. *R-ISS* включає виявлення хромосомних аномалій, визначених за допомогою флуоресцентної гібридизації *in situ*, та оцінку рівня лактатдегідрогенази [4]. Імплементація цих рекомендацій до української системи діагностики ММ ускладнена, оскільки на сьогодні в нашій країні ще не набули широкого застосування цитогенетичні дослідження. Тому для діагностики ММ в Україні доцільно буде дотримуватися критеріїв, відображених у *ISS (2005)*, що включають оцінку лабораторних показників, які легко визначити (рівень β_2 -мікроглобуліну й альбуміну сироватки) [5].

Ведення хворих на ММ також включає оцінку відповіді на лікування [1]. За сучасними рекомендаціями виділяють глибоку повну, дуже хорошу часткову, часткову, мінімальну відповідь і стабілізацію захворювання. У 2016 р. *O. Landgren* і *S.V. Rajkumar* презентували нові діагностичні критерії ММ, згідно з якими визначення статусу MRD (мінімальна резидуальна хвороба) стало корисним для оцінки відповіді на лікування [6]. MRD-негативний статус визначається як відсутність клональних плазматичних клітин у кістковому мозку, якщо чутливість методу відповідає 10-5, іншими словами, MRD-негативний статус позначає молекулярну ремісію.

Історія розвитку підходів до лікування ММ налічує багато років. Першими агентами, які були використані в терапевтичній практиці при ММ, стали алкілувальні антитіла у 1960-х рр. На початку 1990-х років, із впровадженням трансплантації стовбурових клітин, результати лікування істотно покращилися. 2000-ні роки ознаменувалися додаванням нових класів препаратів, зокрема імуномодулювальних агентів, інгібіторів протеасом, також були змінені стратегії трансплантації (тандемна трансплантація). З кожною новою схемою терапії покращувалася і ЗВ хворих на ММ. Якщо на початку 1980-х рр. 5-річна ЗВ не перевищувала 26-27%, то з 2000-го р. вона сягнула 40%. Сьогодні стандарти лікування ММ включають використання багатокомпонентної комбінації, малих молекул і моноклональних антитіл. За даними Національного інституту раку США за 2010-2016 рр., із впровадженням нових агентів при терапії ММ 5-річна ЗВ хворих становила 53,9% [7].

Схема лікування ММ на сучасному етапі включає індукцію і консолідацію в першій лінії терапії, підтримувальну терапію та, за наявності рецидивів, подальші лінії терапії (друга, третя, четверта і т.д.). Ведення хворого із вперше встановленим діагнозом ММ на первинному етапі включає оцінку, чи є пацієнт кандидатом на трансплантацію. Визначення цього фактора важливе для подальшого прогнозу, оскільки доведено, що високодозова хіміотерапія з трансплантацією гемопоетичних стовбурових

клітин (ТГСК) забезпечує максимально можливі результати лікування. Фактором, який визначає можливість проведення ТГСК, є вік хворого. Так, у більшості країн ключовим критерієм можливості виконання ТГСК при ММ є вік ≤ 65 років. Проте цей показник важливий не у всіх країнах. Зокрема, у США відсутні вікові обмеження, клініцисти визначають можливість проведення ТГСК, орієнтуючись на біологічний вік пацієнта. Проте варто пам'ятати, що наявність у хворого на ММ супутньої патології обмежує можливість проведення у нього ТГСК.

Другий після оцінки можливості виконання ТГСК етап лікування – визначення стратегії індукційної терапії. Ключова мета індукційної терапії у разі, якщо пацієнт є кандидатом на ТГСК, – досягнення максимально глибокої та швидкої відповіді на терапію. Глибина відповіді визначаються як MRD-негативний статус, окрім того, клініцисти мають орієнтуватися на покращення загального стану хворого. На цьому етапі також важливо враховувати, щоб призначена терапія не впливала на можливість мобілізації стовбурових клітин для подальшої ТГСК.

