



Пособие для пациентов

Редакция 2017 г.

Подготовил Брайан Г. М.
Дьюри, доктор медицины



Публикация фонда **International Myeloma Foundation**

Улучшаем Жизни **Ищем Излечение**



Сведения о фонде

Международный Фонд Миеломы (International Myeloma Foundation, IMF) основан в 1990 году и является самым старым и самым крупным в мире благотворительным фондом, специализирующимся на миеломе. Он насчитывает более 350 000 участников в 140 странах мира и обслуживает пациентов с миеломой, членов их семей, а также медицинское сообщество. Фонд IMF проводит ряд программ в сферах **исследований, образования, поддержки и адвокации.**

ИССЛЕДОВАНИЯ Фонд IMF является ведущей организацией, которая обеспечивает совместное изучение миеломы специалистами из разных стран. Он поддерживает лабораторные исследования и с 1995 года выдал более 100 грантов лучшим младшим и старшим исследователям. Кроме того, фонд IMF наиболее эффективным и уникальным образом объединяет ведущих мировых экспертов в рамках Международной рабочей группы по миеломе (International Myeloma Working Group, IMWG), которая публикует работы в престижных медицинских журналах, составляет курсы лечения, воспитывает новое поколение передовых исследователей и способствует улучшению жизни за счет оказания лучшей помощи.

ОБРАЗОВАНИЕ Фонд IMF проводит во всем мире образовательные семинары для пациентов и семей, тренинги в медицинских центрах, а также тренинги в региональных сообществах. Эти собрания позволяют ведущим специалистам и исследователям в области миеломы напрямую сообщать актуальную информацию пациентам с миеломой и членам их семей. Наша библиотека насчитывает более 100 публикаций для пациентов, опекунов и медицинских работников и ежегодно обновляется. Все материалы предоставляются бесплатно. Публикации доступны более чем на 20 языках.

ПОДДЕРЖКА Координаторы нашей линии поддержки InfoLine отвечают на вопросы, обеспечивают поддержку и ежегодно предоставляют информацию по телефону и электронной почте тысячам семей. Фонд IMF создал сеть из более чем 150 групп поддержки и обучает сотни добровольцев из числа пациентов, опекунов и медсестер, возглавляющих эти группы в своих сообществах.

АДВОКАЦИЯ Программа адвокации фонда IMF направлена на обучение и поддержку активных членов сообщества, чтобы они могли отстаивать интересы пациентов с миеломой. Фонд IMF работает как на местном, так и на государственном уровне и руководит двумя коалициями по адвокации равенства в сфере страхового обеспечения. Тысячи активистов, подготовленных фондом IMF, ежегодно оказывают положительное влияние на решение критических вопросов для сообщества пациентов с миеломой.

Узнайте подробнее, как фонд IMF помогает улучшить качество жизни пациентов с миеломой, направляя свои ресурсы на профилактику и лечение заболевания. Обращайтесь по телефону +1 818-487-7455, или посетите веб-сайт myeloma.org.

Улучшаем Жизни Ищем Излечение

Содержание

Фонд IMF создан для оказания помощи	4
Миелома хорошо поддается лечению	4
Почему следует обратиться к специалисту?	4
Медицинская команда	5
Что такое миелома и где она развивается?	5
Некоторые статистические данные по миеломе	5
Что вызывает миелому?	5
Является ли миелома наследственным заболеванием?	6
Моноклональная гаммапатия неясного генеза, вялотекущая множественная миелома и активная миелома	7
Плазмочиты и миеломные клетки	7
Каковы критерии постановки диагноза миелома?	7
Возможные нарушения при диагностике, требующие неотложного вмешательства	8
Воздействие миеломы на костный мозг	9
Воздействие миеломы за пределами костного мозга	10
Типы миеломы	10
Поведение различных типов миеломы	12
Стадии миеломы	12
Генетические исследования риска заболевания	13
Варианты лечения впервые диагностированной миеломы	15
Трансплантация стволовых клеток	16
Клинические исследования	22
Поддерживающая терапия	22
Заключение	25
Термины и определения	25

Фонд IMF создан для оказания помощи

Международный Фонд Миеломы (IMF) занимается обучением и поддержкой пациентов и членов их семей. Для этого мы создали веб-сайт myeloma.org и телефонную линию поддержки InfoLine, проводим семинары для пациентов и семей, тренинги в региональных сообществах, телеконференции, а также другие программы и услуги. Образовательные публикации фонда IMF в печатном виде предоставляются бесплатно по запросу, а в электронном виде доступны по адресу myeloma.org.

Публикация фонда IMF *Patient Handbook* (Пособие для пациента) содержит общую информацию, которая поможет Вам понять, что такое множественная миелома (обычно называется просто миеломой), а также узнать медицинские термины и понятия, которые Вы, возможно, не встречали раньше. Миелому называют «множественной», потому что часто она поражает несколько областей тела. Пособие для пациента главным образом посвящено тому, что делать, если Вам впервые поставили диагноз «миелома» а также оно поможет Вам эффективно взаимодействовать с медицинскими работниками.

Слова, выделенные **жирным** шрифтом в этом буклете, объясняются в разделе «Термины и определения». Более полный словарь фонда IMF, *Glossary of Myeloma Terms and Definitions* (Глоссарий терминов и определений связанных с миеломой), можно найти по адресу myeloma.org.

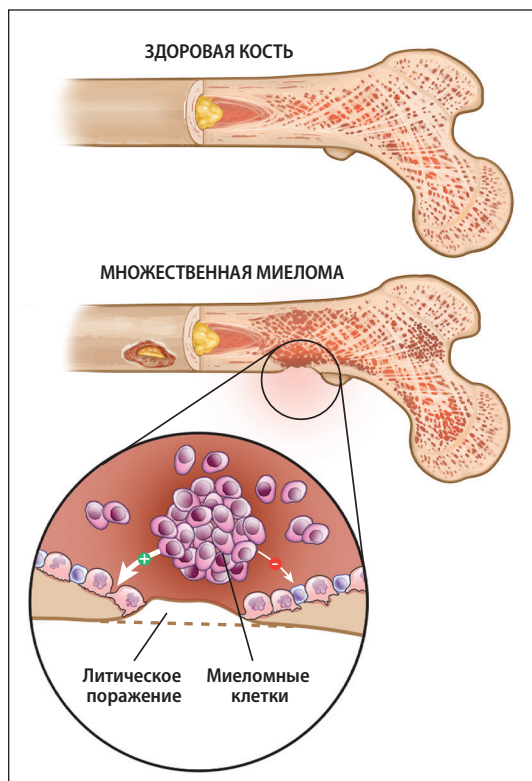
Миелома хорошо поддается лечению

За последние 15 лет в США было одобрено 9 высокоэффективных «принципиально новых препаратов» для лечения миеломы. Текущие **клинические исследования** позволяют дополнить список существующих вариантов лечения новыми перспективными методами. После постановки диагноза многие пациенты ведут полноценную и плодотворную жизнь в течение многих лет и даже десятилетий. Выживаемость и качество жизни пациентов с миеломой постоянно растут. Получение знаний о миеломе и понимание принципов ее лечения может помочь Вам снизить беспокойство, обрести ощущение контроля и легче смириться с диагнозом.

Почему следует обратиться к специалисту?

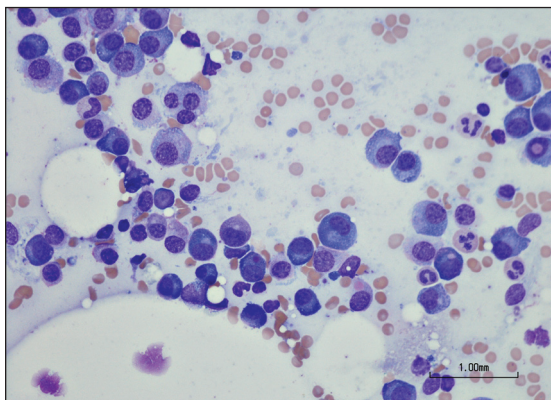
Миелома – очень индивидуальное заболевание. Часто она прогрессирует медленно, но иногда может быть крайне агрессивной. Опытный специалист по миеломе (гематолог-онколог, специализирующийся на миеломе и других заболеваниях плазмочитов) сможет определить оптимальный подход для каждого пациента. Если рядом с Вами нет специалиста по миеломе, мы рекомендуем обратиться за консультацией к специалисту в другом регионе. Если это невозможно, Ваш местный врач может организовать телефонную консультацию со специалистом по миеломе для обсуждения Вашего случая, а затем проводить лечение совместно с этим специалистом. Местный онколог может вообще не иметь пациентов с миеломой в своей практике, или лечить только небольшое количество таких пациентов в год. Специалисты по миеломе в крупных, «массовых»

Рисунок 1. Здоровая кость в сравнении с костью, пораженной миеломой



© Shybaugh Studios, 2017

Рисунок 2. Миеломная клетка из аспирата костного мозга



лечебных центрах принимают сотни пациентов в год, проводят клинические исследования с использованием новых препаратов, получают новые опыт и знания, необходимые для принятия правильных решений, а также могут предвидеть и предотвращать связанные с лечением проблемы. исследование, опубликованное в 2016 году, показало, что **общая выживаемость (ОВ)** среди пациентов, получающих медицинскую помощь в «массовых» центрах, крупных научных учреждениях, где работают специалисты, выше, чем среди пациентов в меньших медицинских учреждениях.

Медицинская команда

Помимо гематологов-онкологов, которые планируют и проводят лечение, «медицинская команда» пациента также, вероятно, будет включать некоторых важных участников, перечисленных ниже:

- участковый терапевт или семейный врач;
- медсестра или медсестра высшей квалификации;
- хирург-ортопед (специалист по костям);
- фармацевт;
- нефролог (специалист по почкам);
- стоматолог и/или челюстно-лицевой хирург.

Оптимальная медицинская помощь достигается при наличии эффективного взаимодействия между всеми участниками медицинской команды и пациентом или опекуном.

Что такое миелома и где она развивается?

Миелома – это рак **плазмочитов**, т. е. определенного типа **лейкоцитов (белых кровяных клеток)** в **костном мозге**, который отвечает за выработку антител (**иммуноглобулинов**). В переводе с греческого языка, родоначальника большинства медицинских терминов, «миело» означает кроветворные клетки в костном мозге, а «ома» означает опухоль или массу раковых клеток. **Злокачественные** (раковые) плазмочиты называются миеломными клетками.

Чаще всего миелома развивается в костном мозге костей позвоночника, черепа, таза, грудной клетки, плеч и бедер. Миелома обычно не поражает кости рук, ног, ладоней и ступней, и функциональность этих важных частей тела не нарушается.

Миелома может проявляться в виде **опухоли** и/или в виде потери костной массы в определенной области. Любое из этих проявлений называется **поражением**. Области вызванной миеломой потери костной массы называются **литическими поражениями**. Миелома не является «множественной» в единственном редком случае **одиночной плазмочитомы кости (solitary plasmacytoma of bone, SPB)**, одиночной миеломной опухоли, которая может возникать либо внутри, либо снаружи костного мозга.

Некоторые статистические данные по миеломе

В настоящее время во всем мире живет приблизительно 750 000 людей с миеломой. Средний возраст диагностирования миеломы составляет 69 лет, при этом возраст 76 % пациентов варьируется от 55 до 84 лет. Лишь у 5–10 % пациентов возраст не превышает 40 лет. Случаи миеломы у детей фиксировали крайне редко. Миелома чаще встречается у мужчин, чем у женщин (на 1 женщину приходится приблизительно 1,44 мужчины).

Что вызывает миелому?

Причинами или инициирующими факторами миеломы считаются воздействие токсичных

веществ, радиации, любых факторов, оказывающих влияние на **иммунную систему** или подавляющих ее, а также взаимодействие с вызывающими рак **вирусами**. К выявленным токсичным веществам относятся следующие:

- бензол;
- диоксины (такие как в химическом оружии «агент оранж»);
- сельскохозяйственные химикаты (такие как дефолианты и пестициды);
- растворители;
- топлива;
- продукты сгорания двигателя;
- моющие средства.

Также выявлено несколько вирусов, включая ВИЧ (СПИД), гепатит и некоторые виды герпеса. Возможным иницирующим фактором миеломы также считается вирус обезьян 40 (SV40), заражающее вещество в препаратах противополиомиелитной **вакцины** из штаммов Сэйбина, применявшихся между 1955 и 1963 годами.

