

# Сучасні погляди на діагностику та лікування множинної мієломи

Частка множинної мієломи складає приблизно 10% у структурі гематологічної захворюваності [1]. На противагу іншим злоякісним новоутворенням, що метастазують у кістки, остеолітичні ураження при множинній мієломі супроводжуються пригніченням чи повним виключенням активності остеобластів [2]. Ураження кісток найкращим чином діагностується з використанням низькодозової комп'ютерної томографії всього тіла, позитронно-емісійної томографії з комп'ютерною томографією або магнітно-резонансної томографії [3]. Клінічно множинна мієлома часто характеризується анемією, гіперкальціємією, нирковою недостатністю та підвищеним ризиком розвитку інфекційних ускладнень. Екстрамедулярні прояви захворювання на момент діагностики мають приблизно 1-2% хворих, надалі цей показник зростає до 8% [4].

Діагностика множинної мієломи проводиться відповідно до критеріїв, затверджених Міжнародною робочою групою з мієломи [1]. Окрім наявності у кістковому мозку  $\geq 10\%$  клональних плазмочитів чи підтвердженої за результатами біопсії плазмочитоми, для встановлення діагнозу необхідна наявність одного або більше з наступних критеріїв:

- ураження органів-мішеней, так звані критерії CRAB:

- hyperCalcemia – гіперкальціємія: концентрація кальцію у сироватці крові більш ніж на 0,25 ммоль/л ( $> 1$  мг/дл) перевищує верхню межу норми, або  $> 2,75$  ммоль/л ( $> 11$  мг/дл);

- Renal insufficiency – ниркова недостатність: кліренс креатиніну становить  $< 40$  мл/хв або концентрація креатиніну у сироватці крові  $> 177$  мкмоль/л ( $> 2$  мг/дл);

- Anemia – анемія: рівень гемоглобіну більше ніж на 2 г/дл нижчий за нижню межу норми або концентрація гемоглобіну  $< 10$  г/дл;

- Bone lesions – ураження кісток: одне або більше остеолітичне вогнище ураження за даними радіографічного дослідження скелета, комп'ютерної або позитронно-емісійної томографії з комп'ютерною томографією;

- наявність у кістковому мозку  $\geq 60\%$  клональних плазмочитів;

- співвідношення зв'язаних і вільних сироваткових легких ланцюгів  $\geq 100$  (при цьому зв'язані вільні легкі ланцюги мають бути  $\geq 100$  мг/л);

- більше 1 вогнища ураження кісток розміром  $\geq 5$  мм (за даними магнітно-резонансної томографії).

Якщо наявна підозра на множинну мієлому, пацієнту необхідно виконати тест на М-протеїн за допомогою таких методів, як електрофорез білків сироватки крові, сироваткова імунофіксація та визначення у сироватці крові вільних легких ланцюгів. Приблизно 2% пацієнтів з множинною мієломою не мають М-протеїну за результатами всіх вищезазначених досліджень. Визначення М-протеїну проводиться щомісяця під час лікування та через кожні 3-6 місяців після його закінчення [5-9]. Дослідження кісткового мозку на момент первинної діагностики має включати флуоресцентну гібридизацію *in situ* (а саме: транслокації t(11;14), t(4;14), t(14;16), t(6;14), t(14;20), трисомія і del(17p)). Додаткову прогностичну інформацію може надати генетичне профілювання [10-11].

**Групи ризику та прогноз.** Застосування сучасних схем лікування при множинній

мієломі дозволяє досягти медіани виживаності близько 6 років [12]. У підгрупі хворих, які підходять для аутологічної трансплантації стовбурових клітин, 4-річна виживаність становить понад 80%, а медіана загальної виживаності – приблизно 8 років [13-14]. Серед пацієнтів віком старше 75 років медіана загальної виживаності менша (близько 5 років) [12]. Протягом останніх 3-5 років були впроваджені моноклональні антитіла й інші лікарські засоби, що дозволило покращити результати лікування множинної мієломи.