Сучасні стандарти лікування ММ базуються на останніх настановах Європейського товариства медичної онкології (*ESMO, 2021*) та Національної онкологічної мережі США (*NCCN, 2022*) [8, 9]. Якщо проаналізувати рекомендовані схеми лікування ММ, важливо звернути увагу на той факт, що всі вони включають нові препарати, оскільки їх застосування забезпечує надзвичайно високі ЗВ і виживаність без прогресування (ВБП). Загальні принципи лікування ММ базуються на тому, що пацієнти мають отримувати принаймні триплетну схему (2 класи препаратів і 1 кортикостероїд), якщо вони можуть це переносити. Пацієнтам з поганим статусом рекомендовано терапію розпочинати зі схеми, яка містить два препарати, з додаванням третього після покращення загального стану. Бажано, щоб лікування включало нову триплетну схему, тобто препарати/класи препаратів, які пацієнти попередньо не отримували або не приймали принаймні останні 6 міс.

У кандидатів на ТГСК лікування ММ має певні особливості, зокрема, у цій групі пацієнтів слід обмежити вплив мієлотоксичних препаратів, включаючи алкілувальні агенти та препарати нітрососечовини, з метою уникнення порушення резерву стовбурових клітин. Також рекомендовано розглянути можливість збору стовбурових клітин периферичної крові після кількох циклів терапії перед тривалим прийомом леналідоміду та/або даратумумабу.

Таким чином, перша лінія терапії ММ передбачає застосування найбільш ефективної схеми зі всіх доступних. На сучасному етапі у клініцистів наявний значний арсенал нових лікарських препаратів, різноспрямований механізм дії яких дозволяє знизити ризик розвитку рефрактерності пухлини.



Завідувачка відділення онкогематології Національного інституту раку (м. Київ) **Тетяна Вікторівна Каднікова** висвітлює стратегії лікування рефрактерної/рецидивуючої (р/р) ММ.

– Критерії прогресування ММ, вимірювані

за вмістом М-протеїну, включають підвищення рівня М-протеїну $\geq 25\%$ від мінімально досягнутого; кількість плазматичних клітин у кістковому мозку $\geq 10\%$; появу нових вогнищ у кістках або збільшення розмірів тих, що визначалися раніше; появу вогнищ у м'яких тканинах або збільшення їх розмірів; рівень кальцію сироватки крові $\geq 11,5$ мг/дл (або 2,65 ммоль/л). Для ММ, яка визначається лише за ВЛЛ, критерієм прогресування хвороби є зміна співвідношення ВЛЛ у бік збільшення різниці залучених і незалучених ВЛЛ на 100 мг/л.

Хоча на сучасному етапі досягнуто значний прогрес у лікуванні ММ, захворювання залишається невиліковним і характеризується розвитком численних рецидивів, зокрема і р/рММ. Виділяють клінічний рецидив ММ, який потребує лікування, та біохімічний рецидив, при якому відсутні клінічні симптоми захворювання і рекомендоване активне спостереження [8, 9].

Наявність у хворого при біохімічному рецидиві удвічі підвищеного рівня М-протеїну хоча б з однією із таких ознак, як збільшення М-протеїну ≥ 10 г/л; збільшення вмісту білка Бенс-Джонса в сечі на >500 мг/добу; збільшення ВЛЛ на ≥ 200 мг/л (при патологічному співвідношенні) або збільшення залучених ВЛЛ >25%, вказує на необхідність призначення протирецидивної терапії.

Лікування першого рецидиву ММ залежить від попередньої терапії, а також від тривалості та глибини відповіді. При виборі лікування ММ важливо враховувати доступність лікарських засобів, характеристики пухлини (ризик, цитогенетичні аберації, екстрамедулярне захворювання), швидке зниження пухлинного навантаження та пацієнта (вік, коморбідність, побажання щодо лікування). Результати сучасних досліджень продемонстрували, що триплетні схеми терапії мають перевагу над дуплетними за ВБП, рівнем загальної відповіді, а в деяких дослідженнях – за ЗВ. Однак дуплетні схеми можуть розглядатися як терапія для ослаблених пацієнтів.

Згідно з рекомендаціями *ESMO (2021)* щодо ведення пацієнтів із рецидивом ММ, у другій лінії терапії після схеми VRd (бортезоміб + леналідомід + дексаметазон) у пацієнтів, чутливих до леналідоміду, слід розглянути трикомпонентну схему з моноклональним антитілом (наприклад, D-Rd – даратумумаб + леналідомід + дексаметазон). При наявності у хворого рефрактерності до леналідоміду спектр терапевтичних опцій істотно звужується. У такому випадку рекомендоване застосування схем на основі бортезомібу/карфілзомібу + дексаметазон + моноклональне антитіло. Чутливим до бортезомібу пацієнтам можна призначати комбінації на основі бортезомібу/леналідоміду/карфілзомібу + дексаметазон + моноклональне антитіло (наприклад, схеми D-Rd, D-Vd – даратумумаб + бортезоміб + дексаметазон). Найменше терапевтичних опцій запропоновано для лікування пацієнтів із подвійною рефрактерністю до леналідоміду та бортезомібу – *ESMO* рекомендує дві терапевтичні схеми з карфілзомібом, який не зареєстрований в Україні.

