

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет

имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Зав. кафедрой: проф., д.м.н. Демко И.В.

Проверила: Мартынова Е.В.

Реферат

«Множественная миелома методы диагностики и лечения»

Выполнила: врач-ординатор
Орлова Кристина Эдуардовна

Красноярск 2021

Оглавление

Определение заболевания.....	3
Этиология и патогенез заболевания.....	3
Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	3
Классификация заболевания	4
Клиническая картина заболевания	6
Диагностика заболевания	6
Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	9
Показания к началу терапии и определение стратегии лечения.....	10
Показания для экстренной госпитализации.....	12
Показания для плановой госпитализации.....	12
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	14

I. Определение заболевания

Множественная миелома – В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. Согласно последней версии классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2017 г. термин «множественная миелома» заменен на термин «плазмоклеточная миелома» – заболевание, характеризующееся мультифокальной пролиферацией неопластических плазматических клеток, ассоциированное с секрецией моноклонального иммуноглобулина.

II. Этиология и патогенез заболевания

Патогенетически решающим фактом является длительная, хроническая антигенная стимуляция после вирусных инфекций или других хронических заболеваний, длительного воздействия токсических веществ и радиации [2–5]. В результате длительной серии генетических событий формируется патологический клон В-клеток, способных к дифференцировке до ПК, но продуцирующих нефункциональный иммуноглобулин. Биологические и клинические особенности ММ связаны с генетическими aberrациями, такими как перестройка локусов генов тяжелой цепи иммуноглобулина (IGH), а также хромосомные делеции, мутации соматических генов и хромосомная гипердиплоидия с участием нечетного числа хромосом. Наличие значительного количества различных генетических нарушений обуславливает высокую вариабельность течения болезни

III. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Заболеваемость ММ составляет приблизительно 1% среди всех злокачественных опухолей и до 10–15 % всех опухолей кроветворной и лимфоидной тканей. Заболевают преимущественно люди старшей возрастной группы. Средний возраст вновь заболевших – ≈ 70 лет, распространенность заболевания среди населения моложе 40 лет не превышает 2 %. В России в 2017 г. заболеваемость ММ составила 2,78 на 100 тыс. населения, впервые было диагностировано 4 075 случая, умерли 2587 пациентов

IV. Классификация заболевания

Среди плазмоклеточных опухолей в настоящее время выделяют :

- моноклональную гаммапатию неясного генеза (не Ig-M тип);
- моноклональную гаммапатию неясного генеза с вовлечением легких цепей;
- плазмоклеточную (множественную) миелому;
- варианты плазмоклеточной миеломы: вялотекущую (асимптоматическую) миелому, несекретирующую миелому и плазмоклеточный лейкоз;
- плазмоцитому.

Множественная миелома классифицируется по стадиям и по факторам риска. Распространенной системой стадирования является классификация B.Durie и S.Salmon, предложенная в 1975 г. которая была заменена на международную систему стадирования (International Staging System – ISS) [12], пересмотренную в 2014 г.

Стадия	Признаки	Клеточная масса
I	Совокупность следующих признаков: 1. Уровень гемоглобина >10 г/дл 2. Нормальный уровень кальция сыворотки 3. Рентгенологически нормальная структура костей или одиночный очаг поражения 4. Низкий уровень М-протеина: а) IgG <50 г/л; б) IgA <30 г/л Белок Бенс-Джонса <4 г/сут	<0,6 (низкая)
II	Показатели, не соответствующие ни I, ни III стадиям	0,6–1,2 (средняя)

III	Один или более из следующих признаков: • Уровень гемоглобина $<8,5$ г/дл • Уровень кальция сыворотки превышает нормальные значения • Множественные поражения костей (>3 литических очагов) • Высокий уровень М-протеина: IgG >70 г/л; IgA >50 г/л • Белок Бенс-Джонса >12 г/сут	$>1,2$ (высокая)
-----	---	------------------

Дополнительным признаком, определяющим подстадию, является состояние функции почек:

- А – нормальная (креатинин сыворотки <170 мкмоль/л или 2 г/дл).
- В – сниженная (креатинин сыворотки ≥ 170 мкмоль/л или 2 г/дл).

