

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-  
Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

КАФЕДРА Внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО

Рецензия профессора, д.м.н., доцента кафедры Внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО Соловьевой Ирины Анатольевны на реферат ординатора второго года обучения специальности терапия Минеевой Елены Сергеевны по теме: «Множественная миелома».

Основные оценочные критерии рецензии на реферат ординатора второго года обучения специальности Терапия:

Оценочный критерий	Положительный/ отрицательный
1. Структурированность	+
2. Наличие орфографических ошибок	+
3. Соответствие текста реферата его теме	+
4. Владение терминологией	+
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6. Логичность доказательной базы	-
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	-
8. Круг использования известных научных источников	-
9. Умение сделать общий вывод	+

Итоговая оценка: положительная/отрицательная

Комментарии рецензента:

Тема реферата является актуальной, учитывая большую распространенность данного заболевания, а так же высокую инвалидизацию больных. При подготовке реферата автор использовал достаточный объем информации, соответствующий клиническим рекомендациям. Тема изложена в формате, характерным для данного вида работ.

Дата: 21.10.2019

Подпись рецензента:

Подпись ординатора:



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-  
Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО

## Реферат

ТЕМА: «Множественная миелома»

Выполнила: Ординатор 2-го года  
Минеева Е.С.

Проверила: д.м.н., доцент кафедры  
внутренних болезней и иммунологии  
с курсом ПО  
Соловьева И. А.

Красноярск,  
2019 г.

## План реферата

1. Термины и определения	3
2. Определение	3
3. Этиология и патогенез	3
4. Эпидемиология	4
5. Кодирование по МКБ-10	4
6. Стадирование множественной миеломы	4
7. Диагностика	7
7.1. Критерии установления диагноза	7
7.2. Жалобы и анамнез	8
7.3. Физикальное обследование	8
7.4. Лабораторная диагностика	9
7.5. Инструментальная диагностика	10
8. Лечение	11
9. Лечение рецидивов ММ	20
10. Локальная лучевая терапия	24
11. Список используемой литературы	25

## Определение

Множественная миелома (ММ) – это В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин..

## Этиология и патогенез

Причины развития ММ у человека остаются неясными.

В качестве возможных, но весьма дискуссионных этиологических факторов рассматривается значение ионизирующего излучения, генетической предрасположенности, длительной антигенной стимуляции, вируса герпеса человека 8-го типа, воздействия токсических веществ. Основой патогенеза ММ является генетически детерминированное нарушение созревания В-лимфоцита. Известно, что созревание В-лимфоцита включает в себя несколько этапов, и на каждом из этих этапов могут возникать генетические абберации. В результате образуется В-лимфоцит, сохраняющий способность к дальнейшей дифференцировке до плазмочита, однако продуцирующего нефункциональный иммуноглобулин. При этом активность миеломных плазматических клеток может быть различной, что формирует разнообразие клинической картины и вариантов течения заболевания: от доброкачественной вялотекущей моноклональной гаммапатии неуточненного генеза до плазмоклеточного лейкоза.

## Эпидемиология

ММ составляет приблизительно 1% среди всех злокачественных опухолей и до 10-13% от всех гемобластозов. Заболевают преимущественно люди старшей возрастной группы. Средний возраст вновь заболевших около 70 лет, распространенность заболевания среди населения моложе 40 лет не превышает 2%. Заболеваемость миеломой в европейских странах достигает 3-5 человек на 100000 населения.

## Кодирование по МКБ 10

**C90.0** - Множественная миелома

## Стадирование множественной миеломы

Распространенной системой стадирования является классификация В.Durie и S.Salmon, предложенная в 1975 г. (табл. 1) [5], которая была самой используемой системой стадирования до 2005 г., когда была заменена вначале на международную систему стадирования (International Staging System – ISS) и затем на пересмотренную (revised) ISS; (R-ISS) в 2014 г.

**Таблица 1.** Стадии множественной миеломы (по В.Durie, S.Salmon)

Стадии	Признаки	Клеточная масса, триллион/м <sup>2</sup>
I	Совокупность следующих признаков:	< 0,6 (низкая)
	• Гемоглобин > 10 г/дл	
	• Нормальный уровень кальция сыворотки	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Рентгенологически – нормальная структура костей или одиночный очаг поражения;</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Низкий уровень М-протеина:</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>IgG &lt; 50 г/л</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>IgA &lt; 30 г/л</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>белок Бенс-Джонса &lt; 4 г/сутки</li> </ul>	
II	Показатели, не соответствующие ни I, ни III стадиям	0,6-1,2 (средняя)
III	Один или более из следующих признаков:	> 1,2 (высокая)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Гемоглобин &lt; 8,5 г/дл</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Уровень кальция сыворотки превышает нормальные значения</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Множественные поражения костей (&gt; 3 литических очагов)</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Высокий уровень М-протеина:</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>IgG &gt; 70 г/л</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>IgA &gt; 50 г/л</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Белок Бенс-Джонса &gt; 12 г/сутки</li> </ul>	

Дополнительным признаком, определяющим подстадию, является состояние функции почек:

A - нормальная (креатинин сыворотки менее 170 мкмоль/л или 2 г/дл).

B - сниженная (креатинин сыворотки равен или более 170 мкмоль/л или 2 г/дл).

Классификация ISS основана на важном прогностическом значении сочетания  $\beta$ 2-микроглобулина и альбумина сыворотки крови (табл. 2).

**Таблица 2.** Международная система стадирования (ISS)

Стадии	Показатели	Медиана ОВ,мес
I	$\beta$ -2 микроглобулин сыворотки < 3,5 мг/л	62
	Альбумин > 3,5 г/дл	
II	$\beta$ -2 микроглобулин сыворотки < 3,5 мг/л	44
	Альбумин < 3,5 г/дл	
	Или $\beta$ -2 микроглобулин сыворотки 3,5-5,5 мг/л	

В 2014 году Международная система стадирования была пересмотрена (revised ISS; R-ISS). Кроме показателей  $\beta$ 2-микроглобулина и альбумина сыворотки R-ISS учитывает наличие неблагоприятных хромосомных аномалий и высокий уровень ЛДГ (табл.3).