У настановах NCCN (версія 1, 2023) з метою лікування пацієнтів з р/р ММ рекомендовано використовувати низку схем для раннього (1-3 попередні лінії) та пізнього рецидиву. Якщо у хворого наявна рефрактерність до бортезомібу, схемою вибору для нього є даратумумаб + леналідомід + дексаметазон. У випадку рефрактерності до леналідоміду рекомендовано використовувати схему даратумумаб + бортезоміб + дексаметазон. Після однієї лінії попередньої терапії, включаючи леналідомід, рекомендоване також застосування схеми даратумумаб + помалідомід + дексаметазон.

Результати дослідження III фази MM-003, у якому брали участь пацієнти, котрі попередньо отримували ≥ 2 ліній терапії, що включали леналідомід і бортезоміб, продемонстрували: застосування схеми PD (помалідомід + дексаметазон у малих дозах) порівняно із застосуванням дексаметазону у високих дозах асоціюється з більшими ЗВ (12,7 проти 8,1 міс) та ВБП (4,0 проти 1,9 міс) [10]. У цьому дослідженні виявлено, що режим PD асоціюється зі стійкою відповіддю на терапію попри швидкі рецидиви ММ на тлі попередніх ліній лікування. Схема PD була ефективною одразу після використання леналідоміду.

У 2019 р. були опубліковані результати рандомізованого багатогрупового відкритого дослідження III фази OPTIMISM, у якому оцінювали ефективність двох схем терапії у пацієнтів з р/рММ (n=559) [10]. Перша схема – трикомпонентна Pvd (помалідомід + бортезоміб + дексаметазон), друга – двокомпонентна без помалідоміду – Vd (бортезоміб + дексаметазон). Загалом було представлено 21 цикл терапії. 70% пацієнтів з р/рММ були рефрактерні до леналідоміду. Первинною кінцевою точкою дослідження була ВБП. Медіана тривалості спостереження склала 8,8 міс у групі трикомпонентного лікування та 4,9 міс – двокомпонентного. Результати дослідження продемонстрували, що у групі Pvd медіана ВБП була значно довшою, ніж у групі двокомпонентної терапії: 11,2 міс (95% довірчий інтервал – ДІ – 9,66-13,73) та 7,1 міс (95% ДІ 5,88-8,48). Лікування за схемою Pvd сприяло зниженню ризику прогресування захворювання та смерті на 39% порівняно з двокомпонентною схемою. Медіана ВБП у групі Pvd склала 20,73 міс, тоді як у групі двокомпонентної терапії – 11,63 міс. Частота об'єктивної відповіді у пацієнтів, які отримували Pvd, також була значно вищою (82,2%) порівняно з такою в осіб, що лікувалися за двокомпонентною схемою (50%).

Таким чином, результати сучасних досліджень свідчать, що застосування помалідоміду є пріоритетним у пацієнтів з р/рММ, які раніше пройшли ≥ 2 курсів лікування леналідомідом або бортезомібом та у яких відзначається прогресування захворювання на тлі останньої терапії. Така рекомендація ґрунтується на доказах того, що терапія помалідомідом істотно подовжує медіану ЗВ – 12,7 міс порівняно із застосуванням високих доз дексаметазону.



Завідувачка гематологічного відділення № 1 КНП «Київська міська клінічна лікарня № 9» Уляна Ігорівна Мельник у своїй доповіді зупинилася на позитивному досвіді застосування помалідоміду при р/рММ.

– Протягом останніх десятиліть ЗВ пацієнтів з ММ значно зросло, що пов'язано із доступністю ефективної терапії. Останні світові дані свідчать, що ЗВ хворих на ММ підвищилася з 34% у 1989-1992 рр. до 56% у 2001-2005 рр. Сьогодні в арсеналі клініцистів наявні новітні лікувальні опції, включаючи інгібітори протеасом, моноклональні та біспецифічні антитіла й імунomodulators, відомим представником яких є помалідомід.