Пересмотренная международная система стадирования ММ :

Прогностический фактор	Критерии
Стадии ISS	
I	β -2 микроглобулин сыворотки $<3,5$ мг/л, альбумин $\geq 3,5$ г/дл
II	Критерии не соответствуют I или III стадиям
III	β 2-микроглобулин $\geq 5,5$ мг/л
Цитогенетические аномалии по FISH Высокий риск	Наличие del 17p и/или транслокации t(4;14) и/или транслокации t(14;16)

Стандартный риск	Отсутствие цитогенетических аномалий высокого риска
ЛДГ	
Норма	ЛДГ сыворотки ниже верхней границы нормального уровня
Высокий уровень	ЛДГ сыворотки выше верхней границы нормального уровня

Новая модель стратификационного риска ММ :

ISS-стадия I, цитогенетические аномалии стандартного риска по FISH и нормальный уровень ЛДГ

Критерии не соответствуют I или III стадиям R-ISS

ISS стадия III и/или цитогенетические аномалии высокого риска по FISH или высокий уровень ЛДГ

V. Клиническая картина заболевания

Клинические проявления ММ чрезвычайно разнообразны, но в значительной мере определяются инфильтрацией костного мозга ПК и органными повреждениями. Клинические признаки ММ проявляются симптомами, обусловленными костными повреждениями (боли в костях, переломы костей скелета, компрессия спинного мозга, радикулярные боли), гиперкальциемией (полиурия, полидипсия, тошнота, рвота), почечной недостаточностью (тошнота, рвота, недомогание, слабость), амилоидозом (периферическая нейропатия, отеки, органомегалия), инфильтрацией миеломными клетками костного мозга (анемия, геморрагический синдром), снижением уровня нормальных иммуноглобулинов (частые инфекции, пневмонии), криоглобулинемией (синдром Рейно, акроцианоз), синдромом гипервязкости (одышка, транзиторные ишемические атаки, тромбоз глубоких вен, кровоизлияния в сетчатку глаза, тромбоз центральной вены сетчатки или ее ветвей, носовые кровотечения) [10].

Длительность заболевания до появления первых клинических симптомов может составлять от нескольких месяцев до $\geq 2-3$ лет.

VI. Диагностика заболевания

1) Критерии установления диагноза/состояния:

Тлеющая (асимптоматическая) ММ должна удовлетворять двум критериям:

- 1. Моноклональный протеин в сыворотке крови ≥ 30 г/л и/или 500 мг в суточном анализе мочи и/или 10–59 % клональных ПК в костном мозге.*
- 2. Отсутствие органичных повреждений (CRAB – см. симптоматическую ММ), в том числе отсутствие признаков поражения костей (что подтверждено данными магнитно-резонансной томографии или позитронно-эмиссионной/компьютерной томографии (ПЭТ/КТ), или спиральной компьютерной томографии костей в низкодозовом режиме) и отсутствие амилоидоза.*

Симптоматическая ММ должна удовлетворять трем критериям:

- 1. Присутствие в костном мозге ≥ 10 % клональных ПК или наличие подтвержденной биопсией костной/экстрамедуллярной плазмоцитомы и 1 или несколько обозначенных ниже симптомов, обусловленных ММ:*
 - а) гиперкальциемия: уровень кальция в сыворотке крови > 11 мг/дл ($> 2,75$ ммоль/л);*
 - б) дисфункция почек: уровень креатинина в сыворотке крови > 2 мг/дл (> 173 ммоль/л), клиренс креатинина < 40 мл/мин;*
 - в) анемия: нормохромная нормоцитарная, уровень гемоглобина на 2 г/дл (20 г/л) меньше нижней границы нормы или < 10 г/дл (< 100 г/л);*
 - г) 1 или более остеолитических очагов, в том числе подтвержденных данными рентгенографии костей, спиральной компьютерной томографии или ПЭТ/КТ;*
 - д) количество клональных плазмоцитов в костном мозге > 60 %;*
 - е) ненормальное соотношение свободных легких цепей (СЛЦ): ≥ 100 или $\leq 0,01$;*
 - ж) более 1 очага поражения костного мозга, выявленного при магнитно-резонансной томографии костей.*
- 2. Другие симптомы: гипервязкость, амилоидоз, частые бактериальные инфекции (> 2 эпизодов в течение 12 мес).*

Для несекретирующей миеломы характерно выявление в пунктате костного мозга ≥ 10 % ПК, а также признаков CRAB-синдрома.

