

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра внутренних болезней № 1 с курсом гематологии

С. А. ХОДУЛЕВА, И. А. ИСКРОВ, И. И. МИСТЮКЕВИЧ

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Учебно-методическое пособие
для студентов 5–6 курсов лечебного,
медико-диагностического факультетов,
факультета по подготовке специалистов для зарубежных стран,
интернов, клинических ординаторов, врачей-терапевтов и гематологов

Гомель
ГомГМУ
2010

УДК 616-006.448-031.81-08-07

ББК 55.621.4

X 69

Рецензент:

заведующий кафедрой внутренних болезней № 2
с курсом эндокринологии, доцент, кандидат медицинских наук

Э. Н. Платошкин;

ассистент кафедры внутренних болезней № 1 с курсом гематологии

Е. Г. Малаева

Ходулева, С. А.

X 69 Диагностика и лечение множественной миеломы: учеб.-метод. пособие для студентов 5–6 курсов лечебного, медико-диагностического факультетов, факультета по подготовке специалистов для зарубежных стран, интернов, клинических ординаторов, врачей-терапевтов и гематологов / С. А. Ходулева, И. А. Искров, И. И. Мистюкевич. — Гомель: учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», 2010. — 40 с.

ISBN 978-985-506-333-0

В учебно-методическом пособии изложены современные представления об этиопатогенезе, особенностях клинических проявлений и методах диагностики множественной миеломы. Представлены классификационные системы стадирования множественной миеломы с учетом прогностических факторов. В данном пособии подробно изложены принципы специфической и сопроводительной терапии заболевания, а также подходы к оценке эффективности проводимой терапии и наблюдению пациентов. Пособие предназначено для студентов 5-6 курсов медицинских вузов, интернов, клинических ординаторов, врачей-терапевтов и гематологов.

Утверждено и рекомендовано к изданию Центральным учебным научно-методическим советом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» 15 декабря 2010 г., протокол № 12.

УДК 616-006.448-031.81-08-07

ББК 55.621.4

ISBN 978-985-506-333-0

© Учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2010

Перечень условных обозначений

- ММ — множественная миелома
ПК — плазматические клетки
КМ — костный мозг
SWOG — Southwest Oncology Group — Юго-западная онкологическая группа
ВХТ — высокодозная химиотерапия
ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ИЛ — интерлейкин
VEGF — Vascular Endothelial Growth Factor — сосудистый эндотелиальный ростовой фактор
TNF — туморнекротический фактор
MGUS — Monoclonal Gammopathy of Uundetermined Significance — моноклональная гаммапатия неопределенного значения (МГНЗ)
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
КТ — компьютерная томография
МРТ — магнитнорезонансная томография
FISH — флюоресцентная *in situ* гибридизация
СРБ — С-реактивный белок
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
ОВ — общая выживаемость
PI — International Prognostic Index — международный прогностический индекс
АТГСК — аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
АллоТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
БРВ — безрецидивная выживаемость
ЧР — частичная ремиссия
ПХТ — полихимиотерапия
Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
ГКС — глюкокортикостероиды
ПЭТ — позитронно-эмиссионной томография
ПО — полный ответ

ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) (синонимы: активная миелома, симптоматическая миелома, болезнь Рустицкого-Калера) — парапротеинемический гемобластоз, относящийся к группе злокачественных моноклональных гаммапатий. Заболевание характеризуется пролиферацией плазматических клеток (ПК) в костном мозге (КМ), секрецией моноклонального белка (М-белка), деструктивным поражением костей скелета, развитием почечной недостаточности, анемии и гиперкальцемии.

Среди злокачественных опухолей системы крови ММ составляет 10–15 и 1 % из всех онкологических заболеваний. Распространенность ММ варьирует в разных странах: самая низкая в Китае (менее 1 на 100 тыс. взрослого населения в год), и достигает 4/10 тыс. в западных индустриально развитых странах. При этом у представителей негроидной расы заболеваемость в 2 раза выше, чем среди представителей белой расы. В Республике Беларусь уровень заболеваемости ММ составляет 2,3/100 тыс. Мужчины болеют чаще женщин в соотношении 3:2. Частота заболевания увеличивается с возрастом: средний возраст больных — 62 года.

К сожалению, множественная миелома на сегодняшний день остается неизлечимым заболеванием. В Европе ежегодно отмечается около 19 тыс. новых случаев ММ, и более 14 тыс. смертей от ММ. В последние годы современная комплексная терапия ММ, включающая химиотерапевтические препараты, локальную лучевую терапию, ортопедические пособия и операции, меры по устранению метаболических нарушений, позволила увеличить общую выживаемость больных до 33–34 месяцев (по данным SWOG, 2007). Тем не менее, рецидивы неизбежно наступают у подавляющего большинства больных. Высокодозная химиотерапия (ВХТ) с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) сегодня рассматривается в качестве терапии первой линии у больных ММ в возрасте до 65 лет. Основной целью разработки новых протоколов ВХТ является улучшение отдаленных результатов лечения — увеличение длительности общей и безрецидивной выживаемости. Последнее десятилетие характеризуется созданием новых препаратов для лечения ММ: блокаторы протеасом (бортезомиб), ингибиторы ангиогенеза (талидомид и леналидомид), использование которых позволит расширить терапевтические возможности и приведет к улучшению помощи онкогематологическим больным.

Знание врачами клинико-лабораторных диагностических критериев ММ необходимо для своевременной диагностики и выбора адекватной терапии, как самого заболевания, так и его осложнений.

1. ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

По классификации ВОЗ (2000 г.), ММ относится к В-клеточным лимфоидным опухолям низкой степени злокачественности. Заболевание возникает в результате злокачественной пролиферации плазматических клеток, происходящей, в основном, в КМ, но иногда и в экстрамедуллярных очагах.

Этиология заболевания окончательно не установлена. Среди возможных этиологических факторов рассматривают генетическую предрасположенность (косвенные подтверждения этому — расовые различия частоты встречаемости ММ, случаи ММ у монозиготных близнецов и членов одной семьи), хроническую антигенную стимуляцию (инфекции, хроническое воспаление, заболевания соединительной ткани, аутоиммунные процессы, аллергические заболевания), воздействие на гемо- и иммуногенез вирусов (вирус приобретенного иммунодефицита человека, вирус гепатита С, герпесвирус 8 типа и некоторые др.) и ионизирующего излучения. Появившаяся тенденция к более частому возникновению миеломы у лиц моложе 55 лет указывает на влияние фактора состояния окружающей среды.

В основе патогенеза ММ лежит опухолевая трансформация клетки-предшественницы В-лимфоцитов с сохранением ее способности дифференцироваться до конечного этапа — плазматической клетки, секретирующей М-белок, который попадает в кровь и/или мочу. М-белок — это иммуноглобулин (Ig) или его компонент/фрагмент с аномальной последовательностью аминокислот в своем строении и потерей нормальной функции в результате мутации генов, ответственных за выработку иммуноглобулина. М-белок также называют М-компонентом, М-протеином, миеломным белком, парапротеином, патологическим Ig (PIg) или пиком протеина (пик при электрофорезе белковых фракций). Синтез М-белка приводит к ряду последствий: развитию амилоидоза, синдрому гипервязкости, почечной недостаточности, снижению иммунитета в результате подавления выработки нормальных Ig. М-белок может быть представлен только легкими цепями Ig с малым молекулярным весом (22 Дальтона), что позволяет ему легко попадать в мочу в виде белка Бенс-Джонса. Свободные белки Бенс-Джонса (также как и молекулы PIg) могут присоединяться друг к другу и/или к другим тканям и приводить в конечном итоге к амилоидозу почек, сердца, поражению нервной системы.

ММ является медленно пролиферирующей опухолью. У больных с активно текущей ММ только 1–3 % опухолевых плазматических клеток находятся в фазе деления клетки (S-фаза). Вначале время удвоения опухолевой массы составляет 1–3 дня, но по мере увеличения опухолевой массы скорость роста опухоли снижается, доклиническая (бессимптомная) стадия заболевания может длиться 1–3 года. Отчетливая парапротеинемия обна-

руживается при массе опухолевого клона 1×10^{11} клеток, что составляет около 200 г, а клинические проявления — при массе опухоли около 1 кг (1×10^{12} миеломных клеток).

В патогенезе ММ большое значение имеют изменения в костномозговом микроокружении, включающие активацию ангиогенеза, нарушение функции клеточно-опосредованного иммунитета, нарушение паракринной и аутокринной регуляции, избыточную продукцию ИЛ-6, ИЛ-1b и VEGF. Установлено, что ИЛ-6 является основным стимулятором роста и дифференцировки миеломных плазматических клеток и клеток-предшественников опухолевого клона, поэтому высокий уровень ИЛ-6 и большое число рецепторов к нему на поверхности ПК отражают степень активности множественной миеломы. Повышенная продукция ИЛ-1b влияет на диссеминацию опухолевых клеток при ММ, а также их контакт с клетками стромы и сосудами. В свою очередь, межклеточные взаимодействия ПК, клеток стромы КМ и микрососудов лежат в основе опухолевого роста и резистентности к химиотерапии.

В возникновении ММ принимают участие сотни различных генов, определяющих процессы пролиферации, дифференцировки, клеточного апоптоза, секрецию цитокинов и факторов роста. В настоящее время с помощью молекулярногенетических методов выявлена экспрессия 9732 генов и составлен каталог экспрессированных генов при ММ (Myeloma Gene Index). Наиболее изучена роль в патогенезе опухолевой трансформации клетки-предшественницы В-лимфоцитов при ММ транслокации или нарушении экспрессии онкогенов в локусе IgH (тяжелых цепей иммуноглобулинов) на 14 хромосоме в регионе q32 с гиперэкспрессией циклинов D. Активированные гены циклинов D могут побуждать ПК отвечать на пролиферативные стимулы, а также вызывать дальнейшие изменения генома, поэтому циклин D стал важной целью для прогностической классификации и терапии при ММ. Другим онкогеном, регуляция которого нарушается t(4;14), является ген рецептора 3 фактора роста фибробластов (FGFR3), гиперэкспрессия которого вызывает пролиферацию злокачественных миеломных клеток и предотвращает их апоптоз. В 50 % случаев при ММ может иметь место делеция или моносомия 13 и 17 пар хромосом. В процессе опухолевой прогрессии развивается дополнительная хромосомная нестабильность, что приводит к мутациям или дисрегуляции экспрессии таких ключевых генов, как C-myc, N-ras, K-ras, FGFR3 и p53.

Неконтролируемый рост ПК приводит к скелетной деструкции и угнетению нормальной функции КМ с последующим развитием анемии, нейтропении и тромбоцитопении. В основе патогенеза литических поражений костной ткани при ММ лежит ингибция остеобластов и активация остеокластов, благодаря продукции миеломными клетками остеокластактивирующих факторов (OAFs), локальных цитокинов, в т. ч. ИЛ-1b, ИЛ-6, TNF- α

и TNF- β , хемокинов. Кроме того, последние исследования определили, что вещество под названием RANK лиганд (RANKL) является посредником, приводящим к повышению активности остеокластов.

Патофизиология основных повреждений при ММ кратко представлена в таблице А1.

2. КЛАССИФИКАЦИЯ

ММ, как было сказано ранее, относится к группе злокачественных моноклональных гаммапатий. Критерии классификации и диагностики моноклональных гаммапатий и ММ были пересмотрены Международной рабочей группой по миеломе (2003 г.), согласно которой выделяют следующие варианты.

I. Злокачественные моноклональные гаммапатии

1. ММ:

А) Симптоматическая миелома.

Б) Вариантные (редкие) формы ММ:

- несекретирующая множественная миелома;
- остеосклеротическая форма миеломы;
- биклональная миелома;
- плазмоклеточный лейкоз.