**Таблица 3.** Стандартные факторы риска множественной миеломы и пересмотренная Международная система стадирования (R-ISS)

Прогностический фактор	Критерии
<b>Стадии ISS:</b>	
I	$\beta$ -2 микроглобулин сыворотки < 3,5 мг/л, альбумин > 3,5 г/дл
II	Критерии не соответствуют I или III стадиям
III	$\beta$ -2 микроглобулин > 5,5 мг/л
<b>Цитогенетические аномалии по FISH:</b>	
Высокий риск	Наличие del(17p) и/или транслокации t(4;14) и/или транслокации t(14;16)
Стандартный риск	Отсутствие цитогенетических аномалий высокого риска
<b>ЛДГ:</b>	
Норма	ЛДГ сыворотки ниже верхней границы нормального уровня
Высокий уровень	ЛДГ сыворотки выше верхней границы нормального уровня
<b>Новая модель стратификационного риска</b>	

<b>ММ Стадии R-ISS:</b>	
I	ISS стадия I, цитогенетические аномалии стандартного риска по FISH и нормальный уровень ЛДГ
II	Критерии не соответствуют I или III стадиям R-ISS
III	ISS стадия III и или цитогенетические аномалии высокого риска по FISH или высокий уровень ЛДГ

## **Диагностика**

### **Критерии установления диагноза**

В 2014 г. Международной группой по изучению множественной миеломы (IMWG) были пересмотрены критерии диагностики ММ. При установлении диагноза симптоматической ММ должны присутствовать следующие критерии:

Плазматические клетки в костном мозге 10% и более и/или плазмноклеточная опухоль в биопсийном материале пораженной ткани в сочетании со следующими признаками:

Один или более признаков поражения органов или тканей, связанных с плазмноклеточной пролиферацией (симптомокомплекс CRAB):

1. гиперкальциемия ( $> 11,5$  мг/дл [ $> 2,65$  ммоль/л]),
2. почечная недостаточность (клиренс креатинина  $< 40$  мл/мин или креатинин  $> 177$  мкмоль/л или более 2 мг/дл)
3. анемия (Hb  $< 10$  г/дл или на 2 г/дл ниже нормального уровня Hb),
4. поражение костей (один или более остеолитический очаг, выявленный при рентгенографии, компьютерной томографии (КТ) или позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ-КТ))

**ИЛИ**

Один или более признаков опухолевой активности:

$>60\%$  плазматических клеток в костном мозге,

1. соотношение вовлеченных/невовлеченных свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки (СЛЦ)  $>100$ ,
2.  $> 1$  очага поражения по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ), размер очага должен быть не менее 5 мм

Международным консенсусом были также пересмотрены и критерии вялотекущей (тлеющей) миеломы. Диагноз вялотекущей (тлеющей) миеломы устанавливают при обязательном наличии двух следующих признаков:

1. М-протеин в сыворотке (Ig G или IgA ) > 30 г/л или белок Бенс-Джонса в моче >500 мг/сут и/или 10-60% клональных плазматических клеток в костном мозге
2. Отсутствие признаков поражения органов и тканей, связанных с плазмоклеточной инфильтрацией (CRAB) или амилоидоза, или любых других критериев, определяющих симптоматическое заболевание.

Факторы прогноза

К основным факторам неблагоприятного прогноза при установлении диагноза ММ относятся: высокий уровень  $\beta$ -2 микроглобулина и снижение уровня альбумина в сыворотке крови, высокий уровень ЛДГ, цитогенетические аномалии: t(4;14), t(14;16), del 17p13, del 13q, амплификация 1q. Делеция 13q является неблагоприятным прогностическим фактором, когда выявляется при кариотипировании, но не посредством FISH. Исходные прогностические признаки позволяют прогнозировать продолжительность жизни больных и ответ на терапию, но не являются определяющими при выборе тактики лечения больных ММ.

Формулирование диагноза

В диагнозе следует указывать стадию и подстадию болезни по В.Durie и S.Salmon, стадию согласно ISS, тип секретируемого моноклонального белка, протеинурию Бенс-Джонса и основные клинические симптомы. В гематологических центрах, в которых проводится цитогенетическое исследование, целесообразно указывать стадию R-ISS.

Примеры формулирования диагноза:

- Множественная миелома Gк-типа с протеинурией Бенс-Джонса к-типа, распространенным остеодеструктивным процессом, мягкотканым компонентом в области Th4, анемией – ШБ стадия (Durie-Salmon), ISS III. Диализзависимая почечная недостаточность.

Или:

- Множественная миелома с секрецией легких цепей к-типа с анемией, распространенным остеодеструктивным процессом – ША стадия (Durie-Salmon), ISS III, R-ISS III.

### **Жалобы и анамнез**

Наиболее частыми жалобами являются боли в костях, общая слабость и утомляемость, склонность к инфекциям, нарушения функции почек. Длительность заболевания до появления первых клинических симптомов может составлять от нескольких месяцев до 2-3 и более лет.



## Физикальное обследование

Рекомендуется проведение физикального обследования, включающего в себя: сбор анамнеза, осмотр, измерение роста и массы тела, температуры тела, пальпацию всех доступных групп периферических лимфатических узлов, печени, селезенки, оценку состояния костно-суставной системы, сердечно-сосудистой, дыхательной и эндокринной систем, определение статуса по шкале ECOG.

