

Сучасні критерії діагностики та принципи лікування множинної мієломи (огляд літератури)

Резюме. Множинна мієлома (ММ) становить близько 1 % від усіх злоякісних новоутворень та 10–15 % у структурі гемобластозів. У більшості пацієнтів ММ розвивається на основі моноклональної гаммапатії неясного генезу, що діагностується, зазвичай, випадково у 3–5 % людей віком понад 50 років. Середній ризик прогресування ММ дорівнює близько 1 % у рік. Завдяки сучасним методам діагностики діагноз ММ наразі встановлюють швидше, що дозволяє розпочати лікування в найкоротші терміни. Провідну роль в комплексному лікуванні ММ відіграє поліхіміотерапія. На сучасному етапі розроблені нові, зокрема таргетні, препарати, застосування яких є більш ефективним. Важливе місце в лікуванні ММ посідає високодозова хіміотерапія з подальшою трансплантацією стовбурових клітин. Окремі проблеми діагностики та лікування хворих із ММ залишаються не до кінця вирішеними, тому потребують детальнішого доопрацювання, подальшої розробки фармакологічних препаратів та схем лікування, проведення додаткових клінічних досліджень. Огляд літератури базується на даних клінічних досліджень, рекомендацій European Society for Medical Oncology, National Comprehensive Cancer Network, отриманих з використанням пошукового ресурсу PubMed.

Ключові слова: множинна мієлома; білок Бенс-Джонса; М-протеїн; високодозова хіміотерапія; автотологічна трансплантація стовбурових клітин; огляд

Вступ

Було проведено огляд літератури, присвячений сучасним методам діагностики та лікування множинної мієломи (ММ). Опрацьовано дані значної кількості досліджень, інструкцій National Comprehensive Cancer Network, клінічних рекомендацій European Society for Medical Oncology з використанням пошукового ресурсу PubMed.

Множинна мієлома

Множинна мієлома — це хронічне лімфопроліферативне захворювання, асоційоване з ураженням кісткового мозку, морфологічним субстратом якого є плазматичні клітини, що продукують моноклональний імуноглобулін або лише моноклональні легкі ланцюги імуноглобулінів (М-протеїн).

Згідно з даними Національного канцер-реєстру України, грубий показник захворюваності на ММ у 2017 році становить 2,4 випадку, стантартизований по-

казник (світовий стандарт) — 1,4 випадку на 100 000 населення. Того самого року в Україні зареєстровано 850 випадків множинної мієломи, з них 374 — у чоловіків та 476 — у жінок. Смертність чоловічого населення дещо менша, ніж жіночого (1,3 та 1,4 випадку на 100 000 відповідно) [2].

Діагностичні заходи та критерії стадіювання множинної мієломи

Клінічна картина у пацієнтів із множинною мієломою викликана проліферацією плазмцитів та секрецією моноклональних патологічних білків. До симптомів, що виникають найчастіше, належать: загальна слабкість та втрата ваги, осалгії, неврологічні симптоми (внаслідок компресії або ураження спинного мозку, корінців спинномозкових нервів тощо), симптоми ниркової недостатності. Хоча можливий варіант безсимптомного перебігу захворювання — індолентна мієлома.

До комплексу діагностичних заходів при первинній діагностиці ММ належать клінічні, лабораторні та інструментальні. Виділяють початкові діагностичні заходи та заходи, що використовуються у разі потреби. До початкових діагностичних заходів зараховують:

- анамнез захворювання та фізикальний огляд;
- аналіз периферичної крові (рівень гемоглобіну, кількість еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, лейкоцитарна формула, ШОЕ);
- біохімічний аналіз крові (рівень креатиніну, сечовини, сечової кислоти, білірубіну, ЛДГ, бета-2-мікроглобуліну, кальцію, СРБ);
- визначення рівня IgA, IgG, IgM у сироватці крові та сечі;
- імунофіксацію та електрофорез білків крові та сечі;
- КТ кісток скелета або низькодозову КТ усього тіла;

- аспірацію кісткового мозку + біопсію, що включає імуногістохімічне дослідження кісткового мозку та/або проточну цитометрію кісткового мозку;
 - цитогенетичне дослідження клітин кісткового мозку;
 - молекулярні дослідження клітин кісткового мозку.
- Якщо треба, виконують:
- МРТ кісток скелета чи всього тіла, або ПЕТ/КТ;
 - біопсію вогнища патологічного ураження;
 - HLA-типівання;
 - ехокардіографію та ін. [3].