2. Вялотекущая (тлеющая, бессимптомная) миелома.

3. Плазмацитома.

А) Солитарная плазмацитома костей.

Б) Экстрamedулярная плазмацитома.

4. Злокачественные лимфопролиферативные заболевания:

А) Макроглобулинемия Вальденстрема.

Б) Неходжкинские лимфомы.

5. Болезнь тяжелых цепей.

6. Амилоидоз (первичный AL-амилоидоз и вторичный).

II. Доброкачественные моноклональные гаммапатии

1. Моноклональные гаммапатии неопределенного значения MGUS.

В соответствии с клинико-анатомической классификацией, основанной на данных рентгенологического исследования костей скелета и морфологического анализа пунктатов и трепанатов костей выделяют следующие формы ММ: множественно-очаговую; диффузно-очаговую и диффузную. Чаще всего встречается диффузно-очаговая форма (60 %), при которой на фоне диффузного остеопороза регистрируются единичные опухолевые метастазы. При множественно-очаговой форме (15 %) опухолевые узлы отграничены от нормального КМ, поражения скелета характеризуются

множественностью и преимущественной локализацией в плоских костях (ребра, грудина, череп и позвоночник). В 24 % случаев отмечается диффузное поражение, характеризующееся обнаружением на рентгенограммах диффузного остеопороза.

Следует отметить, что данная классификация в клинической практике последнее время используется редко, так как не определяет ни тактики лечения, ни прогноз заболевания.

В зависимости от класса и типа секретируемых миеломой P_{lg} определяют иммунохимические варианты заболевания (таблица 1).

Таблица 1 — Основные иммунохимические варианты ММ и их характеристика

Название варианта	Патологический иммуноглобулин сыворотки	Патологический иммуноглобулин мочи (тип легких цепей)	Частота встречаемости (%)
G-миелома	Gκ Gλ, Gκ или Gλ	κ, λ	55–65
A-миелома	Aκ Aλ, Aκ или Aλ	κ, λ	20–25
D-миелома	Dκ Dλ Dκ или Dλ	κ, λ	2–5
E-миелома	Eκ, Eλ Eκ или Eλ	κ, λ	?
Болезнь легких цепей (миелома Бенс-Джонса)	Нет	κ, λ	12–20
Биклональная миелома	Разные соотношения двух P _{lg} и более	κ или λ	1–2
M-миелома	Mκ, Mλ Mκ или Mλ	κ, λ	0,5
Несекретирующая миелома	Нет	—	1–4

3. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Клинические проявления ММ разнообразны. К ним относятся:

- костномозговой синдром, проявляющийся, с одной стороны, поражением костей вследствие остеодеструкции (боль, патологические переломы), с другой стороны — угнетением нормального гемопоэза вследствие плазмоклеточной инфильтрации костного мозга (анемия, реже — лейкопения, тромбоцитопения);
- гиперкальциемия;

- нарушение функции почек;
- синдром повышенной вязкости крови;
- геморрагический синдром;
- амилоидоз;
- неврологические нарушения;
- синдром вторичного иммунодефицита и, как следствие, рецидивирующие хронические бактериальные и вирусные инфекции.

Одним из ведущих клинических проявлений ММ являются *боли в костях* (у 70 % пациентов), возникающие в результате остеолизиса. Боли локализуются, чаще всего, по ходу пораженных позвонков в пояснично-крестцовой области, в грудной клетке, в области костей таза, реже — в длинных трубчатых костях. Выраженность оссалгий зависит от стадии заболевания: от мигрирующих, возникающих при перемене положения в начале заболевания, до нестерпимых, резко ограничивающих движения пациентов в поздних стадиях. Нередко возникают патологические переломы с деформацией грудной клетки, компрессией тел поясничных и грудных позвонков, приводящие к компрессии спинного мозга и периферическим параличам. В клинической практике встречаются ситуации, когда пациенты с болями в поясничном отделе позвоночника до постановки диагноза ММ длительное время наблюдаются у невролога. В данном случае следует обращать внимание на сопутствующую анемию и увеличение СОЭ.

Анемия при первичном обращении выявляется у 60–70 % больных ММ. В развитии анемии играют роль несколько факторов. Основными из них являются: инфильтрация костного мозга ПК, токсическое воздействие на КМ «уремических токсинов» при почечной недостаточности, нарушение продукции эндогенного эритропоэтина. Развитию анемии при ММ способствуют также: укорочение продолжительности жизни эритроцитов, дефицит витамина В₁₂, дефицит железа вследствие повышенной кровоточивости при синдроме гипервязкости. Кроме того, анемия может усугубляться гемодилюцией, обусловленной увеличением объема плазмы у больных с высоким уровнем парапротеина. Появление анемии сопровождается жалобами больных на слабость и быструю утомляемость, бледностью кожных покровов, падением артериального давления, тахикардией.

Гиперкальциемия (скорректированная сывороточная концентрация кальция более чем на 0,25 ммоль/л выше верхней границы нормы или превышает 2,75 ммоль/л) встречается у 1/3 больных ММ и является результатом костных деструкций. Гиперкальциемия приводит к ухудшению концентрационной функции почечных канальцев вследствие уменьшения реабсорбции натрия в петле Генле и нарушения действия антидиуретического гормона. В результате увеличивается экскреция натрия и потеря воды, происходит снижение объема внеклеточной жидкости, что, в свою очередь, стимулирует систему ренин-альдостерон и приводит к гипокалиемии. Клинически гиперкальциемия

проявляется потерей аппетита, тошнотой, рвотой, запорами, полиурией, гипотензией, изменениями психического статуса (апатия, сонливость, спутанность сознания, кома), изменениями на ЭКГ (укорочение интервала Q-T).

Поражение почек при ММ (миеломная нефропатия, «миеломная почка»), возникает у 60–90 % пациентов и занимает второе место (после инфекционных осложнений) среди причин смерти у больных ММ. Главными факторами развития «миеломной почки» являются протеинурия, гиперкальциемия, а также гиперурикемия, инфекции и амилоидоз. Клинически нефропатия при ММ протекает в виде резистентной протеинурии с нарастающей почечной недостаточностью. Классические нефротические симптомы (отеки, артериальная гипертензия, ретинопатия) для «миеломной почки» не характерны. В основе развития почечной недостаточности лежит восходящий нефросклероз, обусловленный большой реабсорбционной нагрузкой на проксимальные отделы канальцев вследствие фильтрации гломерулами больших количеств белка Бенс-Джонса. Гиперурикемия, обусловленная повышенным клеточным распадом, который часто усиливается на фоне химиотерапии, приводит к отложению кристаллов мочевой кислоты в дистальных отделах канальцев, мочеточниках, уретре. Накопление легких цепей или их фрагментов может возникать на уровне гломерул и тогда формируется нефротический синдром. Кроме того, нередко наблюдается ятрогенное повреждение почек, когда, в случае малопонятной почечной патологии, больным выполняется экскреторная урография, что приводит к немедленной блокаде почек.

Синдром гипервязкости крови развивается, как правило, при миеломе с секрецией IgG и IgA, и уровне М-белка в сыворотке крови выше 50 г/л, из-за свойственной склонности P₁Ig к полимеризации. Клинически синдром проявляется кровоточивостью, ретинопатией с кровоизлияниями, сердечной недостаточностью, неврологической симптоматикой: ухудшение зрения, нарушение сознания (сопор, кома). Синдром гипервязкости отягощает течение почечной недостаточности, может способствовать развитию синдрома Рейно и геморрагического васкулита.

Геморрагический синдром встречается у 15 % больных с ММ в результате нарушения преимущественно тромбоцитарного звена, реже плазменных и сосудистых факторов гемостаза. Парапротеины оседают на мембранах тромбоцитов, образуют комплексы с V, VII, VIII факторами свертывания, протромбином, фибриногеном. Кроме того, тромбоцитопения может быть обусловлена миелосупрессией, вызванной плазмоклеточной пролиферацией в разгар заболевания или химиотерапией.

Амилоидоз развивается у 10 % больных ММ. Этот инфильтративный процесс приводит к накоплению в различных органах и тканях организма амилоидных фибрил, состоящих из фрагментов N-концевой части вариабельного региона легкой цепи молекулы Ig. Проявляется нефротическим

синдромом, кардиомиопатией, гепатомегалией, макроглоссией, нейропатией. Прижизненная диагностика амилоидоза трудна. Для его подтверждения необходимо исследование биоптатов кожи, слизистых оболочек, лимфатических узлов, мышц и других тканей. Диагноз может быть установлен на основании выявления двойного лучепреломления при исследовании в поляризованном свете аспирата подкожного жира, окрашенного Конго красным. В 10–12 % случаев амилоидоз является причиной смерти у больных с ММ.

Неврологические нарушения при ММ связаны, в большинстве случаев, с опухолевой инфильтрацией костей свода черепа и позвоночника, в результате чего, могут развиваться параплегии, синдром сдавления корешков спинномозговых нервов, гемиплегии или гемипарез. В ряде случаев наблюдаются диэнцефально-гипофизарные и психические расстройства, гиперкальциемическая энцефалопатия.

Для ММ характерна **депрессия гуморального звена иммунитета** за счет снижения содержания в сыворотке крови уровня нормальных Ig (часто менее 20 %), нарушения функции В и Т-лимфоцитов. Снижение клеточного звена иммунитета обусловлено нейтропенией, вызванной миелосупрессией. В результате вторичного иммунодефицита пациенты с ММ склонны к рецидивирующим бактериальным (пневмония и инфекции мочевыводящих путей, вызванные *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*) и вирусным инфекциям (простой и опоясывающий герпес). Наиболее высок риск инфекционных осложнений в первые 3 месяца после установки диагноза заболевания, затем, по мере достижения эффекта от лечения, риск инфекций снижается.

4. ДИАГНОСТИКА

4.1 Спектр диагностических исследований

Многообразие клинических проявлений, вариантов и осложнений ММ требует проведения ряда лабораторно-инструментальных исследований, как для постановки окончательного диагноза с учетом классификационного варианта миеломы, так и для прогнозирования течения заболевания, выбора лечебной тактики и мониторинга эффективности проводимой терапии.

Спектр обязательных лабораторно-инструментальных исследований при ММ:

- анализ периферической крови, СОЭ;
- биохимический анализ крови: общий белок и белковые фракции (электрофорез), мочевины, креатинина, мочевая кислота, кальций, фосфор, натрий, калий, СРБ, β_2 -микроглобулин, ЛДГ;
- исследование уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови;
- определение класса и типа P_Ig, легких цепей (κ и λ) в сыворотке крови и моче для выявления и мониторинга несекретирующей ММ методом иммунофиксации с моноклональными сыворотками;

- определение суточной потери белка с мочой, электрофорез белков мочи;
- общий анализ мочи, определение белка Бенс-Джонса;
- клиренс по эндогенному креатинину;
- коагулограмма;
- рентгенологическое исследование всех плоских костей и эпифизов крупных трубчатых костей, КТ, МРТ, денситометрия костей при диффузном остеопорозе;
 - аспирационная биопсия костного мозга, в сложных диагностических ситуациях — трепанобиопсия костного мозга с целью выявления инфильтрации костного мозга плазматическими клетками;
 - определение цитокинов: ИЛ-6, ИЛ-1b, TNF;
 - определение индекса пролиферации плазматических клеток;
 - определение содержания ангиогенных цитокинов (VEGF, HGF, bFGF);
 - цитогенетическое исследование клеток КМ (по возможности FISH-исследование) и молекулярно-генетические методы исследования для выявления реаранжировки генов, ответственных за синтез иммуноглобулинов;
 - иммунофенотипирование клеток крови и КМ;
 - биопсия слизистой рта, прямой кишки, почки при подозрении на амилоидоз.