Является ли миелома наследственным заболеванием?

Приблизительно в 5–7 % случаев миелому диагностируют у членов семей, у близких родственников которых ранее была диагностирована миелома или

Рисунок 3. Новые определения миеломы и ранней стадии миеломы

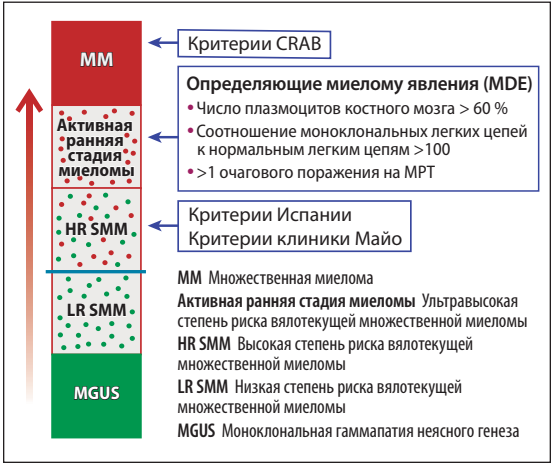


Таблица 1. Определения MGUS и миеломы

НАЗВАНИЕ	ОПРЕДЕЛЕНИЕ
Моноклональная гаммапатия неясного генеза (MGUS)	• Моноклональный белок присутствует, но обычно < 3,0 г/дл • Отсутствуют характеристики CRAB или другие признаки активной миеломы • Моноклональные плазмочиты костного мозга < 10 %
Вялотекущая множественная миелома (SMM)	• Заболевание более высокого уровня, чем MGUS: уровень М-компонента в сыворотке может составлять > 3,0 г/дл и/или число плазмочитов костного мозга от 10 до 60 %, но • Отсутствуют характеристики CRAB или другие признаки активной миеломы
Миелома на основании MDE	• > 60 % плазмочитов костного мозга • Соотношение свободных легких цепей > 100 • > 1 очагового поражения на МРТ
Миелома на основании CRAB	• Присутствует моноклональный белок и • Одна или несколько характеристик CRAB и/или признаки повреждения органов*

*Повреждение органов, классифицируемое как **CRAB**, или любая другая существенная клиническая проблема, связанная с прогрессированием миеломы, например, рецидивирующие инфекции или невропатия, не связанная с лечением.

С – рост уровня кальция (calcium elevation) (> 10 мг/дл)

R – почечная дисфункция (renal dysfunction) (креатинин > 2 мг/дл или клиренс креатинина < 40 мл/мин)

A – анемия (anemia) (гемоглобин < 10 г/дл или снижение > 2 г/дл по сравнению с нормальным показателем для пациента)

B – заболевание костей (bone disease) (одно или более остеолитических поражений, выявляемых на рентгенографии скелета, компьютерной томографии всего тела с низкой дозой или ПЭТ-КТ)

Одна или несколько характеристик **CRAB** или другая существенная проблема, необходимая для диагностики миеломы с клиническими проявлениями.

моноклональная гаммапатия неясного генеза (monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS). Если у Вас есть родственники с миеломой или моноклональной гаммапатией неясного генеза, необходимо сообщить об этом Вашему лечащему врачу для внесения соответствующей информации в Вашу медицинскую карточку. В случае необходимости Ваш врач может назначить ранние скрининговые тесты. Если Вы – пациент, члены Вашей семьи должны сообщить своим врачам о Вашем диагнозе как о части семейного анамнеза.

Моноклональная гаммапатия неясного генеза, вялотекущая множественная миелома и активная миелома

Самая ранняя стадия миеломы представляет вовсе не рак, а доброкачественное состояние, которое называется моноклональной гаммапатией неясного генеза и характеризуется наличием низкого уровня **моноклонального белка (антиген стрептококка М)** без признаков активной миеломы. За людьми с этим состоянием ведется тщательное наблюдение с целью подтверждения правильности постановки диагноза и отсутствия изменений в их состоянии. Если с течением времени уровень моноклонального белка остается стабильным, а также отсутствуют другие изменения в состоянии здоровья, интервалы между визитами к гематологу могут быть увеличены. Моноклональная гаммапатия неясного генеза наблюдается у всех пациентов с миеломой перед развитием активной миеломы, но обратное неверно: лишь у 20 % людей с диагностированной моноклональной гаммапатией неясного генеза в итоге развивается миелома. Риск прогрессирования моноклональной гаммапатии неясного генеза до миеломы составляет 1 % в год.

Стадия миеломы между моноклональной гаммапатией неясного генеза и активной миеломой называется **вялотекущей множественной миеломой (smoldering multiple myeloma, SMM)** и характеризуется более высоким уровнем моноклонального белка по сравнению с моноклональной

гаммапатией неясного генеза без признаков активной миеломы. Риск прогрессирования до активной миеломы среди пациентов с вялотекущей множественной миеломой со стандартной степенью риска составляет 10 % в год на протяжении последних 5 лет, 3 % в год в течение следующих 5 лет и 1–2 % в год в течение следующих 10 лет. Подробнее о моноклональной гаммапатии неясного генеза и вялотекущей множественной миеломе см. в публикации фонда IMF *Understanding MGUS and Smoldering Multiple Myeloma* (Понимание моноклональной гаммапатии неясного генеза и вялотекущей множественной миеломы).

Плазмocyты и миеломные клетки

Здоровые плазмocyты являются важной частью иммунной системы. Они вырабатывают иммуноглобулины, которые представляют собой сложные белки и называются **антителами**. Миеломные клетки не создают нормальные, функционирующие антитела, а вырабатывают вместо этого аномальный иммуноглобулин, который называется моноклональным белком. Выработка моноклонального белка вместо нормального иммуноглобулина приводит к снижению способности организма бороться с инфекцией. Наличие миеломных клеток в костном мозге может привести ко многим другим нарушениям как в пределах, так и за пределами микросреды костного мозга.

Каковы критерии постановки диагноза миелома?

Наиболее распространенные нарушения, вызываемые миеломой, называются критериями CRAB:

- повышенный уровень кальция (**Calcium**) в крови;
- повреждение почек (**Renal damage**);
- низкие показатели крови (в частности низкий уровень эритроцитов или анемия (**Anemia**));
- повреждение кости (**Bone damage**).

На протяжении многих лет критерии CRAB были единственным основанием для постановки диагноза «активная миелома». До появления вызванного миеломой «повреждения конечных

органов» за пациентами велось регулярное наблюдение со стороны врача, но лечение не предпринималось. Однако за последние несколько лет более эффективные способы лечения миеломы и лучшие методы оценки заболевания на ранней стадии изменили парадигму лечения.

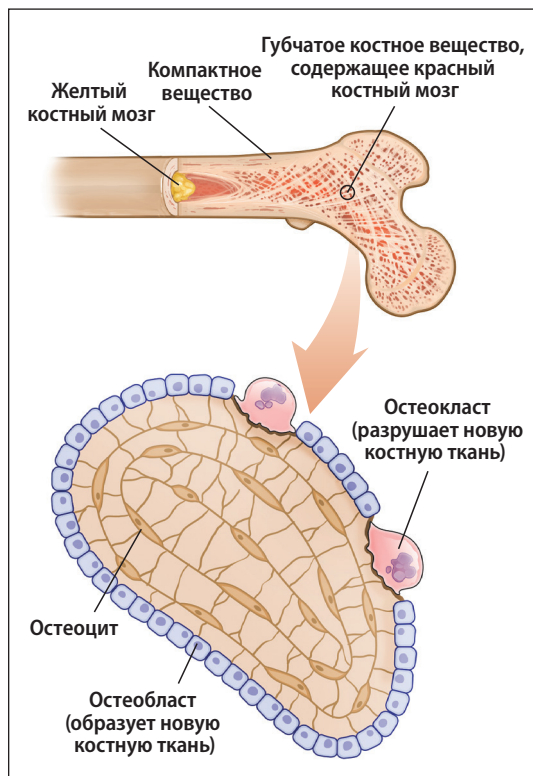
Участники исследовательской группы фонда IMF, Международной рабочей группы по миеломе (International Myeloma Working Group, IMWG), изучали пациентов с **бессимптомной** вялотекущей множественной миеломой, чтобы найти биологические маркеры, которые позволили бы заранее предсказывать повреждение конечного органа в течение периода от 18 месяцев до 2 лет. После завершения и публикации этого исследования рабочая группа IMWG составила новые рекомендации по диагностике миеломы, которые включали три новых «определяющих миелому явления», предшествующих проявлению критериев CRAB. Каждое из этих явлений по отдельности указывает на необходимость лечения до неизбежного проявления критериев CRAB. Эти определяющие миелому явления можно выявить по результатам следующих анализов, проводимых в рамках исследования впервые диагностированной у пациента миеломы:

- биопсия костного мозга;
- тест Freelite® (анализ легкой цепи без сыворотки);
- и магнитно-резонансная томография (МРТ).

Возможные нарушения при диагностике, требующие неотложного вмешательства

Поскольку миелома часто поражает кости позвоночника (хребта), а через позвоночник проходит спинной мозг, нередко наблюдаются болезненные переломы позвоночника, которые в свою очередь вызывают компрессию нервов. Потеря двигательных нервов может вызвать паралич. Развитие миеломных опухолей (плазмоцитом) в позвоночнике также может оказывать давление на спинномозговые нервы. Вымывание кальция из костей может привести к **гиперкальциемии**, высокому уровню кальция

Рисунок 4. Анатомия строения костей



© Slaybaugh Studios, 2017

в крови. И гиперкальциемия, и высокий уровень моноклонального белка в крови могут оказать значительное негативное влияние на почки, вызывая почечную недостаточность.

Компрессионные переломы позвоночника, повреждение нервов спинного мозга, инфекции и почечная недостаточность – все это нарушения, требующие неотложного вмешательства, на которые необходимо обращать внимание до начала системной терапии миеломы. Рекомендуем обращаться за консультацией к специалисту по миеломе на ранних этапах, чтобы убедиться в том, что лечение нарушений, требующих неотложного вмешательства, позволит в будущем прибегнуть к любому из вариантов лечения. Например, целесообразность лучевой терапии для уменьшения размеров плазмоцитомы, оказывающей давление на нервную ткань, необходимо тщательно сопоставить с хирургическим вмешательством. Радиация может вызвать необратимое повреждение

костного мозга и ограничить выбор вариантов лечения в будущем в зависимости от облучаемого участка и дозы облучения.

Воздействие миеломы на костный мозг

Миеломные клетки выпускают множество белков и других химических веществ в локальную микросреду костного мозга и непосредственно в кровоток. Все клетки крови: **белые кровяные клетки** (лейкоциты), **красные кровяные клетки** (эритроциты) и **тромбоциты**

вырабатываются в костном мозге. Одним из последствий развития миеломы в костном мозге является снижение выработки клеток крови. **Анемия**, низкий уровень эритроцитов – ранний и распространенный признак миеломы.

Клетки в здоровом костном мозге поддерживают в наших скелетах динамический и сбалансированный процесс разрушения и образования костной ткани. Наличие миеломных клеток в костном мозге стимулирует клетки, вызывающие разрушение кости (**остеокласты**), и подавляет клетки, образующие новую костную

Таблица 2. Медицинские проблемы, связанные с миеломой

ЭФФЕКТЫ УВЕЛИЧЕНИЯ ЧИСЛА МИЕЛОМНЫХ КЛЕТОК В КОСТНОМ МОЗГЕ Критерии CRAB	ПРИЧИНА	ВЛИЯНИЕ НА ПАЦИЕНТА
C – увеличение уровня в крови кальция (Calcium)	Высвобождение кальция из поврежденных костей в кровоток	• Спутанность сознания • Обезвоживание • Запор • Утомляемость • Слабость • Повреждение почек
R – повреждение почек (Renal problems)	Аномальные моноклональные белки, вырабатываемые миеломными клетками, выделяются в кровоток и могут попасть в мочу и привести к повреждению почек. Высокий уровень кальция в крови, инфекции и другие факторы также могут вызвать или усугубить повреждение почек	• Медленное кровообращение • Утомляемость • Спутанность сознания
A – анемия (Anemia)	Уменьшение количества и активности клеток, вырабатывающих эритроциты, в костном мозге	• Утомляемость • Слабость
B – повреждение костей (Bone damage) • Утончение кости (остеопороз) или • Участки более тяжелого повреждения (называемые литическими поражениями), трещины или перелом позвонка	Миеломные клетки активируют клетки-остеокласты, разрушающие кости, и блокируют клетки-остеобласты, которые в нормальном состоянии восстанавливают поврежденные кости	• Боль в костях • Набухание костей • Трещина или перелом кости • Повреждение нервов или спинного мозга
Дополнительные типы дисфункции органов	Локальные или системные эффекты миеломы, кроме характеристик CRAB	• Невропатия • Рецидивирующие инфекции • Кровотечения • Другие индивидуальные проблемы
Аномальная иммунная функция	Миеломные клетки уменьшают количество и активность нормальных плазмочитов, способных вырабатывать антитела против инфекции	• Подверженность инфекциям • Замедленное восстановление после инфекции

ткань (**остеобласты**). Это нарушает их баланс, что приводит к боли в костях, переломам и попаданию кальция в кровь.