## Лабораторная диагностика

- Развернутый клинический анализ крови с исследованием гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы. Необходимо как при первичной диагностике, так и при констатации рецидива и/или прогрессирования.
- Общий анализ мочи.
- Биохимический анализ крови, включающий: ЛДГ, мочевую кислоту, мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, билирубин, АСТ, АЛТ, щелочную фосфатазу, кальций, калий. Необходимо как при первичной диагностике, так и при констатации рецидива и/или прогрессирования.
- Определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) расчетным методом по формулам Cockcroft-Gault, CKD-EPI или MDRD. Необходимо как при первичной диагностике, так и при констатации рецидива и/или прогрессирования.
- Коагулограмма
- Определение группы крови, резус-фактора и маркеров вирусных гепатитов В и С, ВИЧ.
- Определение уровня Ig сыворотки крови для оценки степени гуморального иммунодефицита. Необходимо как при первичной диагностике, так и при констатации рецидива и/или прогрессирования.
- Исследование свободных легких цепей Ig (СЛЦ) при несекретирующей, олигосекретирующей, вялотекущей миеломе и миеломе легких цепей. Необходимо как при первичной диагностике, так и при констатации рецидива и/или прогрессирования.
- Электрофорез и иммунофиксация белков суточной мочи с количественным определением уровня моноклонального белка, определение  $\beta$ 2-микроглобулина в сыворотке.

Исследование  $\beta$ 2-микроглобулина сыворотки при развитии рецидива не обязательно, так как прогностическое значение системы стадирования ISS в рецидиве не установлено.

- Морфологическое исследование аспирата костного мозга и/или трепанобиоптата, при отсутствии его поражения – морфологическое исследование биоптата опухолевой ткани.

При рецидиве и прогрессировании ММ пункция костного мозга не обязательна. Это исследование необходимо выполнять при несекретирующей или олигосекретирующей ММ и подозрении на развитие миелодиспластического синдрома или другого заболевания крови.

- Иммунофенотипирование клеток аспирата костного мозга с использованием панели CD138/CD38/CD45/CD19/CD56/CD28 или иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата с исследованием CD138 и моноклонального цитоплазматического Ig. Необходимо как при первичной диагностике, так и при констатации рецидива.

Целесообразно для верификации и определения процента клональных плазматических клеток в случае неясного диагноза.

- Цитогенетическое исследование плазматических клеток (кариотипирование и FISH). Необходимо при первичной диагностике.

Для выявления наиболее важных неблагоприятных цитогенетических аномалий: t(4;14), t(14;16), del 17p13, амплификации 1q (при FISH исследовании) или del13q при стандартном цитогенетическом исследовании. Мутации t(4;14), t(14;16) и del17p включены в пересмотренную систему стадирования миеломы R-ISS как относящиеся к высокому риску, поэтому целесообразно оценивать у всех больных ММ при установлении диагноза. При рецидиве и прогрессировании наиболее прогностически значимая мутация del17p должна повторно оцениваться хотя бы при первом или втором рецидиве.

### **Инструментальная диагностика**

- Рентгенография костей (включая череп, грудную клетку, все отделы позвоночника, таз, плечевые и бедренные кости). Необходимо как при первичной диагностике, так и при констатации рецидива и/или прогрессирования.
- Компьютерная томография костей (КТ). Необходимо как при первичной диагностике, так и при констатации рецидива и/или прогрессирования.

Рекомендуется при болях в костях при отсутствии патологии на рентгенограммах, для уточнения локализации и размеров внутрикостных плазмцитом. Высокой информативностью обладает метод низкодозной КТ всего скелета. По мнению Европейской Рабочей группы по миеломе, низкодозная КТ всего тела должна заменить рентгенографию скелета, как более чувствительный метод выявления остеолитических очагов в сравнении с обычной рентгенографией.

- Магнитно-резонансная томография (МРТ). Необходимо как при первичной диагностике, так и при констатации рецидива и/или прогрессирования.

Показана при подозрении на компрессию спинного мозга (для визуализации оболочек спинного мозга), для уточнения локализации и размеров экстрамедуллярной плазмцитомы.

МРТ всего тела, или, если это недоступно, МРТ позвоночника и таза являются обязательными методами исследования больных с предполагаемым диагнозом тлеющая миелома и солитарная плазмоцитома.

- Не рекомендуется: использование в качестве диагностического метода остеосцинтиграфии.

Учитывая патофизиологические механизмы остеолитической деструкции при ММ (активизация остеокластов и подавление остеобластов), использование остеосцинтиграфии, метода основанного на гиперфиксации радиофармпрепарата (технеций 99m) участками пораженных костей с высокой остеобластической активностью, является малоинформативным.

- Рекомендуются консультации специалистов при наличии показаний: осмотр ортопеда, нефролога, невропатолога.

## **Лечение**

### **Показания к началу лечения и определение стратегии лечения**

- Пациентам с тлеющей (бессимптомной) миеломой специфическая терапия не рекомендуется. Показанием для начала лечения является установление диагноза симптоматической миеломы.

Тактика ведения больных моложе 65 лет и пожилых больных отличается. Для лечения первичных пациентов ММ моложе 65 лет без серьезной сопутствующей патологии используют высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Больным старше 65 лет или молодым больным с тяжелыми сопутствующими заболеваниями следует рекомендовать комбинации на основе новых лекарственных препаратов без ВДХТ с аутоТГСК.

При выборе схемы индукционной терапии необходимо учитывать также сопутствующие заболевания больного и осложнения ММ. При кардиальной патологии целесообразно исключить из терапии антрациклиновые антибиотики. Для лечения больных с почечной недостаточностью терапией выбора является сочетание бортезомиба\*\* и дексаметазона\*\*. Если тяжесть состояния больного обусловлена не только ММ, но также септическими осложнениями, кровотечением, диабетом, гепатитом, то индукционная противоопухолевая терапия проводится сразу после купирования указанных осложнений.

## Лечение больных с впервые диагностированной ММ, не кандидатов на ВДХТ с аутоТГСК (пожилые больные)

**Рекомендуется:** терапия бортезомиб- содержащими курсами. Для лечения пожилых больных ММ следует использовать программы с включением нового лекарственного препарата, ингибитора протеасом бортезомиба.