По данным общего анализа крови у большинства пациентов с ММ выявляется нормохромная, нормоцитарная, как правило, гипорегенераторная анемия различной степени тяжести, причины развития которой изложены выше. Как следствие костномозговой инфильтрации плазматическими клетками в более продвинутых стадиях может также наблюдаться лейкопения и тромбоцитопения, что является плохим прогностическим фактором. У 15 % пациентов с ММ в периферическую кровь из КМ «вымываются» единичные атипичные плазматические клетки. Большое их количество в циркуляции требует исключения плазмоклеточного лейкоза.

Весьма частым инициальным признаком ММ является повышение СОЭ (в 70 % случаев), уровень которой достигает более 80 мм/ч, что связано с присутствием парапротеина в сыворотке крови. Нередко ускорение СОЭ позволяет заподозрить ММ еще до развития основной симптоматики. Хотя этот признак не является специфичным, его выраженность, частота и стабильность могут служить весомым аргументом в пользу ММ. Однако, следует обратить внимание, что миелома Бенс-Джонса, а также варианты с низкой секрецией сывороточного P_{lg} и не секретирующие формы протекают с нормальной СОЭ.

При исследовании биохимического анализа крови выявляется увеличение общего белка за счет глобулиновой фракции и появление М-градиента на электрофореграмме белков (рисунок 1), что свидетельствует о синтезе P_{lg}. Далее определяется принадлежность выявленного P_{lg} к одному из классов Ig, при этом уровни остальных иммуноглобулинов могут быть снижены. Метод иммунофиксации позволяет подтвердить присутствие аномального иммуноглобулина и установить его моноклональную природу.

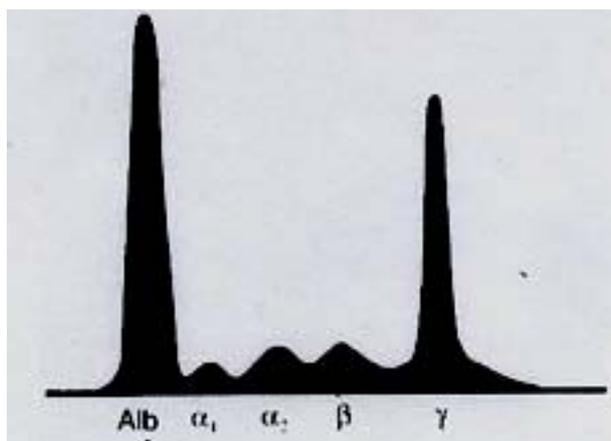


Рисунок 1 — М-градиент при электрофорезе белков сыворотки крови (в зоне γ -глобулина)

При ММ синтез тяжелых и легких цепей P₁g не сбалансирован. Поэтому у 2/3 пациентов в сыворотке наблюдается избыточная продукция легких цепей, вследствие чего в моче появляется белок Бенс-Джонса, представленный легкими цепями (λ или κ), входящими в состав P₁g. В редких случаях в сыворотке обнаруживают сразу два или более P₁g, а у 1–4 % пациентов не определяется ни М-градиент, ни белок Бенс-Джонса (несекретирующая миелома).

Поражение почек у больных ММ сопровождается увеличением уровня сывороточного креатинина и мочевины. В активной фазе заболевания, а также на фоне лечения может наблюдаться повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, обусловленное опухолевым цитолизом. При исследовании электролитов часто выявляется гиперкальциемия, гиперфосфатемия, гипонатриемия, гипо- или гиперкалиемия.

Особое внимание следует обратить на уровень СРБ, β_2 -микроглобулина и ЛДГ. Величина этих показателей ассоциирована с опухолевой массой и используется для стадирования заболевания и оценки эффективности лечения. Так установлено, что концентрация β_2 -микроглобулина (определяется радиоиммунным методом) отражает рост опухолевых клеток и функцию почек, концентрация СРБ — активность ИЛ-6, а увеличение ЛДГ свидетельствует об агрессивном течении заболевания и возможной трансформации в плазмоклеточный лейкоз.

Изменения в коагулограмме при ММ обычно проявляются гипокоагуляцией (удлинение АЧТВ и тромбинового времени) и обусловлены нарушениями белкосинтетической функции печени и выраженным увеличением P₁g в сыворотке крови с развитием синдрома гипервязкости. Следует иметь в виду, что проведение лечения большими дозами глюкокортикостероидов, талидомидом и ревлимидом может сопровождаться развитием гиперкоагуляционного синдрома и риском развития артериальных и венозных тромбозов. В связи с этим, контроль показателей коагулограммы важен в плане мониторинга проводимой терапии.

Морфологическое исследование КМ занимает ведущую позицию при постановке диагноза ММ, так как повышенное содержание плазматических клеток в КМ $>10\%$ является одним из основных диагностических критериев заболевания. Морфологически миеломные клетки отличаются от нормальных ПК меньшей зрелостью и большими колебаниями размеров, среди них нередко попадаются многоядерные (рисунок 2). Из-за отложения РІg в цитоплазме ПК могут образовываться включения. Трепанобиопсия подвздошной кости обычно не требуется, но если ее проводят, то обнаруживают инфильтрацию костного мозга ПК и плазмобластами.

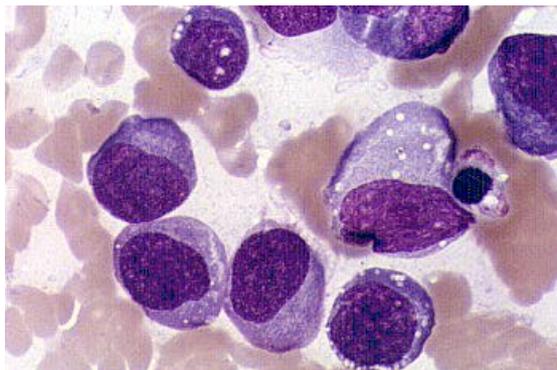
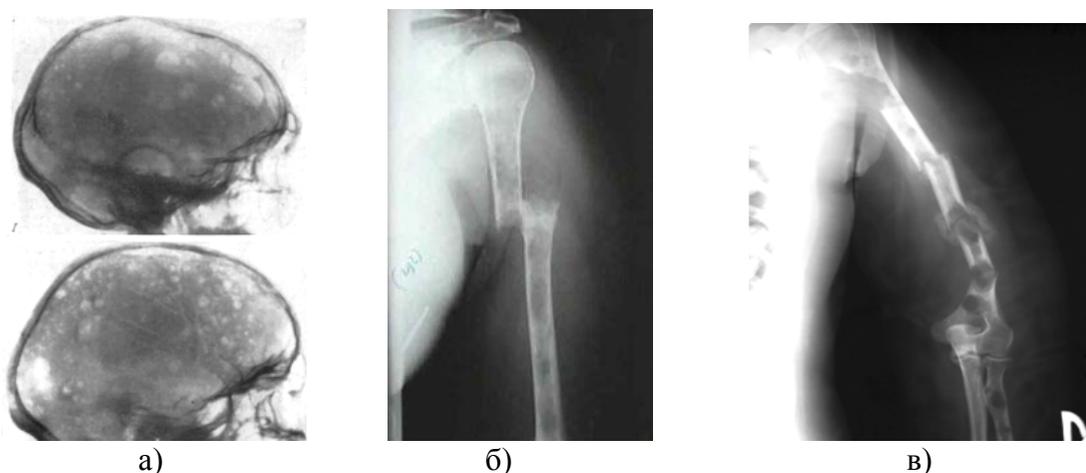


Рисунок 2 — Плазмочеточная инфильтрация костного мозга при ММ

Рентгенологическому исследованию, в первую очередь, подвергаются те кости, где локализуется боль, а также наиболее часто повреждающиеся при ММ: плоские и короткие кости (череп, таз, грудина, ребра и позвонки), а также проксимальные эпифизы бедренных и плечевых костей. При рентгенографии костей в 60 % случаев обнаруживают единичные или множественные очаги остеолитического, диффузный остеопроз, патологические переломы. Изменения в костях черепа выглядят отдельными «пробойниковыми» дефектами (рисунок 3). При отсутствии изменений на рентгенограмме, очаги костных деструкций можно выявить при помощи МРТ. Следует отметить, что рентгенологические изменения в костях не являются специфическими и позволяют только заподозрить миелому.



**Рисунок 3 — Рентгенологические изменения при ММ:
а) — «пробойниковые» дефекты в костях черепа;
б) и в) — патологические переломы**

Пролиферативный индекс ПК (PCLI — plasma cell labeling index) измеряется проточной цитометрией, определяет процент плазмочитов в S-фазе клеточного цикла и относится к неблагоприятным прогностическим факторам. Определение содержания ангиогенных цитокинов (VEGF, HGF, bFGF) необходимо также для прогноза течения заболевания.

Цитогенетические исследования при ММ являются обязательными, так как имеют важное значение при формировании группы риска, при выборе оптимальной терапии, а также при оценке минимальной резидуальной болезни. Хромосомные нарушения выявляются у 20–60 % пациентов на ранних этапах заболевания и у 50–90 % — в более продвинутых стадиях. Цитогенетические отклонения при ММ могут включать числовые нарушения (гипо- или гипердиплоидии) или кариотипы с транслокациями, вовлекающими ген иммуноглобулина.

Имунофенотипирование позволяет выявить моноклональные ПК в костном мозге с фенотипом CD38+, CD19-, CD138+.

4.2 Диагностические критерии

При постановке диагноза ММ следует строго придерживаться установленных основных и дополнительных диагностических критериев.

Основные «большие» диагностические критерии:

- 1) плазмочеточная инфильтрация костного мозга > 30 %;
- 2) обнаружение плазмочитомы на биопсии;
- 3) при электрофорезе белков сыворотки обнаружение моноклонального парапротеина Ig G > 35 г/л; IgA > 20 г/л и/или экскреция белка Бенс-Джонса в моче превышает 1 г/24 часа.

Дополнительные «малые» диагностические критерии:

- A.** Содержание ПК в костном мозге от 10 до 30 %.
- B.** Присутствие моноклонального парапротеина в меньших количествах, чем выше указанные.
- C.** Остеолитические поражения костей.
- D.** Снижение уровня показателей нормальных классов сывороточных иммуноглобулинов IgG < 6 г/л; IgA < 1 г/л; IgM < 0,5 г/л.

Диагноз симптоматической ММ устанавливается при наличии: любого сочетания двух «больших» критериев; «большого» критерия 1 и «малых» критериев B, C или D; «большого» критерия 3 и «малого» критерия A или C; «малых» критериев A + B + C; или A + B + D.

Дифференциальный диагноз симптоматической миеломы следует проводить с MGUS, тлеющей ММ и другими формами парапротеинемических гемобластозов, а также с первичным системным амилоидозом, лимфомами, метастатическими раковыми процессами, системными заболеваниями соединительной ткани, хроническими гепатитами.

MGUS характеризуется содержанием сывороточного М-протеина ниже 30 г/л и менее 10 % ПК в костном мозге без явных В-лимфопролиферативных расстройств и каких-либо симптомов, органных или тканевых повреждений, относящихся к моноклональной гаммапатии. Когда моноклональный белок и количество ПК костного мозга соответствуют MGUS, но пациент имеет нефротический синдром, застойную сердечную недостаточность, периферическую нейропатию, ортостатическую гипотонию или массивную гепатомегалию, наиболее вероятным диагнозом является первичный системный амилоидоз, как результат отложения амилоидогенных легких цепей в тканях и органах. У пациента с общими синдромами, литическими костными очагами, маленьким М-пиком и менее 10 % ПК в костном мозге наиболее вероятный диагноз — метастатическая карцинома с сопутствующим MGUS.

