



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва
2010**

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при множественной миеломе

J.-L. Harousseau¹ & M. Dreyling²

¹Department of Hematology, University Hospital Hotel-Dieu, Nantes, France;

²Department of Medicine III, University Hospital Grosshadern, Munich, Germany

Заболеваемость

- Заболеваемость множественной миеломой (ММ) в Европе составляет 6 случаев на 100 тыс. чел. в год. Средний возраст больных на момент диагностики колеблется между 63 и 70 годами. Смертность составляет 4,1 на 100 тыс. чел. в год.

Диагноз

Для установления диагноза необходимо проведение следующих исследований:

- Определения моноклонального (М) компонента путем электрофореза белков сыворотки крови и суточной мочи; количественной оценки уровней IgG, IgA и IgM; характеристики тяжелых и легких цепей методом иммунофиксации; определения уровня свободных (несвязанных) легких цепей в для определения и мониторинга несекретирующей ММ.
- Определения степени инфильтрации костного мозга плазматическими клетками. Аспирация и биопсия костного мозга являются стандартными методами определения качественно-количественных изменений плазматических клеток костного мозга.
- Определения наличия литических поражений костей. Рекомендуется выполнение полной рентгенографии костей скелета. Магнитно-резонансная томография (МРТ) обеспечивает более подробное представление о состоянии костей скелета, кроме того проведение исследования рекомендуется при подозрении на компрессию спинного мозга.
- Определения биологических параметров, позволяющих дифференцировать симптомное и бессимптомное течение ММ: уровень гемоглобина (развернутая формула крови), уровень креатинина и кальций сыворотки крови (классификация CRAB).
- Данные тесты позволяют кроме того провести дифференциальную диагностику между симптоматической ММ, тлеющей (индолентной ММ) и моноклональной гаммапатией (MGUS).

Стадирование и факторы риска

- Наиболее широко распространенной системой стадирования является классификация Дюри-Сальмон (таблица №1).
- Многие биологические параметры: b2-микроглобулин, С-реактивный белок, ЛДГ, альбумин сыворотки также имеют прогностическое значение.
- Наиболее широко использующийся показатель уровня b2-микроглобулина, совместно с показателем сывороточного альбумина легли в основу создания Международной Системы Стадирования (ISS), которая представляет наиболее удобную и легко воспроизводимую классификацию ММ (таблица №2).
- Цитогенетический анализ (кариотипирование, FISH) также позволяет получить важную прогностическую информацию. Наиболее значимыми нарушениями, ассоциирующимися с худшим прогнозом, являются — del(13q), t(4;14) и del(17p).

Лечение

Стадия I или асимптоматичная миелома

- Пациентам с вялотекущей (индолентной) ММ немедленное лечение не рекомендуется

Стадия II и III или миелома с симптомами болезни (CRAB)

Пожилые больные:

- До настоящего времени комбинация мелфалана $reg\ os$ (9 мг/м² в течение 4 дней) и преднизолона (30 мг/м² в течение 4 дней) с интервалами в 4-6 недель до достижения стабильного ответа считалась стандартом терапии пациентов при наличии противопоказаний для проведения высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых клеток [I,A].
- Преимущества поликомпонентной полихимиотерапии для пожилых больных доказано не было [I,A].
- Недавно в двух крупных рандомизированных исследованиях было показано преимущество схемы с включением талидомида (100 мг/ежедневно, талидомид + мелфалан + преднизолон) по сравнению со стандартной комбинацией МР мелфалан + преднизолон [I,A].
- Бортезомиб в комбинации с мелфаланом и преднизолоном также показал улучшение показателей выживаемости [I,A].
- Другой новый препарат леналидомид в настоящее время проходит исследования в комбинации с низкими дозами дексаметазона в группе пациентов старше 65 лет.

Пациенты моложе 65 лет

- Для соматически сохранных пациентов стандартным лечением является высокодозная полихимиотерапия с трансплантацией аутологичных стволовых клеток (АТСК) [II, B].
- В настоящее время проводятся попытки увеличения процента полных ремиссий перед проведением АТСК.
- Для предотвращения повреждающего воздействия алкилирующих препаратов на стволовые клетки, рекомендуется проводить индукционную терапию по схемам на основе дексаметазона. В рандомизированных исследованиях было показано превосходство комбинаций с включением новых препаратов (талидомида или бортезомиба) в сочетании с дексаметазоном над классической схемой VAD (винкристин, адриамицин, высокодозный дексаметазон).
- Мелфалан в дозе 200 мг/м² в/в представляет предпочтительный режим кондиционирования перед проведением АТСК [II, B].
- В качестве источника стволовых клеток рекомендуется использование периферической крови, а не костного мозга [III, B].
- Проведение двухэтапной аутологичной трансплантации СК: в трех рандомизированных исследованиях показано превосходство двухэтапной АТСК над одноэтапной. Французской (IFM 94) и итальянской группами, однако, было показано, что двухэтапная АТСК не приводит к улучшению выживаемости пациентов, у которых достигнута полная ремиссия после одноэтапной АТСК.
- Длительный прием бифосфонатов (пероральных или в/в) снижает риск возникновения костных осложнений и должен применяться у больных с III стадией или при рецидиве заболевания в сочетании со стандартной (в обычных дозах) химиотерапией [I,A].

Консолидация

- В настоящее время нет убедительных данных о целесообразности проведения терапии интерфероном после трансплантации. Однако, как было показано в

трех рандомизированных исследованиях, поддерживающая терапия талидомидом повышает процент полных ремиссий, увеличивает время до прогрессирования и общую выживаемость.

