

Множинна мієлома: огляд рекомендацій NCCN

Множинна мієлома (ММ) – це злоякісна пухлина, морфологічним субстратом якої є плазматичні клітини, що накопичуються у кістковому мозку і продукують моноклональний імуноглобулін. ММ становить близько 1,8% від усіх форм злоякісних новоутворень і 17% – від гематологічних. Найчастіше захворювання діагностують в осіб віком 65-74 роки. За підрахунками Американського товариства раку (ACS), у 2019 р. лише у США буде діагностовано 32 110 нових випадків ММ та 12 960 випадків смерті від цього захворювання. Основними факторами ризику розвитку ММ є похилий вік, генетична схильність, ожиріння, вплив іонізуючого випромінювання та деяких хімічних речовин. При ММ можуть уражатися різні органи, тому симптоми захворювання можуть значно варіювати. Лікування ММ швидко розвивається із впровадженням препаратів нових класів і новішого покоління: імуномодуючих засобів, інгібіторів протеасом, моноклональних антитіл та інгібіторів гістонової деацетилази. Інші нові імунотерапевтичні методи, як-от імунотерапія з використанням Т-клітин з химерними антигенними рецепторами і біспецифічні рекрутери Т-клітин, видають дуже перспективними та надалі змінять комплекс наявних засобів і методів лікування.

Діагностика й обстеження

Відповідно до рекомендацій Національної онкологічної мережі США (NCCN) [1], початкове діагностичне обстеження в усіх пацієнтів включає вивчення анамнезу і фізикальний огляд, загальний аналіз периферичної крові, а також аспіраційну біопсію і трепанобіопсію кісткового мозку з подальшою оцінкою рівня інфільтрації плазматичних клітин, визначення їх кількості та/або якісних аномалій, проведення хромосомного аналізу методом флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH). Для ММ характерні del 13, del 17p13, t(4;14), t(14;16), ампліфікація 1q21. Електрофорез з імунофіксацією сироватки (SIFE) проводять з метою отримання більш конкретної інформації про наявний тип М-протеїну. Оцінка змін рівнів різних білків, зокрема М-протеїну, допомагає відстежити прогресування хвороби та її відповідь на лікування. Імунофіксацію сироватки крові та сечі виконують для виявлення важких ланцюгів імуноглобуліну (Ig) G, IgA, IgM і легких ланцюгів каппа та лямбда. За показаннями здійснюють візуалізаційні дослідження кісток, молекулярно-генетичне й інші дослідження. З метою оцінювання остеолітичних уражень рекомендується проведення оглядового радіологічного дослідження скелета або низькодозової комп'ютерної томографії усього тіла. Остання більш чутлива при ідентифікації кісткових уражень і є преференційним методом. У таблиці наведені критерії діагностики ММ відповідно до рекомендацій Міжнародної робочої групи з мієломи (IMWG). Стадію хвороби в осіб із активною мієломою визначають за допомогою Міжнародної системи стадіювання (ISS) або системи стадіювання Дьюрі – Салмона. Система ISS ґрунтується на лабораторних показниках, які легко встановити (бета-2 мікроглобулін і альбумін сироватки). Нешодавно систему ISS переглянуто: до неї було включено показники лактатдегідрогенази сироватки крові та визначені при

FISH-дослідженні аномалії високого ризику t(4;14), t(14;16), del 17p13.

Лікування

Пацієнти з мієломою із млявим перебігом (тліючою, безсимптомною) не потребують первинної терапії, оскільки час до прогресування хвороби може становити від багатьох місяців до років. Ризик трансформації у симптомну мієлому у таких пацієнтів є пожиттєвим, тому за ними слід ретельно спостерігати (інтервал обстеження – 36 міс). Пацієнтам з активною (симптомною) ММ показане первинне лікування. Вибір схеми терапії залежить від того, чи є хворий кандидатом на аутологічну трансплантацію стовбурових клітин (АТСК).

Пацієнти – кандидати на АТСК

У пацієнтів, яким може бути проведена АТСК, схемами вибору є бортезоміб/леналідомід/дексаметазон – Rvd (категорія 1)¹ або бортезоміб/циклофосфамід/дексаметазон; інші рекомендовані схеми: карфілзоміб/леналідомід/дексаметазон та іксазоміб/леналідомід/дексаметазон. Схема Rvd включає бортезоміб у дозі 1,3 мг/м² площі поверхні тіла в/в у 1-й, 4-й, 8-й та 11-й день, леналідомід – 25 мг/день *per os* з 1-го по 14-й день та дексаметазон 20 мг/день *per os* у 1-й, 2-й, 4-й, 5-й, 8-й, 9-й, 11-й та 12-й день циклу. Тривалість одного циклу становить 21 день, курс терапії складається з 8 циклів. Результати досліджень III фази показали, що первинна терапія за схемою Rvd є високоефективною і добре переноситься в усіх пацієнтів з уперше діагностованою ММ незалежно від того, чи є вони кандидатами на АТСК [2, 3]. У рандомізованому дослідженні IFM/DFCI 2009 за участю 700 пацієнтів віком ≤65 років з ММ застосування схеми Rvd