Воздействие миеломы за пределами костного мозга

Воздействие миеломы за пределами костного мозга главным образом обусловлено выработкой моноклонального белка в миеломных клетках. Поскольку миеломные клетки размножаются и накапливаются в костном мозге, моноклональный белок, специфический для конкретного типа миеломы, попадает в кровоток. Этот специфический иммуноглобулиновый белок может вызывать повреждение ткани в отдаленных участках тела. Например, довольно распространено повреждение почек. Моноклональный белок также может приводить к нарушениям свертываемости крови и/или кровообращения и может потенциально вызывать повреждение других органов или тканей, например, повреждение нервной ткани (**периферическая невропатия**). Лечение миеломы позволяет контролировать разрушение кости и рост опухоли, а также различные эффекты, вызываемые миеломными белками и **цитокинами**, которые они стимулируют.

Типы миеломы

Встречаются различные типы и подтипы миеломы. Они зависят от типа иммуноглобулинового белка, вырабатываемого миеломными клетками. Существует 5 типов нормального иммуноглобулина – G, A, D, E и M, каждый из которых выполняет различные функции в организме. Каждый иммуноглобулин состоит из двух тяжелых цепей и двух легких цепей. Легкие цепи имеют меньший размер и вес по сравнению с тяжелыми, благодаря чему помещаются в мелких капиллярах, направляющих кровь к почкам. Два типа легких цепей представлены цепями каппа (κ) и ламбда (λ).

Тип миеломы определяется с помощью **электрофореза с иммунофиксацией (immunofixation electrophoresis, IFE)**, который позволяет уточнить типы тяжелых и легких цепей. Миеломные клетки создают белковые **моноклоны**, группу идентичных клеток из

Рисунок 5. Структура иммуноглобулина (антитела)

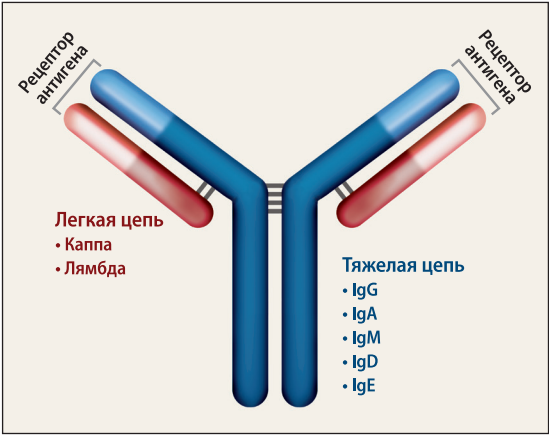


Таблица 3. Подтипы иммуноглобулинов

IgG каппа
IgA каппа
IgD каппа
IgE каппа
IgM каппа
IgG ламбда
IgA ламбда
IgD ламбда
IgE ламбда
IgM ламбда

общей первичной клетки. Поэтому миеломные клетки вырабатывают иммуноглобулиновый белок только одного типа. Приблизительно у 65 % пациентов с миеломой наблюдается миелома с выработкой иммуноглобулина G (**IgG**) с легкими цепями каппа или ламбда. Следующим по распространенности типом миеломы является миелома с выработкой иммуноглобулина A (**IgA**) также с легкими цепями каппа или ламбда. Миеломы с выработкой иммуноглобулинов **IgD**, **IgE** и **IgM** встречаются довольно редко.

Приблизительно у трети пациентов с миеломой вырабатываются **свободные легкие цепи** (отдельно от тяжелых цепей), помимо полной молекулярной комбинации легких цепей, связанных с тяжелыми цепями. Приблизительно у 15–20 % пациентов миеломные клетки вырабатывают только легкие цепи и не вырабатывают тяжелые цепи. Это называется миеломой легкой цепи или **миеломой Бенс-Джонса**, названной в честь английского врача, впервые обнаружившего и определившего легкие цепи и опубликовавшего результаты

своих открытий в 1848 году. В редких случаях, только у 1–2 % пациентов, миеломные клетки вырабатывают очень малое количество моноклонального белка какого-либо типа или вообще его не вырабатывают. Это называется **несекретирующей миеломой**. Тем не менее, тест Freelite® позволяет выявить незначительные количества легких цепей в

крови приблизительно у 70 % таких пациентов с крайне низкой секрецией. Исследование клиники Майо с участием 124 пациентов с несекретирующей миеломой, опубликованное в 2015 году, показало, что выживаемость среди пациентов с несекретирующей миеломой превышает выживаемость среди пациентов с секретирующим типом заболевания.

Таблица 4. Типы миеломы и сопутствующие заболевания

ТИП ЗАБОЛЕВАНИЯ	ОПИСАНИЕ
Миелома: IgG κ или λ IgA κ или λ Более редкие подтипы: IgD, E или M	• Типичная миелома: большинство пациентов. • Наблюдение осуществляется путем отслеживания уровня моноклонального белка в сыворотке с помощью электрофореза белков в сыворотке (SPEP) (IgG) и/или количественного измерения иммуноглобулина (QIG) (IgA/D/E). Для миеломы IgA количественное измерение иммуноглобулина часто является более надежным способом
Миелома легкой цепи или миелома Бенс-Джонса (BJ): типы κ или λ	• Миелома Бенс-Джонса: примерно 15–20 % пациентов. • Наблюдение осуществляется путем отслеживания моноклональных легких цепей в моче с помощью электрофореза белков в моче (UPEP) и/или измерения свободных легких цепей в сыворотке (Freelite®)
Несекретирующая миелома: типы κ или λ	• Менее распространенная миелома: 1–2 % пациентов. • Поскольку результаты и SPEP, и UPEP отрицательны (отсутствует моноклональный зубец в сыворотке или моче), наблюдение за заболеванием осуществляется с помощью анализа Freelite®
Миелома IgM: подтипы κ или λ	• Миелома IgM – очень редкий подтип. • Обычно выработка IgM происходит при заболевании под названием макроглобулинемия Вальденстрема, более напоминающей лимфому (рак лимфатических узлов), а не при миеломе, которая представляет собой рак костного мозга
Амилоидоз: тип AL или легкой цепи иммуноглобулина подтипы κ или λ	• При амилоидозе легкие цепи откладываются линейно (в β-складчатой форме) в тканях, а не разрушаются и/или выводятся с мочой. • Существует множество вариаций амилоидоза, включая отложения различных типов белка. Например, болезнь Альцгеймера включает отложения белка в мозгу. • При связанном с миеломой амилоидозе легкие цепи могут откладываться во многих тканях, включая кожу, язык, сердце, почки, нервы, легкие, печень и кишечник. • Диагностической является проба на окрашивание «Конго-рот», при которой ткани окрашиваются положительно. Может потребоваться более подробный анализ с использованием массовой спектроскопии и/или электронной микроскопии
Болезнь отложения легких цепей (БЛЦ): подтипы κ или λ	• При БЛЦ легкие цепи откладываются более неорганизованно (случайные поперечные звенья). • Ткани положительно окрашиваются при прямом иммуноокрашивании κ или λ. Окрашивание «Конго-рот» обычно дает отрицательный результат. • Существуют различные принципы отложения в тканях, зачастую с вовлечением почек, оболочки легких (плевры) или брюшины (вокруг кишечника), а также в глазах
POEMS-синдром: обычно IgG или IgA λ (редко подтип κ)	• POEMS-синдром – это комплексное расстройство, включающее полиневропатию, органомегалию, эндокринопатию, моноклональную гаммпатию и изменения кожи. Диагностика и лечение отличаются от миеломы. См. текст для обсуждения

Поведение различных типов миеломы

Поскольку миелома IgG представляет наиболее распространенный тип миеломы, ее поведение соответствует обычным критериям CRAB.

Миелома IgA иногда характеризуется наличием опухолей за пределами кости.

Миелома IgD может сопровождаться плазмочитарным лейкозом, который характеризуется высокими уровнями миеломных клеток в кровотоке. Также известно, что лейкомия IgD вызывает повреждение почек.

Миелома легкой цепи, по всей вероятности, вызывает повреждение почек и/или ведет к отложению легких цепей в почках и/или нервах или других органах. В зависимости

от показателей отложений легких цепей это состояние называется либо **амилоидозом легких цепей (AL-амилоидозом)**, либо болезнью отложения легких цепей.

Двумя другими связанными заболеваниями плазмочитов являются **макроглобулинемия Вальденстрема**, связанная с моноклональным белком IgM, и POEMS-синдром, редкое заболевание, связанное с нейропатией, увеличением органов, нарушениями со стороны эндокринной системы, появлением моноклонального белка и изменениями кожи.

Стадии миеломы

При диагностировании миеломы стадии заболевания у разных пациентов отличаются. Для определения стадии чаще всего

Таблица 5. Система определения клинической стадии заболевания Дьюри-Сальмона

СТАДИЯ	КРИТЕРИИ	ИЗМЕРЕННАЯ МАССА МИЕЛОМНЫХ КЛЕТОК (количество миеломных клеток в млрд/м²)*
СТАДИЯ I (низкая клеточная масса)	Все следующее: • Уровень гемоглобина > 10 г/дл • Уровень кальция в сыворотке нормальный или < 10,5 мг/дл • Рентген костей, нормальная костная структура (0 по шкале) или только одиночная плазмочитома кости • Низкая скорость выработки М-компонента, значение IgG < 5 г/дл; значение IgA < 3 г/дл • М-компонент легкой цепи в моче при электрофорезе < 4 г/24 ч	600 млрд.*
СТАДИЯ II (средняя клеточная масса)	Не подходит ни стадии I, ни стадии III	от 600 до 1200 млрд.*
СТАДИЯ III (высокая клеточная масса)	Один или больше из следующих пунктов: • Уровень гемоглобина < 8,5 г/дл • Уровень кальция в сыворотке > 12 мг/дл • Распространенные литические поражения костей (3 по шкале) • Высокая скорость выработки М-компонента, значение IgG > 7 г/дл; значение IgA > 5 г/дл • М-компонент легкой цепи в моче > 12 г/24 ч	> 1200 млрд.*
ПОДКЛАССИФИКАЦИЯ (А или В)	• А: относительно нормальная функция почек (уровень креатинина в сыворотке) < 2,0 мг/дл • В: аномальная функция почек (уровень креатинина в сыворотке) > 2,0 мг/дл Примеры: Стадия IA (низкая клеточная масса с нормальной функцией почек); Стадия IIIB (высокая клеточная масса с аномальной функцией почек)	

*Миеломные клетки по всему организму

Таблица 6. Прогностические факторы

АНАЛИЗ	ЗНАЧИМОСТЬ
Микроглобулин $\beta 2$ в сыворотке (S $\beta 2M$)	Чем выше уровень, тем более поздняя стадия
Альбумин в сыворотке (S ALB)	Чем ниже уровень, тем более поздняя стадия
С-реактивный белок (ЦРБ)	Увеличена при активном заболевании
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) в сыворотке	Увеличена при активном заболевании
Аномальные хромосомы в исследовании цитогенетики костного мозга и при флуоресцентной гибридизации in situ (FISH)	Несколько хромосомных делеций или транслокаций считаются высоким риском; они могут быть связаны с более короткой длительностью ремиссии

используется система определения клинической стадии заболевания Дьюри-Сальмона, демонстрирующая корреляцию между объемом миеломы и вызванным миеломой повреждением, таким как заболевание костей или анемия.

