



Бортезомиб в комбинации с талидомидом и дексаметазоном у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой: оценка эффективности и безопасности в реальной клинической практике

Дж.М. Аль-Нсоур^{1,2}, В.Б. Калиберденко¹✉, А.Р. Аблаева¹, Э.С. Додо¹, А.Н. Сухтаева¹, М.О. Османова¹, Ю.А. Коршенкова¹, С.С. Абибулаева¹

¹ Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия;

² ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер им. В.М. Ефетова», Симферополь, Россия

✉kaliberdenkovb@mail.ru

Аннотация

Множественная миелома (ММ) – распространенное гематологическое злокачественное новообразование. Высокая эффективность индукционного режима VTD (бортезомиб, талидомид, дексаметазон) ограничивается дозозависимыми нежелательными реакциями талидомида.

Цель. Оценить влияние стратегии эскалации дозы талидомида в схеме VTD на эффективность и безопасность терапии у пациентов с впервые выявленной ММ.

Материалы и методы. В одноцентровом проспективном исследовании (n=93; 2018–2025 гг.) пациенты получали VTD с эскалацией дозы талидомида с 50 до 100 мг/сут. Ответ оценивали по критериям IMWG.

Результаты. Общий ответ на терапию составил 78,5% (среди пациентов, подлежащих оценке ответа, – 95,7%). Основными дозолимитирующими реакциями были запор (32,3%) и сыпь (23,7%) при низкой частоте нейропатии (9,7%). Целевую дозу получили 58,1% пациентов. Выявлена прямая корреляция между интенсивностью дозы талидомида и глубиной ответа ($p<0,001$). Медиана выживаемости без прогрессирования не достигнута.

Заключение. Стратегия эскалации дозы талидомида в режиме VTD демонстрирует высокую эффективность и приемлемую переносимость. Поддержание высокой дозы за счет управления токсичностью ассоциировано с лучшим ответом.

Ключевые слова: гемобластоз, множественная миелома, талидомид, бортезомиб, нежелательные реакции.

Для цитирования: Аль-Нсоур Дж.М., Калиберденко В.Б., Аблаева А.Р., Додо Э.С., Сухтаева А.Н., Османова М.О., Коршенкова Ю.А., Абибулаева С.С. Бортезомиб в комбинации с талидомидом и дексаметазоном у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой: оценка эффективности и безопасности в реальной клинической практике. *Клинический разбор в общей медицине*. 2026; 7 (7): 62–65. DOI: 10.47407/kr2026.7.7.00887

Bortezomib in combination with thalidomide and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: evaluation of efficacy and safety in real clinical practice

Jamal Mustafa Al-Nsour¹, Vitalii B. Kaliberdenko¹✉, Amina R. Ablaeva¹, Emine S. Dodo¹, Anife I. Suhtaeva¹, Merem O. Osmanova¹, Julia A. Korshenkova¹, Safie S. Abibulaeva¹

¹ Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia;

² Crimean Republican Oncology Clinical Dispensary named after V.M. Efetov, Simferopol, Russia

✉kaliberdenkovb@mail.ru

Abstract

Multiple myeloma (MM) is a common hematological malignancy. The high efficacy of the VTD induction regimen (bortezomib, thalidomide, dexamethasone) is limited by dose-dependent adverse reactions of thalidomide.

Objective. To evaluate the effect of a thalidomide dose-escalation strategy in the VTD regimen on efficacy and safety in patients with newly diagnosed MM.

Materials and methods. In a single-center prospective study (n=93; 2018–2025), patients received VTD with thalidomide dose escalation from 50 mg/day to 100 mg/day. Response was assessed according to IMWG criteria.

Results. The overall response rate was 78.5% (95.7% in evaluable patients). The main dose-limiting reactions were constipation (32.3%) and rash (23.7%), with a low incidence of neuropathy (9.7%). The target dose was received by 58.1% of patients. A direct correlation was found between thalidomide dose intensity and depth of response ($p<0.001$). Median progression-free survival was not reached.

Conclusion. The dose-escalation strategy of thalidomide in the VTD regimen demonstrates high efficacy and acceptable tolerability. Maintaining a high dose through toxicity management is associated with a better response.

Keywords: hemoblastosis, multiple myeloma, thalidomide, bortezomib, adverse reactions.