з наступною АТСК асоціювалося зі значно довшою виживаністю без прогресування (ВБП) порівняно з лише Rvd (50 vs 36 міс відповідно), проте показник ЗВ в обох групах спостереження був однаковим [3]. Підтримуючою терапією пацієнтів з ММ є леналідомід у монотерапії (категорія 1). Ефективність підтримуючої терапії леналідомідом після АТСК вивчали у низці рандомізованих досліджень III фази. У дослідженні CALGB 100104 медіана часу до прогресування становила 46 міс у групі леналідоміду проти 27 міс у групі плацебо [4]. У дослідженні IFM 200502 вірогідність ВБП через 3 роки після рандомізації становила 59 та 35% у пацієнтів, які отримували леналідомід або плацебо відповідно [5]. Оновлений аналіз виживаності після 91 міс спостереження показав, що медіана часу до прогресування становила 57,3 міс для групи леналідоміду й 28,9 міс – для плацебо (зниження ризику на 43%; p<0,0001) [6]. Найчастішими побічними ефектами 3-4 ступеня у групі леналідоміду порівняно з групою плацебо були нейтропенія (50 vs 18%) і тромбоцитопенія (15 vs 5%). Підтримуюча терапія леналідомідом порівняно з її відсутністю або призначенням плацебо значно підвищує ВБП (відносний ризик прогресування або смерті 0,49; p<0,001) із тенденцією до покращення ЗВ на 33% (p=0,071) [7]. Метааналіз 3 рандомізованих контрольованих досліджень IFM 2005-02, CALGB 100104 та GIMEMA RV-209 (n=1209) підтвердив, що леналідомід є ефективним лікуванням, яке подовжує ВБП після АТСК [8].

Пацієнти – не кандидати на АТСК

Згідно з протоколами NCCN (2020), у пацієнтів зі вперше виявленою ММ, які не є кандидатами на АТСК, Rvd є схемою вибору для первинної терапії та єдиною схемою, яка подовжує ЗВ. Іншими рекомендованими схемами є леналідомід + низькодозовий дексаметазон і бортезоміб/циклофосфамід/дексаметазон. У рандомізованому дослідженні III фази SWOG 0777 порівнювали схеми Rvd та леналідомід/дексаметазон (Rd) як первинне лікування пацієнтів із ММ, яким не планували виконувати АТСК [9]. У дослідженні взяли участь 525 пацієнтів, які були рандомізовані на дві групи. Пацієнти 1-ї групи (n=242) отримували лікування за схемою Rvd, пацієнти 2-ї групи (n=229) – за схемою Rd. Додатково всі пацієнти приймали ацетилсаліцилову кислоту 325 мг/добу; пацієнти групи бортезомібу також отримували протигерпетичну терапію. Первинною кінцевою точкою була ВБП, вторинною кінцевою точкою – ЗВ. Спостереження за пацієнтами тривало 10 років. Результати показали, що при застосуванні триплету Rvd медіана ВБП збільшилася на 1 рік, медіана ЗВ – майже на 2 роки. Загалом у групі Rvd ЗВ перевищила 7 років, ВБП становила понад 3 роки (рис.). У пацієнтів, які не є кандидатами на АТСК, схемою вибору для підтримуючого лікування є леналідомід у монотерапії (категорія 1). Іншими можливими опціями є бортезоміб/леналідомід і бортезоміб у монотерапії. Допоміжна терапія в пацієнтів з ММ включає профілактику та лікування кісткової хвороби (бісфосфонати, деносумаб, променева терапія), гіперкальціємії (гідратація, бісфосфонати, деносумаб, кортикостероїди, кальцитонін), підвищеної в'язкості крові (плазмаферез), анемії (еритропоетин), інфекцій (імуноглобулін, вакцинація проти пневмококової інфекції, профілактична антибіотикотерапія, профілактика грибової інфекції тощо), дисфункції нирок, порушень коагуляції (ацетилсаліцилова кислота 81-325 мг/добу).