Тлеющая (вялотекущая или бессимптомная) ММ диагностируется у 10% пациентов с диагнозом ММ и характеризуется следующими признаками: содержание М-белка более 30 г/л; число ПК в миелограмме >10 % при отсутствии симптомов органных или тканевых повреждений, связанных с моноклональной гаммапатией. Эта ситуация клинически и биологически очень близка к MGUS, однако количество ПК значительно выше, и практически у всех пациентов тлеющая миелома в итоге трансформируется в симптоматическую.

Несекретирующая ММ. Наблюдается у 3 % больных и характеризуется отсутствием М-протеина в сыворотке крови и моче. Диагноз устанавливается на основании выявления костномозгового клонального плазмоцитоза более 10 % или плазмоцитомы и связанных с ней повреждений органов и тканей. У больных с этой формой заболевания более чем в 60 % случаев выявляется гипогаммаглобулинемия. Прогноз заболевания и принципы врачебной тактики при этой форме ММ не отличаются от симптоматической миеломы.

Экстрamedулярная плазмоцитома представляет собой экстрamedулярную опухоль из клональных ПК, при этом нет М-белка в сыворотке и/или моче, а также нет связанных с миеломой других повреждений органов и тканей.

Плазмоклеточный лейкоз – агрессивный вариант ММ, определяемый числом ПК в периферической крови 2×10^9 /л и более 20 % при дифференциальном подсчете лейкоцитов. Плазмоклеточный лейкоз классифицируется как первичный (*de novo*), когда он обнаруживается в лейкоемической фазе (60 % случаев), или как вторичный (*secondary*), когда он является результатом трансформации предварительно распознанной ММ. Прогноз заболевания плохой. При проведении полихимиотерапии ОВ больных первичным плазматочным лейкозом составляет 8 месяцев, а с вторичным плазматочным лейкозом — 2 месяца.

Остеосклеротическая форма ММ, когда при рентгенографическом исследовании костей выявляются очаги остеосклероза, встречается крайне

редко. Остеолитические поражения костной ткани у больных ММ могут сочетаться с очагами остеосклероза, отражающего процессы репарации костной ткани. В этом случае можно говорить о смешанном (остеолитическом и остеосклеротическом) типе поражения. Особенностью клинических проявлений у больных с остеосклеротической формой ММ является более частое развитие сенсомоторной полинейропатии, которая встречается у 30–50 % больных. Изолированный остеосклеротический тип поражения костной ткани в 47 % случаев встречается при так называемом POEMS-синдроме. Акроним POEMS составлен из первых букв следующих синдромов: полинейропатия (polyneuropathy), органомегалия (organomegaly) или лимфаденопатия, эндокринопатия (endocrinopathy), М-протеин (M-protein) и/или плазмоклеточная дискразия, изменения кожи (skin changes). Причина возникновения POEMS-синдрома неясна. Только у 5–20 % больных с POEMS-синдромом количество ПК в костном мозге превышает 10 %, что указывает на то, что генез данного заболевания далеко не всегда связан с ММ. Показатель общей 20-летней выживаемости больных составляет 50 %. Считается, что ММ у больных с POEMS-синдромом протекает благоприятно и не является причиной смерти пациентов. Химиотерапия при данном заболевании, как правило, не проводится. При болях в костях может использоваться локальная лучевая терапия.

Биклональная ММ — редкая форма ММ, при которой выявляется 2 клона ПК, секретирующих 2 типа М-белка (например, IgG-κ и IgG-λ, IgA-κ и IgG-κ). Считается, что в основе биклональной ММ лежит возникновение мутаций в области генов, ответственных за синтез Ig на разных этапах созревания В-лимфоцита, а также возникновение второго клона патологических ПК в рамках опухолевой прогрессии заболевания. Клинических и прогностических особенностей данная форма ММ не имеет.

5. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И СИСТЕМЫ СТАДИРОВАНИЯ

Медиана выживаемости пациентов с ММ составляет приблизительно 3 года, однако некоторые пациенты умирают в течение первых нескольких месяцев после постановки диагноза, а другие живут более 5 и даже 10 лет. Эта изменчивость в выживаемости зависит от прогностических факторов, связанных с особенностями и хозяина, и опухоли.

Факторы хозяина. Значительно ухудшают выживаемость возраст пациента старше 65 лет и плохой соматический статус (по шкале ECOG) на момент постановки диагноза (больной ≥ 50 % времени проводит в постели и нуждается в сестринском уходе).

Факторы, ассоциированные с массой ПК и осложнениями болезни. Важным прогностическим маркером является β_2 -микроглобулин — низкомолекулярный белок, который продуцируется всеми ядерными клетками и экскретируется с мочой. Как было сказано выше, его уровень в сыворотке связан

с массой ПК в КМ, и с фильтрационной функцией почек. Измерение уровня β_2 -микроглобулина важно при постановке диагноза ММ для стадирования патологического процесса и не используется при мониторинге болезни.

Факторы, связанные со злокачественным клоном. Проллиферативный индекс ПК (>1 %) является одним из самых надежных прогностических индикаторов у пациентов с ММ. Большое значение имеют плазмобластная морфология клеток и цитогенетический статус. Пациенты с гипердиплоидностью имеют хороший прогноз в отличие от таковых с гиподиплоидностью. Цитогенетически плохими прогностическими факторами являются: t(4;14), t(4;16), делеция/моносомия 13 и 17 хромосом, удлинение хромосомы 1. Высокая экспрессия гена СКС1В — расположенного на 1q21 — маркер очень короткой продолжительности жизни.

Другие неблагоприятные прогностические факторы: снижение уровня гемоглобина, тромбоцитопения, присутствие циркулирующих ПК, почечная недостаточность, снижение сывороточного альбумина, повышение ЛДГ, высокое содержание С-реактивного протеина (> 4,0 мг/л), тип λ моноклонального белка, наличие белка Бенс-Джонса, повышенный уровень ИЛ-6 и его растворенных рецепторов (sИЛ-6), повышенное содержание ангиогенных цитокинов (VEGF, HGF, bFGF), повышение экспрессии CD44, CD28 и снижение CD56, повышенный уровень растворенного CD138.

Принципиальное значение для прогноза течения заболевания и ответа на терапию имеет стадия заболевания. В настоящее время используется несколько подходов к стадированию ММ, учитывающих наличие определенных прогностических факторов.

Наиболее распространенной является система стадирования ММ, предложенная в 1975 г. В. Durie и S. Salmon (таблица 2), которая выделяет 3 стадии болезни, исходя из оценки опухолевой массы на основании четырех параметров (содержание М-белка, гемоглобина, кальция и степени костной вовлеченности). Каждая стадия подразделяется на А и В в зависимости от почечной функции.

Дополнительные стадии отражают состояние почечной функции:

А — нормальная функция почек (креатинин сыворотки < 177 мкмоль/л);

В — снижение функции почек (креатинин сыворотки > 177 мкмоль/л).

В связи с внедрением в клиническую практику новых рентгенорадиологических методов исследования в настоящее время предложена новая система стадирования ММ по данным МРТ и позитронно-эмиссионной томографии (Durie/Salmon PLUS — Дюри/Сальмон Плюс — система стадирования) (таблица Б1).

В поиске более полезной и воспроизводимой прогностической классификации в 2003 г. разработана стадирующая система по величине β_2 -микроглобулина и альбумина в сыворотке крови (SWOG система).

Таблица 2 — Классификация стадий ММ (по В. Durie и S. Salmon, 1975 г.)

Стадии	Критерии	Масса миеломных клеток $\times 10^{12}/\text{м}^2$
I	Совокупность следующих признаков: Гемоглобин > 100 г/л. Нормальный уровень кальция в сыворотке ($< 2,60$ ммоль/л). Отсутствие остеолиза или солитарный костный очаг. Низкий уровень М-компонента: IgG < 50 г/л; IgA < 30 г/л. Протеинурия Бенс-Джонса < 4 г/ 24 часа.	$< 0,6$ (низкая)
II	Показатели средние между I и III стадиями	$0,6-1,2$ (промежуточная)
III	Один или более из следующих признаков: Гемоглобин < 85 г/л. Кальций сыворотки $> 3,0$ ммоль/л. Выраженный остеодеструктивный процесс. Высокий уровень М-компонента: IgG > 70 г/л; IgA > 50 г/л. Протеинурия Бенс-Джонса > 12 г/24 часа.	$> 1,2$ (высокая)

SWOG система стадирования:

Стадия I — β_2 -микроглобулин $< 2,5$ мг/дл.

Стадия II — β_2 -микроглобулин $\geq 2,5 < 5,5$ мг/дл.

Стадия III — β_2 -микроглобулин $\geq 5,5$ мг/дл;
альбумин сыворотки ≥ 3 г/дл.

Стадия IV — β_2 -микроглобулин $\geq 5,5$ мг/дл;
альбумин сыворотки < 3 г/дл.

Для оценки прогноза заболевания и для расчета IPI Международная рабочая группа по миеломе в 2005 г. разработала Международную систему стадирования (ISS-система), полученную в результате обследования более 11 тыс. пациентов (таблица 3). Данная стадирующая система на сегодняшний день является наиболее универсальной в отношении ее прогностической ценности.

Таблица 3 — Международная система стадирования ММ (ISS-система)

Группы риска	Критерии	Продолжительность жизни (мес.)
IPI — 1	β_2 -микроглобулин $< 3,5$ мг/дл; альбумин сыворотки $> 3,5$ г/дл.	62
IPI — 2	β_2 -микроглобулин $< 3,5$ мг/дл; альбумин сыворотки $< 3,5$ г/дл или β_2 -микроглобулин $3,5-5,5$ мг/дл.	44
IPI — 3	β_2 -микроглобулин $> 5,5$ мг/дл.	29

Подводя итог раздела, касающегося диагностики ММ, следует обратить внимание на формулировку клинического диагноза ММ. В развернутом клиническом диагнозе симптоматической ММ необходимо указывать иммунологический вариант, стадию заболевания (с учетом системы стадирования), IP1, а также другие факторы, влияющие на прогноз заболевания. В случае вариантной ММ уточняется ее форма. При повторных госпитализациях указывается также ответ на терапию.

Примеры формулировки диагноза ММ:

Множественная миелома с секрецией Ig G κ , диффузно-очаговая форма, IIIA стадия по Дюри/Сальмону, IP1 — 3.

Множественная миелома с секрецией Ig A λ , IIIA стадия по Дюри/Сальмону Плюс. Прогностически неблагоприятный вариант (моносомия 13 хромосомы, комплексные хромосомные нарушения).

Множественная миелома с секрецией белка Бенс-Джонса, полная ремиссия (ПР) (с указанием даты верификации).

6. ЛЕЧЕНИЕ

6.1 Общие принципы

На сегодняшний день ММ остается неизлечимым заболеванием с медианой выживаемости до 2,5–4 лет. Главной целью лечения ММ является: подавление роста опухоли; увеличение продолжительности жизни и улучшение качества жизни пациентов.

После постановки диагноза ММ важно решить нуждается ли пациент в проведении специфической терапии. Выжидательная тактика оправдана при тлеющей миеломе. Специфическое лечение при ММ рекомендовано проводить при появлении симптомов поражения органов-мишеней.

Для определения показаний к началу терапии используются критерии «CRAB»:

C — **Calcemia** (гиперкальциемия): кальций сыворотки > 2,75 ммоль/л;

R — **Renal insufficiency** (почечная недостаточность): креатинин сыворотки >173 мкмоль/л;

A — **Anemia** (анемия): уровень гемоглобина снижен на 20 г/л ниже нижней границы нормы или уровень гемоглобина < 100 г/л;

B — **Bone lesions** (поражение костей): остеолитические поражения костей или остеопения с компрессионными переломами.