Існують критерії діагностики для моноклональних парапротейнемій. Залежно від діагностичних критеріїв розрізняють симптоматичну множинну мієлому, моноклональну гаммапатію неуточненого генезу, IgM-моноклональну гаммапатію неуточненого генезу (IgM-МГНГ), МГНГ легких ланцюгів, індолентну мієлому, солітарну плазмцитому та солітарну плазмцитому з мінімальним ураженням кісткового мозку (табл. 1) [1, 4].

Таблиця 1. Критерії Міжнародної робочої групи з мієломи для множинної мієломи та пов'язаних із нею плазматичних клітин (International Myeloma Working Group Criteria for Multiple Myeloma and Related Plasma Cell Disorders)

| Діагноз | Критерії захворювання |
|--|--|
| 1 | 2 |
| Моноклональна гаммапатія неуточненого генезу | За умови наявності усіх критеріїв: — Моноклональний парапротейн (не IgM типу) < 30 г/л; — Рівень плазматичних клітин у кістковому мозку < 10 %; — Відсутність ознак ураження органів, які виникають при проліферації плазматичних клітин, таких як гіперкальціємія, ознаки ниркової недостатності, анемія та відсутність літичних вогнищ у кістках (CRAB) |
| Повільно прогресуюча (індолентна) мієлома | За умови наявності обох критеріїв: — Моноклональний парапротейн у сироватці (IgG або IgA) ≥ 3 г/100 мл або моноклональний парапротейн у сечі ≥ 500 мг на добу та/або клональні плазматичні клітини в кістковому мозку 10–60 %; — Відсутність ознак амілоїдозу чи хвороби легких ланцюгів |
| Множинна мієлома | За умови наявності обох критеріїв: — Рівень плазматичних клітин у кістковому мозку ≥ 10 %, або підтверджена біопсією плазмцитомом. За умови наявності будь-якого одного або кількох наступних критеріїв, що вказують на наявність ММ: — Ознаки ураження органів, які виникають при проліферації плазматичних клітин, такі як: (С) гіперкальціємія: кальцій сироватки крові ≥ 10,5 мг/л; (R) ниркова недостатність: рівень креатиніну > 2 мг/100 мл; (А) анемія: рівень гемоглобіну < 100 г/л; (В) ураження кісток: одне або декілька літичних уражень кісток, що візуалізуються за допомогою рентгенографії кісток скелета, КТ чи ПЕТ/КТ; — Відсоток клональних плазматичних клітин у кістковому мозку ≥ 60 %; — > 1 вогнищеве ураження при дослідженні за допомогою МРТ (розміром не менше 5 мм) |
| IgM-моноклональна гаммапатія неуточненого генезу | За умови наявності всіх критеріїв: — Моноклональний парапротейн (IgM типу) < 30 г/л; — Рівень плазматичних клітин у кістковому мозку < 10 %; — Відсутність симптомів анемії, лімфаденопатії або гепатомегалії, які можна віднести до ознак лімфопроліферативних захворювань |
| МГНГ легких ланцюгів | За умови наявності всіх критеріїв: — Порушене співвідношення вільних легких ланцюгів (ВЛЛ) (< 0,26 або > 1,65); |