For citation: Al-Nsour J.M., Kaliberdenko V.B., Ablaeva A.R., Dodo E.S., Suhtaeva A.I., Osmanova M.O., Korshenkova Ju.A., Abibulaeva S.S. Bortezomib in combination with thalidomide and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: evaluation of efficacy and safety in real clinical practice *Clinical review for general practice*. 2026; 7 (7): 62–65 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2026.7.7.00887

Введение

Множественная миелома (ММ) представляет собой злокачественное заболевание плазматических клеток, на ее долю приходится приблизительно 1,8% всех онкологических диагнозов и до 17% гематологических злокачественных новообразований [1, 2]. Глобальная заболеваемость ММ демонстрирует тенденцию к росту, особенно выраженную в Азиатском регионе [3]. Стандартом индукционной терапии для пациентов с впервые выявленной множественной миеломой (ВММ), особенно подходящих для трансплантации, во многих странах остается режим VTD (бортезомиб, талидомид, дексаметазон) [4, 5]. Несмотря на высокую эффективность, терапия талидомидом сопряжена с дозозависимыми нежелательными реакциями (НР), такими как периферическая нейропатия, сонливость и запор, которые часто ведут к снижению дозы или преждевременной отмене препарата, потенциально ухудшая долгосрочные результаты лечения [6]. В исследованиях сообщается, что до 16% пациентов прекращают прием талидомида из-за НР [7]. В связи с этим актуальным является поиск стратегий оптимизации дозирования, направленных на баланс между эффективностью и переносимостью. Одной из таких стратегий является метод постепенного повышения (эскалации) дозы с целью улучшения адаптации пациента к терапии.

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния стратегии повышения дозы талидомида в рамках режима VTD на эффективность терапии, выживаемость без прогрессирования и профиль безопасности у пациентов с ВММ.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Одноцентровое проспективное обсервационное исследование проведено на базе ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» (г. Симферополь) в отделении гематологии и химиотерапии в период с марта 2018 г. по март 2025 г. В исследование были включены 93 пациента с верифицированным диагнозом ВММ, соответствующие критериям включения: возраст старше 20 лет, показания к индукционной терапии по протоколу VTD. Критериями исключения явились несекреторная ММ, тяжелая печеночная или почечная недостаточность, активная ВИЧ-инфекция, периферическая нейропатия 3-й степени и выше до начала лечения и общее состояние по шкале ECOG >2.

Все пациенты получали индукционную терапию VTD по схеме: бортезомиб 1,3 мг/м² подкожно (дни 1, 8, 15, 22), дексаметазон 20 мг (для пациентов 65 лет и старше) или 40 мг (до 65 лет) в дни приема бортезомиба и талидомида перорально ежедневно. Стратегия повышения дозы талидомида заключалась в следующем: в первом 28-дневном цикле терапии назначалась доза 50 мг/сут. При хорошей переносимости начиная со 2-го цикла доза повышалась до 100 мг/сут. При развитии НР 2-й степени дозу снижали до 50 мг/сут. При возникновении НР 3-й степени препарат временно отменяли до регрес-

са явлений до 2-й степени с последующим возобновлением терапии в дозе 50 мг/сут. Пациентам – кандидатам на трансплантацию – после 4 циклов VTD проводилась аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с последующей консолидацией еще 4 циклами VTD. Нетрансплантабельным пациентам назначали 8 циклов индукции.

Ответ на лечение оценивался по критериям Международной рабочей группы по миеломе (IMWG, 2016) после завершения 4-го цикла индукции [8]. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) рассчитывалась от начала терапии до прогрессирования заболевания или смерти от любой причины. Регистрация и градация НР проводились согласно критериям СТСАЕ v.4.0. Интенсивность дозы талидомида рассчитывалась как отношение фактически полученной пациентом дозы к планируемой и выражалась в процентах. Непереносимость талидомида определялась как необходимость снижения дозы препарата или его отмены в течение первых 4 циклов терапии из-за НР.

Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS 22.0. Для сравнения категориальных переменных применялся критерий χ^2 или точный критерий Фишера, для количественных – U-критерий Манна–Уитни. Оценку ВБП выполняли методом Каплана–Мейера с использованием лог-рангового критерия для сравнения групп. Многофакторный анализ проводился с использованием моделей пропорциональных рисков Кокса. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом, от всех пациентов получено информированное согласие.

Результаты

Средний возраст включенных пациентов ($n=93$) составил 65 лет. Наиболее распространенным иммунохимическим вариантом была IgG-миелома, выявленная у 49,5% больных. Признаки почечной дисфункции (уровень креатинина сыворотки >2 мг/дл) на момент диагностики отмечались у 28,0% пациентов.