Більш точне прогнозування потребує урахування таких факторів, як поширеність пухлинного процесу (стадія), біологічні особливості пухлини (цитогенетичні зміни) та відповідь на терапію [15-16]. За Міжнародною системою стадіювання для мієломи виділяють три стадії [17]:

- **I стадія** передбачає наявність у пацієнта всіх характеристик із переліку: концентрація сироваткового альбуміну  $\geq 3,5$  г/дл, концентрація сироваткового  $\beta 2$ -мікроглобуліну  $< 3,5$  мг/л, відсутність цитогенетичних варіантів високого ризику та нормальний рівень сироваткової лактатдегідрогенази;

- **II стадія** включає характеристики, що не підходять ні для I, ні для III стадій;

- **III стадія** встановлюється за наявності двох характеристик: концентрація сироваткового  $\beta 2$ -мікроглобуліну  $> 5,5$  мг/л та наявність цитогенетичного варіанту групи високого ризику (t(4;14), t(14;16), або del(17p)) або підвищення рівня сироваткової лактатдегідрогенази.

**Лікування.** Застосування у хворих із множинною мієломою талідоміду, бортезомібу та леналідоміду дозволило значно покращити результати лікування. Протягом останнього десятиріччя були впроваджені карфілзоміб, помалідомід, панобінонат, іксазоміб, елотузумаб, даратумумаб, ізатуксимаб та селінексор [18-21]. Основні режими системної терапії при множинній мієломі наведені в таблиці 1. Вибір тактики лікування через стратифікацію на групи ризику для пацієнтів з уперше виявленою симптомною множинною мієломою представлений на рисунку 1. Результати лікування із застосуванням новітніх препаратів наведені в таблиці 2.

Наразі стандартом лікування вперше діагностованої мієломи у хворих, які можуть бути кандидатами на трансплантацію стовбурових клітин, є режим VRd. За даними V.G.M. Durie та співавт. (2017), частота відповіді на проведене лікування,

Таблиця 1. Основні режими системної терапії при множинній мієломі [22-44]