В качестве современной стандартной терапии первой линии больных ММ, которым не планируется проведение ВДХТ с аутоТГСК рассматривается схема VMP. Продолжительность лечения по схеме VMP должна составлять не менее 9 циклов. Ежедневное введение бортезомиба при использовании программы VMP вместо введения препарата дважды в неделю не снижает эффективности лечения, но позволяет значительно уменьшить токсичность, в том числе и частоту развития периферической полинейропатии. Программу VMP с введением бортезомиба 1 раз в неделю также целесообразно использовать у пожилых пациентов ММ. С целью уменьшения побочных эффектов бортезомиба\*\* при появлении признаков токсичности необходима своевременная редукция дозы препарата. Кроме того подкожное введение бортезомиба вместо внутривенного, существенно снижает частоту развития нежелательных явлений.

- **Рекомендуется** для лечения первичных больных ММ сочетать бортезомиб с дексаметазоном (VD).

Лечение по схеме VD рекомендуется у больных с почечной недостаточностью, в том числе требующей проведения гемодиализа, а также при компрессии спинного мозга. В связи с высокой токсичностью дексаметазона в высокой дозе у пожилых больных возможно снижение дозы препарата или его замена на преднизолон. Поддерживающая терапия бортезомибом увеличивает частоту достижения полных ремиссий (ПР), выживаемость без прогрессирования (ВБП), в отдельных исследованиях общую выживаемость (ОВ), но для использования в качестве стандарта у пожилых больных необходимо более длительное наблюдение.

- **Рекомендуется:** включение в программы терапии препарата бендамустин.

Комбинация бендамустина с преднизолоном (схема ВР) недавно введена в арсенал лечения больных с впервые диагностированной ММ старше 65 лет, не являющихся кандидатами для проведения ВДХТ, с клиническими проявлениями нейропатии, препятствующей использованию терапии бортезомибом. Показана более высокая частота ПР и более длительная медиана времени до неудач лечения при использовании ВР, чем при использовании схемы МР, но при этом не выявлено улучшения ОВ.

- **Рекомендуется:** для лечения пожилых больных с впервые диагностированной ММ применение программы на основе леналидомида: леналидомид с дексаметазоном в низкой

дозе (схема Rd), сочетание леналидомида с мелфаланом и преднизолоном (схема MPR). Лечение по схеме MPR с последующей поддерживающей терапией леналидомидом\*\* превосходит по эффективности химиотерапию MR, включая частоту ПР, ВБП.

Особое место в лечении ММ занимает ведение пожилых ослабленных больных. Популяция пожилых больных гетерогенна, включает как сохранных больных, находящихся в хорошем физическом состоянии многие годы, так и ослабленных пациентов нуждающихся в помощи. Ключевой проблемой лечения пожилых и ослабленных больных является переносимость лечения. При выборе схемы лечения и соответствующих доз препаратов необходимо учитывать возраст. Возраст 75 лет и старше оказывает негативное влияние на результаты лечения. Кроме возраста на выбор схемы лечения влияют такие неблагоприятные факторы как коморбидность, астенизация, наличие признаков инвалидности. Коморбидность определяется по присутствию 2 и более сопутствующих болезней, медицинских диагнозов (включая патологию почек, легких, печени, сердца, желудочно-кишечного тракта, костного мозга). Наличие 2 и более сопутствующих болезней говорит о несохранности пациента. Астенизация (ослабленность) характеризуется наличием 3 и более основных признаков: слабости, потери веса, низкой физической активности, плохой выносливостью и медленной походкой. Инвалидность (беспомощность, нетрудоспособность) включает физические и медицинские расстройства, затруднения в обеспечении личной гигиены, решении бытовых задач. Пациентам без неблагоприятных факторов, следует назначать лечение в полной дозе, в то время как для пациентов, имеющих по крайней мере, один неблагоприятный фактор (возраст  $\geq 75$  лет, сопутствующие заболевания с нарушением функции органов, астенизацию или признаки инвалидности) рекомендуется соответствующая редукция доз препаратов.

- **Рекомендуется:** при лечении пожилых ослабленных больных снижать дозы бортезомиба до 1 мг/м<sup>2</sup> или вводить его 1 раз в неделю (табл. 4)

Дозы мелфалана и преднизолона также должны быть снижены.

**Таблица 4.** Рекомендации по снижению доз препаратов у пожилых больных ММ

	Уровень дозы		
Лекарственный препарат	0	1	2
Бортезомиб**	1,3 мг/м <sup>2</sup> дни: 1,4,8,11	1,3 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в неделю	1,0 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в неделю

	каждые 3 недели	дни: 1,8,15,22 каждые 5 недель	дни: 1,8,15,22 каждые 5 недель
Леналидомид** (с дексаметазоном**)	25 мг/день дни: 1-21 каждые 4 недели	15 мг/день дни: 1-21 каждые 4 недели	10 мг/день дни: 1-21 каждые 4 недели
Дексаметазон**	40 мг/день дни: 1,8,15,22 каждые 4 недели	20 мг/день дни: 1,8,15,22 каждые 4 недели	10 мг/день дни: 1,8,15,22 каждые 4 недели
Мелфалан**	0,25 мг/кг или 9 мг/м <sup>2</sup> дни: 1-4 каждые 4-6 недель	0,18 мг/кг или 7,5 мг/м <sup>2</sup> дни: 1-4 каждые 4-6 недель	0,13 мг/кг или 5 мг/м <sup>2</sup> дни: 1-4 каждые 4-6 недель
Преднизолон**	60 мг/м <sup>2</sup> 1-4 дни	30 мг/м <sup>2</sup> дни 1-4	15 мг/м <sup>2</sup> дни 1-4
Циклофосфамид**	100 мг/день дни: 1-21 каждые 4 недели	50 мг/день дни: 1-21 каждые 4 недели	50 мг через день дни: 1-21 каждые 4 недели

- **Рекомендуется:** терапия мелфаланом и преднизолоном (МР) у пожилых больных с неудовлетворительным физическим состоянием, сопутствующей патологией, при непереносимости бортезомиба. Также может быть назначена терапия циклофосфамидом и преднизолоном.
- **Рекомендуется:** применение дексаметазона в высоких дозах в качестве кратковременной терапии отдельных пациентов с гиперкальциемией, почечной недостаточностью, цитопенией, компрессией спинного мозга, требующей проведения локальной ЛТ.

