

УДК 616-006.448-02-07-08(035.3)
ББК 55.621.4я81
Б53

Рецензенты:

Профессор кафедры трансфузиологии Северо-Западного медицинского
Университета имени И.И. Мечникова, заслуженный врач РФ,
доктор медицинских наук, профессор *И.Г. Дуткевич*

Профессор кафедры последипломного медицинского образования
Санкт-Петербургского государственного Университета,
доктор медицинских наук, профессор *А.Н. Богданов*

Бессмельцев С.С.

Б53 Множественная миелома: рук. для врачей / С.С. Бессмельцев, К.М. Абдулкадыров. —
М.: МК, 2016. — 504 с. — ISBN 978-5-91894-051-8

Агентство СІР РГБ

В руководстве с современных позиций освещены вопросы этиологии, патогенеза, классификации, диагностики и лечения множественной миеломы. В основу работы легли как многолетний опыт авторов, так и анализ литературных данных. В книге дана подробная характеристика клинического течения множественной миеломы и ее дифференциальная диагностика. Подробно представлены клинические и лабораторно-инструментальные методы обследования больных множественной миеломой. Большое место занимает описание изменений кроветворения, костной ткани и иммунной системы, патологии различных органов и систем, вовлекаемых в опухолевый процесс. Рассматривается специальная терапия больных с приведением различных программ лечения, включающих новые лекарственные препараты, с направленным действием на опухолевые клетки (ингибиторы протеасомы, иммуномодуляторы, моноклональные антитела и др.), с учетом факторов прогноза анализируется их эффективность. На современном уровне изложена сопроводительная терапия. Анализируются осложнения, наблюдаемые у больных множественной миеломой, представлены эффективные методы их профилактики и лечения.

Книга рассчитана на врачей-гематологов, онкологов, терапевтов, иммунологов, неврологов, врачей по клинической лабораторной диагностике, научных сотрудников, врачей, обучающихся в системе последипломного образования, а также студентов медицинских вузов.

УДК 616-006.448-02-07-08(035.3)
ББК 55.621.4я81

ISBN 978-5-91894-051-8

© С.С. Бессмельцев, К.М. Абдулкадыров, 2016

© Оформление. ООО «МК», 2016

© ООО «МК», 2016

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Издательство не несет ответственности за содержание авторского материала.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Сокращения.....	4
Предисловие.....	7
Глава 1. История вопроса.....	10
Глава 2. Общие сведения об эпидемиологии, этиологии и патогенезе множественной миеломы.....	15
Глава 3. Клинические проявления множественной миеломы	26
Глава 4. Классификация множественной миеломы.....	44
Глава 5. Поражение различных органов у больных множественной миеломой.....	48
Глава 6. Дифференциальная диагностика.....	73
Глава 7. Лечение множественной миеломы.....	103
7.1. Лечение больных с впервые выявленной множественной миеломой.....	104
7.2. Высокодозная химиотерапия с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.....	132
7.3. Лечение больных пожилого возраста.....	144
7.4. Консолидирующая/поддерживающая терапия.....	156
7.5. Лечение пациентов с рецидивирующими/рефрактерными формами множественной миеломы.....	174
Глава 8. Осложнения множественной миеломы и методы коррекции.....	268
8.1. Токсемический синдром.....	268
8.2. Поражение почек.....	276
8.3. Гемокоагуляционные и реологические расстройства, гипервискозный синдром.....	282
8.4. Поражение сердца.....	288
8.5. Поражение костей скелета, нарушение фосфорно-кальциевого обмена.....	290
8.6. Тошнота и рвота.....	320
8.7. Инфекционные осложнения у больных множественной миеломой.....	322
8.8. Анемия.....	347
8.9. Тромбоцитопения и дефицит плазменных факторов свертывания крови.....	373
Глава 9. Основные нежелательные явления новых лекарственных препаратов и меры их предупреждения.....	377
Глава 10. Прогноз множественной миеломы.....	409
Заключение.....	444
Литература.....	447

Во II фазе клинических исследований, проводимых по открытому протоколу под контролем International Oncology Study Group (Mohrbacher A.F. et al., 2002), липосомальный даунорубин вводился внутривенно в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели (первые 2 цикла в виде монотерапии, далее — в комбинации с дексаметазоном). У 17% больных, включая рефрактерных к программе VAD, была получена ЧР и у 63% — СЗ. Медиана ОБ составила 7,6 месяца. Гематологическая токсичность (III или IV степени) включала гранулоцитопению (26%), анемию (только III степени, 11%), тромбоцитопению (11%) и фебрильную нейтропению (13%).