Режим	Дозування
Талідомід + дексаметазон (Td)	Талідомід 200 мг перорально у 1-28-й дні Дексаметазон 40 мг перорально у 1, 8, 15, 22-й дні Повторювати через кожні 4 тижні
Леналідомід + дексаметазон (Rd)	Леналідомід 25 мг перорально у 1-21-й дні Дексаметазон 40 мг перорально у 1, 8, 15, 22-й дні Повторювати через кожні 4 тижні
Помалідомід + дексаметазон (Rom/Dex)	Помалідомід 4 мг перорально у 1-21-й дні Дексаметазон 40 мг перорально у 1, 8, 15, 22-й дні Повторювати через кожні 4 тижні
Бортезоміб + мелфалан + преднізолон (VMР)	Бортезоміб 1,3 мг/м <sup>2</sup> площі поверхні тіла підшкірно у 1, 8, 15, 22-й дні Мелфалан 9 мг/м <sup>2</sup> перорально у 1-4-й дні Преднізолон 60 мг/м <sup>2</sup> перорально у 1-4-й дні Повторювати через кожні 35 днів
Бортезоміб + талідомід + дексаметазон (VTd)	Бортезоміб 1,3 мг/м <sup>2</sup> підшкірно у 1, 8, 15, 22-й дні Талідомід 100-200 мг перорально у 1-21-й дні Дексаметазон 20 мг перорально у день введення бортезомібу та наступний день (або 40 мг у 1, 8, 15, 22-й дні) Повторювати через кожні 4 тижні 4 цикли як індукційну терапію перед трансплантацією
Бортезоміб + циклофосамід + дексаметазон (VCd)	Циклофосамід 300 мг/м <sup>2</sup> перорально у 1, 8, 15, 22-й дні Бортезоміб 1,3 мг/м <sup>2</sup> підшкірно у 1, 8, 15, 22-й дні Дексаметазон 40 мг перорально у 1, 8, 15, 22-й дні Повторювати через кожні 4 тижні
Бортезоміб + леналідомід + дексаметазон (VRd)	Бортезоміб 1,3 мг/м <sup>2</sup> підшкірно у 1, 8, 15-й дні Леналідомід 25 мг перорально у 1-14-й дні Дексаметазон 20 мг перорально у день введення бортезомібу та наступний день (або 40 мг у 1, 8, 15-й дні) Повторювати через кожні 3 тижні
Карфілзоміб + циклофосамід + дексаметазон (KCd)	Карфілзоміб 20 мг/м <sup>2</sup> (у 1-й і 2-й день першого циклу) та 27 мг/м <sup>2</sup> (надалі) в/в у 1, 2, 8, 9, 15, 16-й дні Циклофосамід 300 мг/м <sup>2</sup> перорально у 1, 8, 15-й дні Дексаметазон 40 мг перорально у 1, 8, 15, 22-й дні Повторювати через кожні 4 тижні
Карфілзоміб + леналідомід + дексаметазон (KRd)	Карфілзоміб 20 мг/м <sup>2</sup> (у 1-й і 2-й день першого циклу) та 27 мг/м <sup>2</sup> (надалі) в/в у 1, 2, 8, 9, 15, 16-й дні Леналідомід 25 мг перорально у 1-21-й дні Дексаметазон 40 мг перорально у 1, 8, 15, 22-й дні Повторювати через кожні 4 тижні
Карфілзоміб + помалідомід + дексаметазон (KPD)	Карфілзоміб 20 мг/м <sup>2</sup> (у 1-й і 2-й день першого циклу) та 27 мг/м <sup>2</sup> (надалі) в/в у 1, 2, 8, 9, 15, 16-й дні Помалідомід 4 мг перорально у 1-21-й дні Дексаметазон 40 мг перорально у 1, 8, 15, 22-й дні Повторювати через кожні 4 тижні
Даратумумаб + леналідомід + дексаметазон (DRd)	Даратумумаб 16 мг/кг маси тіла в/в щотижня протягом 8 тижнів, потім через кожні 2 тижні упродовж 4 міс, далі 1 р/міс Леналідомід 25 мг перорально у 1-21-й дні Дексаметазон 40 мг в/в у 1, 8, 15, 22-й дні (перорально за відсутності введення даратумумабу) Введення леналідоміду та дексаметазону повторювати через кожні 4 тижні
Даратумумаб + бортезоміб + дексаметазон (Dvd)	Даратумумаб 16 мг/кг в/в щотижня протягом 8 тижнів, потім через кожні 2 тижні упродовж 4 міс, далі 1 р/міс Бортезоміб 1,3 мг/м <sup>2</sup> підшкірно у 1, 8, 15, 22-й дні Дексаметазон 40 мг в/в у 1, 8, 15, 22-й дні (перорально за відсутності введення даратумумабу) Введення бортезомібу + дексаметазону повторювати через кожні 4 тижні
Даратумумаб + помалідомід + дексаметазон (DPd)	Даратумумаб 16 мг/кг в/в щотижня протягом 8 тижнів, потім через кожні 2 тижні упродовж 4 міс, далі 1 р/міс Помалідомід 4 мг перорально у 1-21-й дні Дексаметазон 40 мг в/в у 1, 8, 15, 22-й дні (перорально за відсутності введення даратумумабу) Повторювати через кожні 4 тижні
Елотузумаб + леналідомід + дексаметазон (ERd)	Елотузумаб 10 мг/кг в/в щотижня протягом 8 тижнів, потім через кожні 2 тижні Леналідомід 25 мг перорально у 1-21-й дні Дексаметазон 40 мг перорально у 1, 8, 15, 22-й дні Введення леналідоміду + дексаметазону повторювати через кожні 4 тижні
Іксазоміб + леналідомід + дексаметазон (IRd)	Іксазоміб 4 мг перорально у 1, 8, 15-й дні Леналідомід 25 мг перорально у 1-21-й дні Дексаметазон 40 мг перорально у 1, 8, 15, 22-й дні Повторювати через кожні 4 тижні
Панобінонат + бортезоміб	Панобінонат 20 мг перорально 3 р/тиждень протягом 2 тижнів Бортезоміб 1,3 мг/м <sup>2</sup> підшкірно у 1, 8, 15-й дні Повторювати через кожні 3 тижні
Елотузумаб + помалідомід + дексаметазон (EPd)	Елотузумаб 10 мг/кг в/в щотижня протягом 8 тижнів, потім 20 мг/кг через кожні 4 тижні Помалідомід 4 мг перорально у 1-21-й дні Дексаметазон 40 мг перорально у 1, 8, 15, 22-й дні Введення помалідоміду + дексаметазону повторювати через кожні 4 тижні
Ізатуксимаб + помалідомід + дексаметазон (Isa-Pd)	Ізатуксимаб 10 мг/кг в/в щотижня протягом 4 тижнів, потім через кожні 2 тижні Помалідомід 4 мг перорально у 1-21-й дні Дексаметазон 40 мг перорально у 1, 8, 15, 22-й дні Введення помалідоміду + дексаметазону повторювати через кожні 4 тижні
Селінексор + дексаметазон	Селінексор 100 мг/кг перорально 1 р/тиждень Дексаметазон 20 мг перорально 2 р/тиждень