## **Лечение больных с впервые диагностированной ММ, кандидатов на высокодозную химиотерапию с последующей трансплантацией аутологичных ГСК**

- **Рекомендуется** больным в возрасте до 60-65 лет, которым впервые установлен диагноз ММ, исходно могут рассматриваться в качестве кандидатов на высокодозную консолидацию, включающую одну или две трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.
- **Рекомендуется** пациентам 65—70 лет с хорошим соматическим статусом и отсутствием сопутствующих заболеваний также возможно выполнение высокодозной консолидации мелфаланом.

Возрастные ограничения обусловлены тем, что у пожилых больных возрастает риск трансплантант-ассоциированной летальности. Особенно это важно для возрастной категории более 70 лет, при которой указанный риск может достигать 8%. Миеломная нефропатия (включая диализ-зависимую почечную недостаточность) не является противопоказанием для выполнения высокодозной химиотерапии с последующей ауто-ТГСК. Пациент может быть направлен в трансплантационный центр, располагающий возможностью проведения гемодиализа.

### **Индукционный этап терапии.**

- **Не рекомендуется** включение в индукционный этап терапии схем, содержащих мелфалан.
- **Не рекомендуется** на этапе индукции проведение более 4-6 курсов леналидомид-содержащими программами.

Наиболее признанными схемами индукционной терапии являются VD, PAD.

### **VCD**

- **Рекомендуется** использовать Триплеты, включающие бортезомиб считаются самыми эффективными режимами, т.к. имеют большую эффективность, чем VD.

Если ответ на I линию индукционной терапии недостаточный, т.е. не достигнута по крайней мере частичная ремиссия (ЧР), целесообразен переход на II линию индукционной терапии – леналидомид-содержащие курсы VRD, RAD, RCD, RD/Rd. Поскольку леналидомид обладает миелосупрессивным эффектом, мобилизацию и сбор аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ГСК) целесообразно выполнять после 4-го леналидомид-содержащего курса. В таблице 5 представлены предпочтительные схемы индукционного этапа терапии.

Количество курсов индукционной терапии определяется противоопухолевым ответом на лечение и согласовывается с трансплантационным центром. Пациенты, достигшие ПР или ОХЧР после индукционной терапии, должны рассматриваться в качестве обязательных кандидатов на выполнение аутологичной трансплантации. Именно в этих случаях возможно достижение максимального эффекта от консолидации мелфаланом в высоких дозах и значительного увеличения выживаемости больных без признаков прогрессирования заболевания.

**Таблица 5.** Схемы индукционной терапии у больных, являющихся кандидатами на выполнение ауто-ТГСК.

<b>Предпочтительные схемы I линии терапии:</b>
Бортезомиб/циклофосфамид/дексаметазон (VCD) Бортезомиб/доксорубицин/дексаметазон(PAD) Бортезомиб/дексаметазон(VD)
<b>Предпочтительные схемы II линии терапии:</b>
Леналидомид/дексаметазон(RD/Rd) Леналидомид/бортезомиб/дексаметазон (RVD) Леналидомид/доксорубицин/дексаметазон (RAD) Леналидомид/циклофосфан/дексаметазон (RCD) Леналидомид/циклофосфан/преднизолон (RCP)
<b>Дополнительные возможные индукционные схемы:</b>
DCEP, DНАР, VD-РАСЕ (цисплатин-содержащие)

Во всех представленных схемах оптимальным является подкожное введение бортезомиба .

При резистентном течении заболевания дальнейшая тактика терапии определяется лечащим врачом, высокодозные методы лечения могут быть применены на усмотрение трансплантационного центра.

- **Рекомендуется** Трансплантационный этап терапии, который включает в себя:
  1. мобилизацию и сбор гемопоэтических стволовых клеток крови (ГСК).



Наиболее часто используемым режимом мобилизации является сочетание химиотерапевтических препаратов (чаще всего циклофосфида\*\* в дозе 2-4 г/м<sup>2</sup>, редко цитарабина\*\*, курсов CAD, DPACE, VD-PACE, DНАР и др.) и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора\*\* (Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг/сут). В некоторых случаях Г-КСФ\*\* применяется в монорежиме на фоне стабильного состояния кроветворения (в дозе 10 мкг/кг/сут). При недостаточной эффективности мобилизации или при проведении ее повторно возможно включение в режим препарата плериксафор.

2. высокие дозы мелфалана (200 мг/м<sup>2</sup>) с последующей трансплантацией аутологичных ГСК.

Интервал от мобилизации до начала предтрансплантационного кондиционирования должен составлять от 2 до 6 недель. При выраженном нарушении функции почек (СКФ < 30 мл/мин), но не требующем проведения гемодиализа, а также больным старшего возраста (65-70 лет) целесообразно снижать дозу мелфалана до 140 мг/м<sup>2</sup>. Для пациентов, находящихся на программном гемодиализе, дозу мелфалана (140-200 мг/м<sup>2</sup>) определяет трансплантационный центр. Гемодиализ проводится в -4-й, -2-й (перед введением мелфалана) и в 0-й день (перед трансфузией лейкоконцентрата). В последние годы неоднократно обсуждался вопрос о сроках выполнения ауто-ТГСК – непосредственно после завершения индукционного этапа (ранняя ауто-ТГСК) или же при развитии рецидива (поздняя ауто-ТГСК). Результаты исследования РЕТНЕМА, IFM и EMN показали очевидное преимущество ранней ауто-трансплантации по сравнению с выполнением ее в качестве «терапии спасения».