Моноклонального протеина нет ни в сыворотке крови, ни в моче, что подтверждают результаты иммунофиксации. Увеличение СЛЦ отмечается у 2/3 пациентов с несекретирующей ММ.

2) Лабораторные диагностические исследования

- Общий (клинический) анализ крови развернутый с определением уровней гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы и количества ретикулоцитов, СОЭ];
- общий (клинический) анализ мочи ;
- определение количества белка в суточной моче ;
- анализ крови биохимический общетерапевтический (общий белок, альбумин, ЛДГ, мочевины, креатинин, билирубин, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, кальций, калий) ;
- коагулограмму (ориентировочное исследование системы гемостаза) с включением следующих параметров: *протромбин, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, тромбиновое время, антипротромбин III, плазминоген* .

Всем пациентам с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** определить клиренс креатинина и скорость клубочковой фильтрации расчетным методом по формулам СКД-ЕРІ или MDRD для уточнения состояния функции почек и определения необходимости модификации терапии или доз препаратов при наличии почечной недостаточности и/или определения показаний к назначению гемодиализа.

Всем пациентам с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** для уточнения активности основного заболевания или для оценки ответа на терапию выполнить следующие обследования:

- определить соотношение белковых фракций в крови (кроме пациентов с несекретирующей, вялотекущей миеломой и миеломой легких цепей) и моче методом электрофореза с количественным определением моноклонального и поликлональных иммуноглобулинов [1,15,16,18,19];
- определить $\beta 2$ -микроглобулин при диагностике ММ для стадирования согласно современной классификации [1,15,16,18,19];
- исследование моноклональности иммуноглобулинов в крови и суточной моче методом иммунофиксации с количественным определением уровня М-градиента

Нередко у пациентов с ММ выявляется экскреция патологического белка с мочой. Эти случаи относят к миеломе Бенс-Джонса. Для скрининга

мочевого протеина (необходим сбор мочи в течение 24 ч) также используют электрофорез и иммунофиксацию.

Всем пациентам с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** выполнить получение цитологического препарата КМ путем пункции (стерильная пункция), цитологическое (миелограмма) и при необходимости исследование биологического материала (костный мозг) методом проточной цитофлуориметрии для подтверждения и формулирования диагноза

Всем пациентам с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном приеме, а также для оценки костномозгового кроветворения перед сбором ССК или при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** выполнить получение гистологического препарата костного мозга (КМ) (трепанобиопсию) и патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга (при необходимости с применением иммуногистохимических методов) для подтверждения и формулирования диагноза

3) Инструментальные диагностические исследования

Всем пациентам при установке диагноза ММ/перед началом терапии, при оценке эффекта терапии, а также при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** выполнить КТ всех отделов позвоночника, грудной клетки, таза (предпочтение отдается низкодозной КТ всего скелета) для уточнения наличия и распространенности поражения костей, выявления костных и экстрамедуллярных плазмочитом с определением их размеров.

Всем пациентам при установке диагноза ММ или непосредственно перед началом терапии, а также при подозрении на рецидив заболевания при невозможности выполнить КТ/низкодозную КТ костей скелета **рекомендуется** выполнить рентгенологическое исследование костей: рентгенографию (включая череп, грудную клетку, все отделы позвоночника, таз, плечевые и бедренные кости) для уточнения наличия и распространенности поражения костей

Всем пациентам при установке диагноза ММ перед началом терапии, при оценке эффекта терапии, а также при подозрении на рецидив заболевания в качестве альтернативы КТ всего скелета для уточнения наличия и распространенности поражения костей, выявления костных и экстрамедуллярных плазмочитом с определением их размеров рекомендуется выполнить ПЭТ/КТ

VII. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские

показания и противопоказания к применению методов лечения

1) Показания к началу терапии и определение стратегии лечения

Пациентам с тлеющей (бессимптомной) миеломой специфическая терапия **не рекомендуется**.