Продовження на стор. 30.

## Сучасні погляди на діагностику та лікування множинної мієломи

Продовження. Початок на стор. 29.

безрецидивна та загальна виживаність були значно кращими при використанні VRd у порівнянні з Rd [45]. Всі пацієнти, які отримують леналідомід, потребують медикаментозної профілактики тромбозу. Якщо режим VRd недоступний, можливе призначення VTd або Vcd. Додатковою альтернативою для пацієнтів, які не є кандидатами на трансплантацію стовбурових клітин, є режим із використанням даратумумабу (DRd). Перспективною зарекомендувала себе комбінація Dara-VTd, проте остаточні результати впливу на загальну та безрецидивну виживаність наразі ще очікуються [48].

Основні опції для хворих, які не є кандидатами на трансплантацію стовбурових клітин, – це режими VRd та DRd. Застосування мелфалановмісних режимів не рекомендоване через ризик розвитку мієлодиспластичного синдрому та лейкозу.

Підтримувальна терапія показана після аутологічної трансплантації стовбурових клітин. Зазвичай з цієї метою використовується леналідомід, що дозволяє істотно покращити безрецидивну та загальну виживаність, проте підвищує в 2-3 рази ризик розвитку злоякісних новоутворень інших локалізацій [47-53]. Іншою опцією є бортезоміб, вплив якого на загальну виживаність особливо виражений у пацієнтів із del(17p) [50].

Практично у всіх пацієнтів із множинною мієломою з часом виникає рецидив. До впровадження даратумумабу медіана безрецидивної та загальної виживаності при рефрактерності до леналідоміду та бортезомібу була низькою [54]. Загальні принципи вибору тактики лікування наведені на рисунку 2, а результати ключових досліджень зведені в таблиці 3. Впровадження новітніх препаратів (у тому