### **Этап консолидирующего лечения**

Целью консолидирующей терапии является повышение качества противоопухолевого ответа, достигнутого на предыдущих этапах лечения.

- **Рекомендуется** проведение ограниченного числа курсов препаратами в полных дозах (например, VCD, RD, VRD). Вопрос о необходимости проведения консолидации решается в трансплантационном центре. Консолидирующую терапию целесообразно начинать через 3 месяца после ауто-ТГСК, после получения результатов контрольного обследования, подтвердившего отсутствие прогрессии заболевания.
- **Рекомендуется:** в качестве консолидирующего этапа проведение второй аутологичной трансплантации.

В отношении выполнения второй ауто-трансплантации при ММ до настоящего времени не достигнуто единого мнения, хотя значимые преимущества двойной ауто-трансплантации представлены в исследованиях В.Barlogie. Тандемная ауто-трансплантация сопровождалась лучшими результатами по сравнению с однократной трансплантацией и стандартной

терапией. IFM показала, что вторая аутологичная трансплантация предоставляет преимущества в выживаемости только у пациентов, не достигших как минимум ОХЧР после первой ауто-трансплантации.

NCCN Multiple Myeloma Panel (2014 г.) рекомендует собирать аутологичные гемопоэтические клетки у всех пациентов, рассматриваемых в качестве кандидатов на трансплантацию, причем в количестве, достаточном для выполнения двух трансплантаций. Согласно NCCN Multiple Myeloma Panel (2014 г.) реализация двойной трансплантации может обсуждаться для всех пациентов, являющихся кандидатами на ауто-трансплантацию. При этом для пациентов, у которых после первой трансплантации не была достигнута как минимум ОХЧР, вторая ауто-трансплантация является терапией выбора. В большинстве трансплантационных центров обычно воздерживаются от проведения второй трансплантации в ближайшие сроки после первой. Это объясняется надеждой клиницистов на то, что применение новых препаратов в индукционной терапии, а также при лечении рецидива, позволит достичь таких же результатов, как и при выполнении двойной ауто-трансплантации.

В случае принятия решения о выполнении тандемной трансплантации вторая ауто-трансплантация осуществляется в течение 3-6 месяцев после первой (отсчет ведется от даты переливания CD34+ клеток). Оптимальные сроки для второй трансплантации — через 3 месяца после первой.

Причины увеличения интервала до 6 месяцев (но не более) могут быть следующие:

1. длительно сохраняющаяся после первой ауто-трансплантации нейтропения или тромбоцитопения
2. острая фаза гепатита (токсического, вирусного)
3. инфекционные осложнения (бактериальные, вирусные, грибковые), возникшие через 2-3 месяца после первой ауто-трансплантации
4. астенический синдром, сохраняющийся после первой ауто-трансплантации
5. обострение хронических заболеваний

Причинами отказа от второй трансплантации, кроме указанных выше, могут быть:

1. ранний рецидив (прогрессирование) ММ в течение первого года после ТГСК
2. нежелание больного
3. недостаточное для трансплантации количество CD34+ клеток

### **Этап поддерживающей терапии**

Поддерживающая терапия направлена на подавление пролиферации остаточного клона опухолевых клеток и выполняется с целью предупреждения рецидива заболевания. В настоящее время рядом крупных многоцентровых исследований показано значение

поддерживающей терапии, назначаемой после первой или второй аутологичной трансплантации.

- **Рекомендуется** использование в качестве поддерживающей терапии препарата бортезомиб в дозе 1,3 мг/м<sup>2</sup> каждые 2 недели в течение 2-х лет или до прогрессии.

Исследовательские центры представляют убедительные данные по увеличению показателей выживаемости без признаков прогрессирования (ВБП), времени до прогрессирования (ВДП) и общей выживаемости (ОВ). Согласно IMWG, поддерживающая терапия бортезомибом целесообразна только в случаях достижения ответа на препарат на этапе индукции, однако длительное применение препарата после ауто-ТГСК (в течение 2-х лет) потребует редукции дозы препарата у трети больных. Группа HOVON показала, что поддерживающая терапия бортезомибом после ауто-ТГСК эффективна у пациентов с del17p.

- **Рекомендуется** использование в качестве поддерживающей терапии препарата леналидомид в дозе 10-15 мг/сут до прогрессии.

Поддерживающая терапия леналидомидом сопровождается удовлетворительной переносимостью с умеренной гематологической токсичностью, без увеличения случаев нейротоксических, тромботических и инфекционных осложнений. Однако вероятность возникновения вторых опухолей на фоне длительного приема леналидомида заставляет врачей и пациентов взвешивать достоинства поддерживающей терапии леналидомидом по отношению к низкому, но все же имеющему значение риску вторых опухолей. В недавнем мета-анализе всех рандомизированных исследований, сравнивающих леналидомид с плацебо, который был представлен на ASCO 2016, было показано, что использование поддерживающей терапии леналидомидом после ауто-ТГСК до прогрессии заболевания имело 2,5-летнее преимущество над плацебо, и это преимущество превышало риск развития вторых опухолей.

- **Рекомендуется** применение интерферона для поддерживающей терапии после ауто-ТГСК. Интерферон  $\alpha$ -2b назначается п/к 3 раза в неделю по 3 000 000 МЕ в течение длительного времени (до рецидива или прогрессирования, но не менее 5 лет). Этот вид поддерживающей терапии может рассматриваться у больных, которым аутотрансплантация выполнялась на фоне полной иммунохимической ремиссии или которым невозможно проведение поддерживающей терапии другими препаратами.

