

Множественная миелома: клинические рекомендации ESMO (Европейского общества Клинической Онкологии) по диагностике, лечению и наблюдению.

Multiple myeloma: ESMO Clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up

J-L Harousseau¹ & M.Dreyling²

On behalf of ESMO Guidelines Working Group

¹Department of Hematology, University Hospital Hotel-Dieu, Nantes, France, ²University Hospital Grosshadern, Munich, Germany

Эпидемиология

Частота выявления множественной миеломы (ММ) в Европе составляет 6.0 на 100 000 в год, медиана возраста больных колеблется от 63 до 70 лет, смертность составляет 4 на 100 000 в год.

Диагностика

Диагноз базируется на следующих исследованиях

- Выявление моноклонального (М-) компонента
- Электрофорез белков сыворотки и мочи (из концентрата суточной мочи)
- Измерение уровня иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM
- Исследование тяжелых и легких цепей в реакции иммунофиксации. Измерение свободных легких цепей в сыворотке и моче (белка Бен-Джонса) для выявления и мониторинга несекретирующей ММ
- Выявление инфильтрации костного мозга плазматическими клетками
- Пункция костного мозга и трепанобиопсия являются стандартными методами определения количественных и качественных аномалий плазматических клеток
- Выявление дефектов костной ткани
- Рекомендуется полное рентгенографическое исследование костей скелета. Магнитно-резонансное исследование (МРТ) обладает большим разрешением и рекомендуется при подозрении на компрессию спинного мозга.
- Биологические пробы для выявления развернутой и бессимптомной миеломы: уровень гемоглобина (и полный клинический анализ крови), креатинина сыворотки и сывороточного кальция (классификация CRAB)

Эти тесты позволяют провести дифференциальный диагноз между ММ, индолентной (вялотекущей) миеломой и моноклональной гаммапатией неопределенного генеза (МГНГ).

Стадирование и определение групп риска

До сих пор наиболее часто для стадирования ММ используется классификация по Durie-Salmon (Таблица 1).

Ряд биологических параметров имеет прогностическое значение (β^2 -микροглобулин, С-реактивный белок, ЛДГ, сывороточный альбумин). Наиболее часто определяется уровень β^2 -микροглобулина. Сочетание этого исследования с определением уровня сывороточного альбумина привело к созданию новой международной системы стадирования (ISS) (Таблица 2).

Данные цитогенетики также являются важным прогностическим фактором, в связи с этим необходимо проведение стандартного кариотипирования или флюоресцентной *in situ* гибридизации (FISH). Наиболее часто встречающимися аномалиями являются del(13), t(4;14), del(17p), ассоциирующиеся с плохим прогнозом.

Таблица 1.

Параметр	Стадия I: все критерии соответствуют	Стадия II: 1 или более критериев соответствует	Стадия III: 1 или более критериев соответствует
Гемоглобин	>10 г/дл	8.5-10 г/дл	<85 г/л
Кальций	<3.0 ммоль/л	<3.0 ммоль/л	>3.0 ммоль/л
М-протеин IgA IgG Легкие цепи в моче (белок Бен-Джонса)	<30 г/л <50 г/л <4 г/сут	30-50 г/л 50-70 г/л 4-12 г/сут	>50 г/л >70 г/л 12 г/сут
Рентгенография костей	Норма	-	3 костных дефекта
Субклассификация	Стадия А Стадия Б	Креатинин сыворотки <177ммоль/л Креатинин сыворотки \geq 177ммоль/л	

Таблица 2.

IP1 группа I	β^2 -микροглобулин < 3.5 мг/л и альбумин сыворотки >3.5 г/дл
IP1 группа II	β^2 -микροглобулин < 3.5 мг/л и альбумин сыворотки >3.5 г/дл или β^2 -микροглобулин 3.5-5.5 мг/л
IP1 группа III	β^2 -микροглобулин > 5.5 мг/л

Стратегия терапии

I стадия или бессимптомная миелома

Пациентам с индолентной миеломой немедленное лечение не требуется.

Продвинутая стадия или агрессивная миелома (CRAB) (II или III)

Пожилые больные. До сих пор пероральная терапия мельфаланом (9 мг/м² в день в течение 4-х дней) и преднизолоном (30 мг/м² в день в течение 4-х дней) является стандартом лечения пациентов, которым не может быть проведена высокодозная полихимиотерапия с поддержкой стволовыми клетками [I,A]. Циклы повторяются каждые 4-6 недель до получения стабильного ответа. Многокомпонентная полихимиотерапия не имеет преимуществ, а, может быть, даже является нежелательной для пациентов пожилого возраста [I,A].

Тем не менее, два недавно проведенных рандомизированных исследования показали, что сочетание мельфалана и преднизолона с талидамидом (100 мг в день) приводит к лучшим результатам, чем мельфалан с преднизолоном. Другие новые препараты (бортезомиб, леналидомид) в настоящее время также исследуются в сочетании с мельфаланом и преднизолоном для лечения пациентов старше 65 лет.

Пациентам, у которых был достигнут стабильный ответ на начальной терапии (фаза плато), лечение может быть прекращено.

Молодые больные (<65 лет). Стандартом лечения пациентов в хорошем общем клиническом состоянии является высокодозная полихимиотерапия с трансплантацией аутологичных стволовых клеток (АТСК) [II, B]. Режим подготовки перед аутологичной трансплантацией включает внутривенный мельфалан в дозе 200 мг/м² [II, B]. В качестве источника стволовых клеток предпочтительно использование периферических стволовых клеток, а не костного мозга [III, B].