Закінчення табл. 1

| 1 | 2 |
|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> — Підвищений рівень відповідного залученого легкого ланцюга (збільшення ВЛЛ каппа в пацієнтів у відношенні > 1,65 та збільшення ВЛЛ лямбда в пацієнтів у відношенні < 0,26); — Відсутність експресії важких ланцюгів імуноглобулінів при імунофіксації; — Відсутність ознак ураження органів, які виникають при проліферації плазматичних клітин; — Клональні плазматичні клітини в кістковому мозку < 10 %; — Моноклональний парапротеїн у сечі < 500 мг/добу |
| Солітарна плазмоцитома | За умови наявності всіх критеріїв: <ul style="list-style-type: none"> — Біопсія з гістологічною верифікацією підтвердила наявність плазмоцитом тільки в одному місці; — Кістковий мозок без ознак клональної проліферації плазматичних клітин; — При рентгенологічному дослідженні кісток скелета, МРТ (або КТ) відсутність патологічних вогнищ (за винятком первинного вогнища ураження); — Відсутність ознак ураження органів, які виникають при проліферації плазматичних клітин, таких як гіперкальціємія, ознаки ниркової недостатності, анемія та відсутність літичних вогнищ у кістках (CRAB) |
| Солітарна плазмоцитома з мінімальним ураженням кісткового мозку | За умови наявності всіх критеріїв: <ul style="list-style-type: none"> — Біопсія з гістологічною верифікацією підтвердила наявність плазмоцитом тільки в одному місці; — Рівень плазматичних клітин у кістковому мозку < 10 %; — При рентгенологічному дослідженні кісток скелета, МРТ (або КТ) відсутність патологічних вогнищ (за винятком первинного вогнища ураження); — Відсутність ознак ураження органів, які виникають при проліферації плазматичних клітин, таких як гіперкальціємія, ознаки ниркової недостатності, анемія та відсутність літичних вогнищ у кістках (CRAB) |

Таблица 2. Міжнародна система стадіювання за ISS

| Стадія | Показники |
|--------|--|
| I | β -2-мікроглобулін < 3,5 мг/л та альбумін сироватки > 3,5 г/дл |
| II | β -2-мікроглобулін < 3,5 мг/л та альбумін сироватки > 3,5 г/дл або β -2-мікроглобулін 3,5–5,5 мг/л |
| III | β -2-мікроглобулін \geq 5,5 мг/л |

Нині існує багато систем стадіювання ММ, найчастіше застосовується система стадіювання за International Scoring System (ISS) (табл. 2) [5].

Наступним кроком після встановлення діагнозу множинної мієломи та її стадії є визначення групи ризику. Найпоширенішою системою є визначення групи ризику за цитогенетичними параметрами. З огляду на генетичні аномалії t (4; 14), t (14; 16), t (11; 14), t (6; 14), del 17p13, del 13q та 1q можна говорити про групи ризику та прогноз захворювання. Високий ризик (несприятливий прогноз) виявляється при генетичних аномаліях del 17p, del 1p, t (4; 14) та t (14; 16); проміжний ризик — при del 13q, гіпоплідних аномаліях; стандартний ризик (сприятливий прогноз) — при t (11; 14), t (6; 14), 5q-ампліфікації, гіперплідних аномаліях. Встановлення груп ризику в подальшому забезпечує можливість більш точного визначення відсотка ефективності лікування на різних етапах [6].

Лікування множинної мієломи

Тактика лікування пацієнтів із діагнозом множинної мієломи залежить від того, є пацієнт кандидатом на аутологічну трансплантацію стовбурових клітин (автоТСК) чи ні. Кандидатами на аутоТСК є пацієнти з діагнозом активної множинної мієломи віком до 65 років із відсутністю протипоказань (тяжка супутня патологія).

Лікування хворих на ММ, які є кандидатами на аутоТСК, розпочинається з терапії індукції (3 курси хіміотерапії), після чого відбувається оцінка ефективності терапії. При отриманні мінімальної відповіді, стабілізації захворювання чи прогресії відбувається зміна режиму хіміотерапії або участь у клінічних дослідженнях, аутоТСК не проводиться. При отриманні повної відповіді, часткової відповіді чи дуже доброї часткової відповіді проводиться високодозова хіміотерапія з аутоТСК, після чого відбувається консолідація (2 курси хіміотерапії або аутоТСК № 2) з подальшим проведенням підтримуючої терапії та/або спостереженням.