Лечение ММ включает следующие виды:

1. Стандартная химиотерапия.
2. Высокодозная химиотерапия с аутологичной, реже — с АТГСК/АллоТГСК.
3. Поддерживающая терапия (интерферон-альфа, преднизолон).
4. Бисфосфонаты.

5. Лечение осложнений, включающее:

- эритропоэтин;
- облучение;
- корсеты/фиксация;
- обезболивающие;
- антибиотики;
- упражнения;
- неотложную помощь (диализ, плазмаферез, хирургическое вмешательство).

6. Лечение резистентных форм заболевания.

7. Новые способы лечения:

- Талидомид и Revlimid (IMiDs);
- VELCADE (протеасомный ингибитор), а также протеасомные ингибиторы нового поколения, находящиеся в клинических испытаниях;
- Doxil (липосомальный доксорубин) вместо адриамицина;
- Trisenox (триоксид мышьяка) ZIO-101 (находится в стадии клинических испытаний);
- Mini-allo (антимиеломный) трансплантат;
- Heat shock protein 90 — ингибиторы (проходят клинические испытания);
- ИЛ-6 и VEGF (проходят клинические испытания).

Оценка эффективности лечения ММ проводится в соответствии с критериями SWOG, которые основаны на корреляции между регрессией уровня сывороточного М-белка, массой опухоли и клиническими проявлениями заболевания (таблица В1). Для решения вопроса о прекращении лечения важным является определение фазы плато, которая устанавливается при стабилизации болезни с максимально низким уровнем парапротеина в сыворотке крови и/или моче, с минимальными клиническими проявлениями и независимостью от гемотрансфузий в течение 6 месяцев. Время, необходимое для достижения фазы плато от 3–6 месяцев (быстрый ответ) до 12–18 месяцев (медленный ответ).

При оценке того или иного метода лечения учитываются также такие показатели как ОВ, БРВ и выживаемость без прогрессии.

6.2 Стандартная химиотерапия

Показания к проведению стандартной химиотерапии:

- возраст пациентов — старше 65 лет;
- в качестве терапии 1-й линии при IA стадии с минимальными клиническими проявлениями, отсутствием прогностически неблагоприятных факторов и низкой пролиферативной активностью ПК;
- невозможно проведение высокодозной химиотерапии с АТГСК.

В качестве стандартной химиотерапии ММ первой линии, чаще всего, используется комбинация алкерана (мелфалан) и преднизолона (схема МП): мелфалан — 0,25 мг/кг (9 мг/м²) внутрь ежедневно 1–4 дня; преднизолон 1–

2 мг/кг внутрь ежедневно 1–4 дня. Интервал между курсами — 4–6 недель. Схема МП может выглядеть и таким образом: мелфалан 6–10 мг внутрь ежедневно 1–7 или 1–10 дней; преднизолон — 60 мг внутрь ежедневно 1–7 или 1–10 дней. Интервал между курсами составляет 4–6 недель и определяется выраженностью миелотоксичности. Мелфалан может также вводиться в/венно по 16 мг/м² каждые 2 недели, всего 4–6 раз. Эффективность данной программы составляет 50–60 %, ПР — 0–3 %, ОВ в среднем — 29 месяцев. Вместо мелфалана может применяться циклофосфамид в качестве монотерапии, либо в комбинации с преднизолоном в следующем режиме: циклофосфамид — по 400 мг через день или по 200 мг ежедневно или по 300 мг/м² 1 раз в неделю до курсовой дозы 6–10 г. Циклофосфамид менее миелотоксичен и может назначаться при лейкопении и тромбоцитопении.

В последнее время как новый стандарт лечения для пожилых и для пациентов, которые не являются кандидатами на АТГСК рекомендуется режим МП с добавлением талидомида (МПТ). Курс МПТ позволяет увеличить частоту ЧР до 76 % (при применении режима МП — 48 %), ПР — 28 % (МП — 7,2 %), 2-летняя БРВ — 54 и 27 %, 3-летняя ОВ — 80 и 64 % соответственно. Однако комбинация талидомида с химиотерапией увеличит риск развития венозных тромбозов, особенно в первые 4–6 месяцев терапии. В связи с этим, рекомендуется антитромботическая профилактика: низкомолекулярный гепарин, варфарин или аспирин ежедневно. Альтернативой талидомиду могут быть также леналидомид или ингибитор протеасом бортезомиб (велкейд). Бортезомиб вызывает преходящую тромбоцитопению и периферическую нейропатию, а также увеличивает частоту инфекций (особенно реактивацию *Herpes zoster*), поэтому необходимо профилактическое антивирусное лечение.

В лечении пациентов с ММ, имеющих неблагоприятные прогностические факторы, отдается предпочтение ПХТ. Использование ПХТ или больших доз дексаметазона увеличивает частоту достижения ПР и ответов на терапию у больных ММ, но существенно не влияет на показатели ОВ. Из схем ПХТ чаще используется М2, VMCP/VBAP (таблица Г1). При агрессивной протекающей миеломе, а также при почечной недостаточности рекомендуют проведение программы VAD.

Продолжительность химиотерапии до достижения фазы плато составляет 6–12 курсов и еще 4–6 курсов после.

6.3 Высокодозная химиотерапия с АТГСК

Включение высокодозной химиотерапии с АТГСК в план лечения больных ММ позволяет достигнуть ПР у 24–75 % пациентов, и ЧР — у 75–90 %. Использование двойной (тандемной) АТГСК позволяет достигнуть 5-летней безрецидивной выживаемости у 34 % пациентов, что вдвое превышает показатели выживаемости при одной АТГСК. Более чем у 90 % паци-

ентов с ММ после выполнения одной АТГСК в течение 2–5 лет отмечается прогрессия заболевания. Вместе с тем, общая выживаемость в группе с АТГСК увеличивается на 12–24 месяцев по сравнению со стандартной химиотерапией и составляет в среднем 4–5 лет.

Показания к проведению ВХТ:

- возраст до 65 лет;
- удовлетворительный соматический статус клиренс креатинина \geq 50 мл/мин или уровень креатинина $<$ 3 мг/дл (при более выраженном нарушении функции почек АТГСК возможна только в центрах, имеющих аппарат «искусственная почка»);
- отсутствие делеции или моносомии 13 хромосомы;
- исходно высокий уровень β 2-микроглобулина.

Противопоказания к применению ВХТ:

- физическая несостоятельность пациента, требующая постоянного ухода, кахексия;
- застойная сердечная недостаточность, тяжелые нарушения ритма и проводимости, нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда;
- тяжелые психические нарушения;
- декомпенсированный сахарный диабет;
- печеночная недостаточность, острый гепатит (уровень сывороточного билирубина $>$ 1,5 от нормы, АЛТ и АСТ $>$ 2 от нормы) тяжелые инфекционные осложнения (пневмония, сепсис);
- угрожающие жизни кровотечения (желудочно-кишечный тракт, ЦНС);
- сопутствующие онкологические заболевания;
- моноклональная гаммапатия неустановленного генеза;
- моторная или сенсорная периферическая нейропатия 3–4 степени.

Этапы высокодозной химиотерапии с АТГСК:

1. Индукция ремиссии 4 курсами химиотерапии. 3-й курс является мобилизационным. После его проведения на фоне применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) производят забор гемопоэтических стволовых клеток периферической крови.

2. Высокодозная химиотерапия с АТГСК (2 курса с интервалом 3–6 месяцев).

3. Консолидация ремиссии 4 курсами химиотерапии.

4. Поддерживающая терапия препаратами интерферона-альфа.

В качестве индукции ремиссии перед АТГСК проводится терапия с использованием режимов, уменьшающих опухолевую массу. Стандартом начальной терапии перед АТГСК у молодых пациентов до недавнего времени являлись высокие дозы мелфалана (200 мг/м^2), реже использовались курсы VAD (или CVAD или HyperCVAD). В последнее время в качестве первой линии терапии перед АТГСК отдается предпочтение комбинированному применению препаратов нового поколения (талидомид, леналидомид, велкейд, ревлимид) (таблица Г1).

В качестве одного из методов лечения больных ММ может быть рекомендована также аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Данный метод лечения может быть показан больным ММ моложе 55 лет из группы высокого риска, имеющим HLA-совместимого донора-родственника. Частота рецидива ММ после аллогенной трансплантации стволовых клеток составляет в среднем 7 % в год и показатель 5-летней БРВ составляет в среднем 20–35 %. Однако данный метод лечения сопровождается высокой ранней смертностью, связанной с трансплантацией — 30–41 %, что ограничивает его применение. Вместе с тем, у 50 % пациентов после АллоТГСК достигается молекулярно-генетическая ремиссия заболевания. Обнадешивающие результаты последние годы получены при использовании немиелоаблативных (не вызывающих необратимую аплазию костного мозга) методов кондиционирования к АллоТГСК. Это позволяет снизить показатель ранней смерти до 10–12 %, но при этом увеличивается частота ранних рецидивов.

6.4 Поддерживающая терапия

Высокодозное лечение при ММ все же не предотвращает развитие рецидивов. С целью контроля минимальной остаточной болезни для поддержания ремиссии после высокодозной терапии назначается α -интерферон в дозе 3 млн. МЕ/м² 3 раза в неделю до получения признаков прогрессирования ММ, что позволяет удлинить медиану БРВ до 42 месяцев и почти на 2,5 года общую выживаемость. По данным SWOG применение в качестве поддерживающей терапии преднизолона в дозе 50 мг/сутки через день увеличивает продолжительность полной ремиссии с 5 до 14 месяцев, а общую выживаемость больных с 26 до 37 месяцев. Вместе с тем, отмечено большое количество побочных эффектов данной терапии. Следует считать оправданным применение в этот период бисфосфонатов у больных, имеющих остеодеструктивный синдром и остеопороз.

6.5 Применение бисфосфонатов

Всем больным с ММ, которым необходима химиотерапия независимо от того, есть у них поражение костей или нет, рекомендуется дополнительное назначение бисфосфонатов, применение которых уменьшает интенсивность оссалгии и снижает риск переломов костей за счет способности подавлять активность и укорачивать продолжительность жизни остеокластов. Используются такие бисфосфонаты, как памидронат натрия (аредиа) — 90 мг в/венно ежемесячно, золедроновая кислота — 4 мг в/венно ежемесячно, клодронат натрия (бонифос) внутрь — 1600 мг/сут или в эквивалентной дозе в зависимости от формы выпуска. Выбор препарата определяется предпочтениями врача и желанием больного. Лечение продолжают как минимум 2 года. Рекомендаций по применению бисфосфонатов при бессимптомной форме ММ пока нет.

Во время лечения бисфосфонатами необходимо следить за функцией почек. Так, при клиренсе креатинина 10–30 мл/мин дозу клодроната натрия снижают вдвое, при клиренсе менее 10 мл/мин препарат противопоказан, а скорость введения памидроната натрия при поражении почек снижают до 20 мг/ч. Использование золедроновой кислоты при сывороточной концентрации креатинина более 265 мкмоль/л не рекомендуется.

6.6 Лечение рецидивирующей и рефрактерной миеломы

Около 30 % пациентов с ММ оказываются резистентными к терапии алкилирующими препаратами. С целью преодоления лекарственной резистентности предложен ряд схем полихимиотерапии, включающих высокие дозы кортикостероидов:

ДС-IE:

Дексаметазон — 40 мг в 1–4-й дни.

Циклофосфан — 500 мг/м² в/венно на 5-й день.

Идарубицин — 5 мг/м² в/венно в 8–10-й день.