Клінічний випадок 1

Пацієнт Д., 1985 р.н.
Діагноз: ММ, дифузно-вогнищева, первинно рефрактерна форма, тип IgG-kappa ISS II стадія (за Durie – Salmon) з патологічним компресійним переломом тіла Th₁₂-хребця.

Отримав 8 курсів ПХТ за схемою VCD із 30.11.2018 по 12.07.2019 рр. 19.08.2019 р. проведено аутологічну ТГСК, завдяки якій було досягнуто часткової відповіді на лікування. Далі пацієнт отримав 4 цикли ПХТ за протоколом VCD; прогресування захворювання (квітень 2020 р.).

3 травня по серпень 2020 р. отримував ПХТ за протоколом бендамустин + леналідомід + дексаметазон, 02.10.2020 р. виявлено прогресування захворювання (підшкірні плазмодити), підтверджене гістологічно. Проведено 3 цикли VTD (бортезоміб + талідомід + дексаметазон) – RACE (цисплатин + доксорубіцин + циклофосфамід + етопозид), отримано часткову відповідь. Далі виконано аутологічну ТГСК.

3 березня 2021 зафіксовано прогресування захворювання, призначено лікування помалідомідом + дексаметазон. Далі хворому було проведено 5 курсів ПХТ за протоколом Daga+Ram+Dex (даратумумаб + помалідомід + дексаметазон; грудень 2021 – травень 2022 р.), досягнуто часткової відповіді на лікування. 3 травня по липень 2022 хворий отримав 2 курси ПХТ за протоколом D+RACE; прогресування захворювання. Наразі розпочато терапію карфілзомібом.

На підставі цих даних можна констатувати, що використання помалідоміду забезпечило хороший результат у пацієнта, який мав резистентність до інших імунomodulators. Виходячи з досвіду застосування Rom-Based режиму, можна зробити висновок, що схеми імунотерапії з трьома компонентами та більше мають вищу ефективність, ніж схеми Rom-LoDex. Незважаючи на складність клінічного випадку та тривалий анамнез захворювання, помалідомід продемонстрував високу ефективність і безпеку. Використання імунomodulators III покоління дозволяє подолати резистентність до інших режимів поліхіміотерапії, покращити якість і збільшити тривалість життя пацієнтів з ММ.



Клінічні докази ефективності застосування помалідоміду у своїй доповіді наведена завідувачка Обласного лікувально-діагностичного гематологічного центру КНП «Черкаський обласний онкологічний диспансер» Олена Володимирівна Лук'янець.

Клінічний випадок 2

Пацієнтка С., 1946 р.н.
Перебуває на диспансерному обліку в КНП «Черкаський обласний онкологічний диспансер» з 29.04.2010 р. з діагнозом ММ I стадії (ISS), клінічна група 2.

Першу лінію терапії пацієнтка отримала в 2010 р. згідно з тогочасними національними стандартами: 2 курси M2 + 3 курси M3. Друга лінія терапії включала використання дексаметазону і талідоміду. У третій лінії пацієнтка отримувала талідомід + мелфалан + дексаметазон. Було досягнуто стабілізації захворювання. У 2013 р. констатовано прогресування хвороби, пацієнтка була включена в дослідження 2011-003. Його протокол передбачав застосування бортезомібу та дексаметазону (четверта лінія терапії). Було отримано часткову відповідь. У дослідженні пацієнтка брала участь із 2013 по 2018 р., весь час отримувала терапію бортезомібом і дексаметазоном. Найтяжче ускладнення лікування – периферична полінейропатія – стала причиною зниження доз препаратів.

У січні 2018 р. у пацієнтки відзначено рецидив захворювання, що зумовило зміну терапії. У п'ятій лінії пацієнтці було призначено дексаметазон + талідомід + циклофосфамід, що дозволило досягти стабілізації захворювання (рівень М-протеїну 5,5 г/л). 3 серпня 2019 по вересень 2020 р. хвора отримувала терапію (шоста лінія) дексаметазон + леналідомід. На фоні застосування леналідоміду у хворой посилюлася полінейропатія, що змусило змінити тактику лікування. 3 вересня 2020 по січень 2021 р. (сьома лінія терапії) хвора отримувала дексаметазон + талідомід. Така тактика забезпечила стабілізацію захворювання (вміст М-протеїну 6,25 г/л). Внаслідок загострення полінейропатії у квітні 2021 р. талідомід повністю відмінено.