«Измеренная миеломная клеточная масса» в системе Дьюри-Сальмона рассчитана на основе исследований с измерением количества миеломного белка в одной миеломной клетке. Исследования метаболизма моноклонального белка в организме обеспечили возможность расчета точного количества миеломных клеток в организме. Это позволило понять, что у некоторых пациентов с высокой выработкой белка количество миеломных клеток может быть довольно низким. И наоборот, у пациентов с низкой выработкой белка количество миеломных клеток может быть высоким.

Стадию миеломы также можно определить на основе прогноза или предполагаемой выживаемости. Наиболее распространенной системой определения стадии миеломы на основе прогностических факторов является Международная система стадирования (International Staging System, ISS).

Система ISS представляет результат совместной работы более чем 20 исследовательских учреждений по всему миру. Анализ их совместных данных показал, какие из множества анализов для оценки поведения заболевания оказались наиболее полезными

Таблица 7. Международная система стадирования (ISS) для миеломы

СТАДИЯ	ЗНАЧЕНИЯ
СТАДИЯ 1	$\beta 2M < 3,5$ ALB $\geq 3,5$
СТАДИЯ 2	$\beta 2M < 3,5$ ALB $< 3,5$ или $\beta 2M 3,5-5,5$
СТАДИЯ 3	$\beta 2M > 5,5$
Примечание. $\beta 2M$ – микроглобулин $\beta 2$ в сыворотке в мг/л, ALB – альбумин в сыворотке в г/дл	

для прогнозирования агрессивной миеломы.

Система ISS основана на четырех крайне прогностических маркерах агрессивного заболевания, все из которых являются гемоконтактными белками: **бета 2 микроглобулин** сыворотки (S $\beta 2M$), **альбумин** сыворотки (S ALB), **С-реактивный белок (ЦРБ)** и **лактатдегидрогеназа (ЛДГ)** сыворотки.

Оценить эти маркеры агрессивной миеломы можно с помощью недорогих лабораторных анализов. В целом, аномальные результаты анализов указывают на более активную миелому, а также, возможно, на более низкую вероятность длительного ответа на лечение. Подробнее см. в публикации фонда IMF *Understanding Your Test Results* (Понимание результатов анализа).

Генетические исследования риска заболевания

Помимо четырех прогностических маркеров, используемых в системе ISS, для оценки риска заболевания также используются стандартные исследования цитогенетики костного мозга (кариотипирование) и **флуоресцентной гибридизации in situ (fluorescence in situ hybridization, FISH)**. Эти два хромосомных исследования проводятся на образцах аспирата костного мозга. Настоятельно рекомендуем проводить эти хромосомные исследования на образцах костного мозга, взятых во время постановки диагноза.

Рисунок 6. Анализ кариотипа человеческих хромосом

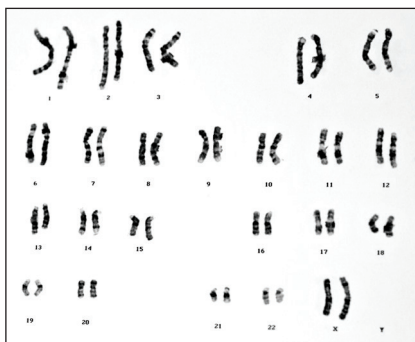
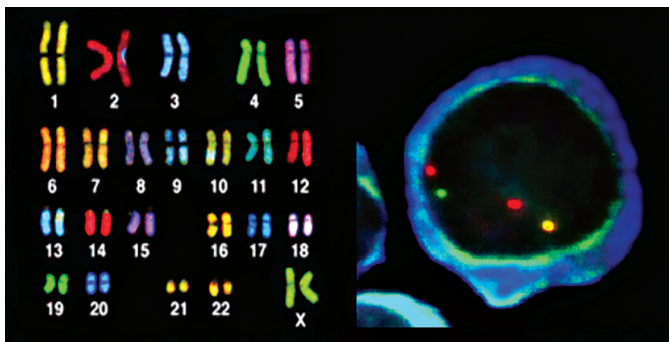


Рисунок 7. Флуоресцентная гибридизация in situ (FISH) миеломной клетки



Цитогенетика

Цитогенетика – это оценка хромосом в делящихся миеломных клетках после быстрого культивирования в лаборатории. Поскольку активный темп роста миеломных клеток обычно крайне низок (пролиферация наблюдается менее чем в 3 %, а часто – менее чем в 1 % клеток), цитогенетика обеспечивает неполную оценку каких-либо присутствующих хромосомных изменений. Тем не менее, любые обнаруженные аномалии считаются важными, поскольку они возникают в небольшом количестве клеток с фактическим ростом.

Исследование FISH

Исследование FISH – это оценка хромосом всех миеломных клеток в образце костного мозга. Оно позволяет определять изменения в наличии или отсутствии роста миеломных клеток. В образец костного мозга добавляются специальные флуоресцирующие (светящиеся) генетические зонды. Эти зонды позволяют отслеживать генетический материал после деления клеток и сигнализируют о наличии или отсутствии характерных для миеломы хромосомных аномалий. Для каждой хромосомы используются зонды разного цвета. Например, если генетический материал из хромосомы 4

Рисунок 8. Когда следует начинать лечение?



Источник: Rajkumar SV, Landgren O, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma. *Blood* 2015

по ошибке соединяется с хромосомой 14, разноцветные точки генетического материала из этих хромосом появляются вместе, указывая на аномалию с высокой степенью риска t(4;14), что расшифровывается как «транслокация генетического материала между хромосомами 4 и 14». Другими аномалиями с высокой степенью риска считаются t(14;16), t(14;20), 17p-, что значит «потеря короткого плеча (верхней части) хромосомы 17», и 1q+, что значит «дополнительное длинное плечо (нижняя часть) хромосомы 1». Анализ FISH позволяет выявить наличие транслокаций, отсутствующих частей, дополнительных частей, а также потерю хромосом.

Наличие аномальных хромосом обычно предполагает неблагоприятный прогноз, но это лишь тенденция, а не гарантированный исход. Например, приблизительно треть пациентов с любой из так называемых аномалий с высокой степенью риска может чувствовать себя хорошо и достигать нормального исхода при использовании стандартных текущих подходов к лечению, включая **индукционную терапию** с последующей **трансплантацией** аутологичных стволовых клеток. Быстрое и эффективное лечение крайне важно для любого пациента с миеломой, но особенно для пациентов с признаками заболевания с высокой степенью риска.

Варианты лечения впервые диагностированной миеломы

Самым важным решением является решение о том, нужно ли проводить лечение. Крайне важны исходные анализы, определение стадии и прогностическая классификация. Лечение рекомендуется в случае активной симптоматической миеломы. Лечение рекомендуется в случае вялотекущей бессимптомной миеломы с **определяющими миелому явлениями (MDE)**. Неотложность лечения зависит от конкретных проблем, с которыми сталкивается отдельный пациент. Поэтому крайне важны личный опыт и знания специалиста по миеломе.

Многие исследования продемонстрировали превосходство терапии с комбинацией трех препаратов над терапией с комбинацией двух препаратов среди подходящих пациентов с впервые диагностированной миеломой. В США наиболее распространенной индукционной терапией для подходящих пациентов, пригодных для проведения трансплантации, является комбинация препаратов Velcade® (бортезомиб) + Revlimid® (леналидомид) + низкая доза дексаметазона (VRd). К другим вариантам индукционной терапии относятся:

Рисунок 9. Первоначальное лечение миеломы



- Velcade + циклофосфамид + дексаметазон (VCD или CyBorD);
- Velcade + талидомид + дексаметазон (VTD);
- Revlimid + дексаметазон (Rd);
- Velcade + дексаметазон (Vd);
- VRd Lite
(сокращенные доза и график лечения VRd).

После достижения максимального ответа на индукционную терапию Ваш врач может порекомендовать поддерживающий режим лечения. Непрерывная терапия до прогрессирования заболевания продемонстрировала улучшение выживаемости, однако она не является необходимой или подходящей для каждого пациента. Наряду с показателями миеломы каждого пациента необходимо учитывать финансовые, физические и эмоциональные последствия непрерывной терапии.

Серия буклетов *Understanding* (Понимание) фонда IMF содержит информацию об отдельных препаратах, применяемых для лечения миеломы (<https://www.myeloma.org/imf-publications/understanding-series>).

Помимо результатов исходных анализов, перед выбором режима лечения необходимо рассмотреть ряд важных моментов.

- **Повседневная деятельность.** Влияет ли лечение на способность вести повседневную деятельность?
- **Работа.** Потребуется ли какие-либо изменения или перерывы в работе?
- **Возраст.** Влияет ли возраст на выбор лечения и ожидаемые результаты?

- **Побочные эффекты лечения.** Насколько значимыми будут побочные эффекты?
- **Другие нарушения.** Повлияют ли другие нарушения на варианты лечения и переносимость лечения?
- **Трансплантация.** Рекомендуются ли применение высокодозной химиотерапии с трансплантацией кроветворных стволовых клеток?
- **Скорость ответа.** Как быстро будет достигнут результат лечения и каким образом он будет оцениваться?
- **Начальные и последующие решения.** Как много вопросов требуют незамедлительного принятия решений?
- **Финансовые вопросы.** Какую часть моего лечения покрывает моя страховка, и каковы будут мои финансовые обязательства? Существуют ли другие ресурсы, которые могут помочь мне оплатить мое лечение?

Принципиальный момент. Если один из вариантов лечения оказался неэффективным, это не означает, что другой вариант лечения не окажется чрезвычайно эффективным и не приведет к превосходной ремиссии.

Если конкретная индукционная терапия окажется неэффективной, существует еще множество вариантов лечения, помимо указанных в этом вводном пособии. **Тем не менее не рекомендуется быстро переходить от одного режима лечения к другому, не испробовав все возможные варианты.**

Трансплантация стволовых клеток

Рекомендуется оставлять возможность проведения трансплантации стволовых клеток, если Вы и Ваш врач считаете, что она может оказаться подходящим для Вас вариантом. В настоящее время рабочая группа IMWG придерживается мнения, что пациенты, пригодные для проведения трансплантации, должны сохранять стволовые клетки на случай возникновения необходимости в них в будущем. В целом, кандидатами для трансплантации стволовых клеток считаются пациенты младше 65 лет (без других медицинских состояний, подвергающих их риску). Несмотря на то, что результаты итоговых клинических исследований