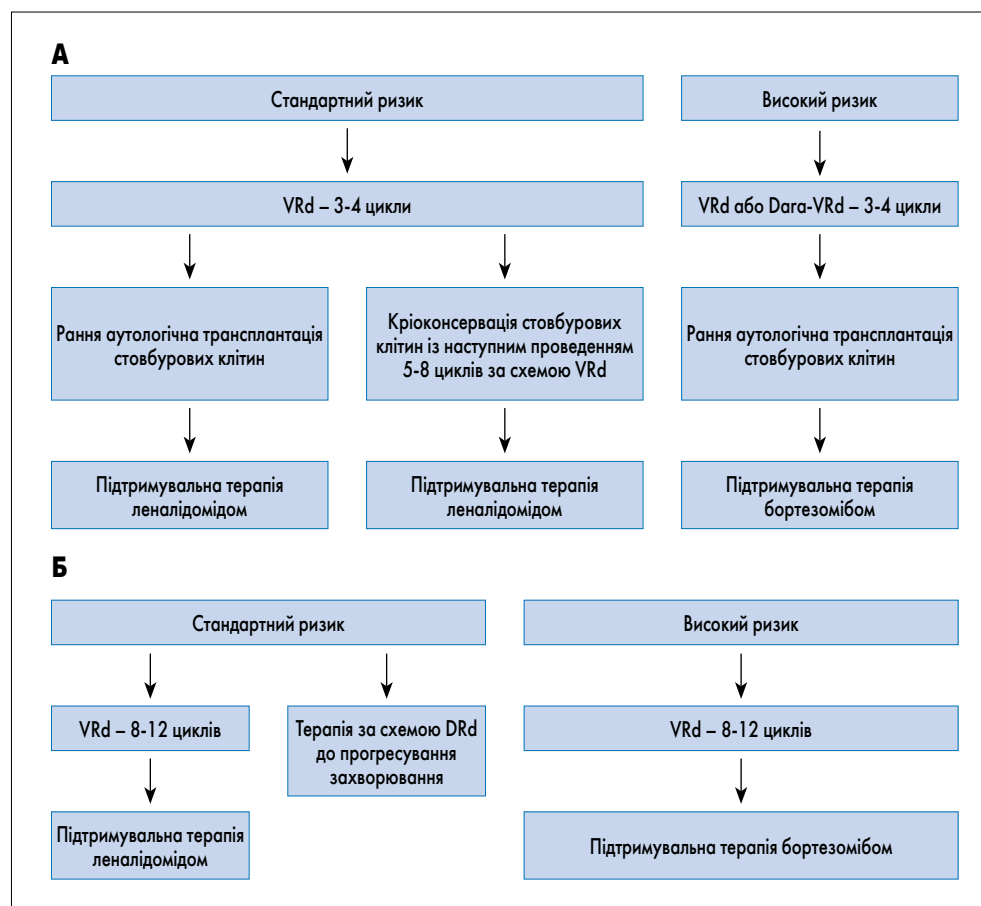


Рис. 1. Тактика лікування пацієнтів з перше виявленою множинною мієломою. А – кандидати для аутологічної трансплантації стовбурових клітин. Б – не кандидати для аутологічної трансплантації стовбурових клітин

Таблиця 2. Результати первинного лікування (за даними рандомізованих досліджень) із застосуванням сучасних препаратів

Автор, рік	Режим	п, осіб	Повна відповідь + часткова відповідь	Безрецидивна виживаність, міс (медіана)	р	Загальна виживаність, міс (медіана)	р
Durie B.G.M. et al., 2017 [45]	Rd	229	32	31	0,002	64	0,025
	VRd	242	43	43			
Attal M. et al., 2017 [46]	VRd	350	77	36	<0,001	Не досягнута; 82% (4 роки)	0,87
	VRd-ASCT	350	88	50			
Facon T. et al., 2019 [47]	Rd	369	53	32	<0,001	Не досягнута	Не досягнута
	DRd	368	79	Не досягнута; 71% (30 міс)			
Moreau P. et al., 2019 [48]	VTd	542	78	Не досягнута; 85% (18 міс)	<0,001	Не досягнута; 90% (30 міс)	<0,05
	Dara-VTd	543	83	Не досягнута; 93% (18 міс)			