Двойная АТСК: три рандомизированных исследования определило преимущества двойной АТСК, однако, только одно подтвердило более высокую общую выживаемость. Итальянское исследование (IFM 94) показало, что двойная АТСК не улучшает выживаемость пациентов, достигших полной ремиссии после первой трансплантации.

Продолжаются попытки увеличить число полных ремиссий до трансплантации. В настоящее время индукционная терапия базируется на использовании дексаметазона, чтобы избежать повреждения стволовых клеток алкилирующими агентами. Классический режим VAD (винкристин, адриабластин, дексаметазон) заменяется на сочетание дексаметазона с талидамидом или другими новыми препаратами (бортезомибом, леналидомидом).

Консолидация

В настоящее время нет достоверных сведений о необходимости проведения посттрансплантационной терапии интерфероном, однако, по данным последнего Австралийского исследования, поддерживающая терапия талидомидом повышает уровень полных ремиссий и продлевает выживаемость без прогрессии и общую выживаемость больных после АТСК.

Несмотря на публикацию обнадеживающих данных о результатах тандемной аутологичной и аллогенной трансплантации в режиме пониженной интенсивности, эта

стратегия не используется в качестве первой линии терапии больных ММ из группы стандартного риска. Это связано с существенной ранней посттрансплантационной смертностью (10-15%) и высоким риском развития хронической РТПХ. Для пациентов из группы высокого риска аллогенная трансплантация должна проводиться в рамках клинических исследований.

Длительное назначение бифосфонатов (пероральных или внутривенных) сокращает частоту повреждений скелета, и должна предлагаться пациентам ММ III стадии или больным с рецидивом, получающим химиотерапию в стандартных дозах [II,A].

Терапия рецидивов/рефрактерных случаев

Часто режимы, применявшиеся для терапии первой линии, могут привести ко второй ремиссии.

VAD не считается более стандартом терапии больных с рецидивом ММ.

Талидомид обычно используется в комбинации с дексаметазоном и/или химиотерапевтическими агентами (начальная доза 100-200 мг в день) и часто приводит к развитию тромбозов глубоких вен. В связи с этим у пациентов с высоким риском развития этого осложнения (большая масса опухоли, тромбозы в анамнезе) должна проводиться антикоагуляционная профилактика.

Бортезомиб используется или в качестве монотерапии, или в сочетании с дексаметазоном, или комбинируется с химиотерапией. Завершенное недавно рандомизированное исследование показало преимущество бортезомиба в сочетании с ПЭГилованным доксорубицином по сравнению с монотерапией бортезомибом.

Леналидомид недавно был утвержден как препарат, используемый в Европе для лечения рецидивов ММ (в сочетании с дексаметазоном).

Оценка ответа на лечение

Оценка ответа базируется на данных электрофореза белков сыворотки и мочи.

- У пациентов без М-компонента в сыворотке и моче полная ремиссия подтверждается результатами пункции костного мозга (<5% плазматических клеток) и иммунофиксацией. Исследование легких цепей и /или их доли может также иметь значение
- Очень хорошая частичная ремиссия считается достаточным уровнем ответа на лечение и определяется как исчезновение М-компонента (или сокращение уровня М-компонента более чем на 90%) с сохраняющейся положительной иммунофиксацией.
- Частичная ремиссия определяется как сокращение уровня М-компонента на $\geq 50\%$ в сыворотке и на $\geq 90\%$ в суточной моче

Наблюдение

Каждые 3-6 месяца должны исследоваться клинический анализ крови, электрофорез белков и/или определение легких цепей сыворотки и мочи, исследоваться уровень креатинина, кальция и β^2 -микроглобулина в сыворотке. В случае костных болей должны проводиться рентгенография или МРТ костей скелета для исключения новых костных дефектов.

Замечания

Уровень достоверности [I-V] и степень рекомендации [A-D] даны в квадратных скобках, как принято Американским Обществом Клинической Онкологии. Положения без соответствующих пометок считаются доказанными и утвержденными стандартами клинической практики по мнению экспертов ESMO.

Литература

1. Alexanian R, Dimopoulos D. The treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 1994; 330: 484-489
2. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3412-3420
3. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20: 1467-1473
4. Mead GP, Carr-Smith HD, Drayson MT et al. Serum free light chains for monitoring multiple myeloma. *Br J Haematol* 2004; 126: 348-354
5. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in multiple myeloma patients. *Blood* 2006; 108: 3289-3294
6. 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
7. 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
8. Singhal S, Mehta J, Deiskan R et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999; 341: 1565-1571
9. Richardson PG, Sonneveld P, Shuster 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
10. 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
11. Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed myeloma. *Blood* 2005; 106: 4050-4053
12. 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: randomized controlled trial. *Lancet* 2006, 367: 825-831
13. Facon T, Mary JY, Hulin C et al. Randomized study comparing melphalan prednisone, melphalan and prednisone plus thalidomide and intermediate dose melphalan + autologous transplantation in elderly patients: results of IFM 9-06 trial. *Blood* 2005; 104 (Suppl 1): #780, 230a
14. Rajkumar SV, Blaad E, Vesole D et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 431-436