

Множественная миелома в практике терапевта

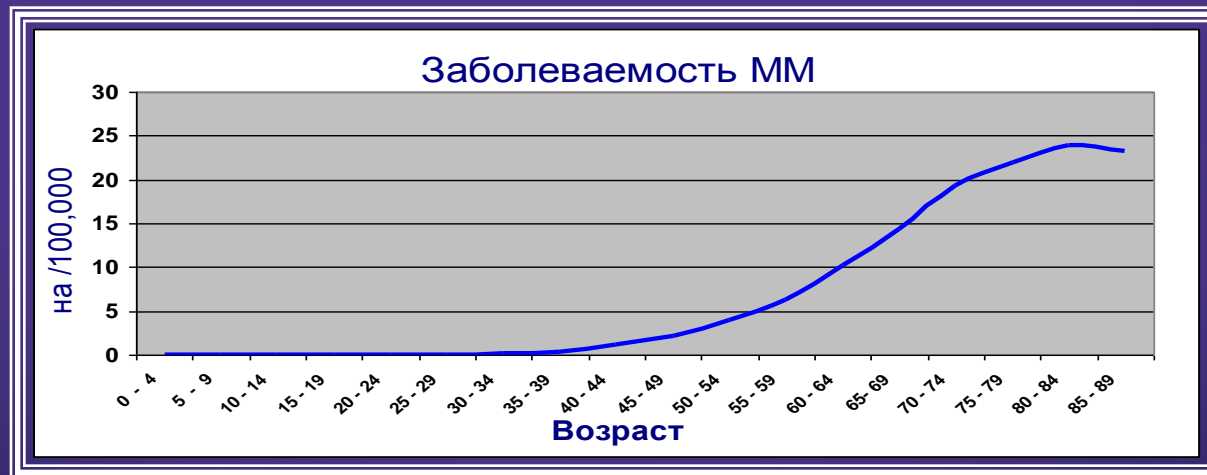
**Зав каф терапии и ОВП с курсом
гериатрии ИДПО**

Проф Сафуанова Г.Ш

2020

Распространенность множественной миеломы

- ❖ ММ – самая частая опухоль костей у взрослых, вторая по распространенности гематологическая опухоль (1% от всех опухолей и 10% от гематологических опухолей)
- ❖ Уровень заболеваемости колеблется от 0,5 до 12 на 100 000 чел.



Множественная миелома

- ◆ - это часто встречающаяся опухоль из **зрелых плазматических клеток**, которые преимущественно располагаются в костном мозге.

РИСУНОК 1: КЛЕТКИ МИЕЛОМЫ



Высокая агрессивность ММ

- ◆ **Высокий уровень смертности**
 - **средняя продолжительность жизни составляет 3,5-4 года**