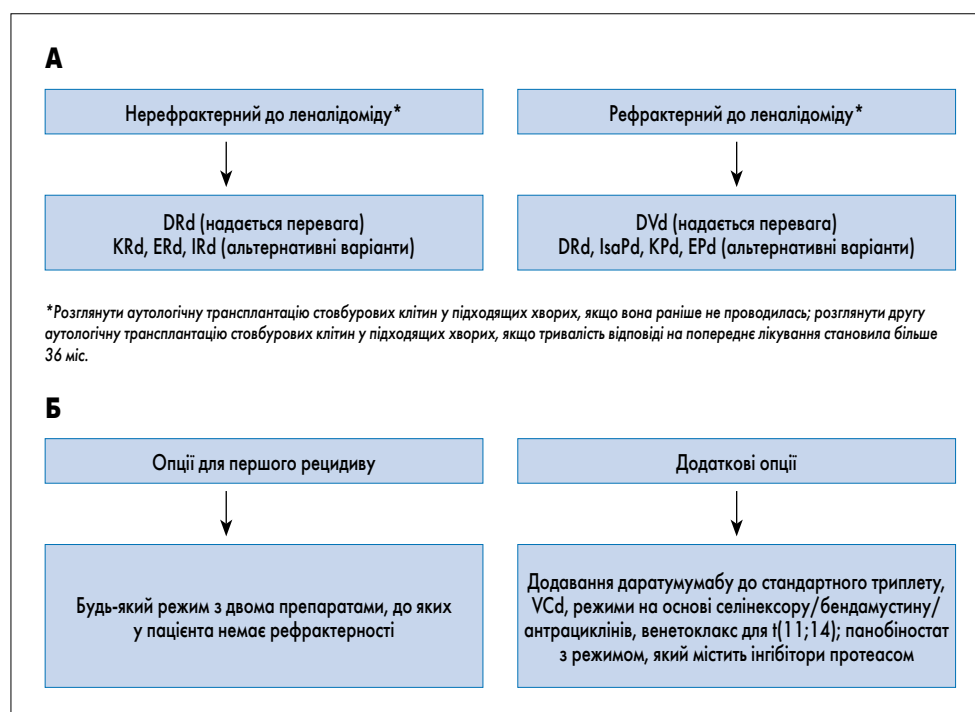


Рис. 2. Тактика лікування пацієнтів із рецидивом множинної мієломи. А – перший рецидив. Б – другий та наступні рецидиви

Таблиця 3. Результати лікування рецидиву мієломи (за даними рандомізованих досліджень) із застосуванням сучасних препаратів

Автор, рік	Режим	п, осіб	Повна відповідь + часткова відповідь	Безрецидивна виживаність, міс (медіана)	р	Загальна виживаність, міс (медіана)	р
Stewart A.K. et al., 2015 [55, 56]	Rd	396	14	18	<0,0001	40	0,04
	KRd	396	32	26			
Dimopoulos M.A. et al., 2016 [57]	Rd	283	44	18,4	<0,001	Не досягнута; 87% (1 рік)	Не досягнута
	DRd	286	76	Не досягнута			
Palumbo A. et al., 2016 [58]	Vd	247	29	7,2	<0,001	Не досягнута; 70% (1 рік)	0,3
	DVd	251	59	Не досягнута			
Lonial S. et al., 2015 [59]	Rd	325	28	15	<0,001	40	0,03
	Elo-Rd	321	33	19			
Moreau P. et al., 2016 [60]	Rd	362	7	15	0,012	Не досягнута	Не досягнута
	IRd	360	12	21			
San Miguel M.D. et al., 2014 [61]	Vd	381	6	8,1	<0,0001	36	0,54
	Pano-Vd	387	11	12			
Attal M. et al., 2019 [62]	Pd	153	9	6,5	<0,001	Не досягнута; 63% (1 рік)	0,06
	Isa-Pd	154	32	11,5			
Dimopoulos M.A. et al., 2016, 2017 [63, 64]	Vd	465	6	9	<0,0001	40	0,01
	Kd	464	13	19			

числі даратумумабу, карфілзомібу, ізатуксимабу, елотузумабу, панобіностату) дозволило істотно покращити як показники загальної відповіді на терапію, так і подовжити безрецидивну виживаність хворих з рецидивом мієломи.