Этопозид — 100 мг/м² постоянной 24-часовой инфузией в 8-10-й дни.

NOP:

Новантрон — 4 мг/м² в/венно в 1–4-й дни.

Винкристин — 0,4 мг/м² постоянной 24-часовой инфузией в 1–4-й дни.

Преднизолон — 250 мг внутрь в 1–4-й и 17–20-й дни.

Курс повторяют на 28-й день или после восстановления показателей крови.

В качестве альтернативы в лечении резистентных форм используются также высокие дозы кортикостероидов в монорежиме, особенно у больных с миелосупрессией. В последние годы хорошую эффективность терапии в рецидиве или при первичной химиорезистентности показали курсы, включающие талидомид и велкейд: талидомид + дексаметазон; талидомид, дексаметазон и пегилированный липосомальный доксорубицин; леналидомид в комбинации со стероидами и химиотерапией; велкейд, циклофосфамид, преднизолон. Данные курсы позволяют достичь частичной ремиссии у 50–93 % пациентов, при этом, 22-месячная БРВ достигает 50 %. Следует отметить, что велкейд может использоваться также в монорежиме при лечении ММ с делецией 13 хромосомы.

6.7 Лечение осложнений

Успех лечения ММ зависит не только от выбора адекватной химиотерапии, но и от эффективности борьбы с многочисленными и весьма опасными осложнениями.

Профилактика и лечение почечной недостаточности. Профилактика почечной недостаточности при ММ включает лечение гиперкальцемии, назначение аллопуринола на первых этапах химиотерапии, лечение мочевой инфекции, а также отказ от применения нефротоксичных антибиотиков (аминогликозиды и др.).

Основными методами лечения данного осложнения при ММ являются адекватная химиотерапия и гидратация (до 3–4 л за сутки в/венно). В каче-

стве химиотерапии в данной ситуации рекомендуется курс VAD. В ожидании результатов поддерживающего лечения и решения вопроса о последующей химиотерапии можно назначить монотерапию дексаметазоном. При противопоказаниях к VAD или высоким дозам глюкокортикоидов можно назначить мелфалан, дозу которого во время первого курса лечения снижают на 25 % при СКФ ниже 30 мл/мин, при последующих курсах дозу корректируют с учетом числа лейкоцитов и тромбоцитов. Нет противопоказаний к использованию талидомида, при этом доза его может не снижаться.

При тяжелой уремии проводится гемодиализ, повторные процедуры плазмафереза с удалением 1–1,5 литра плазмы 2–3 раза в неделю.

Почечная недостаточность при адекватной терапии может быть обратимой, при этом молодым больным в дальнейшем можно провести высокодозную химиотерапию.

Лечение боли. Лечение боли — обязательный компонент комплексного плана ведения пациентов с ММ, при этом целью является обеспечение длительного обезболивания при минимуме побочных эффектов. Как показало исследование, проведенное Британским Советом медицинских исследований, ослабление боли при ММ служит одним из показателей эффективности химиотерапии. При лечении боли у пациентов с ММ следует придерживаться следующих правил: не рекомендуется использование НПВС; анальгетики должны приниматься (или вводиться) регулярно; прием внутрь предпочтительнее парентерального введения; побочные эффекты требуют активного лечения; регулярно отмечают потребность в анальгетиках; в отдельных случаях назначают препараты, не относящиеся к анальгетикам; обязательно используют альтернативные методы обезболивания (таблица Д1).

При болях в костях и поражении мягких тканей помогает локальное облучение. Суммарные очаговые дозы должны быть сравнительно низкими (однократное облучение в дозе 8 Гр), чтобы уменьшить риск осложнений и при возобновлении боли повторить курс лечения. Переломы длинных трубчатых костей требуют иммобилизации с последующим однократным сеансом лучевой терапии.

Причиной упорной боли, нестабильности позвоночника и неврологических нарушений могут быть компрессионные переломы позвонков. В данной ситуации необходим осмотр пациента ортопедом и нейрохирургом. Хирургические методы лечения нестабильности позвоночника включены в последние рекомендации по лечению плазмоцитомы, разработанные Британским форумом по ММ и Британским комитетом по стандартизации в гематологии (2004). Для лечения боли при компрессионных переломах позвонков применяют новейшие методы — чрескожную вертебропластику и чрескожную баллонную кифопластику. Чрескожная вертебропластика — это чрескожное введение в тело позвонка полиметакрилата или аналогичного биоматериала; вмешательство проводят под местной анестезией после небольших доз транквилизаторов, для контроля используют рентгеноскопию или КТ. Одновре-

менно можно провести пластику нескольких позвонков. В результате вмешательства уменьшается боль и укрепляются тела позвонков, но высота позвонков не восстанавливается. Чрескожная баллонная кифопластика — это чрескожное введение в тело позвонка баллончика, который при расширении восстанавливает высоту тела позвонка. После этого баллончик удаляют и образовавшуюся полость заполняют биоматериалом — «костным цементом». Метод позволяет восстановить высоту тел позвонков, что впоследствии может привести к уменьшению боли и восстановлению функции позвоночника.

Лечение гиперкальциемии. Комплексное применение цитостатиков и ГКС в высоких дозах, как правило приводит к ликвидации гиперкальциемии через 2–3 недели. Весомую роль в лечении данного осложнения играют проведение гидратации и назначение бисфосфонатов. Выбор лечебной тактики зависит от степени тяжести гиперкальциемии. При гиперкальциемии легкой степени (уровень кальция от 2,6 до 3,5 ммоль/л) пациент должен выпивать за сутки до 3 л минеральной воды с низким содержанием кальция. При токсической форме (кальций в сыворотке крови более 3,5 ммоль/л) вводится изотонический раствор натрия хлорида в/венно (до 3–4 л) с сопутствующим в/венным введением фуросемида по 20–40 мг 3 раза в сутки. При этом необходим контроль за уровнем калия в сыворотке крови и его своевременная коррекция.

Из бисфосфонатов используют: аредиа (паминдронат) и золедроновую кислоту. Доза аредиа составляет 15–30 мг в/вено (в течении 1,5–2 часов) при уровне кальция — до 3 ммоль/л, 30–60 мг — при 3–3,5 ммоль/л, 60–90 мг — при уровне кальция — 3,5–4 ммоль/л и 90 мг — при уровне кальция выше 4 ммоль/л. Золедроновая кислота в дозе 4 мг в/венно в течении 5 мин рекомендована для начального лечения гиперкальциемии, в дозе 8 мг — для лечения стойкой гиперкальциемии или ее рецидива.

Лечение анемии. Переливание эритроцитарной массы является основным методом лечения анемии при ММ, однако на фоне выраженной парапротеинемии требует осторожности из-за риска повышения вязкости крови. Заместительная терапия донорской эритроцитарной массой проводится больным с уровнем гемоглобина менее 85 г/л. Учитывая то, что больные ММ — это, преимущественно, пожилые люди, имеющие сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, в ряде случаев по особым показаниям заместительная терапия эритроцитарной массой проводится больным с уровнем гемоглобина более 85 г/л, но менее 110 г/л. Перед началом лечения анемического синдрома исключаются такие причины анемии, как дефицит железа, витамина В₁₂, фолиевой кислоты. Проведение успешной химиотерапии сопровождается, как правило, уменьшением и купированием анемии. Только высокодозная химиотерапия может вызывать или усугублять анемию.

При анемии на фоне химиотерапии ММ может быть использован рекомбинантный человеческий эритропоэтин, при этом должна учитываться концентрация эритропоэтина в крови пациента. Если эта концентрация выше

200 МЕ/мл, больной нуждается в частых переливаниях эритроцитарной массы или страдает тромбоцитопенией, препараты эритропоэтина вряд ли будут эффективными. Не пролонгированные формы эритропоэтина (Recormon, Erogen и др.) используются либо в эскалационной дозе, либо в стандартной дозировке. Эскалационные дозы предусматривают назначение эритропоэтина в дозе 40 тыс. МЕ 1 раз в неделю. В случае отсутствия эффекта в течение 4 недель доза эритропоэтина увеличивается до 60 тыс. МЕ 1 раз в неделю. При увеличении уровня гемоглобина до 120 г/л доза эритропоэтина снижается. Лечение прекращают при достижении уровня гемоглобина 140 г/л. Если через 6–8 недель уровень гемоглобина не увеличился на 10–20 г/л, успех маловероятен и лечение следует прекратить. Вторая схема применения эритропоэтина — 10 тыс. МЕ 3 раза в неделю. Препараты эритропоэтина показаны также больным с клинически выраженной анемией, не получающим химиотерапию. Во время лечения эритропоэтином необходимо следить за содержанием железа в организме.

Лечение инфекционных осложнений. Больным с лихорадкой немедленно назначают антибиотики широкого спектра действия, активные в отношении *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Escherichia coli* — основных возбудителей инфекций при ММ. При тяжелой системной инфекции обычно требуется в/в введение антибиотиков. Аминогликозиды применяют осторожно, даже в отсутствие признаков нарушения функции почек. Рандомизированное клиническое испытание показало, что профилактическое назначение в/венного иммуноглобулина (Интраглобин, Октагам, Вениммун и др.) в дозе 0,2–0,4 г/кг ежемесячно заметно снижает риск инфекций при ММ в фазе стабилизации. Учитывая высокую стоимость такой профилактики, ее следует проводить только при рецидивирующих инфекциях и при снижении уровня IgG менее 6,0 г/л.

В случае проведения курсов химиотерапии, включающих глюкокортикоидные препараты (например, программа VAD), проводится профилактическая антибактериальная терапия (ципрофлоксацин — по 0,5 г 2 раза в сутки и триметоприм/сульфаметоксазол (бисептол) — по 480 мг 2 раза в сутки). Наиболее актуальна профилактическая антибактериальная терапия первые 3 месяца лечения ММ. В случае применения глюкокортикоидных препаратов больным ММ в обязательном порядке должна проводиться профилактика грибковой инфекции. Препаратом выбора у больных ММ является флуконазол (дифлюкан), обладающий наименьшей нефротоксичностью, который используется в профилактической дозе 150–200 мг/м². Профилактически может использоваться также итраконазол (орунгал) в дозе 400 мг/сутки. Больным ММ, имеющим в анамнезе инфекцию *Herpes zoster*, или длительные (более 2-х недель) периоды постцитостатической нейтропении, принимающим преднизолон или дексаметазон, при условии отсутствия выраженного нарушения функции почек назначается ацикловир в профилактической дозе 400–600 мг/сутки. В случае развития активной инфекции терапия проводится с учетом инфекционного агента и чувствительности микрофлоры к тем или иным препаратам.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А1 — Патофизиология множественной миеломы

Повреждение костной ткани	<ul style="list-style-type: none"> • Единичные или множественные остеолитические повреждения; • диффузный остеопороз (остеопения).
Симптомы, связанные с разрушением костей	<ul style="list-style-type: none"> • Оссалгии: <ul style="list-style-type: none"> • патологические костные переломы; • повышенный уровень кальция в сыворотке; • гиперкальциурия (повышение уровня кальция в моче); • уменьшение роста (позвоночный коллапс).
Периферическая кровь	<ul style="list-style-type: none"> • Анемия; • нарушения свертывания крови; • лейкопения; • тромбоцитопения; • плазмоклеточная лейкемия; • циркуляция моноклональных В-лимфоцитов (предшественники миеломных клеток).
Изменения белков плазмы	<ul style="list-style-type: none"> • Гиперпротеинемия; • гиперволемиа (увеличение объема); • моноклональные иммуноглобулины (IgG, IgD, IgA, IgM, IgE, легкие цепи); • нарушение соотношения анионов (низкий уровень натрия в сыворотке); • повышенный уровень β_2-микроглобулина в сыворотке; • сниженный уровень альбумина в сыворотке; • повышенный уровень ИЛ-6 и СРБ в сыворотке.
Нарушения со стороны почек	<ul style="list-style-type: none"> • Протеинурия, цилиндрурия без лейкоцитурии или эритроцитурии; • канальцевая дисфункция с ацидозом; • уремия (почечная недостаточность); • амилоидоз и почечная дисфункция.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Таблица Б1 — Durie/Salmon PLUS система стадирования множественной миеломы

Классификация	Плюс (PLUS)	ЯМР и/или ПЭТ с 18-фтордезоксиглюкозой
Моноклональные гаммапатии неопределенного значения		Отсутствуют очаги поражения.
Стадия IA (тлеющая миелома)		Плазмацитома и/или ограниченный очаг
Множественная миелома: стадии — IB, IIA/B, IIIA/B		
Стадия IB		< 5 локальных очагов, диффузная форма легкой степени тяжести
Стадия II A/B		5–20 локальных очагов, диффузная форма средней степени тяжести
Стадия IIIA/B		> 20 локальных очагов, диффузная форма тяжелой степени
	А-креатинин сыворотки < 2 мг/дл, отсутствие внекостномозговых очагов; В-креатинин сыворотки > 2 мг/дл, наличие внекостномозговых очагов.	