Таблиця 3. Критерії відповіді на лікування Міжнародної робочої групи з мієломи

| Категорії відповіді | Критерії відповіді |
|--------------------------------------|--|
| Строга повна відповідь (сПВ) | ПВ, як визначено нижче, та нормальне співвідношення вільних легких ланцюгів імуноглобулінів, а також відсутність клональних клітин у кістковому мозку при проведенні дослідження методом імуногістохімії, імунофлюоресценції |
| Повна відповідь (ПВ) | Негативні результати дослідження сироватки крові та сечі методом імунофіксації та відсутність будь-яких проявів плазмцитом у тканинах та < 5 % плазматичних клітин у кістковому мозку |
| Дуже добра часткова відповідь (ддЧВ) | М-протеїн визначається в сироватці крові та сечі методом імунофіксації та не визначається за допомогою електрофорезу, або відзначено зниження ≥ 90 % М-протеїну в сироватці плюс рівень М-протеїну в сечі < 100 мг/24 год |
| Часткова відповідь (ЧВ) | $\geq 50\%$ зниження рівня М-протеїну в сироватці крові та зниження М-протеїну в добовій сечі ≥ 90 % або до < 200 мг/24 год |
| Без змін або стабілізація | Не відповідає критеріям ПВ, ддЧВ, ЧВ або прогресії захворювання |

Лікування хворих на ММ, які не є кандидатами на автоТСК, розпочинається з терапії індукції (3 курси хіміотерапії), після чого відбувається оцінка ефективності терапії. При отриманні мінімальної відповіді, стабілізації захворювання чи прогресії відбувається зміна режиму хіміотерапії або участь у клінічних дослідженнях. При отриманні повної відповіді, часткової відповіді чи дуже доброї часткової відповіді курси хіміотерапії продовжуються до 6, після чого проводиться повторна оцінка ефективності терапії з подальшим проведенням підтримуючої терапії та/або спостереженням [7].

Поліхіміотерапія в лікуванні ММ посідає важливе місце та є основним методом лікування. Найпоширенішими у використанні та найефективнішими є схеми, що включають велкейд (бортезоміб) — таргетний препарат, інгібітор протеасом (VMP: бортезоміб + мелфалан + преднізолон, VTD: бортезоміб + дексаметазон + талідомід) [8].

Оцінка ефективності лікування

Для оцінки ефективності лікування хворих на множинну мієлому використовують критерії Міжнародної робочої групи з мієломи (International Myeloma Working Group, IMWG) (табл. 3) [9]. Вирішення подальшої тактики ведення пацієнтів прямо залежить від результатів оцінки.

Висновки

Множинна мієлома — доволі поширена патологія серед лімфопроліферативних захворювань. На даному етапі затверджені методики первинного обстеження та стандарти лікування мають добрі результати, дозволяють зменшити частоту випадків прогресії захворювання. Методики рестадіювання та оцінки ефективності терапії хворих на ММ дозволяють вчасно змінити тактику лікування, що впливає на його результати.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Gerecke C., Fuhrmann S., Striffler S., Schmidt-Hieber M., Einsele H., Knop S. *The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. Dtsch. Arztebl. Int.* 2016 Jul 11. 113 (27-28). 470-6. doi: 10.3238/arztebl.2016.0470.

2. Бюлетень Національного канцер-реєстру № 20. Рак в Україні, 2017–2018. С. 68. Табл. 1.

3. Chavda S.J., Yong K. *Multiple myeloma. Br. J. Hosp. Med. (Lond).* 2017 Feb 2. 78(2). C21-C27. doi: 10.12968/hmed.2017.78.2.C21.

3. [Guideline] National Comprehensive Cancer Network; https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf. Accessed September 6, 2019.

4. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. et al. *International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol.* 2014. 15. e538-e548.

5. Palumbo A., Avet-Loiseau H., Oliva S., Lokhorst H.M., Goldschmidt H., Rosinol L. et al. *Revised international staging system for multiple myeloma: a report from international myeloma working group. J. Clin. Oncol.* 2015. 33. 2863-2869.