Множественная миелома

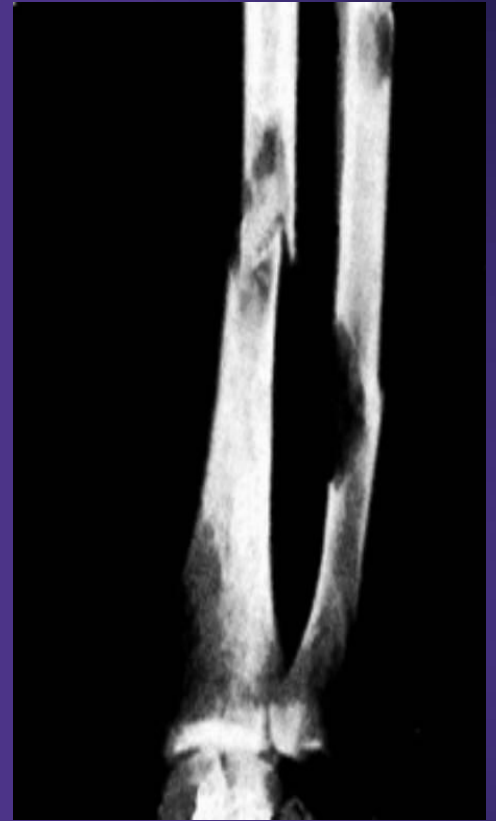
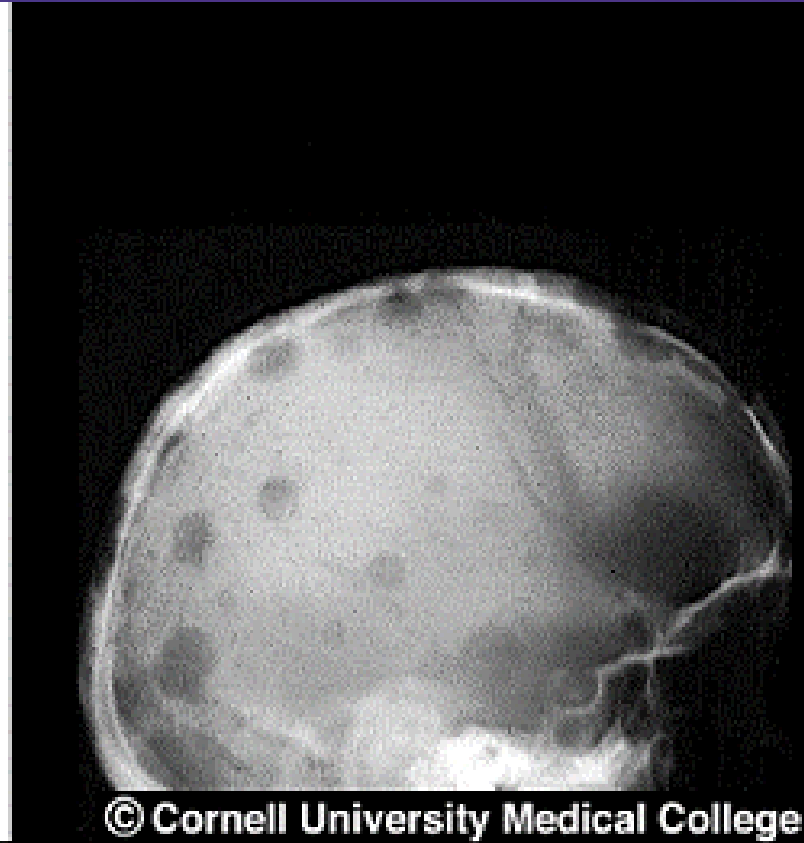
- ❖ Патологическая пролиферация плазматических клеток костного мозга ведет к неконтролируемой продукции моноклональных иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgD) или только легких цепей (κ or λ)
- ❖ Типы ММ:

IgG-продуцирующая миелома	(54%)
IgA-	(25%)
Легкие цепи (Венце-Джонса)	(20%)

Механизм развития ММ



- 
- ❖ У трети первично выявляемых больных миелома диагностируется случайно на этапе обследования по поводу других заболеваний
 - ❖ Часто при болях в костях, возможно развитие патологических переломов!



Проявления множественной миеломы

ПРОЯВЛЕНИЯ	МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ	СИМПТОМЫ
Костные нарушения: - Остеопороз - Литические повреждения, переломы	Активация остеокластов и блокировка остеобластов	Боли в костях Воспаление костей Переломы костей (Могут восприниматься как нейропатия)
Высокий уровень белка (в крови и/или в моче)	М-протеин выделяется в кровотоки и может попадать в мочу (белок Бенс-Джонса)	Гипервискозный синдром. Парапротеинемическая кома. Возможные нарушения функции почек.