Рисунок 10. Фазы заболевания

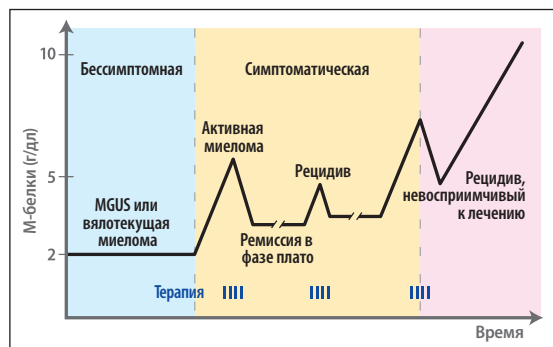


Таблица 8. Исследования исходного уровня

АНАЛИЗ	ЦЕЛЬ
Биопсия костного мозга Выполняется специальный анализ для оценки прогноза (например, хромосомы, иммунное типирование, окрашивание на амилоид)	Это единственный наиболее критически важный анализ, определяющий и наличие, и процент миеломных клеток в костном мозге. При заболевании стадии I или одиночной плазмочитеме может понадобиться прямая биопсия опухолевой массы. Хромосомный анализ (цитогенетическое тестирование) может выявить хорошие или плохие хромосомные характеристики с использованием прямого анализа (окрашивание по Гимза для бэндинга) и/или анализ FISH. Для такого тестирования необходим свежий образец
Анализ крови Общий анализ крови (ОАК)	• Для оценки наличия/тяжести анемии (низкий гемоглобин) • Для оценки низкого уровня лейкоцитов • Для оценки низкого уровня тромбоцитов
Биохимический анализ крови	Используется для оценки функции почек (креатинин и мочевины), функции печени, альбумин, уровень кальция и ЛДГ
Анализ на специальные белки	Показывает наличие «зубца» моноклонального миеломного белка
Электрофорез белков в сыворотке (SPEP)	Количество аномального миеломного белка тяжелых цепей
Электрофорез с иммунофиксацией (IFE)	Показывает миеломный белок по типу тяжелой цепи (G, A, D, E и M) и легкой цепи (каппа [κ], лямбда [λ])
Анализ Freelite®	Может использоваться для измерения свободных легких цепей каппа или лямбда, если не обнаружено аномалии при SPEP или UPEP
Анализ Herylite®	Может использоваться для измерения нормального и аномального уровня непораженных иммуноглобулинов
Анализ мочи Анализ на специальные белки, такой же, как и для сыворотки выше: • электрофорез белков в моче (UPEP) • иммунофиксация	Показывает наличие, количество и тип аномального миеломного белка в моче
Исследования костей	Для оценки наличия, тяжести и расположения любых участков повреждения костей
Рентген	Рентген по-прежнему используется при поиске миеломного повреждения костей. У большинства пациентов рентген показывает характерное для миеломы заболевание костей (литические поражения или «отверстия» в костях). Однако результаты рентгенографии могут быть отрицательными приблизительно у 25 % пациентов с активной миеломой, поэтому необходимо проведение дополнительной томографии (МРТ всего тела, КТ всего тела с пониженной дозой или ПЭТ-КТ) для исключения возможного вовлечения костей. Необходимо полное обследование скелета на наличие миеломы с использованием серии рентгенографических обследований для определения утраты или утончения костной ткани (остеопороз или остеопения, вызванные миеломным разрушением костей), литических поражений и/или любых трещин или переломов костей
МРТ (магнитно-резонансная томография)	Используется при отрицательном результате рентгенографии и/или для более детализированного анализа конкретных участков, например, позвоночника и/или головного мозга. Может выявить наличие и распространение заболевания в костном мозге, когда рентгенография не показывает повреждения костей. Также может выявить заболевание за пределами костей, которое может давить на нервы и/или спинной мозг
КТ (компьютерная томография)	Используется при отрицательном результате рентгенографии и/или для более детализированного анализа конкретных участков. Особенно полезно для детализированной оценки небольших участков возможного повреждения костей или давления на нервы
Радионуклидное сканирование	Стандартное сканирование костей, используемое для других видов рака. Не полезно при миеломе и не подлежит выполнению, кроме случаев исключения других диагнозов
ФДГ-ПЭТ или ПЭТ-КТ	Значительно более чувствительный метод томографии всего тела. Полезен для наблюдения за заболеванием, особенно при несекретирующем заболевании. КТ используется для оценки участков ПЭТ-положительного заболевания
Анализ плотности костей	Помогает при оценке тяжести диффузной потери костной массы при миеломе и измерении последовательного улучшения при бисфосфонатной терапии

Таблица 9. Препараты, используемые для лечения

НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАННОЕ ПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ	ОБСТОЯТЕЛЬСТВА ЗАБОЛЕВАНИЯ	ВВЕДЕНИЕ: ДОЗА
Алкилирующий агент		
Мелфалан Alkeran®	• Индукция у пациентов, не подходящих для трансплантации • От одного до трех предшествующих рецидивов • Рецидивирующее/невосприимчивое заболевание	• ВВ (внутривенная инъекция): 200 мг/м² • Перорально: 6 мг (три таблетки) ежедневно
Циклофосфамид Cytoxan®	• Индукция • От одного до трех предшествующих рецидивов • Рецидивирующее/невосприимчивое заболевание	• ВВ: 40–50 мг/кг, разделенные на 2–5 дней • Перорально: 300 мг/м² один раз в неделю
Антрациклин		
Пегилированный липосомальный доксорубин Doxil® (плюс Velcade® + дексаметазон)	• От одного до трех предшествующих рецидивов • Рецидивирующее/невосприимчивое заболевание	ВВ: 30 мг/м ² на 4 день после бортезомиба
Кортикостероид		
Дексаметазон Decadron®	• Индукция • От одного до трех предшествующих рецидивов • Рецидивирующее/невосприимчивое заболевание	• Может вводиться внутривенно • Обычно принимается еженедельно в дозе 40 мг перорально (10 таблеток) (дексаметазон в «низкой дозе») • В качестве монотерапии вводится перорально в дозе 40 мг четыре дня через четыре дня
Иммуномодулирующий препарат		
Талидомид Thalomid® (плюс дексаметазон)	• Индукция • От одного до трех предшествующих рецидивов • Рецидивирующее/невосприимчивое заболевание • Поддерживающее лечение	Перорально: одобрен в дозе 200 мг ежедневно, но редко принимается в дозе свыше 100 мг ежедневно, поскольку он эффективен в более низких дозах, а более высокие дозы обычно плохо переносятся
Леналидомид Revlimid® (плюс дексаметазон)	• Индукция • От одного до трех предшествующих рецидивов • Рецидивирующее/невосприимчивое заболевание • Поддерживающее лечение	Перорально: 25 мг в дни 1–21 из 28-дневного цикла
Помалидомид Pomalyst® (плюс дексаметазон)	• От одного до трех предшествующих рецидивов • Рецидивирующее/невосприимчивое заболевание	Перорально: 4 мг в дни 1–21 из 28-дневного цикла

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ	ПРИМЕЧАНИЕ
Подавление числа кровяных клеток, реакции гиперчувствительности, желудочно-кишечная токсичность, легочная токсичность, вторичные злокачественные образования (лейкемия)	• Используется в качестве терапии высокой дозы при аутотрансплантации. • Используется в комбинации с преднизолоном ± третий препарат для пациентов, не подходящих для трансплантации (MPV, MPR)
Подавление кровяных клеток, инфекции, токсичность мочевыводящих путей и почечная токсичность, кардиотоксичность, легочная токсичность, вторичные злокачественные образования, лихорадка, алопеция (BV), тошнота, рвота, диарея	• Иногда используется для мобилизации стволовых клеток из костного мозга в периферическую кровь для забора перед аутотрансплантацией стволовых клеток. • Используется перорально в комбинированной терапии, например, CyBorD. • Используется внутривенно в комбинированной терапии, например, DCEP и DVSPACE
Кардиотоксичность, реакции на инфузию, уменьшение количества кровяных клеток, ладонно-подошвенный синдром, язвы во рту, тошнота и рвота, утомляемость, слабость	В прошлом году одобрен новый производитель в США для уменьшения проблем с поставками. См. doxilsupply.com
Инфекции, кардиозаболевания / задержка жидкости, акне, сыпь, повышенный уровень глюкозы в крови, желудочно-кишечные расстройства, набор веса, кашель, охриплость, остеопороз, боль в мышцах, офтальмологические расстройства, психиатрические эффекты, бессонница	• Предупреждение о взаимодействии препаратов. Подробности см. в публикации IMF <i>Understanding Dexamethasone and Other Steroids</i> (Понимание дексаметазона и других стероидов). Несколько исследований продемонстрировали, что уменьшение дозы дексаметазона в комбинированной терапии улучшает переносимость, продлевает лечение и повышает общую выживаемость. • Исследование ASH 2015 института Karolinska продемонстрировало, что при достижении по крайней мере частичной ремиссии с помощью терапии второй линии Revlimid + дексаметазон продолжение приема дексаметазона в дополнение к Revlimid не обеспечивает дополнительное преимущество
Эмбриофетальная токсичность, венозная и артериальная тромбоэмболия, периферическая невропатия, запор, сонливость, головокружение, низкое число лейкоцитов, сыпь	• Пациенты должны участвовать в программе по оценке и снижению риска (REMS). • Оба партнера должны использовать контрацепцию. • Вызывает необратимую периферическую невропатию. • Повышенный риск тромбоэмболии в сочетании с дексаметазоном, требующий применения антикоагулянта
Эмбриофетальная токсичность, низкое число лейкоцитов, низкое число тромбоцитов, венозная и артериальная тромбоэмболия (тромб, который может попасть в легкое), диарея, утомляемость, анемия, запор, сыпь	• Пациенты должны участвовать в программе по оценке и снижению риска (REMS). • Оба партнера должны использовать контрацепцию. • Исследование FIRST продемонстрировало преимущество постоянного приема Revlimid у пациентов с впервые диагностированной миеломой, не являющихся кандидатами на трансплантацию. • Повышенный риск тромбоэмболии в сочетании с дексаметазоном, требующий применения антикоагулянта
Эмбриофетальная токсичность, низкое число лейкоцитов, низкое число эритроцитов, низкое число тромбоцитов, венозная и артериальная тромбоэмболия, утомляемость, слабость, головокружение и спутанность сознания, запор, тошнота, диарея, невропатия	• Пациенты должны участвовать в программе по оценке и снижению риска (REMS). • Оба партнера должны использовать контрацепцию. • Повышенный риск тромбоэмболии в сочетании с дексаметазоном, требующий применения антикоагулянта

(Продолжение Таблицы 9 на следующей странице)

Таблица 9. Препараты, используемые для лечения

НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАННОЕ ПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ	ОБСТОЯТЕЛЬСТВА ЗАБОЛЕВАНИЯ	ВВЕДЕНИЕ: ДОЗА
Ингибитор протеасом		
Бортезомиб Velcade® (плюс дексаметазон)	• Индукция • От одного до трех предшествующих рецидивов • Рецидивирующее/невосприимчивое заболевание • Поддерживающее лечение	ВВ или ПК (подкожная) инъекция в дозе 1,3 мг/м ² в дни 1, 4, 8, 11 каждого 21-дневного цикла
Карфилзомиб Kymprolis® (отдельно или плюс Revlimid + дексаметазон)	• От одного до трех предшествующих рецидивов • Рецидивирующее/невосприимчивое заболевание	ВВ: 10-минутная инфузия два раза в неделю 2 дня подряд на протяжении 3 недель в каждый 4-недельный цикл. 20 мг/м ² цикл 1, дни 1 + 2; 27 мг/м ² цикл 1, дни 8, 9, 15, 16, и все последующие циклы
Иксазомиб Ninlaro® (плюс Revlimid + дексаметазон)	От одного до трех предшествующих рецидивов	Перорально: 4 мг в дни 1, 8, 15 из 28-дневного цикла
Моноклональное антитело (mAb)		
Даратумумаб Darzalex®	Рецидивирующее/невосприимчивое заболевание	ВВ: 6 мг/кг еженедельно в циклах 1 и 2, каждые 2 недели в циклах 3–6, каждые 4 недели, начиная с 7 цикла
Элотузумаб Empliciti® (плюс Revlimid + дексаметазон)	От одного до трех предшествующих рецидивов	ВВ: 10 мг/кг в циклы 1 + 2 еженедельно, в дни 1, 8, 15, 22 28-дневного цикла, затем один раз в две недели, в дни 1 и 15, каждые 28 дней
Ингибитор гистондеацетилазы		
Панобиностат Farydak® (плюс Velcade + дексаметазон)	• От одного до трех предшествующих рецидивов • Рецидивирующее/невосприимчивое заболевание	Перорально: 20 мг через день, 3 дозы в неделю (дни 1, 3, 5, 8, 10, 12) в недели 1 и 2 каждого 21-дневного цикла, на протяжении 8 циклов