У вересні 2021 р. хворій призначено восьму лінію терапії ММ, яка включала застосування помалідоміду у дозі 4 мг (1-21-й день) та дексаметазону у дозі 20 мг щотижня (28-денний курс). Додатково призначено золедронову кислоту 1 раз на 3 міс. Наразі пацієнтка продовжує терапію помалідомідом, відзначається стабілізація захворювання (рівень М-протеїну 4,37 г/л).

Про практичні аспекти застосування помалідоміду також розповів лікар-гематолог відділення онкогематології з сектором ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку (м. Київ) Тимур Олегович Рудюк.

Наприкінці майстер-класу спікери відповіли на запитання учасників заходу.

Чи наявні рекомендації щодо заміни талідоміду на леналідомід у підтримуючій терапії?

– Справді, раніше талідомід використовували як підтримуючу терапію, проте впровадження у клінічну практику леналідоміду змінило цю опцію. Відповідно до сучасних настанов ESMO, як підтримуючу терапію ММ рекомендовано використовувати лише леналідомід. Згідно з рекомендаціями NCCN, окрім леналідоміду як підтримуючу терапію ММ можна також призначати бортезоміб, у тому числі з дексаметазоном.

Яке місце посідають іміді у протоколах лікування ММ?

– Згідно з сучасними настановами, іміді рекомендовані до застосування у першій і другій лініях. Винятком є лише попередня рефрактерність до препаратів цього класу.

Які наразі стандарти лікування бісфосфонатами при ММ?

– Сьогодні бісфосфонатна терапія входить у стандарти лікування ММ як супровідна. Рекомендоване застосування бісфосфонатів протягом 2 років.

Таким чином застосування помалідоміду у пацієнтів, які отримали не менше двох ліній терапії, забезпечує хороший результат навіть при резистентності до інших імунomodulators, у першу чергу до леналідоміду. Незважаючи на складність клінічних випадків, помалідомід характеризується високою ефективністю та безпекою, що дозволяє подолати резистентність до ПХТ, покращити якість і збільшити тривалість життя пацієнтів з ММ.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Анна Хиць**

Помалідомід-Віста

Помалідомід 4 мг

НОВІ МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ В ГЕМАТОЛОГІЇ

Виробництво: Сітон Хіспанія, С.Л.

PVd (помалідомід + бортезоміб + низькі дози дексаметазону)

- Пріоритетна схема лікування рефрактерної, рецидивної множинної мієломи у пацієнтів, які раніше отримали не менше ніж один курс лікування [1]
- Переваги: застосування триплету PVd (помалідомід + бортезоміб + низькі дози дексаметазону) істотно подовжує виживаність без прогресування – 11,2 міс – порівняно з Vd (бортезоміб + дексаметазон) – 7,1 міс [2]

Pd (помалідомід + низькі дози дексаметазону)

- Пріоритетна схема лікування рефрактерної, рецидивної множинної мієломи у пацієнтів, які раніше пройшли не менше двох курсів лікування леналідомідом та бортезомібом та у яких відзначається прогресування захворювання на тлі останньої терапії [3-4]
- Переваги: при застосуванні схеми Pd (помалідомід + низькі дози дексаметазону) істотно подовжується медіана загального виживання – 12,7 міс – у порівнянні з високими дозами дексаметазону – 8,1 міс [5]

Література:
 1. Plesch AA, Plesch AA, Bekas M, et al. Pomalidomide, bortezomib and low-dose dexamethasone vs bortezomib and low-dose dexamethasone in lenalidomide-exposed patients with relapsed or refractory multiple myeloma: phase 3 OPTIMISM trial. *J Clin Oncol*. 2018; 36(15): 1667-1675. doi:10.1200/JCO.2018.36.15.1667.
 2. International Myeloma Working Group. Pomalidomide. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019; 14:1-10.
 3. NCCN guideline, version 4.2020 Multiple Myeloma.
 4. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and ESMO Joint Clinical Practice Guidelines. 2019.
 5. San Miguel J, Mateos J, Morillo P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14(11): 1055-66. doi:10.1016/S1473-2045(13)70380-2. PMID: 24007748.

Регістраційне посвідчення № UA/18299/01/03. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 2032 від 04.09.2020. Термін дії по 13.05.2025.

vista.org.ua
vista-medclub.com