М-протеин - один из диагностических маркеров множественной миеломы

Мутации генов в миеломных клетках

Аномальная последовательность аминокислот

Выработка моноклонального иммуноглобулина и/или легких цепей вместо нормального иммуноглобулина

М-протеин

РИСУНОК 2: МОНОКЛОНАЛЬНЫЙ ПИК



Проявления множественной миеломы

ПРОЯВЛЕНИЯ	МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ	СИМПТОМЫ
Снижение защитной функции иммунной системы	Нарушение выработки нормальных иммуноглобулинов	Подверженность инфекциям
Анемия	Нарушение эритропоэза (метаплазия к. мозга, снижение эритропоэтина)	Утомляемость Общая слабость
Высокое содержание кальция в крови	Выделение в кровотоки кальция из поврежденной кости	Спутанность сознания Обезвоженность Запоры Утомляемость Общая слабость



◆ **Настораживающие в отношении ММ признаки:**

- ◆ **Возраст старше 50 лет.**
- ◆ **Боли в костях, усиливающиеся в положении на спине.**
- ◆ **Ночные боли, заставляющие просыпаться, ощущение давления обручем.**
- ◆ **Боли не проходящие при отдыхе и при приеме НПВС. Часто сопровождающиеся повышением температуры тела, снижением массы тела и обезвоживанием.**

Клинические симптомы ММ

- ◆ боли в костях
(могут восприниматься как нейропатия)
- ◆ боли в пояснице
(могут восприниматься как остеохондроз)
- ◆ спонтанные переломы костей
- ◆ склонность к инфекциям
- ◆ проблемы с почками (признаки ХПН)
- ◆ слабость, утомляемость

Неврологические нарушения

- ❖ Радикулоалгии (люмбалгия, торакалгия)
- ❖ Синдром компрессии спинного мозга (радикулоалгии, мышечная слабость, нарушение функции тазовых органов, парезы или параплегии нижних конечностей)
- ❖ Периферическая нейропатия (парестезии, дистальная симметричная потеря чувствительности, мышечная слабость, боли)
- ❖ Нарушение функции ЦНС на фоне гиперкальциемии и синдрома гипервязкости (сонливость, головные боли, головокружение, сопор, кома)

Распределение метастазов по костной системе

- *Кости черепа*
- *Шейный отдел позвоночника*
- *Лопаточная кость и ключица*
- *Проксимальный отдел плечевой кости*
- *Ребра*
- *Грудной отдел позвоночника*
- *Поясничный отдел позвоночника*
- *Кости таза*
- *Проксимальный отдел бедренной кости*

44%

26%

10%

14%

62%

72%

68%

66%

44%



Частота развития костных метастазов

❖ Множественная миелома	70%–95%
❖ Рак молочной железы	65%–75%
❖ Рак предстательной железы	65%–75%
❖ Рак щитовидной железы	60%
❖ Рак легкого	30%–40%
❖ Рак почки	20%–25%
❖ Рак мочевого пузыря	40%
❖ Меланома	14%–45%

Нарушения в периферической системе крови

 **Высокое СОЭ и Анемия** –
отличительные признаки миеломы

Дисфункция почек

- ❖ Дефект почечных канальцев (упорная протеинурия с последующим развитием недостаточности концентрационной, а затем и выделительной функции).
- ❖ Почечная недостаточность
- ❖ Классические признаки нефротического синдрома – отеки, гипопроteinемия и гиперхолестеринемия отсутствуют. Также отсутствуют гипертензия и ретинопатия.



Диагностика ММ: Исследование крови

Анализ	Проявление
Клинический анализ крови	анемия лейкоцитопения тромбоцитопения
Биохимический анализ крови	Повышение общего белка, кальция Повышение креатинина и мочевины
Специальные анализы крови и мочи на М-протеин (электрофорез, иммунофиксация)	выявление М-протеина

Диагностика множественной миеломы

Анализ	Проявление
Рентгенография	оценка наличия, местонахождения и тяжести костного поражения
Биопсия костного мозга	Выявление содержания миеломных клеток более 10%



Множественная миелома

- ❖ Множественная миелома – злокачественное поражение **костного мозга**
- ❖ Множественная миелома – **высокоагрессивное** заболевание, которое опасно тяжелыми **осложнениями**
- ❖ При наличии вероятных симптомов ММ (боли в позвоночнике и костях, анемия, повышение СОЭ, протеинурия, разрушение костной ткани) пациента необходимо направить на консультацию к **гематологу**