Альтернативной программе VAD считалась программа VAMP:

- винкристин 0,4 мг и адриамицин 9 мг/м² в 1-4-й день (оба препарата вводились в/в, как в схеме VAD);
- метилпреднизолон 1 г/м² в/в в 1-4-й день.

У 40% больных, прошедших 3-6 циклов VAMP, наблюдалось развитие ПР (не подтвержденная результатами электрофореза с иммунофиксацией) или охЧР (медиана 7 мес.). Среди осложнений, наблюдаемых при применении данной программы, обращали на себя внимание следующие: геморрагический синдром (20%), кардиалгия, проходящие экстрасистолы, синдром отмены глюкокортикоидов (20%), аденовирусные инфекции (20%) (Бессмельцев С.С. и соавт., 1998, 2000).

P. Mineur et al. опубликованы результаты рандомизированного исследования по сопоставлению эффективности схем VAD и M-2 (Mineur P. et al., 1998). Выделены 2 группы больных, в одной из которых 50 пациентов с прогрессированием заболевания получали VAD, а во второй 53 больных получали M-2. Оказалось, что эффективность этих программ существенно не различается. Обе могут рассматриваться в качестве терапии «спасения». 4-месячный противоопухолевый ответ составил 50% для VAD и 56% — для M-2. Медиана выживаемости не зависела от программы ХТ и составила 29 месяцев. Таким образом, эффективность программ VAD и M-2 существенно не различается. M-2 протокол по непосредственному клиническому эффекту даже умеренно превышает результативность программы VAD, а продолжительность ответа и наблюдаемые осложнения при использовании обоих протоколов вполне сопоставимы; поэтому M-2 также рассматривалась в качестве альтернативы при лечении рецидивов или рефрактерных форм ММ.

При развитии вторичной химиорезистентности, выявлении факторов неблагоприятного прогноза использовались программы ХТ третьей линии, содержащие высокие дозы циклофосфида, цитарабина, цисплатина, дексаметазона, мелфалана. Эффективной у таких больных была схема EDAP (интервал между курсами 4 недели):

- этопозид — 100 (в тяжелых случаях — 200 мг/м²) в/в в 1-4-й день;
- дексаметазон — 40 мг внутрь в 1-5-й день;
- цитарабин — 1 г/м² в/в в 5-й день;
- цисплатин — 25 мг/м² в/в в 1-4-й день.

При применении этой программы положительный ответ зарегистрирован у 80% химиорезистентных больных ММ (все пациенты с IIВ и III стадией) с медианой ОО 4 месяца. Однако у всех больных, получавших EDAP, наблюдалась глубокая миелосупрессия (агранулоцитоз, тромбоцитопения, снижение уровня гемоглобина) с инфекционными осложнениями (пневмонии, аденовирусные инфекции) (Бессмельцев С.С. и соавт., 1998, 2000).

При резистентности к режиму VAD использовали внутривенное введение мелфалана в различных дозах — от средних до высоких (25-140 мг/м²) как в виде монотерапии, так и в комбинации с метилпреднизолоном (ММП), а также программу CVAD (циклофосфамид 120 мг/м² в/в в 1-4-й день + VAD) либо hyper-CVAD (циклофосфамид в/в 2 раза в сутки, суммарная доза 1,8 г/м² + VAD). При применении ММП у 30-75% больных удавалось получить ответ, в том числе ПР или ЧР, а hyper-CVAD позволяла у 40% больных преодолеть резистентность к VAD протоколу (Бессмельцев С.С., Стельмашенко Л.В., 2000; Alexanian R. et al., 1994).

При использовании ММП преобладала гематологическая токсичность (лейкопения, изредка умеренное снижение числа тромбоцитов) и аденовирусная инфекция. Однако выраженное снижение числа нейтрофильных гранулоцитов ($< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) наблюдалось редко.

Иногда при резистентности к VAD использовали чередование редуцированных (4-дневных) циклов VAD с такими же редуцированными (4-дневными) циклами CVAD. В результате 87,5% больным удавалось преодолеть химиорезистентность (Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М., 2007).

У больных пожилого и старческого возраста использование указанных программ ХТ сопряжено с высокой токсичностью, более частыми инфекционными осложнениями, обострением хронической инфекции.