**Висновки.** Підсумовуючи вищезазначене, слід відмітити, що впровадження сучасних підходів до діагностики та стратифікації на групи ризику та лікування множинної мієломи (не лише первинної, а й рецидиву захворювання) дозволило значно поліпшити виживаність пацієнтів. Аутологічна трансплантація стовбурових клітин має застосовуватись у відповідній категорії хворих після індукційної терапії. Тривають дослідження, які потенційно можуть розширити показання до застосування новітніх лікарських засобів, у тому числі таргетної терапії.

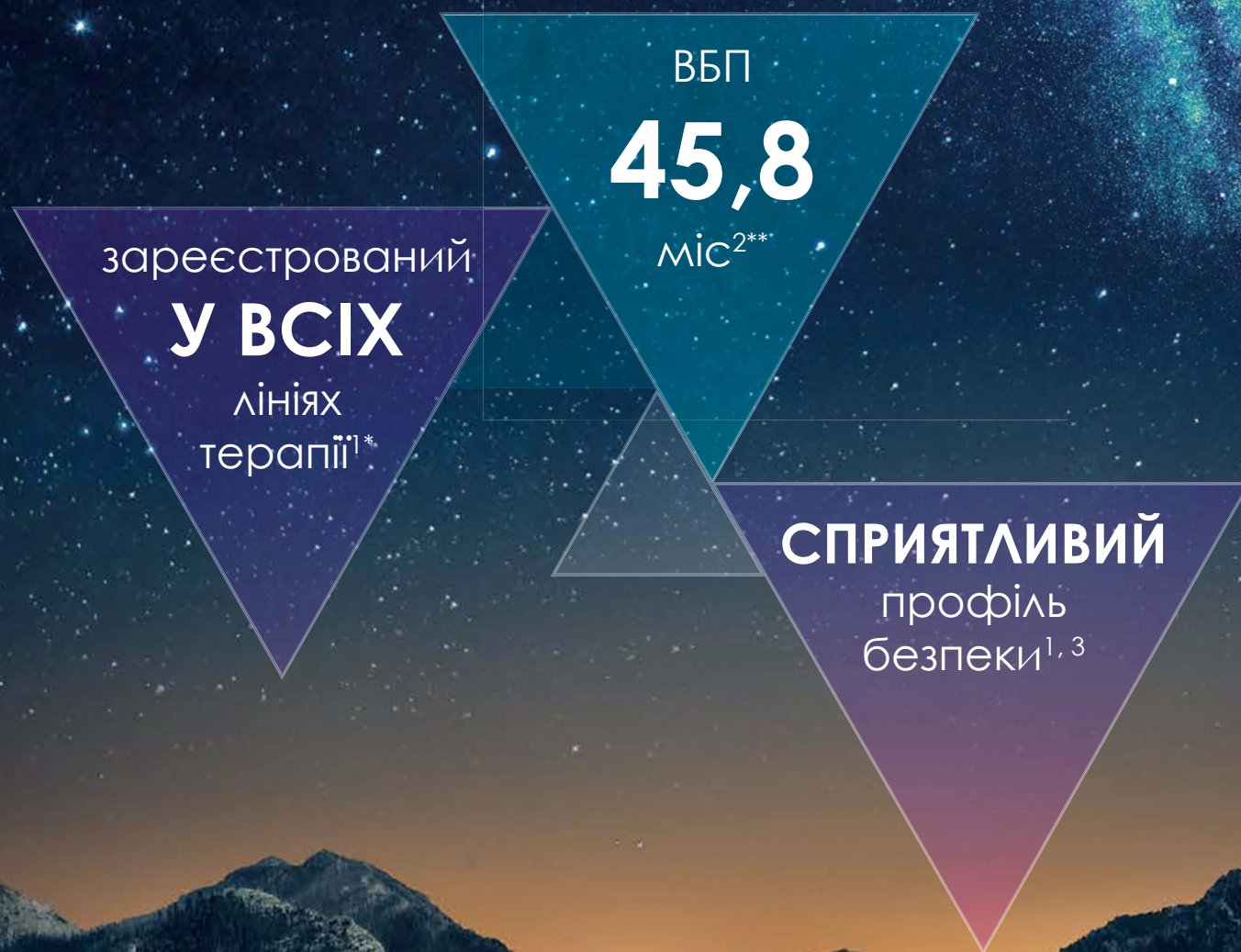
### Література

- 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.
- Roodman G.D. Pathogenesis of myeloma bone disease. *Leukemia.* 2009; 23: 435-441.
- Hillengass J., Usmani S., Rajkumar S.V. et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol.* 2019; 20: e302-e312.
- Short K.D., Rajkumar S.V., Larson D. et al. Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma. *Leukemia.* 2011; 25: 906-908.
- Kyle R.A., Gertz M.A., Witzig T.E. et al. Review of 1,027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proc.* 2003; 78: 21-33.
- Dimopoulos M.A., Goldschmidt H., Niesvizky R. et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 1327-1337.

Підготувала **Олена Поступаленко**

CP-163394

# НОВИЙ ВИМІР ЕФЕКТИВНОСТІ У ТЕРАПІЇ МНОЖИННОЇ МІЕЛОМИ



## Коротка інструкція для медичного застосування препарату ДАРЗАЛЕКС® (DARZALEX®)

**Склад:** діюча речовина: даратумумаб; 1 мл концентрату містить 20 мг даратумумабу; допоміжні речовини: кислота оцтова льодяна; маніт (Е 421); полісорбат 20; натрію ацетат, тригідрат; натрію хлорид; вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузій. **Основні фізико-хімічні властивості:** розчин від безбарвного до жовтого кольору.

**Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інші антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла. Даратумумаб. Код АТХ L01X C24.

**Клінічні характеристики. Показання.