После аутотрансплантации поддерживающую терапию рекомендуется назначать через 90-100 дней после переливания аутологичных ГСК. Предварительно проводится обследование больного для подтверждения сохраняющегося противоопухолевого ответа и отсутствия прогрессирования заболевания. В центрах, где есть возможность проводить иммунофенотипирование или секвенирование нового поколения клеток костного мозга, целесообразно выполнять мониторинг минимальной остаточной болезни (МОБ) у больных,

достигших полной ремиссии. Возможно, именно результаты МОБ повлияют на тактику посттрансплантационной терапии.

### **Лечение рецидивов ММ**

Рецидивы при множественной миеломе неизбежно наступают у большинства больных. Показанием к началу лечения являются признаки клинического рецидива. При иммунохимическом рецидиве или прогрессировании, когда отмечается нарастание уровня моноклонального белка при отсутствии клинических симптомов, характерных для ММ, оправдана выжидательная тактика. Возобновление химиотерапии в этой ситуации показано только при быстром нарастании парапротеина.

Выбор программы лечения рецидивов зависит от эффективности предшествующей терапии, длительности ремиссии, состояния и возраста пациента, сопутствующей патологии и осложнений, сопровождавших первоначальную терапию. При поздних рецидивах (спустя 6 - 12 месяцев после окончания предшествующего лечения) возможно возобновление первичной терапии. При ранних рецидивах и рефрактерной ММ необходима смена программы лечения с включением препаратов с другим механизмом действия. Повторную ВДХТ с аутоТГСК при рецидиве целесообразно проводить только в тех случаях, если ремиссия после первой ВДХТ продолжалась 2-3 года.

- **Рекомендуется:** проведение терапии с включением в схему лечения бортезомиба как в монорежиме, так и в сочетании с дексаметазоном и/или химиопрепаратами.

Программа VD рассматривается одним из стандартов лечения рецидивов/рефрактерной ММ. Также возможно применение других программ с включением бортезомиба (VMP, PAD).

- **Рекомендуется** лечение с использованием двух препаратов бортезомиб и пегилированный липосомальный доксорубин. При использовании данной комбинации значительно увеличиваются медиана ВДП и продолжительность ответа на лечение по сравнению с одним бортезомибом.
- **Рекомендуется** комбинация бортезомиба с циклофосфамидом и дексаметазоном (VCD, CVD), которая эффективна у 75-82% пациентов с рецидивами ММ, а так же обладает умеренно выраженной токсичностью.
- **Рекомендуется** лечение рецидивов и рефрактерной ММ комбинированной терапией леналидомидом и дексаметазоном, общий ответ при которой достигает 60%, полные и почти полные ремиссии могут быть получены у 24% больных, а медиана ОВ составила 35 мес.

Существуют данные, указывающие на то, что использование леналидомида с дексаметазоном при первом рецидиве более эффективно, чем их применение после многократных курсов терапии спасения. Для лечения больных ММ с полинейропатией следует отдавать

предпочтение схемам на основе леналидомида, в то время как у больных с тромбозами в анамнезе, а также почечной недостаточностью больше подходят программы на основе бортезомиба. У больных ММ с почечной недостаточностью также используют программы на основе бендамустина, карфилзомиба.

- **Рекомендуется** перед началом терапии леналидомидом необходимо оценить функцию почек и провести соответствующую коррекцию дозы препарата (табл. 6).

**Таблица 6.** Рекомендации по коррекции дозы леналидомида в зависимости от клиренса креатинина.

Клиренс креатинина (КК), мл/мин	Доза леналидомида
$\geq 50$	25 мг 1 раз в день
$30 \leq \text{КК} < 50$	10 мг 1 раз в день
$\text{КК} < 30$	15 мг через день
$\text{КК} < 30$ (требуется гемодиализ)	5 мг 1 раз в день (в дни гемодиализа после процедуры гемодиализа)

При лечении леналидомидом больных ММ с почечной недостаточностью необходим тщательный контроль за показателями крови из-за более часто развивающейся миелосупрессии в процессе лечения, чем при нормальной функции почек. Для уменьшения частоты развития тромбозов при лечении леналидомидом и дексаметазоном необходима антикоагулянтная профилактика. Пациентам со стандартным риском венозной тромбоэмболии назначают низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (81-100 мг). При более высоком риске тромбозов, особенно у обездвиженных пациентов и имеющих тромбозы или тромбоэмболии в анамнезе, или пациентов, получающих эритропоэтин, следует рассмотреть возможность использования профилактической дозы низкомолекулярного гепарина.

Результаты доклинических исследований показали, что леналидомид повышает чувствительность миеломных клеток в бортезомибу и дексаметазону. В исследованиях I-II фазы показана эффективность сочетания леналидомида с бортезомибом и дексаметазоном (схема VRD) у больных с рецидивами и рефрактерной ММ, ранее получивших различные

программы лечения, включая леналидомид, бортезомиб, талидомид и ВДХТ с ауто-ТГСК. При длительности наблюдения 26 мес., медианы ВВП и ОВ составили 9,5 мес. и 26 мес. соответственно.