Общий ответ (частичный ответ и выше) на терапию в группе всех пациентов составил 78,5% (73 из 93 пациентов). Среди пациентов, подлежащих оценке ответа ($n=70$), общий ответ был достигнут у 95,7%. Доля очень хорошего частичного ответа (ОХЧО) и выше в группе всех пациентов составила 51,6%, в группе поддающихся оценке – 62,9%. Медиана ВБП для всей когорты на момент анализа не была достигнута. Пациенты, получившие аутологичную трансплантацию после индукции VTD, продемонстрировали значимо более длительную ВБП по сравнению с группой без трансплантации (медиана не достигнута против 19,5 мес; $p=0,003$).

Наиболее частыми НР, связанными с приемом талидомида, были запор (32,3%; НР 3-й степени – 11,8%) и кожная сыпь (23,7%; НР 3-й степени – 10,8%). Периферическая нейропатия любой степени была зарегистрирована лишь у 9,7% больных. В общей сложности запланированную дозу талидомида (с повышением до 100 мг/сут)

смогли получить 58,1% пациентов. Снижение дозы потребовалось 22,6% больных, а полная отмена талидомида из-за НР – 21,5%. Средняя интенсивность дозы талидомида в когорте составила 80,0%.

Была выявлена прямая корреляция между интенсивностью дозы талидомида и глубиной ответа на терапию. Средняя интенсивность дозы у пациентов, достигших ответа (частичный ответ и выше), составила 88,6%, в то время как у пациентов без ответа – лишь 42,9% ($p < 0,001$). Аналогичные значимые различия наблюдались и при сравнении групп с достижением ОХЧО и выше.

Многофакторный анализ не выявил статистически значимой связи между необходимостью снижения дозы или отмены талидомида и такими базовыми факторами, как возраст, пол, статус по ECOG, иммунохимический вариант ММ, уровень β_2 -микроглобулина, наличие цитогенетических аберраций высокого риска или исходная почечная дисфункция.

Для иллюстрации типичного профиля токсичности и применения стратегии дозовой эскалации в исследуемой когорте приведем следующее наблюдение.

Клинический случай

Пациентка М., 62 лет, с верифицированным диагнозом: «Множественная миелома, IgA-тип, стадия II по Durie-Salmon (R-ISS I)». Исходный статус по шкале ECOG – 0, периферическая нейропатия и значимая сопутствующая патология кожи отсутствовали.

В рамках протокола индукционной терапии VTD было инициировано применение талидомида в дозе 50 мг/сут. Первый 28-дневный цикл терапии перенесен без клинически значимых НР. В соответствии с исследовательской стратегией со 2-го цикла доза талидомида была повышена до целевых 100 мг/сут. На 14-й день 2-го цикла у пациентки зафиксировано развитие макулопапулезной сыпи на коже туловища и проксимальных отделов конечностей, что соответствовало 2-й степени тяжести (Grade 2) по критериям Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, версия 4.03). CTCAE является стандартизированной системой градации токсичности в онкологии, где для кожных реакций Grade 2 определяется как «сыпь макулопапулезная, покрывающая <50% площади поверхности тела, с сопутствующими симптомами (зуд, жжение), ограничивающими повседневную активность».

В ответ на развитие НР лечение талидомидом было временно приостановлено (на 7 дней), назначена системная антигистаминная терапия. На фоне лечения сыпь полностью регрессировала. Прием талидомида был возобновлен в сниженной дозе 50 мг/сут до завершения 2-го цикла. Начиная с 3-го цикла, ввиду отсутствия рецидива кожной реакции, доза талидомида была успешно повторно титрована до 100 мг/сут. В последующих циклах терапия переносилась удовлетворительно, указанная доза поддерживалась.

Оценка ответа после 4-го цикла индукции по критериям IMWG (2016) показала достижение ОХЧО. Расчетная относительная интенсивность дозы талидомида за

первые 4 цикла у данной пациентки составила 94%, что значительно превышает средний показатель в группе пациентов без ответа (42,9%) и соответствует выявленной в исследовании прямой корреляции между высокой относительной интенсивностью дозы и глубиной ответа.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования демонстрируют, что стратегия повышения дозы талидомида в рамках индукционной терапии VTD у пациентов с ВВММ является клинически оправданной, обеспечивая высокие показатели общего ответа (95,7% в оцениваемой группе) и удовлетворительный профиль переносимости. Полученная частота ответа сопоставима с данными крупных клинических исследований, таких как IFM2013-04, где в группе VTD частота полного ответа и выше составляла 66,3% [7].