Література

1. Multiple Myeloma. NCCN Clinical Practical Guidelines in Oncology. Версія 1.2020 від 6 вересня 2019 р.
2. Richardson P.G. et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood. 2010 Aug 5; 116(5): 679-86.
3. Attal M. et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation in Myeloma. N Engl J Med. 2017 Apr 6; 376(14): 1311-1320.
4. McCarthy P.L. et al. Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2012; 366: 1770-1781.
5. Attal M. et al. Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2012; 366: 1782-1791.
6. Holstein S.A. et al. Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2017 Sep; 4(9): e431-e442.
7. Kumar S.K. et al. Lenalidomide Maintenance Therapy In Multiple Myeloma: A Meta-Analysis Of Randomized Trials. Blood Journal. 2013; 122: 407.
8. McCarthy P.L. et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. J Clin Oncol. 2017 Oct 10; 35(29): 3279-3289.
9. Durie B.G. et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2017 Feb 4; 389(10068): 519-527.

Підготувала **Ольга Шевченко**



Таблиця. Критерії діагностики ММ за IMWG		
MGUS	ММ із млявим перебігом	Активна ММ
• М-протеїн <30 г/л • Моноклональні плазматичні клітини в КМ <10% • Невідповідність критеріям CRAB i SLiM	• М-протеїн ≥30 г/л (сироватка крові) або ≥500 мг/добу (сеча) • Плазматичні клітини в КМ ≥10-60% • Невідповідність критеріям CRAB i SLiM Ризик прогресування 73% протягом 15 років	• Активна проліферація плазматичних клітин • ≥1 ознаки SLiM-CRAB
S (Sixty percents): 60% моноклональних плазматичних клітин у КМ Li: співвідношення легких ланцюгів (light chains) ≥100 (каппа) або ≤0,01 (лямбда) M (MRI): зміни на MPT (>1 літичного вогнища >5 мм у діаметрі)	C (Calcium [elevated]): гіперкальціємія (>2,65 ммоль/л, або >11,5 мг/дл) R (Renal failure): ниркова недостатність (креатинін сироватки крові >177 мкмоль/л, або >2 мг/дл) A (Anemia): анемія (гемоглобін <100 г/л або нижче нижньої межі норми більш ніж на 20 г/л) B (Bone lesions): літичні ураження кісток, остеопороз	

MGUS – моноклональна гаммапатія невизначеного генезу; MPT – магнітно-резонансна томографія, КМ – кістковий мозок.

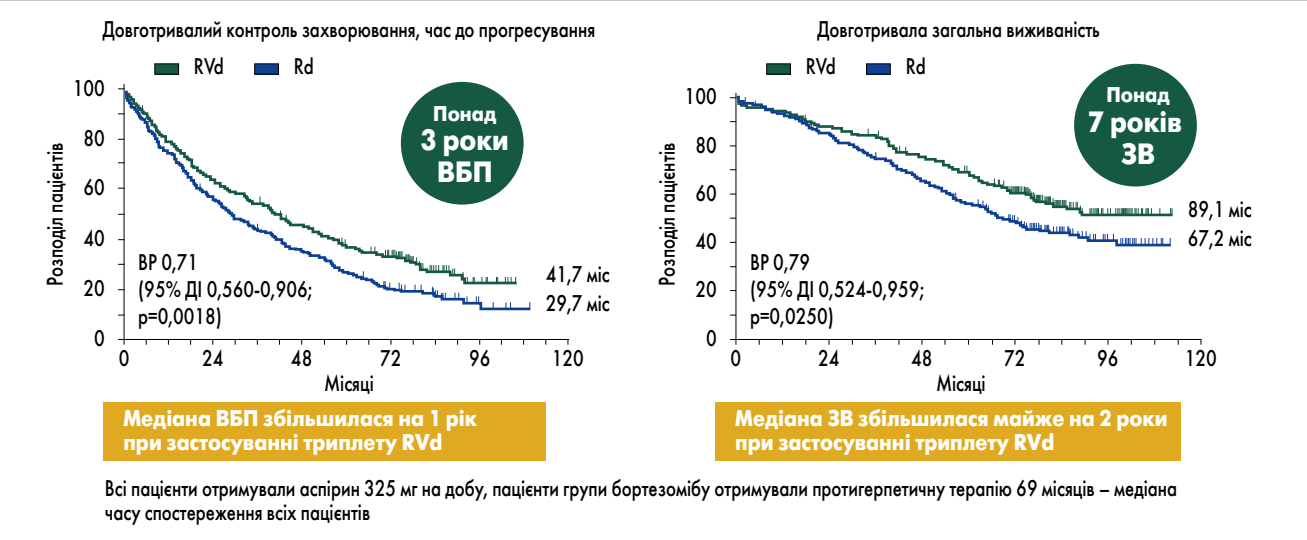


Рис. Схема Rvd у порівнянні з Rd для терапії вперше виявленої ММ

¹ Категорія 1 означає наявність заснованого на доказах високої якості консенсусу NCCN, що лікування є доцільним.