- Хотя недавно были опубликованы действительно обнадеживающие данные по использованию тандемной ауто-и аллотрансплантации, данную стратегию не рекомендуется применять в первой линии в группе пациентов стандартного риска по причине высокой вероятности развития хронической реакции «трансплантат против хозяина» (GVH) и 10-15% смертности, связанной с трансплантацией. Аллогенная трансплантация в группе высокого риска следует выполнять только в рамках клинических исследований.

Лечение рецидивов/рефрактерной формы ММ

- Повторное использование исходных режимов при рецидивах позволяет получить ремиссии.
- Схема VAD больше не является стандартом терапии при рецидиве.
- Талидомид чаще всего используется в комбинации с дексаметазоном и/или химиотерапией (начальная доза 100-200 мг/сутки) и увеличивает риск развития тромбоза глубоких вен, поэтому при наличии высокого риска тромботических осложнений (большая распространенность опухоли, тромбоз в анамнезе) должна проводиться сочетанная профилактическая терапия антикоагулянтами.
- Бортезомиб может использоваться как в монорежиме, так и в комбинации с дексаметазоном или химиотерапией. Кроме того, препарат оказался эффективным при наличии неблагоприятной цитогенетики.
- Недавно завершённое рандомизированное исследование показало преимущество комбинации бортезомиба и липосомального доксорубина над бортезомибом в монотерапии.

Показано преимущество леналидомида (в комбинации с дексаметазоном) над монотерапией дексаметазоном. Кроме того, данная комбинация позволяет преодолеть неблагоприятное прогностическое значение цитогенетики.

Оценка эффекта

- Оценка качества ремиссии базируется на данных электрофореза сыворотки крови и мочи. При отсутствии М-компонента в сыворотке и моче полная ремиссия должна быть подтверждена анализом аспирата костного мозга (<5% плазматических клеток) и иммунофиксацией. Определение свободных (несвязанных) легких цепей или их отношения также может быть полезным.
- Очень хорошая частичная ремиссия принимается как относительный ответ и определяется как исчезновение М-компонента (или редукция >90% в сыворотке) при сохранении положительной иммунофиксации.
- Частичной ремиссией считается уменьшение М-компонента не менее чем на 50% в сыворотке крови и более чем на 90% в суточной моче.

Таблица №1. Система стадирования при множественной миеломе.

Параметры	Стадия I	Стадия II	Стадия III
	Все нижеперечисленные критерии	Один или несколько нижеперечисленных критериев	Один или несколько нижеперечисленных критериев
Гемоглобин	>10 г/дл	8.5—10.0 г/дл	<8.5 г/дл
Кальций	<3.0 ммоль/л	<3.0 ммоль/л	>3.0 ммоль/л
M—протеин IgA	<30 г/л	30-50 г/л	>50 г/л
IgG	<50 г/л	50-70 г/л	>70 г/л
Легкие цепи в моче	<4 г/24ч	4-12 г/24ч	>12 г/24ч
Рентгенография костей	Нормальная костная структура	-	3 литических костных очага
Подклассификация	Стадия А Стадия В	Креатинин сыворотки <177мкмоль/л Креатинин сыворотки ≥177мкмоль/л	

Таблица №2. Международная Система Стадирования (ISS).

IP1 группа I	β_2M <3.5 мг/л и сывороточный альбумин >3.5 г/дл
IP1 группа II	β_2M <3.5 мг/л и сывороточный альбумин >3.5 г/дл или β_2M 3.5-5.5 мг/л
IP1 группа III	β_2M >5.5 мг/л

β_2M – β_2 -микροглобулин.

Наблюдение

- Развернутый анализ крови, электрофорез и/или определение свободных цепей в сыворотке крови и моче, определение сывороточных уровней креатинина, кальция и β_2 -микροглобулина должны выполняться каждые 3-6 месяцев.
- При появлении костного болевого синдрома, для исключения новых костных очагов поражения, должны быть выполнены МРТ или рентгенография костей скелета

ЛИТЕРАТУРА

1. The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders. *Br J Haematol* 2002; 121: 749–757.
2. Attal M, Harousseau JL. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 335: 91–97.
3. Attal M, Harousseau JL, Facon T et al. Single versus double autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349: 2495–2502.
4. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in multiple myeloma patients. *Blood* 2006; 108: 3289–3294.
5. Barlogie B, Tricot T, Anaissie E et al. Thalidomide and hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2006; 35: 1021–1030.
6. Child JA, Morgan GJ, Davies FE et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348: 1875–1883.
7. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 357: 2123–2132.
8. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009; 23: 215–224.
9. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS et al. International uniform response criteria for multiple my-

- eloma. *Leukemia* 2006; 20: 1467–1473.
10. Facon T, Mary JY, Hulin C et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone or reduced intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007; 370: 1209–1218.
 11. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3412–3420.
 12. Harousseau JL, Moreau P. Autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2009; 360: 41–50.
 13. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H. The role of complete remission in multiple myeloma. *Blood* 2009; 114: 3139–3146.
 14. Hulin C, Facon T, Rodon P et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 70 years of age: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3664–3670.
 15. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 825–831.
 16. Palumbo A, Facon T, Sonneveld P et al. Thalidomide for multiple myeloma: 10 years later. *Blood* 2008; 112: 3107–3114.
 17. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 29–37.
 18. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW et al. Assessment of proteasome inhibition for extending remissions (APEX) investigators. Bortezomib or high dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2487–2498.
 19. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008; 359: 906–917.
 20. Spencer A, Prince HM, Roberts AW et al. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1788–1793.
 21. Weber DM, Chen C, Nievsky R et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007; 357: 2133–2142.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: август 2003 г.

Обновленная версия: январь 2010 г.

Перевод с английского: к.м.н. Е. В. Чигринова