В связи с разработкой липосомальных форм доксорубицина были попытки использовать программу VAD с липосомальным доксорубицином. У больных пожилого возраста (> 70 лет) и крайне ослабленных соматической патологией А. Pulsoni et al. рекомендовали продолжительные инфузии мелфалана в комбинации с преднизолоном (сМР). Авторы приводят данные по лечению 67 первичных (медиана возраста 78 лет; группа А) и 42 химиорезистентных (медиана возраста 72 года; группа В) больных ММ (Pulsoni A. et al., 2002). Отчетливый ответ получен у 32% больных из группы А и у 13% — из группы В, а СЗ — у 45 и 47%, ПЗ — у 5 и 18% соответственно. Медиана ОВ в группах больных составила 19 и 24 месяца. Отмечался тот факт, что 86% больных ранее лечились по стандартному протоколу МР. Переносимость программы сМР была вполне удовлетворительной, а гематологическая токсичность значительно ниже при сравнении с историческим контролем (МР). По нашим данным, неплохо зарекомендовала себя программа МОССА (представлена в главе, посвященной лечению больных с впервые выявленным заболеванием). При использовании данной комбинации в качестве терапии II линии ОО среди больных с рецидивирующими/рефрактерными формами ММ составил 50%, а медиана ОВ — 30 месяцев.

Как уже указывалось выше, в 80-е гг. XX в. большую надежду на фундаментальные перемены в прогнозе ММ возлагали на антипролиферативное и иммуномодулирующее действие интерферонов (INF) альфа-2а. Наибольшее распространение получили рекомбинантные интерфероны-альфа, созданные генно-инженерным путем — встраиванием гена интерферона в культуру *E.coli*, после чего генно-инженерный штамм продуцирует заданный тип INF-реаферон (INF а-2а), роферон-А (INF а-2а), интрон-А (INF а-2б).

Проведенные исследования, предпринятые с целью повышения эффективности лечения больных ММ, показали, что при использовании INF в виде моноте-

Таблица 8.24

Осложнения гемотрансфузионной терапии у онкогематологических больных

I, Иммунные механизмы	Неиммунные механизмы
Острая гемолитическая трансфузионная реакция	Трансфузионно-обусловленный бактериальный сепсис
Отсроченная внесосудистая гемолитическая реакция	Перегрузка объемом и сердечная недостаточность
Фебрильная трансфузионная реакция	Вирусная инфекция
Аллергическая трансфузионная реакция	Перегрузка железом
Аллоиммунизация	Гипокальциемия
Трансфузионно-обусловленная реакция «трансплантат против хозяина»	Гипотермия
Трансфузионно-обусловленное острое поражение легких	Истощение факторов свертывания крови и тромбоцитопения разведения

веществ (до 95% активированных компонентов комплемента, до 35% эндогенного агониста агрегации тромбоцитов, до 85% хемокинов).

Безусловное требование — соблюдение допустимых сроков хранения эритроцитарных сред. Размороженные или отмытые эритроциты могут храниться при температуре +2 — +6 °С не более 24 ч.

Хороший эффект иногда наблюдается при предварительном проведении сенсбилизированным больным 2-3 сеансов лечебного плазмафереза или при облучении эритроцитов ультрафиолетовыми лучами. Максимальный промежуток времени между заготовкой крови и лейкофильтрацией составляет 24 ч.

Как видно из табл. 8.24, переливание донорских эритроцитов может привести к перегрузке организма железом. Возрастает опасность гемосидероза; поэтому повышение уровня гемоглобина до 80-90 г/л вполне достаточно для устранения гипоксии тканей. Правда, необходимо учитывать возраст больных и наличие у них сопутствующей патологии со стороны сердца и легких.

У пожилых пациентов показания шире (уровень гемоглобина < 95 г/л, гематокритное число < 0,30 л/л), а для того чтобы устранить гипоксию тканей, следует повысить уровень гемоглобина до 100 г/л.

Известно, что одна доза эритроцитарной массы (180-260 мл) содержит 200-250 мг железа (в 1 мл донорских эритроцитов содержится около 1,0-1,16 мг железа). После 20 перелитых единиц эритроцитарной массы уровень железа в организме удваивается, а после 40-50 доз общее содержание железа настолько велико, что может представлять реальную угрозу для поражения миокарда и гепатоцитов (Oxford Handbook of Clinical Haematology, 2000).

Для диагностики избытка железа показаны МРТ сердца (МРТ-T2*), биопсия печени, исследование сывороточной концентрации ферритина, определение насыщения трансферрина.