Пациентам с симптоматической ММ **рекомендуется** начало специфической противоопухолевой терапии.

Тактика ведения пациентов моложе 65 лет и пожилых пациентов отличается. Для лечения «первичных» пациентов моложе 65 лет с ММ без серьезной сопутствующей патологии в программу лечения включают высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с трансплантацией ауто-ТГСК. Пациентам старше 65 лет или молодым лицам с клинически значимыми сопутствующими заболеваниями следует рекомендовать комбинации на основе новых лекарственных препаратов без этапа ВДХТ с ауто-ТГСК.

При выборе схемы индукционной терапии необходимо также учитывать сопутствующие заболевания пациента и осложнения ММ. При наличии клинически значимой кардиальной патологии целесообразно исключить из терапии антрациклины.

Для лечения пациентов с почечной недостаточностью терапией выбора являются бортезомибсодержащие режимы с высокими дозами дексаметазона**. При наличии жизнеугрожающих состояний (клинически значимое кровотечение, некомпенсированный сахарный диабет тяжелого течения) противоопухолевая терапия проводится сразу после купирования указанных осложнений.

Лечение, направленное на уничтожение злокачественных клеток

В прошлом, начальное лечение плазмноклеточной миеломы состояло из традиционной химиотерапии, которая включала в себя пероральный прием мелфалана и преднизона в форме 4–6-недельных курсов на протяжении 8–12 курсов с ежемесячной оценкой ответа на лечение. Однако лучшие результаты были достигнуты при добавлении ингибитора протеасом бортезомиба (или карфилзомиба) или иммуномодулирующих средств – леналидомида или талидомида. Другие химиотерапевтические препараты, в том числе циклофосфамид, бендамустин, доксорубин и его аналог липосомальный пегилированный доксорубин, также более эффективны в сочетании с иммуномодулирующим препаратом (талидомидом [в РФ не зарегистрирован], леналидомидом или бортезомибом). Исследования показывают лучшую выживаемость, если начальное лечение включает как бортезомиб, так и леналидомид с кортикостероидами. Кроме того,

добавление моноклонального антитела даратумумаба к бортезомибу и дексаметазону в рамках начального лечения, по-видимому, способствует улучшению результатов.

Ответ на лечение по снижению уровня М-протеина в сыворотке крови и в моче, по снижению уровня свободных легких цепей в сыворотке, по повышению количества эритроцитов и по улучшению функции почек (у пациентов с признаками почечной недостаточности), и нормализации уровня кальция среди тех, у кого уровень повышенный. Боль в костях и утомляемость также должны уменьшаться.

Аутологичная трансплантация стволовых клеток периферической крови может применяться у пациентов с нормальной функцией сердца, печени, легких, почек, особенно данный метод эффективен при стабильном течении заболевания или наличии ответа на лечение после нескольких начальных циклов терапии. Тем не менее исследования показывают, что новые варианты лечения весьма эффективны и трансплантация может требоваться реже или не требоваться вообще.

При выполнении аллогенной трансплантации стволовых клеток после немиелоаблативной химиотерапии (например, низкие дозы циклофосфида и флударабина) или лучевой терапии в низких дозах, у некоторых пациентов можно достичь безрецидивной выживаемости в течение 5–10 лет. Однако трансплантация аллогенных стволовых клеток с миелоабляционной или немиелоабляционной химиотерапией остается на уровне эксперимента из-за высокого уровня заболеваемости и смертности в результате реакции трансплантат против хозяина.