Течение множественной миеломы



Лечение ММ

```
graph TD; A[Лечение ММ] --> B[Лучевая терапия]; A --> C[Химиотерапия]; A --> D[Хирургия];
```

Лучевая
терапия

Химиотерапия

Хирургия

**1. МР (мелфолан/алкеран + преднизалон),
СР(циклофосфан + предн.), ВМСР, М2, ВАД**

+ БОРТЕЗОМИБ

+ БИСФОСФОНАТЫ

2. ТКМ, ТГПСК

ингибитор протеосом

- ❖ Бротезомиб 1.3 мг/м² в/в в 1,4,8,11 - 1 цикл, всего 6-8 циклов
- ❖ Монотерпия или в комбинации с ХТ (VISTA)



Почему протеосома является хорошей мишенью для действия противоопухолевых средств?

- Опухолевые клетки более чувствительны чем нормальные клетки к эффектам ингибиторов протеосом
- Клетки миеломы в 20-40 раз более чувствительны к бортезомиб инициированному апоптозу, чем моноядерные клетки крови (фагоциты)

Нарушение функции почек



профилактика почечной недостаточности:

- гидратация
- избегать применения НПВС
- избегать в/в рентгеноконтрастных исследований
- плазмаферез (категория Б)
- гемодиализ



почечная дисфункция не является противопоказанием к проведению трансплантации



при хроническом использовании бисфосфонатов необходимо контролировать функцию почек

NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory drugs.

NCCN, 2011.

Стандарты терапии в России в настоящее время

MM patients



1 линия

2 линия

3 линия

Велкейд+MP
Пациенты старше 65 лет

Ревлимид + Дексаметазон

Даратумумаб

PAD + Ауто-трансплантация ГСК
Пациенты моложе 65 лет

Бортезомиб +
VMCP, VCD, VD, PAD, VAD

Dexa dexametazone
Palliative care

VAD
Vincristin, adriablastin,
dexametazon

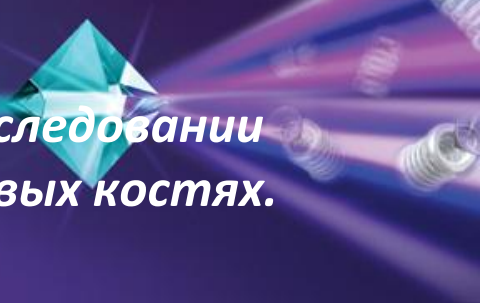
VAD
Vincristin, adriablastin,
dexametazon

Высокодозная Химиотерапия +
Трансплантация

Талидомид не
зарегистрирован в России

Препарат выбора

- ❖ Бисфосфонаты являются необходимыми препаратами для лечения больных ММ с остеолитическими поражениями.
- ❖ Химиотерапия + сопутствующая терапия Зомотрой (Золедронат 4 мг 1 раз в месяц) является более эффективной чем только химиотерапия



Больная К., 58 лет. Жалобы на боли в костях. При обследовании обнаружены очаги остеолиза в ребрах, черепе, тазовых костях.

В ОАК- Анемия нормохромная, легкой степени, СОЭ-76%

БХ- ОБ-119%,

Миелограмма: количество миелокариоцитов увеличено, количество мегакариоцитов снижено. Бласты – 2 %, миелоциты – 6%, метамиелоциты- 1%, палочкоядерные нейтрофилы- 3%, сегментоядерные нейтрофилы -20%, эозинофилы- 1%, моноциты- 1%, лимфоциты-8%, плазматические клетки- 46%, базофильные нормобласты- 3%, полихроматофильные нормобласты- 7%, оксифильные нормобласты- 2%.

Какому заболеванию соответствуют данные миелограммы?

А. Острый монобластный лейкоз без созревания

Б. Хронический миелолейкоз

В. Миеломная болезнь

Г. Острый эритромиелоз



 **Благодарю за внимание!**