** Дарзалекс® призначають: у комбінації з бортезомібом, мелфаланом та преднізоном для лікування дорослих пацієнтів із вперше діагностованою множинною мієломою, які не є кандидатами для аутологічної трансплантації стовбурових клітин; як монотерапію для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючою і рефрактерною множинною мієломою, попередня терапія яких включала інгібітор протеасом та імуномодулюючий засіб та у яких було прогресування захворювання під час останньої терапії; у складі комбінованої терапії з леналідомідом та дексаметазоном або бортезомібом і дексаметазоном для лікування

дорослих пацієнтів з множинною мієломою, які отримали щонайменше одну лінію терапії.

**Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

**Спосіб застосування та дози.**

Дарзалекс® має вводити лікар в умовах доступу до засобів реанімації.

Інформацію про дози та схему застосування лікарських засобів, що вводяться із препаратом Дарзалекс®, див. у розділі «Фармакодинаміка» та у відповідних інструкціях для медичного застосування лікарських засобів.

**Побічні реакції.** Найчастішими небажаними реакціями (≥20 %) були інфузійні реакції, втома, нудота, діарея, спазми м'язів, пірексія, кашель, нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія, периферична сенсорна нейропатія та інфекція верхніх дихальних шляхів. Серйозні побічні реакції включали пневмонію, інфекції верхніх дихальних шляхів, набряк легень, грип, пірексію, діарею та фібриляцію передсердь.

**Термін придатності.** 2 роки. З огляду на можливе мікробіологічне забруднення, якщо тільки метод відкриття та розведення не виключає ризику мікробного забруднення, лікарський засіб слід застосувати негайно.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

Список літератури: 1. Інструкція з медичного застосування лікарського препарату Дарзалекс, РП № UA/18025/01/01 від 09.04.2020. 2. Kaufman J.L. et al. ASH 2019. Poster Presentation. Abstract 1866. 3. Usmani S. et al. Blood. 2016; 128(1): 37-44.

ВБП – виживаність без прогресування. \*DVMP, DRd: 1 лінія. DRd, DVd: 2+ лінія. Dara-mono: 3+ лінія. \*\*vs 17,5 міс на Rd при медіані follow-up 48,0 міс.