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Таблица В1 — Критерии эффективности лечения больных ММ

Ответ	Критерии ответа
Полная ремиссия или полный ответ (ПО)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Менее 5 % ПК при нормальной морфологии в пунктате КМ, полученного не ранее чем через месяц после завершения курса химиотерапии, что подтверждено в 2-х исследованиях с интервалом не менее 6 недель. 2. Полное отсутствие М-белка в сыворотке крови и/или моче, выявленное в двух и более анализах с интервалом не менее 6 недель. 3. Отсутствие увеличения размера или количества очагов литического поражения костей. Наличие компрессионных переломов не исключает возможность установить ПР. 4. Исчезновение мягкотканых плазмоцитом при сроке наблюдения не менее 6 недель.
Очень хороший частичный ответ (ОХЧО)	<ol style="list-style-type: none"> 1. М-белок в сыворотке или моче определим с помощью иммунофиксации, но не электрофорезом. 2. На 90 % или более снижается содержание М-белка в сыворотке, уровень М-белка в моче менее 100 мг/сутки.
Частичная ремиссия или частичный ответ (ЧО)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Уменьшение значения сывороточного М-белка более чем на 50 % в двух исследованиях, выполненных с интервалом не менее 6 недель. 2. В случае протеинурии Бенс-Джонса: уменьшение суточной экскреции легких цепей более чем на 90 % или менее 200 мг/сутки в двух исследованиях с интервалом не менее 6 недель. 3. Уменьшение размеров мягкотканых плазмоцитом (физикальное или рентгенографическое исследование) более чем на 50% при сроке наблюдения не менее 6 недель. 4. Стабилизация остеодеструктивного процесса (если доступно рентгенографическое исследование костей скелета) Наличие компрессионных переломов не исключает возможность установления ЧР.
Минимальный ответ (МО)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Уменьшение значения сывороточного М-белка более на 25–49 % в двух исследованиях, выполненных с интервалом не менее 6 недель. 2. В случае протеинурии Бенс-Джонса: уменьшение суточной экскреции легких цепей на 50–89 % что превышает 200 мг/сутки в двух исследованиях с интервалом не менее 6 недель. 3. Отсутствие увеличения размеров и числа очагов остеолита (если доступно рентгенографическое исследование костей скелета). Наличие компрессионных переломов не исключает возможность установления МО.

Окончание таблицы В1

<p>Стабилизация процесса (фаза плато)</p>	<p>1. Несоответствие критериям МО и прогрессии болезни. 2. Стабилизация параметров болезни (включая число и размеры костных деструкций), отсутствие увеличения М-белка в сыворотке крови и белка Бенс-Джонса в моче на фоне не менее 3-х циклов химиотерапии.</p>
<p>Прогрессия болезни (для пациентов, у которых не получена ПР)</p>	<p>Наличие хотя бы одного признака:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Увеличение значения сывороточного М-белка > чем на 25 % (обязательно более чем на 5 г/л в абсолютных значениях) в двух исследованиях, выполненных с интервалом не менее 6 недель. 2. В случае протеинурии Бенс-Джонса: увеличение суточной экскреции легких цепей > чем на 25 % (обязательно более чем на 200 мг/сутки в абсолютных значениях) в двух исследованиях с интервалом не менее 6 недель. 3. Увеличение плазмноклеточной инфильтрации КМ мозга по данным исследования пунктата или биоптата КМ > чем на 25 % (обязательно > чем на 10 % в абсолютных значениях). 4. Доказанное увеличение размеров существующих очагов остеолита или мягкотканых плазмоцитом. 5. Появление новых очагов остеолита или новых мягкотканых плазмоцитом (компрессионные переломы не учитываются). 6. Появление гиперкальциемии (коррегированный кальций сыворотки > 2,75 ммоль/л), не связанной с другой причиной.
<p>Рецидив после достигнутой ПР</p>	<p>Наличие хотя бы одного признака:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Выявление вновь появившегося М-белка в сыворотке крови или в моче методом иммунофиксации или электрофореза, подтвержденного хотя бы в одном из исследований, при исключении олигоклональной секреции при реконституции иммунной системы. 2. Более 5 % ПК по данным исследования пунктата или трепанобиоптата КМ. 3. Появление новых очагов остеолита или мягкотканых плазмоцитом или доказанное увеличение размеров имеющихся очагов остеолита (компрессионные переломы не учитываются). 4. Появление гиперкальциемии (коррегированный кальций сыворотки > 2,75 ммоль/л), не связанной с другой причиной.

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Таблица Г1 — Основные схемы химиотерапии больных ММ

Схема лечения	Препараты	Дозы и режимы введения	Эффективность в качестве 1-й линии терапии (ПР, ЧР)	Эффективность в качестве 2-й линии терапии и при рецидиве (ПР, ЧР)
VAD	Винкристин	0,4 мг/день 1–4 дня в виде постоянной в/венной инфузии	45–60 %	30 %
	Адриамицин (доксорубицин)	9 мг/м ² /день 1–4 дня в виде постоянной в/венной инфузии		
	Дексаметазон	40 мг/день per os или в/венно в дни 1–4-й, 9–12-й, 17–20-й дни		
VAMP	Винкристин	0,4 мг/день 1–4 дня в виде постоянной в/венной инфузии	50 %	30 %
	Адриамицин (доксорубицин)	9 мг/м ² /день 1–4 дня в виде постоянной в/венной инфузии		
	Метилпреднизолон	1 г в/венно в 1–5-й дни		
С-VAMP	Циклофосфамид	500 мг в/венно в 1-й, 8-й, 15-й дни	44–60 %	30–40 %
	Винкристин	0,4 мг/день 1–4 дня в/венно в виде постоянной в/венной инфузии		
	Адриамицин (доксорубицин)	9 мг/м ² /день 1–4 дня в виде постоянной в/венной инфузии		
	Метилпреднизолон	1 г в/венно 1–5-й дни		
HCVAD	Циклофосфамид	300 мг/м ² в/венно капельно 12 часов в 1–3-й дни	65 %	40–50 %
	Винкристин	2 мг/день в/венно в 1-й, 9-й дни		
	Доксорубицин	50 мг/м ² в 4-й день		
	Дексаметазон	40 мг/день per os или в/венно в 1–4-й, 9–12-й дни		
Дексаметазон	Дексаметазон	40 мг per os или в/венно в 1–4-й, 9–12-й, 17–20-й дни, цикл каждые 35 дней или 40 мг per os, или в/венно в 1–4-й дни, цикл каждые 4–10 дней с последующим переходом на поддерживающий режим 1 раз в неделю	50 %	30–40 %

Продолжение таблицы Г1

M2 (VBMCP)	Винкристин	1,4 мг/м ² в/венно в 1-й день	40–50 %	20–30 %
	Кармустин (BCNU)	20 мг в/венно в 1-й день		
	Мелфалан	8 мг/м ² per os в 1–7-й дни		
	Циклофосфамид	400 мг/м ² в/венно в 1-й день		
	Преднизолон	40 мг/м ² per os в 1–7-й дни		
VMCP	Винкристин	1 мг/м ² в/венно в 1-й день	14–30 %	10–30 %
	Мелфалан	6 мг/м ² per os в 1–4-й дни		
	Циклофосфамид	125 мг/м ² в/венно в 1–4-й дни		
	Преднизолон	60 мг/м ² per os в 1–4-й дни		
DCSP	Дексаметазон	40 мг/день per os в 1–4-й дни	Не используется	60–70 %
	Циклофосфамид	750 мг/день 1–4 дни в виде постоянной в/в инфузии		
	Этопозид	75 мг/день в 1–4-й дни в виде постоянной в/венной инфузии		
	Платинол (цисплатина)	25 мг/день в 1–4-й дни в виде постоянной в/венной инфузии		
	Г-КСФ	300 мкг/день с 1-го дня до восстановления гранулоцитов		
DT-PACE	Дексаметазон	40 мг/день per os в 1–4-й дни	Не используется	70 %
	Талидомид	400 мг/день per os ежедневно		
	Платинол (цисплатина)	10 мг/м ² /день в 1–4-й день в виде постоянной в/венной инфузии		
	Адриамицин (доксорубицин)	10 мг/м ² /день в 1–4-й день в виде постоянной в/венной инфузии		
	Циклофосфамид	400 мг/ м ² /день в 1–4-й дни в виде постоянной в/венной инфузии		
	Этопозид	40 мг/ м ² /день в 1–4-й день в виде постоянной в/венной инфузии		
	Г-КСФ	300 мкг/день с 5-го дня до восстановления гранулоцитов		

Окончание таблицы Г1

DT	Дексаметазон	40 мг/день per os в 1–4-й, 9–12-й, 17–20-й дни	59–68 %	48–64 %
	Талидомид	200 мг per os в 1–28-й дни		
VD	<u>Велкейд</u> (Bortezomid)	1,3 мг/м ² в день в 1-й, 4-й, 8-й, 11-й дни, каждый цикл 21 день	35–70 %	25–38 %
	Дексаметазон	40 мг per os в 1–4-й дни		
PAD	<u>Велкейд</u> (Bortezomid)	1,3 мг/м ² в день в 1-й, 4-й, 8-й, 11-й день, каждый цикл — 21 день	89 %	—
	Адриамицин (доксорубицин)	9 мг/м ² /день в 1-й день в виде постоянной в/венной инфузии		
	Дексаметазон	40 мг/день per os или в/венно в 1–4-й, 9–12-й, 17–20-й дни		
РД	Ревлемид (леналидомид)	25 мг per os в 1–21-й дни	91 %	50 %
	Дексаметазон	40 мг/день per os или в/венно в 1–4-й, 9–12-й, 17–20-й дни		
Деха- BEAM	Дексаметазон	8 мг × 3 раза в день в 1–10-й дни	не используется	70 %
	BCNU	60 мг/м ² во 2-й день		
	Этопозид	150–400 мг/м ² в 4–7-й день		
	Цитарабин	100 мг/м ² × 2 раза в день 4–7-й день		
	Мелфалан	20 мг/м ² в 3-й день		
VMP	Бортезомиб	1,3 мг/м ² в дни 1-й, 4-й, 8-й, 11-й, 22-й, 25-й, 29-й, 32-й дни каждого цикла		
	Мелфалан	9 мг/м ² в 1–4-й день каждого цикла		
	Преднизолон	60 мг/м ² в 1–4-й день каждого цикла; перерыв между циклами — 10 дней.		