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ	ПРИМЕЧАНИЕ
Периферическая невропатия, утомляемость, тошнота, диарея, тромбоцитопения, гипотензия	• Повышенная частота возникновения вируса опоясывающего герпеса (опоясывающий лишай). Обсудите с врачом применение противовирусных препаратов в качестве профилактической меры при приеме Velcade. • Продемонстрировал эффективность у пациентов с цитогенетической аномалией t(4;14) с высоким риском. • Безопасен для пациентов с почечной недостаточностью. • Подкожное введение и/или введение один раз в неделю снижает риск периферической невропатии
Утомляемость, анемия, тромбоцитопения, одышка, диарея, лихорадка, низкое кровяное давление, сердечная недостаточность и другие кардиологические события, реакции на инфузию	• Пациенты с существующими заболеваниями сердца могут быть подвержены большему риску осложнений со стороны сердца. • Показал лучшие результаты по сравнению с Velcade + дексаметазон при рецидивирующей миеломе по ВБП, ОВ (независимо от возраста, цитогенетики, предшествующего лечения). • Рекомендуется противовирусная терапия для профилактики вируса опоясывающего герпеса (опоясывающий лишай)
Тромбоцитопения, нейтропения, диарея, запор, тошнота, рвота, периферическая невропатия, периферический отек (опухание стоп), сыпь, токсичность печени, боль в спине, инфекция верхних дыхательных путей	• Доза должна составлять 3 мг для пациентов с нарушением функционирования печени или почек средней или тяжелой степени. • Вызывает эмбриофетальную токсичность. • Обсудите с врачом применение противовирусной терапии для профилактики вируса опоясывающего герпеса (опоясывающий лишай). • Принимать через час или два после еды. • В сочетании с Revlimid + дексаметазоном (Rd) – повышенный риск тромбозов, требующий применения антикоагулянта
Реакции на инфузии, утомляемость, тошнота, боль в спине, лихорадка, кашель, низкое число кровяных клеток	• Проходит клиническое исследование по тестированию нового подкожного метода введения. • В сочетании с Velcade + дексаметазоном или Revlimid + дексаметазоном после как минимум одного предшествующего лечения. • Darzalex может вызывать эмбриофетальную токсичность. • Перед инфузией и после нее пациентам необходимо ввести кортикостероид, жаропонижающий препарат и антигистаминный препарат для профилактики реакций на инфузию
Реакции на инфузию, низкое число кровяных клеток, инфекции, утомляемость, диарея, лихорадка, запор, мышечные спазмы, уменьшение аппетита	• В комбинации с Revlimid рекомендуется проводить антикоагуляцию по причине высокой частоты возникновения тромбоза глубоких вен и легочной эмболии. • Перед введением каждой дозы элутузумаба для профилактики реакций на инфузию необходимо ввести дексаметазон, антигистаминный препарат, ранитидин и ацетаминофен
Низкое число кровяных клеток, диарея, тошнота или рвота, кардиотоксичность, кровотечение (из-за низкого уровня тромбоцитов), инфекции, токсичность печени, эмбриофетальная токсичность, утомляемость	• Пациентам с недавним инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией в анамнезе не следует вводить Farydak. • Пациентам с тяжелым нарушением функции печени не следует вводить Farydak; дозу следует снизить для пациентов с легким или средним нарушением. • Уменьшить дозу до 10 мг при введении с сильными ингибиторами CYP3A, включая кларитромицин (Biaxin®)

с общими данными по выживаемости еще недоступны, исследования указывают на то, что более существенные ответы и более длительная продолжительность ремиссии, называемая **выживаемостью без прогрессирования (ВБП)**, наблюдаются у пациентов, подвергшихся запланированной трансплантации аутологичных стволовых клеток в рамках их начальной терапии миеломы.

В США страховка Medicare покрывает одну трансплантацию аутологичных стволовых клеток у подходящих пациентов любого возраста с миеломой II или III стадии по шкале Дьюри-Сальмона. Миелома у них либо должна быть впервые диагностированной, либо должна по-прежнему отвечать на лечение, а также должны быть адекватными функции сердца, печени, легких и почек. Страховка Medicare не покрывает двойную или две последовательные трансплантации аутологичных стволовых клеток.

В случае, если пациент подвергся трансплантации, которую покрывала страховка Medicare, и после ремиссии на протяжении двух или более лет происходит рецидив, страховка Medicare может покрыть проведение еще одной трансплантации в это время. Пригодность для

проведения трансплантации стволовых клеток необходимо оценивать в индивидуальном порядке, учитывая состояние здоровья, другие заболевания и историю лечения. Многие пожилые пациенты находятся в превосходной физической форме и считаются подходящими и пригодными для проведения трансплантации.

Клинические исследования

Несмотря на наличие клинических исследований с применением индукционной терапии, пациенты должны полностью осознать тот факт, что в зависимости от дизайна исследования им может быть случайным образом назначен один из вариантов лечения для сравнения с другим вариантом. Это может привести к тому, что пациент окажется привязанным к последующей рандомизации и методам лечения. Важно в полной мере понимать протокол исследования лечения. Более подробное объяснение клинических исследований см. в публикации фонда IMF *Understanding Clinical Trials* (Понимание клинических исследований).

Поддерживающая терапия

Существуют методы лечения, позволяющие облегчить физическое и эмоциональное

Таблица 10. Цели лечения миеломы

ТИП ЛЕЧЕНИЯ	ЦЕЛЬ	ПРИМЕРЫ	ВРЕМЯ ДЛЯ РЕШЕНИЯ
Стабилизация	Борьба с опасными для жизни нарушениями химических процессов в организме и иммунной системы	• Плазмаферез для разжижения крови и профилактики инсульта • Гемодиализ при нарушении функций почек • Препараты для уменьшения гиперкальциемии (могут включать химиотерапию)	От нескольких часов до нескольких дней
Паллиативное лечение	Облегчение дискомфорта и улучшение способности пациента функционировать	• Облучения для прекращения разрушения костей • Переливание эритроцитов для облегчения анемии • Ортопедическая хирургия для исправления и/или укрепления костей	От нескольких дней до нескольких месяцев
Индукция ремиссии	Улучшение симптомов, замедление или остановка течения заболевания	• Терапия для уничтожения злокачественных клеток по всему организму • Облучение для уничтожения злокачественных клеток в месте опухоли	От нескольких недель до нескольких месяцев
Радикальное лечение	Постоянная ремиссия*	• Трансплантация костного мозга в качестве средства проведения химиотерапии в высокой дозе	От нескольких недель до нескольких месяцев

*Излечение означает окончательное уничтожение миеломы, каковое документируется редко. Термин «функциональное излечение» используется для описания полной ремиссии, продолжающейся более 4 лет. После полного ответа (в том числе на молекулярном уровне) может последовать рецидив, поэтому необходимо долгосрочное последующее наблюдение.

воздействие болезни. Принятие мер поддерживающей терапии на раннем этапе так же важно, как и начало индукционной терапии. Помимо лечения специфических симптомов, крайне важен целый спектр поддерживающих мер.

■ **Физическая активность.** Пациенты должны проконсультироваться со своими врачами для оценки возможности полноценной физической активности или необходимости внесения каких-либо изменений в связи с заболеванием костей или наличием отдельных участков повреждения кости. Обычно врач может назначить некоторую физическую активность, такую как ходьба или плавание, упражнения

для развития гибкости и укрепляющие упражнения и/или персонализированная программа занятия йогой.

■ **Диета.** Для пациентов с миеломой не предусмотрена какая-либо особая диета, хотя исследования отчетливо продемонстрировали связь между ожирением и миеломой. Рекомендуем пациентам придерживаться здоровой диеты средиземноморского типа с большим содержанием фруктов, овощей, рыбы, других постных животных белков, цельных злаков и необработанных экологически чистых продуктов. Также рекомендуем избегать пищи, содержащей

Таблица 11. Препараты, используемые для поддерживающей терапии в настоящее время – апрель 2017

НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАННОЕ ПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ	ОБСТОЯТЕЛЬСТВА ЗАБОЛЕВАНИЯ	ВВЕДЕНИЕ: ДОЗА	ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ	ПРИМЕЧАНИЕ
Бисфосфонат				
Памидронат Aredia®	Для лечения вызванного миеломой заболевания костей	ВВ: 90 мг путем инфузии на протяжении 2–4 часов один раз в месяц	Почечная токсичность, лихорадка, раздражение вен, общие боли, остеонекроз челюсти	- Долгосрочное применение (более 5 лет) может привести к атипичным трещинам бедренной кости. - Пациенты без задокументированного заболевания костей, связанного с миеломой, не должны принимать бисфосфонаты.
Золедронат, золедроновая кислота Zometa®	Для лечения вызванного миеломой заболевания костей	ВВ: 4 мг на протяжении не менее 15 минут каждые 3–4 недели; обычно 30–45 минут один раз в месяц	Почечная токсичность, лихорадка, раздражение вен, общие боли, остеонекроз челюсти	- Долгосрочное применение (более 5 лет) может привести к атипичным трещинам бедренной кости. - Пациенты без задокументированного заболевания костей, связанного с миеломой, не должны принимать бисфосфонаты. - Для пациентов с нарушением функционирования почек следует снизить дозу. - Необходимо ежедневно принимать 500 мг кальция и 400 МЕ витамина D
Мобилизатор стволовых клеток				
Плериксафор Mozobil®	Для использования в комбинации с G-CSF с целью мобилизации гематопозитических стволовых клеток перед аутотрансплантацией стволовых клеток	ВВ: в дозе 0,24 мг/кг массы тела	Тошнота, рвота, диарея, утомляемость, головная боль, головокружение, боль в суставах или мышцах, реакция в месте инъекции, низкое число тромбоцитов	Может нести вред для эмбриофетального развития

Таблица 12. Поддерживающая терапия

СИМПТОМ	ЛЕЧЕНИЕ	КОММЕНТАРИИ
Утомляемость и слабость по причине анемии	• Переливание крови (эритроцитарная масса: лейкофильтрованная, проверенная на вирусы) в случае тяжелой анемии • Эритропоэтин в случае легкой или средней анемии, вызванной терапией	Лечение простое, обычно очень эффективное, улучшающее самочувствие
Боль в костях	• Бисфосфонат (например, Aredia® 90 мг ВВ на протяжении 2–4 ч ежемесячно; Zometa® 4 мг ВВ на протяжении 15–45 минут ежемесячно) • При необходимости обезболивающий препарат (например, ацетаминофен, пероральные производные морфия, фентанил)	Облегчение боли в костях важно само по себе и повышает физическую активность, что, в свою очередь, способствует прочности костей и исцелению, а также улучшает эмоциональное самочувствие. В редких случаях в результате хронической терапии бисфосфонатом может возникнуть повреждение почек и челюстей. Осведомленность — ключ к профилактике
Лихорадка и/или признаки инфекции	• Соответствующие антибиотики • Неуроген® необходим для увеличения низкого числа лейкоцитов • Внутривенный гаммаглобулин в случае тяжелых инфекций • Следует провести анализы, необходимые для диагностики точного типа инфекции (за исключением опасных биопсий/посевов)	Хотя антибиотики необходимо подбирать и использовать с осторожностью, крайне важно своевременно начинать лечение инфекций. Рекомендуется держать под рукой антибиотик для использования в чрезвычайной ситуации (особенно в дороге)
Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта	• Соответствующие препараты для лечения тошноты, рвоты, запора и диареи • Достаточное потребление жидкости и полноценное питание	Обсудите симптомы с медицинскими специалистами; тяжелые симптомы могут потребовать госпитализации
Тромбы и тромбозмболические события	• Случаи тромбоза представляют собой неотложные состояния; лечение в зависимости от явления и факторов риска для пациента • Возможно назначение аспирина или антикоагулянтов	Риск можно уменьшить с помощью физических упражнений, снижения веса, отказа от курения
Периферическая невропатия	• Обезболивающие препараты • Изменение дозы, схемы и/или способа введения • Физиотерапия, витамины и другие добавки	Обсудите симптомы с медицинскими специалистами. Ранее вмешательство может предотвратить постоянные повреждения и обеспечить возможность продолжать лечение. Не изменяйте дозу самостоятельно. Не принимайте добавки без обсуждения с врачом
Побочные эффекты стероидов	• Принимайте с едой ранним утром • Изучите признаки и симптомы инфекции, изменений уровня сахара в крови • Препараты для профилактики опоясывающего лишая и кандидоза	Сообщайте о побочных эффектах и симптомах медицинским специалистам. Не прекращайте прием и не изменяйте дозу самостоятельно

Посетите сайт myeloma.org или свяжитесь с IMf, чтобы получить обучающие листки для пациентов по предотвращению образования тромбов и тромбозмболических явлений, борьбе с побочными эффектами, связанными со стероидами, борьбе с миелосупрессией, профилактике периферической невропатии и борьбе с побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта.

обработанные сахара и искусственные трансжиры. При приеме указанных ниже веществ следует соблюдать осторожность.

- **Витамин С.** Дозы выше 1000 мг в сутки при миеломе могут быть контрпродуктивными и могут повышать риск повреждения почек.

- **Растительные и витаминные добавки.** Обсудите с Вашим врачом или фармацевтом использование добавок во время лечения миеломы. Некоторые добавки могут препятствовать эффективному воздействию лечения. Взаимодействие препаратов с добавками также может привести к серьезным нарушениям. Во многих аптеках есть компьютерные программы, позволяющие определить потенциальное взаимодействие между лекарственными препаратами и/или добавками.

- **Психическое здоровье.** По мере прохождения запланированного лечения крайне важно следить за состоянием Вашего психического здоровья. Убедитесь, что план лечения удобен для Вас. Запланируйте визит к специалисту в области психиатрии, если считаете, что у Вас могла возникнуть депрессия, или если другие обеспокоены Вашей возможной депрессией. Это нормальная реакция на диагноз рак, и большинство пациентов время от времени нуждается в помощи. В этом плане также могут быть полезны группы поддержки пациентов с миеломой. На данном этапе крайне важны сбор информации и поддержка товарищей по несчастью. Для получения направления в группу поддержки пациентов с миеломой в вашем регионе обратитесь на линию поддержки IMF InfoLine или посетите веб-сайт myeloma.org/support-groups для поиска групп поблизости.