6. Avet-Loiseau H., Durie B.G., Cavo M. et al. *International Myeloma Working Group. Combining fluorescent in situ hybridization data with ISS staging improves risk assessment in myeloma: an International Myeloma Working Group collaborative project. Leukemia.* 2013. 27(3). 711-717.

7. Costa L.J., Zhang M.J., Zhong X. et al. *Trends in utilization and outcomes of autologous transplantation as early therapy for multiple myeloma. Biol. Blood Marrow. Transplant.* 2013. 19(11). 1615-1624.

8. Scott K., Hayden P.J., Will A., Wheatley K., Coyne I. *Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. Cochrane Database Syst. Rev.* 2016 Apr 20. 4. CD010816. doi: 10.1002/14651858.CD010816.pub2.

9. Moreau P., San Miguel J., Sonneveld P., Mateos M.V., Zampagni E. et al. *ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol.* 2017 Jul 1. 28 (suppl. 4). iv52-iv61. doi: 10.1093/annonc/mdx096.

Отримано/Received 12.11.2019
Рецензовано/Revised 20.11.2019
Прийнято до друку/Accepted 29.11.2019 ■

Яменко Е.А.

Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, г. Київ, Україна

Современные аспекты диагностики и принципы лечения множественной миеломы (обзор литературы)

Резюме. Множественная миелома (ММ) составляет около 1 % всех злокачественных новообразований и 10–15 % в структуре гемобластозов. У большинства пациентов ММ развивается на основе моноклональной гаммапатии неясного генеза, которая диагностируется, как правило, случайно у 3–5 % людей в возрасте старше 50 лет. Средний риск прогрессирования ММ составляет около 1 % в год. Благодаря современным методам диагностики диагноз ММ на текущий момент устанавливается быстрее, что позволяет начать лечение в кратчайшие сроки. Ведущую роль в комплексном лечении ММ играет полихимиотерапия. На современном этапе разработаны новые, в том числе таргетные препараты, применение которых позволяет повысить эффективность лечения. Важное место в лечении

ММ занимает высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией стволовых клеток. Отдельные проблемы диагностики и лечения больных с ММ остаются не до конца решенными, поэтому нуждаются в более детальном изучении, дальнейшей разработке фармакологических препаратов и схем лечения, проведении дополнительных клинических исследований. Настоящий обзор основан на данных клинических исследований, рекомендаций European Society for Medical Oncology, National Comprehensive Cancer Network, полученных с использованием поискового ресурса PubMed.

Ключевые слова: множественная миелома; белок Бенс-Джонса; М-протеин; высокодозная химиотерапия; аутологическая трансплантация стволовых клеток; обзор

O.O. Yamenko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Current criteria for the diagnosis and treatment of multiple myeloma (literature review)

Abstract. Multiple myeloma (MM) is about 1 % of all malignancies and 10–15 % in the structure of hemoblastoses. In most patients, MM develops as a result of monoclonal gammopathy of undetermined significance, which is usually diagnosed accidentally in 3–5 % of people over 50 years of age. The average risk of MM progression is about 1 % per year. Thanks to modern diagnostic methods, the diagnosis of MM is now being established faster, which allows the treatment to be started as soon as possible. Polychemotherapy plays a leading role in the comprehensive treatment of MM. At the present stage, novel, particularly targeted, drugs are being developed, the use of which is more effective. An important

place in the treatment of MM belongs to high-dose chemotherapy followed by transplantation of stem cells. Some problems in the diagnosis and treatment of patients with MM remain unresolved, so they need more detailed revision, further development of pharmacological drugs and treatment regimens, additional clinical studies. The literature review is based on clinical research data, guidelines of the European Society for Medical Oncology, National Comprehensive Cancer Network, obtained using the PubMed search resource.

Keywords: multiple myeloma; Bence Jones protein; M protein; high-dose chemotherapy; autologous stem cell transplantation; review