Лечение рецидивирующей или рефрактерной миеломы

При рецидивирующей или рефрактерной миеломе могут использоваться комбинации ингибитора протеасом (бортезомиб, иксазомиб или карфилзомиб) с иммуномодулирующим средством (таким как талидомид, леналидомид или помалидомид) и химиотерапией или кортикостероидами. Эти препараты обычно сочетаются с другими эффективными препаратами, которыми пациент еще не лечился, хотя пациенты с длительной ремиссией могут отвечать на повторное лечение по той же схеме, которая привела к первоначальной ремиссии. В отсутствие ответа на определенную комбинацию препаратов, возможен ответ после замены на другой препарат того же класса (например, ингибиторы протеасом, иммуномодулирующие препараты, химиотерапевтические препараты).

Новые моноклональные антитела также могут быть высокоэффективными при рецидивирующей или рефрактерной миеломе и включают даратумумаб и элутузумаб. Оба антитела более эффективны в сочетании с леналидомидом

или помалидомидом и дексаметазоном. Даратумумаб также показывает лучшие результаты в сочетании с бортезомибом и дексаметазоном.

Поддерживающая терапия

В качестве поддерживающей терапии были опробованы нехимиотерапевтические препараты, включая интерферон альфа, который продлевает ремиссию, но не улучшает выживаемости и вызывает серьезные побочные эффекты. После ответа на схемы лечения кортикостероидами ясно, что одни только кортикостероиды эффективны в качестве поддерживающей терапии. Талидомид также может быть эффективен в качестве поддерживающей терапии, а исследования показывают, что также эффективен в качестве поддерживающей терапии леналидомид с или без кортикостероидов. Тем не менее, существуют некоторые опасения развития вторичного злокачественного заболевания на фоне длительной терапии леналидомидом, особенно после трансплантации аутологичных стволовых клеток крови, и риск развития вторичного рака должен быть сопоставлен с улучшением выживаемости. Кроме того, при поддерживающей терапии является эффективным пероральный ингибитор протеасом иксазомиб. Является ли комбинация иксазомиба с леналидомидом более эффективной в этой ситуации, пока неизвестно.

Лечение осложнений

Помимо прямого цитотоксического действия на злокачественные клетки терапия должна быть направлена на лечение осложнений, таких как

Анемия
Гиперкальциемия
Гиперурикемия
Инфекции
Почечная недостаточность
Нарушения скелета

2) Показания для экстренной госпитализации:

Наличие диагноза симптоматическая множественная миелома, осложненная:

1. острым почечным повреждением вследствие миеломной нефропатии,
2. тяжелым оссалгическим синдромом (в том числе с угрозой переломов, повреждения позвоночника, сдавления спинного мозга),
3. тромботическими / геморрагическими осложнениями на фоне специфической терапии,
4. тяжелыми инфекционными осложнениями на фоне специфической терапии кардиальной патологией на фоне специфической терапии, глубокой цитопенией.

3) Показания для плановой госпитализации:

Наличие диагноза симптоматическая множественная миелома для выполнения:

1. планового курса специфической терапии, включающей химиотерапевтические препараты, таргетные препараты биологического механизма действия, требующей круглосуточного наблюдения за пациентом (в том числе при наличии тяжелой коморбидности, цитопенического синдрома),
2. курса высокодозной химиотерапии,
3. трансплантации аутологичных (аллогенных) стволовых гемопоэтических клеток,
4. мобилизации и сбора аутологичных стволовых гемопоэтических клеток крови,
5. эксфузии аутологичного костного мозга для последующей трансплантации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/mnozhestvennaya-mieloma-2021.pdf>
2. <https://blood.ru/documents/clinical%20guidelines/20.%20klinicheskie-rekomendacii-2014-mieloma.pdf>
3. <https://www.myeloma.org/sites/default/files/Translations/Durie-Blog-0114-RUS.pdf>
4. <https://www.msdmanuals.com/ru-ru/профессиональный/гематология-и-онкология/плазмоклеточные-заболевания/множественная-миелома>
5. Рукавицын О.А. - Гематология. Национальное руководство
6. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний Под руководством проф. И.В. Поддубной, проф. В.Г. Савченко
2018 г.