Ключевым отличием нашего исследования стал профиль дозолимитирующей токсичности. В отличие от западных исследований, где ведущей причиной модификации терапии талидомидом является периферическая нейропатия [7], в нашей когорте доминирующими НР, потребовавшими снижения дозы или отмены, стали запор и кожные реакции. Это наблюдение может быть объяснено этническими и фармакогенетическими особенностями популяции, а также, возможно, более низким средним индексом массы тела, что ассоциировано с меньшим риском нейротоксичности. Данный факт подчеркивает важность учета региональных особенностей при оценке профиля безопасности терапии.

Важнейшим выводом работы является установленная прямая зависимость между средней интенсивностью дозы талидомида и глубиной ответа на терапию. Пациенты, не ответившие на лечение, получили менее половины планируемой дозы препарата. Этот результат согласуется с общим онкологическим принципом, согласно которому поддержание высокой относительной интенсивности дозы химиотерапии критически важно для достижения оптимальных долгосрочных результатов. Таким образом, непереносимость талидомида, ведущая к снижению интенсивности лечения, выступает значимым негативным прогностическим фактором.

Вместе с тем проведенный анализ не позволил идентифицировать предиктивные факторы развития непереносимости талидомида в исследуемой популяции. Это подтверждает тезис о непредсказуемости индивидуальной токсичности и необходимости тщательного динамического наблюдения за всеми пациентами.

Ограничениями исследования являются его одноцентровый обсервационный дизайн и относительно небольшой размер выборки. Отсутствие рутинного цитологического исследования костного мозга для подтверждения полного ответа могло привести к недооценке этой категории. Для получения более убедительных данных о преимуществах стратегии эскалации дозы необходимы рандомизированные контролируемые исследования.

Заключение

Стратегия постепенного повышения дозы талидомида в составе индукционной терапии VTD у пациентов с ВВММ демонстрирует высокую эффективность и приемлемую переносимость в условиях реальной клинической практики Республики Крым. Ключевым дозолимитирующим фактором в исследованной популяции выступили желудочно-кишечные и дерматологические реакции, а не периферическая нейропатия. Поддержание высокой относительной интенсивности дозы талидомида напрямую ассоциировано с лучшим ответом на

лечение, что подчеркивает критическую важность активной профилактики и купирования НР для сохранения плановой интенсивности терапии и улучшения долгосрочных исходов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that they have no conflict of interest.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>

The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Аль-Нсоур Джамал Мустафа — канд. мед. наук, доц. каф. онкологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», врач-онколог ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер им. В.М. Ефетова». ORCID: 0000-0003-2121-6735; SPIN-код: 4345-5386

Калиберденко Виталий Борисович — канд. мед. наук, доц. каф. внутренней медицины №2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: kaliberdenkovb@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1693-3190; SPIN-код: 8395-2187

Аблаева Амина Ремзиевна — студентка 6-го курса Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: amina.susanna@mail.ru

Додо Эмине Сейрановна — студентка 6-го курса Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: dodo.emine@inbox.ru

Сухтаева Анифе Исфетовна — студентка 6-го курса Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: anifesuhtaeva21@gmail.com

Османова Мерем Османовна — студентка 6-го курса Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: merem2003@bk.ru

Коршенкова Юлия Александровна — студентка 6-го курса Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: yuLiaKA8B21@yandex.ru

Абибулаева Сафие Сердаровна — студентка 6-го курса Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: pavlova.any03@mail.ru

Поступила в редакцию: 08.12.2025

Поступила после рецензирования: 15.12.2025

Принята к публикации: 15.01.2026

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Jamal Mustafa Al-Nsour — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University; oncologist, Crimean Republican Oncology Clinical Dispensary named after V.M. Efetov. ORCID: 0000-0003-2121-6735; SPIN code: 4345-5386

Vitaliy B. Kaliberdenko — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: kaliberdenkovb@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1693-3190; SPIN code: 8395-2187

Amina R. Ablava — 6th year Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: amina.susanna@mail.ru

Emine S. Dodo — 6th year Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: dodo.emine@inbox.ru

Anife I. Suhtaeva — 6th year Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: anifesuhtaeva21@gmail.com

Merem O. Osmanova — 6th year Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: merem2003@bk.ru

Julia A. Korshenkova — 6th year Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: yuLiaKA8B21@yandex.ru

Safie S. Abibulaeva — 6th year Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: pavlova.any03@mail.ru

Received: 08.12.2025

Revised: 15.12.2025

Accepted: 15.01.2026