- **Регулярный сон.** Регулярный сон крайне важен для Вашей иммунной системы.

- **Измените образ жизни.** По мере возможности снижьте или устранили стресс, с которым Вы сталкиваетесь на работе, в семье или обществе. Избегайте близкого контакта с детьми школьного возраста. По мере возможности избегайте толпы. Часто мойте руки. Ваша иммунная система подвержена воздействию как заболевания, так и лечения. До достижения ремиссии или стабильного состояния лечение миеломы является основным приоритетом.

Заключение

Несмотря на то, что повлиять на диагноз рак Вы не в силах, Вы можете узнать новую информацию, которая позволит улучшить Ваше взаимодействие с врачами и медсестрами, а также окажет значительное влияние на Ваше самочувствие в ходе заболевания.

Этот буклет не заменяет собой консультацию с Вашими врачами или медсестрами, которые способны лучше ответить на вопросы о Вашем индивидуальном плане лечения. Фонд IMF стремится лишь предоставить Вам информацию, на которую Вы сможете опираться при общении с Вашей медицинской командой. Для обеспечения эффективного лечения и хорошего качества жизни необходимо активно участвовать в собственном лечении.

Рекомендуем посетить веб-сайт myeloma.org для получения актуальной информации о миеломе, а также обращаться на линию поддержки IMF InfoLine с любыми вопросами о миеломе. Линия поддержки IMF InfoLine регулярно предоставляет абонентам лучшую информацию о миеломе в заботливой и сострадательной форме. Связаться со специалистами линии поддержки IMF InfoLine можно по электронной почте InfoLine@myeloma.org или по телефону +1 818-487-7455.

Термины и определения

Альбумин (ALB) – простой, растворимый в воде белок, содержащийся в сыворотке крови. В случае крайне активной миеломы его выработку ингибирует интерлейкин-6.

Амилоидоз легких цепей (AL-амилоидоз) – состояние, при котором миеломные легкие цепи переплетаются друг с другом, образуя β-складчатую форму, и откладываются в тканях и органах по всему телу, таких как сердце, нервы и почки, вместо того, чтобы выводиться через почки. Это состояние также называют первичным амилоидозом.

Анемия – снижение уровня гемоглобина, содержащегося в эритроцитах, которые доставляют кислород в ткани и органы тела. Анемия обычно определяется как уровень гемоглобина ниже 10 г/дл при нормальном уровне 13–14 г/дл и/или как снижение уровня гемоглобина на ≥ 2 г/дл относительно нормального уровня для конкретного лица.

Антитело – белок, который вырабатывается лейкоцитами (плазмócитами) и помогает организму бороться с инфекциями и заболеваниями.

Белок Бенс-Джонса – миеломный моноклональный белок. Белок состоит либо из свободных легких цепей каппа, либо из свободных легких цепей лямбда. Благодаря малому размеру легкие цепи Бенс-Джонса легко попадают в мочу. Количество белка Бенс-Джонса в моче выражается в граммах за 24 часа. В моче обычно может присутствовать незначительное количество белка (< 0,1 г/24 ч), но это скорее альбумин, чем белок Бенс-Джонса. Наличие в моче белка Бенс-Джонса считается отклонением от нормы.

Белые кровяные клетки (лейкоциты) – общий термин, обозначающий различные клетки, отвечающие за борьбу с вторгающимися микробами, инфекцией и веществами, вызывающими аллергию. Эти клетки начинают развиваться в костном мозге, а затем передвигаются к другим частям организма. Специфические белые кровяные клетки включают нейтрофилы, гранулоциты, лимфоциты и моноциты.

Бессимптомная миелома – миелома, протекающая без каких-либо признаков или симптомов заболевания; ранняя стадия миеломы. См. «**вялотекущая множественная миелома**».

Бета-2 микроглобулин (β2-микроглобулин, β₂M или β2M) – небольшой белок, содержащийся в крови. У пациентов с активной миеломой наблюдается высокий уровень такого белка. Низкий или нормальный уровень наблюдается у пациентов с ранней стадией миеломы и/или неактивным заболеванием. Приблизительно у 10% пациентов при миеломе не вырабатывается белок β2M. При рецидиве уровень белка β2M может возрасти до изменения уровня миеломного белка. Иногда повышенный уровень белка β2M в сыворотке вызывают другие факторы, такие как вирусная инфекция.

Вакцина – препарат из убитых микроорганизмов, живых ослабленных организмов или живых полностью вирулентных организмов, который вводят для создания или искусственного увеличения иммунитета к конкретному заболеванию.

Вирус – маленькая живая частица, которая может инфицировать клетки и изменять их функции. Инфицирование вирусом может

вызвать развитие у человека симптомов. Заболевание и вызываемые симптомы зависят от типа вируса и типа инфицированных клеток.

Выживаемость без прогрессирования (ВБП) – повышенная выживаемость пациента, которую можно напрямую отнести к результату получаемой им терапии от миеломы. Период времени, на протяжении которого пациент выживает без повторного роста миеломы или рецидива. См. «**Прогрессирующее заболевание**».

Вялотекущая множественная миелома (smoldering multiple myeloma, SMM) – заболевание более высокого уровня, чем MGUS, но все еще не активная миелома с характеристиками CRAB, указывающими на повреждение органов. Пациенты с SMM со стандартной степенью риска не требуют лечения, но должны проходить регулярное наблюдение у гематолога-онколога. Пациенты с SMM с высокой степенью риска могут решить принять участие в клиническом исследовании.

Гиперкальциемия – уровень кальция в крови, превышающий нормальный. У пациентов с миеломой она обычно возникает в результате разрушения кости с высвобождением кальция из кости в кровоток. Это состояние может вызывать различные симптомы, включая потерю аппетита, тошноту, жажду, утомляемость, мышечную слабость, возбужденное состояние и спутанность сознания. См. «**Кальций**».

Злокачественный – раковый; способный вторгаться в соседние ткани и распространяться в другие части тела.

Иммунная система – сложная группа органов и клеток, вырабатывающая антитела, клеточные реакции для защиты организма от таких инородных существ, как бактерии, вирусы, токсины и раковые опухоли.

Иммуноглобулин (Ig) – белок, вырабатываемый клетками плазмы; важная часть иммунной системы организма. Иммуноглобулины прикрепляются к инородным веществам (антигенам) и помогают уничтожить их. Классы (также называемые изотопами) иммуноглобулинов – IgG, IgA, IgD, IgE и IgM. Немедицинский термин для иммуноглобулина – «антитело».

Индукционная терапия – первоначальное лечение, используемое с целью достижения ремиссии у пациента с впервые диагностированной миеломой. Иногда ее называют терапией первой линии.

Кальций – минерал, главным образом содержащийся в твердой части костного матрикса или гидроксиапатита. В случае чрезмерной выработки может попадать в кровоток. См. «**гиперкальциемия**».

Клиническое исследование – научное исследование нового способа лечения с участием пациентов. Целью каждого исследования является поиск новых способов предотвращения, выявления, диагностики или лечения рака и поиск ответов на научные вопросы.

- **Контрольная группа** – группа рандомизированного клинического исследования, получающая стандартное лечение или плацебо (без активного вещества).
- **Экспериментальная группа** – группа рандомизированного исследования, получающая новое лечение.
- **Рандомизированное клиническое исследование** – научное исследование, в котором субъекты случайным образом распределяются для получения или неполучения определенного лечения.
- **Группа** – одна из групп лечения в рандомизированном исследовании. Большинство рандомизированных исследований включают две группы, однако некоторые включают больше.
- **Конечная точка** – цель исследования; то, что пытаются измерить или выяснить в ходе клинического исследования. К обычным конечным точкам относятся измерения токсичности, частоты ответа и выживаемости.
- **Двойное слепое** – характер проведения рандомизированного исследования, при котором ни пациент, ни исследователь не знают, в какую группу исследования рандомизирован пациент. Используется для исключения необъективности при сообщении результатов.
- **Исследование фазы I** – исследование, разработанное для определения максимальной переносимой дозы (MTD) нового препарата или новой комбинации препаратов. Обычно является первым испытанием нового препарата на людях, хотя в случае исследований фазы I комбинированных терапий отдельные элементы уже могут быть в достаточной степени испытаны. В исследованиях фазы I обычно принимают участие пациенты с распространенным раком, невосприимчивым ко всем стандартным методам лечения.

В стандартном исследовании фазы I проводится лечение последовательных групп («когорт»), включающих от 3 до 6 пациентов. Все пациенты в когорте получают одну и ту же дозу. Первая когорта обычно получает очень низкую дозу, причем доза увеличивается для каждой последующей когорты, пока определенной число пациентов не испытает дозолимитирующий токсический эффект (DLT). Затем дозировка, использованная для предшествующей когорты, принимается за максимально переносимую дозу (MTD). Эта доза используется в исследовании фазы II.

- **Исследование фазы II** – исследование, разработанное для определения частоты ответа на новое лечение, уже протестированное в рамках исследований фазы I. Обычно лечение проходит от 14 до 50 пациентов с одним типом рака, что позволяет узнать, как часто у них возникнет ответ на лечение. Требования к пациентам обычно включают рак на поздней стадии, не поддающийся никакому стандартному лечению, кроме того, заболевание должно иметь измеримые показатели. Если результаты исследования фазы II достаточно многообещающие, этот метод лечения может быть протестирован в рамках исследования фазы III. Если результаты очевидно значительно лучше стандартного лечения, возможно, не будет необходимости в проведении исследования фазы III и это лечение станет стандартным на основе результатов исследования фазы II.
- **Исследование фазы III** – исследование, разработанное для сравнения двух или более методов лечения рака определенного типа и стадии. Конечная точка исследования фазы III обычно заключается в выживаемости или выживаемости без рецидивов. Исследования фазы III обычно рандомизируются, поэтому пациенты не выбирают, какое лечение получать. В типичном исследовании фазы III принимают участие от 50 до нескольких тысяч пациентов. В некоторых исследованиях фазы III сравнивается новое лечение, показавшее хорошие результаты в исследованиях фазы II, со старым известным стандартным лечением. В других исследованиях фазы III сравниваются уже широко используемые методы лечения. Некоторые методы лечения, проходящие исследования фазы III, могут быть доступны вне клинических исследований.

• **Исследование фазы IV** – даже после того, как препарат был одобрен Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) для использования при определенных показаниях, может возникнуть необходимость в дополнительных исследованиях. Проведения клинических исследований фазы IV могут потребовать регулирующие органы, их также может провести компания-спонсор по различным причинам. Например, наблюдение за параметрами безопасности разрабатывается таким образом, чтобы определить все редкие или долгосрочные побочные эффекты на более обширной популяции пациентов и на протяжении более длительного периода времени, чем было возможно во время клинических исследований фаз I–III.

Костный мозг – мягкая губчатая ткань в центре костей, вырабатывающая лейкоциты, эритроциты и тромбоциты. Внутри этой ткани накапливаются аномальные плазмочиты, что вызывает миелому.

Красные кровяные клетки (эритроциты) – клетки крови, которые содержат гемоглобин, доставляют кислород ко всем частям тела и уносят от них диоксид углерода. Выработка эритроцитов стимулируется гормоном (эритропоэтином), выделяемым почками. У пациентов с миеломой и повреждением почек не вырабатывается достаточно эритропоэтина, и у них может развиваться анемия. Кроме того, у пациентов с миеломой может развиваться анемия, поскольку миеломные клетки влияют на способность костного мозга вырабатывать новые эритроциты.

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – вырабатывающий энергию фермент, присутствующий практически во всех тканях организма. Уровень ЛДГ в кровотоке растет в ответ на повреждение клеток. ЛДГ можно использовать для мониторинга активности миеломы.

Легкая цепь – легкая цепь иммуноглобулина; меньшая из двух частей антитела (иммуноглобулина). Легкие цепи химически связываются с концами тяжелых цепей, но в организме вырабатываются избыточные легкие цепи, попадающие в кровоток. Их называют свободными легкими цепями. Существуют два типа легких цепей: каппа и ламбда.