- **Рекомендуется** лечение по схеме RVD при агрессивном или первично-рефрактерном рецидиве, а также для лечения рецидивирующей и рефрактерной ММ.
- **Рекомендуется:** для лечения рецидивирующей/резистентной ММ схемы, включающие различные сочетания леналидомида с циклофосфамидом, доксорубицином, бендамустином, преднизолоном и дексаметазоном. В настоящее время продолжаются исследования II фазы, изучающие эффективность и переносимость данных схем.
- **Рекомендуется:** при неэффективности стандартных схем терапии рецидивов ММ, включение в программы терапии препарата ингибитора протеасом 2 поколения – карфилзомиба. Исследования, опубликованные в последние годы, показали эффективность ингибитора протеасом 2 поколения у больных с рецидивами ММ. Так, применение комбинации карфилзомиба с дексаметазоном в 2 раза увеличивает ВВП по сравнению с комбинацией бортезомиба с дексаметазоном, а частота нежелательных явлений (гипертензия, одышка, сердечная недостаточность, острая почечная недостаточность) 3-4 степени в группах карфилзомиба и бортезомиба были сопоставимы. Добавление карфилзомиба к сочетанию леналидомида и дексаметазона (KRd) значительно улучшает ВВП у пациентов с рецидивами ММ (медиана ВВП 26,3 мес.). Частота общего и полного ответа составила 87.1% и 31.8%, соответственно. Лечение по схеме KRd продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.
- **Рекомендуется** для лечения рецидивов/прогрессирования ММ у больных, ранее получавших бортезомиб и леналидомид, новый иммуномодулирующий препарат помалидомид в сочетании дексаметазоном в низкой дозе.
- **Рекомендуется:** для лечения рецидивов/рефрактерной ММ, в том числе у пациентов с почечной недостаточностью, использование бендамустина. В одном из исследований была показана эффективность бендамустина у 55% больных с развитием рецидива после ауто-ТГСК, при этом медиана ВВП составила 6,5 мес. В других исследованиях при сочетании бендамустина с глюкокортикоидами или бендамустина с бортезомибом и дексаметазоном противоопухолевый эффект был отмечен у 30-73% больных. Эти схемы (BD, BP или BBD) могут быть рекомендованы для лечения рецидивов и рефрактерной ММ.

Бендамустин хорошо переносится в дозах от 60 мг/м<sup>2</sup> до 90 мг/м<sup>2</sup>, но часто необходима модификация доз в зависимости от предшествующего лечения, особенно после ауто-ТГСК, а

также после программ с длительным приемом мелфалана. Поэтому рекомендуется стартовая доза препарата 60 мг/м<sup>2</sup>, которая может быть увеличена до 70 мг/м<sup>2</sup> или 90 мг/м<sup>2</sup>

- **Рекомендуется** препарат, являющийся моноклональным антителом – анти-CD38 антитело даратумумаб и анти-SLAMF7 антитело элотузумаб. В настоящее время в процессе регистрации в России находятся два новых моноклональных антитела для лечения ММ – анти-CD38 антитело даратумумаб и анти-SLAMF7 антитело элотузумаб. Эффективность монотерапии даратумумабом и комбинации даратумумаба с бортезомибом и дексаметазоном (DVd) или леналидомида и дексаметазона (DRd) была показана в исследованиях II-III фазы. Так, общая эффективность лечения только даратумумабом у больных с рецидивами и рефрактерной ММ, получивших  $\geq 3$  линий терапии, составила 29%, с медианой ОБ 17,5 мес. А применение схемы DVd или DRd сопровождалось достижением общего ответа у 83% и даже 93% больных. Добавление элотузумаба к леналидомиду с дексаметазоном (схема (EloRd) в рандомизированном исследовании III фазы также обеспечивало улучшение показателей эффективности лечения: общий ответ – 79% при ВБП – 19,4 мес.
- **Рекомендуется** использование традиционной полихимиотерапии (VMVP/VBAP, M2), которая также может быть эффективной при развитии рецидивов.
- **Рекомендуется** в качестве терапии “спасения” цисплатин-содержащие программы DCER и VD-PACE.
- **Рекомендуется** применение дексаметазона в высоких дозах у больных ММ с цитопенией.
- **Рекомендуется** циклофосфамид по 50 мг внутрь ежедневно или через день в сочетании с преднизолоном по 30 мг через день или дексаметазоном по 20 мг внутрь 1 раз в неделю для лечения рецидивов ММ у пожилых больных, пациентов с плохим физическим состоянием. Эта программа может быть использована и с паллиативной целью.

Лечение пациентов ММ при развитии повторных рецидивов проводится по аналогичным принципам.

- **Рекомендуется** выполнение второй аутотрансплантации в качестве «терапии спасения» в случае рецидива или прогрессии заболевания после первой трансплантации. Оптимальные результаты при второй трансплантации возможны в случае продолжительности ремиссии после первой аутотрансплантации не менее 18-24 месяцев.

### **Локальная лучевая терапия**

- **Рекомендуется:**

1. с паллиативной целью при угрозе патологических переломов в опорных частях скелета, на крупные очаги поражения (позвоночник, кости таза, бедренные, мало- и большеберцовые, плечевые кости), даже при отсутствии болевого синдрома;
2. при наличии патологических переломов (при переломах длинных трубчатых костей требуется предварительная иммобилизация);
3. при неврологической симптоматике, связанной со сдавлением опухолью спинного мозга или его корешков;
4. с обезболивающей целью при наличии выраженного болевого синдрома;
5. отдельных случаях при резистентно-рецидивирующих костных и экстрамедуллярных плазмоцитомах, сопровождающих ММ.

Нет единого мнения о суммарных очаговых дозах лучевой терапии. Обычно применяют низкие дозы лучевой терапии – 10-30 Гр. В последние годы чаще используется режим с подведением одной крупной фракции в дозе 8 Гр, так как увеличение суммарной дозы (до 30-50 Гр) не приводит к улучшению результатов лечения, может быть причиной длительной миелосупрессии, что не позволит продолжить химиотерапевтическое лечение.



## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации/ Множественная миелома (ММ) у взрослых – 2014 г.
2. Менделеева Л.П. Современное лечение множественной миеломы. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика - 2009
3. Вотякова О.М., Османов Д.Ш., Демина Е.А., и соавт. Использование Велкейда при множественной миеломе. Терапевтический архив. 2007
4. Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Стельмашенко Л.В. и соавт. Частота, характеристика и методы лечения периферической нейропатии у больных множественной миеломой, получавших бортезомиб (Велкейд). Онкогематология - 2008
5. Внутренние болезни : учебник : в 2 т. / ред. Н. А. Мухин, В. С. Моисеев, А. И. Мартынов. - 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. - Т. 1.
6. Внутренние болезни : учебник : в 2 т. / ред. Н. А. Мухин, В. С. Моисеев, А. И. Мартынов. - 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. - Т. 2.