Леналідомід-Віста

Леналідомід 10, 15, 25 мг

НОВІ МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ В ГЕМАТОЛОГІЇ

10 мг

15 мг

25 мг



Synthon

ВИРОБНИЦТВО: Синтон Іспанія

Схема RVd (леналідомід + бортезоміб + дексаметазон):

■ перша лінія терапії та пріоритетна
схема лікування множинної мієломи,
як вперше діагностованих випадків,
так і у випадках рефрактерного та
рецидивного перебігу хвороби.^{1,2}

■ перша лінія терапії та пріоритетна
схема лікування множинної мієломи,
як у кандидатів на ATCK, так і не
кандидатів на ATCK.^{1,2}

■ довготривалий контроль
захворювання, подовження виживання
без прогресії (ВБП). Збільшення медіани
ВБП на 1 рік у порівнянні зі схемою Rd.³

■ довготривала загальна виживаність
(ЗВ). Медіана ЗВ подовжується майже
на 2 роки у порівнянні зі схемою Rd.³

Монотерапія леналідомідом є
пріоритетом при виборі підтримуючої
терапії множинної мієломи.^{1,2}

Література:

1. NCCN guidelines, version 2.2020, Multiple Myeloma
2. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline, 2018
3. EHA 2019, Discovery of therapeutic synergies, leveraging the immune system against multiple myeloma, J.San Miguel, The quest for synergy: combination strategies in MM.

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу. Склад: діюча речовина: леналідомід; 1 капсула тверда містить 10 мг, 15 мг, 25 мг леналідоміду; Антинеопластичні засоби та імуномодулятори. Імунодепресанти. Код АТХ L04A X04. Фармакологічні властивості. Механізм дії леналідоміду базується на протипухлинних, антиангіогенних, проеритропоетичних та імуномодуючих властивостях. При мієлодиспластичному синдромі (МДС) з Del (5q) було показано, що леналідомід вибірково інгібує аномальне клонування шляхом збільшення апоптозу Del (5q) клітин. Клінічні характеристики. Показання. Множинна мієлома (ММ) Леналідомід-Віста як монотерапія показаний для підтримуючого лікування дорослих пацієнтів з уперше діагностованою ММ, які перенесли трансплантацію аутологічних стовбурових клітин (ATCK). Леналідомід-Віста у складі комбінованої терапії показаний для лікування дорослих пацієнтів із раніше неліквованою ММ, яким протипоказана трансплантація. Леналідомід-Віста у комбінації з дексаметазоном показаний для лікування дорослих пацієнтів із ММ, які отримали щонайменше одну лінію попередньої терапії Мієлодиспластичний синдром (МДС) Як монотерапія Леналідомід-Віста показаний для лікування дорослих пацієнтів із трансфузійно залежною анемією внаслідок низького- або проміжного-1 ризику виникнення МДС, пов'язаних з ізолюваною делецією 5q цитогенетичною аномалією. Спосіб застосування та дози: Рекомендована початкова доза леналідоміду – 25 мг перорально 1 раз на добу з 1-го по 21-й день повторних 28-денних циклів. Рекомендована доза дексаметазону – 40 мг перорально 1 раз на добу у дні 1, 8, 15 і 22 повторних 28-денних циклів. Пацієнти можуть продовжувати терапію із застосуванням леналідоміду та дексаметазону до прогресування хвороби або непереносимості. Підтримувальну терапію леналідомідом слід починати після адекватного відновлення гематологічних показників після ATCK у пацієнтів без ознак прогресування. Лікування леналідомідом не можна починати, якщо абсолютна кількість нейтрофілів (АКН) < 1×10⁹/л та/або кількість тромбоцитів < 75×10⁹/л. Рекомендована доза Рекомендована початкова доза леналідоміду – 10 мг перорально 1 раз на добу безперервно (з 1-го по 28-й день повторних 28-денних циклів), яку дають до прогресування хвороби або непереносимості. Після 3 циклів підтримувальної терапії леналідомідом дозу можна збільшити до 15 мг перорально 1 раз на добу, якщо доза переноситься. Протипоказання: Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Період вагітності. Жінки репродуктивного віку, окрім тих, які дотримуються всіх умов «Програми по запобіганню вагітності». Категорія відпуску: За рецептом. Виробник: Синтон Іспанія, С.Л.

Реєстраційне посвідчення
№1212 від 30.05.2019

vista.org.ua
vista-medclub.com