Литический процесс (лизис) – разложение или разрушение клеток или тканей.

Литическое поражение – поврежденный участок кости, проявляющийся как темное пятно на рентгеновском снимке, когда как минимум 30 % здоровой кости на любом одном участке изъедено. Литическое поражение выглядит как отверстия в кости и свидетельствуют об ослаблении кости.

Макроглобулинемия Вальденстрема – редкий тип медленно растущей лимфомы, поражающей плазмочиты, при котором вырабатывается избыток белка IgM. Не является одним из типов миеломы.

Миелома Бенс-Джонса – миелома, которая характеризуется наличием белка Бенс-Джонса, аномального белка, содержащегося в моче и состоящего из свободных легких цепей каппа или ламбда.

Моноклональная гаммапатия неясного генеза (monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS) – категория нарушений плазмочитов, характеризующаяся сравнительно низким уровнем моноклонального белка в крови и/или моче. Уровень плазмочитов в костном мозге низкий (< 10 %). Связанные с миеломой симптомы (т. е. анемия, почечная недостаточность, гиперкальциемия и литические поражения) отсутствуют.

Моноклональный белок (М-белок) – аномальный белок, вырабатываемый клетками миеломы, накапливающийся в костях и костном мозге и разрушающий их. Высокий уровень М-белка свидетельствует о наличии клеток миеломы в большом количестве.

Моноклональный – клон или дубликат одной клетки. Миелома развивается из одного злокачественного плазмочита (моноклон). Вырабатываемый миеломный белок также относится к моноклональному типу; он имеет одну форму, а не множество (поликлональный). Важная практическая характеристика моноклонального белка – тот факт, что на электрофореze сыворотки он проявляется как острый зубец (М-зубец).

Несекретирующая миелома – примерно у 1 % пациентов с миеломой в крови (сыворотке) и моче отсутствует поддающийся обнаружению М-белок. За некоторыми из этих пациентов можно с успехом наблюдать с помощью анализа свободных легких цепей в сыворотке; наблюдение за другими можно осуществлять с помощью биопсии костного мозга и/или позитронно-эмиссионной или компьютерной томографии. Пациенты с несекретирующей миеломой получают такое же лечение, как и те, при заболевании которых секретируется М-белок.

Общая выживаемость (ОВ) – для группы людей, страдающих от рака, этот термин означает шанс на выживание. Это медианное число людей с раком, которые с большой вероятностью будут живы по истечении определенного времени. На базовом уровне ОВ представляет частоту выздоровления. ОВ часто используют как показатель эффективности лечения в клинических исследованиях.

Одиночная плазмацитома кости (solitary plasmacytoma of bone, SPB) – незначительная одиночная масса моноклональных плазмочитов в кости. Диагноз SPB требует наличия одиночного поражения кости, биопсии, показывающей инфильтрацию плазмочитами; отрицательные результаты томографии в отношении других поражений кости; отсутствие клональных плазмочитов в случайном образце костного мозга; и отсутствие признаков анемии, гиперкальциемии или вовлечения почек, предполагающих системную миелому.

Определяющие миелому явления (MDE) – биологические маркеры, указывающие на прогрессирование миеломы до проявления симптомов в период от 18 месяцев до 2 лет.

Опухоль – аномальная масса ткани, вызывающая излишнее деление клеток.

Остеобласт – клетка кости, связанная с выработкой костной ткани. Остеобласты вырабатывают остеонидную ткань, которая минерализуется кальцием и образует новые твердые кости.

Остеокласт – клетка, присутствующая в костях и костном мозге в точке соединения костного мозга и кости. Она отвечает за разрушение или перестройку старой костной ткани. При миеломе происходит излишняя стимуляция остеокластов, а активность остеобластов блокируется. Сочетание ускоренной костной резорбции и блокировки образования новых костей приводит к появлению литических поражений.

Периферическая невропатия – онемение, покалывание и/или боль в кистях, стопах, ногах и/или руках.

Плазмоцитома – см. «**Экстрamedулярная плазмоцитома**» и «**Одиночная плазмоцитома кости (SPB)**».

Плазмочиты – особые белые кровяные клетки, вырабатывающие антитела (иммуноглобулины). Миелома – это рак плазмочитов. Злокачественные плазмочиты называются миеломными клетками. При миеломе злокачественные плазмочиты вырабатывают значительное количество аномальных антител, у которых

отсутствует способность бороться с инфекцией. Эти аномальные антитела представляют собой моноклональный белок, или М-белок, выступающий маркером опухоли для миеломы. Плазмочиты также вырабатывают другие химические вещества, которые могут привести к повреждению органов и тканей (например, анемии, повреждению почек и нервов).

Поражение – участок аномальной ткани.

Узел или абсцесс, который может быть вызван травмой или заболеванием, например, раком. В случае миеломы «поражением» могут называть плазмочитому или отверстие в кости.

Прогрессирующее заболевание – миелома, которая усугубляется или рецидивирует согласно анализам. Определяется как увеличение уровня миеломного белка на $\geq 25\%$ по сравнению с самым низким подтвержденным значением и/или новые свидетельства наличия заболевания.

С-реактивный белок (СРБ) – белок, вырабатываемый в печени, уровень которого повышается в случае возникновения воспаления в организме.

Свободная легкая цепь – часть моноклонального белка, имеющая низкий молекулярный вес. Она может быть сцеплена с тяжелой цепью или не сцеплена, то есть свободна. Свободные легкие цепи можно измерить с помощью чувствительного анализа под названием Freelite®.

Трансплантат (трансплантация) – существует несколько различных типов трансплантации.

- **Трансплантация стволовых клеток периферической крови (PBSC)** – врачи берут здоровые стволовые клетки из системы кровообращения пациента (не из костного мозга) и сохраняют их, прежде чем пациент получит высокую дозу химиотерапии для разрушения раковых клеток. Затем стволовые клетки возвращают в организм пациента, где они могут вырабатывать новые кровяные клетки взамен уничтоженных лечением. Использование PBSC для аутотрансплантации позволяет проще и безопаснее осуществлять забор стволовых клеток и обеспечивает более быстрое восстановление после трансплантации, чем при трансплантации костного мозга.
- **Аутотрансплантация** – процедура, при которой стволовые клетки удаляются из крови пациента и возвращаются в его организм после интенсивного лечения.
- **Трансплантация костного мозга** – этот термин означает процесс забора стволовых клеток костного мозга и инфузии их

пациенту. Этот термин в настоящее время реже используется при миеломе, поскольку сейчас стволовые клетки забираются из периферической или циркулирующей крови.

- **Аллогенная (аллогraft) трансплантация** – инфузия костного мозга или стволовых клеток от одного человека (донора) другому (реципиент). Пациент получает костный мозг или стволовые клетки от совместимого, хотя и генетически неидентичного донора. Выполняется анализ крови на человеческий лейкоцитарный антиген для определения того, если ли потенциальный подходящий донор для пациента. Донор может быть членом семьи, его также могут найти через реестр доноров, например, по программе National Marrow Donor Program (NMDP). Изредка донорские клетки можно получить из банка пуповинной крови.
- **Алотрансплантация с кондиционированием сниженной интенсивности (RIC)** – более новая и, в случае миеломы, более безопасная техника по сравнению с аллогенной трансплантацией. RIC – немиелоаблативная «мини-алло»-трансплантация сниженной интенсивности, выполняемая в течение 180 дней после стандартной аутооттрансплантации.
- **Двойная трансплантация** – термин, используемый для обозначения двух трансплантаций. Это могут быть две аутооттрансплантации или аутооттрансплантация, за которой следует аллогенная (донорская) трансплантация. Двойные трансплантации обычно планируют с перерывом в 3–6 месяцев между процедурами. В эру эффективного современного лечения двойная трансплантация стала менее распространенной.
- **Трансплантация от совместимого неродственного донора (MUD)** – означает процедуру трансплантации стволовых клеток, при которой пациент и стволовые клетки генетически совместимы, но не принадлежат членам семьи. Эту процедуру не рекомендуют пациентам с миеломой, поскольку она отличается неприемлемо высоким уровнем смертности.
- **Изогенная трансплантация** – инфузия костного мозга или стволовых клеток от одного идентичного близнеца второму.
- **Трансплантация пуповинной крови** – стволовые клетки, полученные из пуповинной крови новорожденных. Они замораживаются и хранятся в банках пуповинной крови.

Тромбоциты – один из трех основных элементов крови, помимо эритроцитов и лейкоцитов. Тромбоциты закрывают разрывы в стенках кровяных сосудов и выделяют вещества, стимулирующие образование тромбов крови. Тромбоциты – основная защита от кровотечения. Их также называют кровяными пластинками.

Флуоресцентная гибридизация in situ (fluorescence in situ hybridization, FISH) – процедура, позволяющая исследователям выявить позицию специфических последовательностей ДНК в хромосомах.

Цитокины – белки, выделяемые клетками, которые могут стимулировать или замедлять рост/активность других клеток. Цитокины вырабатываются локально (например, в костном мозге) и циркулируют в кровотоке. Они обычно выделяются в ответ на инфекцию.

Экстрamedулярная плазмоцитома – опухоль, состоящая из моноклональных клеток плазмы, в мягких тканях за пределами костного мозга и отдельно от кости.

Электрофорез с иммунофиксацией (immunofixation electrophoresis, IFE) – иммунологический анализ сыворотки или мочи, используемый для идентификации белков. В случае пациентов с миеломой он позволяет врачу определить тип М-белка (IgG, IgA, каппа или лямбда). Это наиболее чувствительная рутинная техника иммуноокрашивания, позволяющая определить точный тип тяжелой и легкой цепи М-белка.

IgD, IgE – два типа миеломы, возникающих относительно нечасто. См. «**IgG, IgA**».

IgG, IgA – два наиболее распространенных типа миеломы. Буквы G и A означают тип белка, вырабатываемого клетками миеломы. Миеломный белок, то есть иммуноглобулин, состоит из двух тяжелых цепей (например, типа G), соединенных с двумя легкими цепями, относящимися к типу каппа или лямбда. Поэтому два наиболее распространенных подтипа миеломы имеют идентичные тяжелые цепи (например, IgG каппа и IgG лямбда). Термины «тяжелый» и «легкий» относятся к размеру или молекулярному весу белка, причем тяжелые цепи больше легких.

IgM – обычно связан с макроглобулинемией Вальденстрема. В редких случаях IgM может быть типом миеломы.

10 STEPS TO BETTER CARE®

УНИКАЛЬНЫЙ ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ИНФОРМАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

Один из самых страшных моментов при постановке диагноза множественной миеломы – это узнать о том, что у Вас незнакомое и достаточно сложное заболевание, в котором Вам предстоит разобраться. Начиная с постановки диагноза и до долгосрочной выживаемости программа 10 Steps to Better Care® (10 шагов к лучшему лечению) проведет Вас по пути жизни с миеломой:

1. Знайте, с чем Вы имеете дело. Получите правильный диагноз.
2. Анализы, которые Вам действительно необходимы.
3. Варианты первоначального лечения.
4. Поддерживающая терапия и как ее получить.
5. Трансплантация: нужна ли она Вам?
6. Оценка ответа: работает ли лечение?
7. Объединение усилий и/или поддержка.
8. Наблюдение за миеломой: мониторинг без секретов.
9. Рецидив: нужно ли Вам менять лечение?
10. Новые исследования: как их найти.

Посетите сайт **10steps.myeloma.org**, чтобы лучше понимать свое заболевание и диагноз, и пройдите через все шаги, чтобы узнать о лучших анализах, методах лечения, поддерживающей терапии и клинических исследованиях, доступных в настоящий момент.

Как всегда, International Myeloma Foundation (IMF) рекомендует Вам подробно обсудить все медицинские вопросы со своим врачом. IMF поможет Вам и предоставит инструменты, благодаря которым Вы сможете лучше понимать свою миелому и бороться с ней. Посетите сайт IMF по адресу myeloma.org или позвоните на информационную линию IMF по номеру +1 818-487-7455, чтобы поговорить с нашими обученными специалистами о ваших вопросах или опасениях. Фонд IMF создан для оказания помощи.



12650 Riverside Drive, Suite 206
North Hollywood, CA 91607 USA

Телефон:

+1 800-452-2873

(США и Канада)

+1 818-487-7455

(все страны)

Факс: +1 818-487-7454

TheIMF@myeloma.org

myeloma.org