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Таблица Д1 — Лечение боли при ММ

Группа препаратов	Примеры	Комментарии
Ненаркотические анальгетики	Парацетамол, 1 г 4–6 раз в сутки. Применяется при легкой и умеренной боли.	Внутри в виде таблеток или в жидкой форме; выпускается и в виде ректальных свечей.
НПВС		Лучше не назначать; если использовать, то с большой осторожностью.
Слабые наркотические анальгетики	Эффективны при умеренной боли. Парацетамол/кодеин: 8 мг кодеина и 500 мг парацетамола; обычная доза — 2 таблетки каждые 6 часов Кодеин, 30—60 мг или дигидрокодеин, 30—60 мг, до 6 раз в сутки	В начале лечения возможны оглушенность, сонливость. Наркотические анальгетики вызывают запор, обычно требующий назначения слабительных. При поражении почек назначают с осторожностью.
Сильные наркотические анальгетики (природные опиоиды)	Эффективны при умеренной и сильной боли. Морфин — препарат выбора при сильной боли; назначают в инъекциях либо в таблетках, начиная с 5–10 мг каждые 4 часа После определения суточной потребности в анальгетиках можно перевести больного на таблетки длительного действия; при обострении боли, если необходимо, дополнительно назначают морфин короткого действия по 5–10 мг.	То же, что и для слабых наркотических анальгетиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бессмельцев, С. С.* Множественная миелома / С. С. Бессмельцев, К. М. Абдулкадыров. — СПб.: Диалект, 2004. — 448 с.
2. *Бессмельцев, С. С.* Современные подходы к химиотерапии множественной миеломы / С. С. Бессмельцев // Медико-фармацевтический форум: тез. докл., 29 октября – 2 ноября. — М., 2002. — С. 36–37.
3. *Моисеев, С. И.* Современные принципы диагностики и лечения множественной миеломы : пособие / С. И. Моисеев, Г. Н. Салогуб, Н. В. Степанова. — СПб.: ГМУ, 2006. — 39 с.
4. *Стельмашенко, Л. В.* Оценка эффективности препаратов иммуномодулирующего действия в моно режиме и в комбинации с другими противоопухолевыми средствами / Л. В. Стельмашенко, К. М. Абдулкадыров // Вестник гематологии. — № 2. — 2010. — Т. 6. — С. 23–26.
5. *Barlogie, B.* Plasma cell dyscrasias / B. Barlogie, R. Alexanian, S. Jagannath // JAMA. — 1992. — Vol. 268, № 20. — P. 2946–2951.
6. *Bergsagel, D. E.* Some unusual manifestations of plasma cell neoplasia / D. E. Bergsagel, P. W. Pruzanski; ed. P. H. Wiernik. // Neoplastic disease of the blood. — N. Y., 1985. — P. 553–573.
7. *Bataille, R.* Mechanisms of bone lesions in multiple myeloma / R. Bataille, D. Chappard, B. Klein // Hematol. Oncol. Clin. North. Am. — 1992. — Vol. 6. № 2. — P. 285–295.
8. Complete remission induction with combined VBMCP chemotherapy and interferon (rIFN alpha 2 b) in patients with multiple myeloma / M. M. Oken [et al.] // Leuk. Lymphoma. — 1996. — Vol. 20, № 5–6. — P. 447–452.
9. Comparison of melphalan and prednisone with vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide, and prednisone in the treatment of multiple myeloma: results of Eastern Cooperative Oncology Group Study E2479 / M. M. Oken [et al.] // Cancer. — 1997. — Vol. 79, № 8. — P. 1561–1567.
10. Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial / P. Moreau [et al.] // Blood. — 2002. — Vol. 99, № 3. — P. 731–735.
11. Clinical experiences with sarcocystin in neoplastic diseases / N. Blokhin [et al.] // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1958. — Vol. 68, № 3. — P. 1128–1132.
12. Combination chemotherapy vs melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6633 patients from 27 randomized trials. Myeloma Trialists' Collaborative Group // J. Clin. Oncol. — 1998. — Vol. 16, № 12. — P. 3832–3842.
13. Delayed stem cell transplantation for the management of relapsed or refractory multiple myeloma / M.A. Gertz [et al.] // Bone Marrow Transplant. — 2000. — Vol. 26, № 1. — P. 45–50.
14. Deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving first-line thalidomide-dexamethasone therapy / M. Cavo [et al.] // Blood. — 2002. — Vol. 100, № 6. — P. 2272–2273.

15. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial / J. P. Fermand [et al.] // *Blood*. — 1998. — Vol. 92, № 9. — P. 3131–3136.

16. High-dose chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation for resistant multiple myeloma / B. Barlogie [et al.] // *Blood*. — 1987. — Vol. 70, № 3. — P. 869–872.

17. High-dose melphalan for multiple myeloma: long-term follow-up data / D. Cunningham [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 1994. — Vol. 12, № 4. — P. 764–768.

18. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma / J. A. Child [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348, № 19. — P. 1875–1883.

19. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA / J. Blade [et al.] // *Blood*. — 2005. — Vol. 106. — P. 3755–3759.

20. High-dose melphalan (200 mg/m²) supported by autologous stem cell transplantation is safe and effective in elderly (≥ 65 years) myeloma patients: comparison with younger patients treated on the same protocol / E. Jantunen [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* — 2006. — Vol. 37, № 10. — P. 917–922.

21. Impact on survival of high-dose therapy with autologous stem cell support in patients younger than 60 years with newly diagnosed multiple myeloma: a population-based study / S. Lenhoff [et al.] // *Blood*. — 2000. — Vol. 95. — P. 7–11.

22. Kyle, R. A. «Benign» monoclonal gammopathy — after 20 to 35 years of follow-up / R.A. Kyle // *Mayo Clin. Proc.* — 1993. — Vol. 68, № 1. — P. 26–36.

23. Mehta, J. One or two autografts for myeloma? / J. Mehta // *Blood*. — 2008. — Vol. 111. — P. 3899–3900.

24. Mass, R. E. A comparison of the effect of prednisone and a placebo in the treatment of multiple myeloma / R. E. Mass // *Cancer Chemother. Rep.* — 1962. — Vol. 16. — P. 257–259.

25. Melphalan in multiple myeloma / B. Hoogstraten [et al.] // *Blood*. — 1967. — Vol. 30, № 1. — P. 74–83.

26. Multiple myeloma treated with high dose intravenous melphalan / P. J. Selby [et al.] // *Br. J. Haematol.* — 1987. — Vol. 66, № 1. — P. 55–62.

27. Osgood, E. E. The survival time of patients with plasmocytic myeloma / E. E. Osgood // *Cancer Chemother. Rep.* — 1960. — Vol. 9. — P. 1–10.

28. Poor prognosis in multiple myeloma is associated only with partial or complete deletions of chromosome 13 or abnormalities involving 11q and not with other karyotype abnormalities / G. Tricot [et al.] // *Blood*. — 1995. — Vol. 86, № 11. — P. 4250–4256.

29. Proceedings: combination chemotherapy of multiple myeloma with alkeran, cytoxan, vincristine, prednisone, and BCNU / B.J. Lee [et al.] // *Cancer*. — 1974. — Vol. 33, № 2. — P. 533–538.

30. Riedel, D. A. The epidemiology of multiple myeloma / D. A. Riedel, L. M. Pottern // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* — 1992. — Vol. 6, № 2. — P. 225–247.

31. *Sporn, J. R.* Chemotherapy of previously untreated multiple myeloma patients: an analysis of recent treatment results / J. R. Sporn, O. R. McIntyre // *Semin. Oncol.* — 1986. — Vol. 13, № 3. — P. 318–325.
32. Standard chemotherapy compared with high dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321 / B. Barlogie [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24, № 6. — P. 929–936.
33. Second high-dose melphalan autograft for myeloma patients relapsing after one autograft: results equivalent to tandem transplantation / B. Sirohi [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* — 2002. — Vol. 29, Suppl. 2. — P. 12.
34. Singhal, S. High-dose therapy and autologous transplantation / S. Singhal // *Myeloma* / Ed. J.Mehta, S. Singhal. — London, 2002. — P. 327–347.
35. *Singhal, S.* Treatment of multiple myeloma / S. Singhal // *BMJ.* — 2003. — Vol. 327, № 7415. — P. 575–576.
36. The therapeutic efficacy of VBCMP-M2 protocol in multiple myeloma / M. D. Colovic [et al.] // *Haematologica.* — 1994. — Vol. 26, № 2. — P. 91–96.
37. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma / B. Barlogie [et al.] // *Blood.* — 1999. — Vol. 93, № 1. — P. 55–65.
38. Treatment for multiple myeloma: combination chemotherapy with different melphalan dose regimens / R. Alexanian [et al.] // *JAMA.* — 1969. — Vol. 208, № 9. — P. 1680–1685.
39. Treatment of multiple myeloma according to the extension of the disease: a prospective, randomised study comparing a less with a more aggressive cytostatic policy. Cooperative Group of Study and Treatment of Multiple myeloma / A. Riccardi [et al.] // *Br. J. Cancer.* — 1994. — Vol. 70, № 6. — P. 1203–1210.
40. Treatment for multiple myeloma: combination chemotherapy with different melphalan dose regimens / R. Alexanian [et al.] // *JAMA.* — 1969. — Vol. 208, № 9. — P. 1680–1685.
41. Treatment of multiple myeloma in old patients / I. P. Palva [et al.] // *Eur. J. Haematol.* — 1989. — Vol. 43, № 4. — P. 328–331.
42. The clinical significance of cytogenetic studies in 100 patients with multiple myeloma, plasma cell leukemia, or amyloidosis / G.W. Dewald [et al.] // *Blood.* — 1985. — Vol. 66, № 2. — P. 380–390.
43. Westin, J. Conventional chemotherapy in multiple myeloma / J. Westin // *Pathol. Biol.* — 1999. — Vol. 47, № 2. — P. 169–171.

Содержание

Перечень условных обозначений	3
Введение.....	4
1. Этиопатогенез.....	5
2. Классификация	7
3. Клинические проявления.....	8
4. Диагностика	11
1. Спектр диагностических исследований.....	11
2. Диагностические критерии	15
5. Прогностические факторы и системы стадирования	17
6. Лечение.....	20
1. Общие принципы	20
2. Стандартная химиотерапия.....	21
3. Высокодозная химиотерапия с АТГСК	22
4. Поддерживающая терапия	24
5. Применение бисфосфонатов.....	24
6. Лечение рецидивирующей и рефрактерной миеломы	25
7. Лечение осложнений.....	25
ПРИЛОЖЕНИЕ А	29
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	30
ПРИЛОЖЕНИЕ В	31
ПРИЛОЖЕНИЕ Г.....	33
ПРИЛОЖЕНИЕ Д.....	36
ЛИТЕРАТУРА	37

Учебное издание

Ходулева Светлана Александровна
Искров Игорь Александрович
Мистюкевич Ирена Ивановна

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Учебно-методическое пособие
для студентов 5–6 курсов лечебного, медико-диагностического факультетов,
факультета по подготовке специалистов для зарубежных стран,
интернов, клинических ординаторов, врачей-терапевтов и гематологов

Редактор *О. В. Кухарева*
Компьютерная верстка *А. М. Елисеева*

Подписано в печать 30.12.2010.
Формат 60×84¹/₁₆. Бумага офсетная 65 г/м². Гарнитура «Таймс».
Усл. печ. л. 2,3. Уч.-изд. л. 2,5. Тираж 70 экз. Заказ № 1.

Издатель и полиграфическое исполнение
Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
ЛИ № 02330/0549419 от 08.04.2009.
246000, г. Гомель, ул. Ланге, 5