

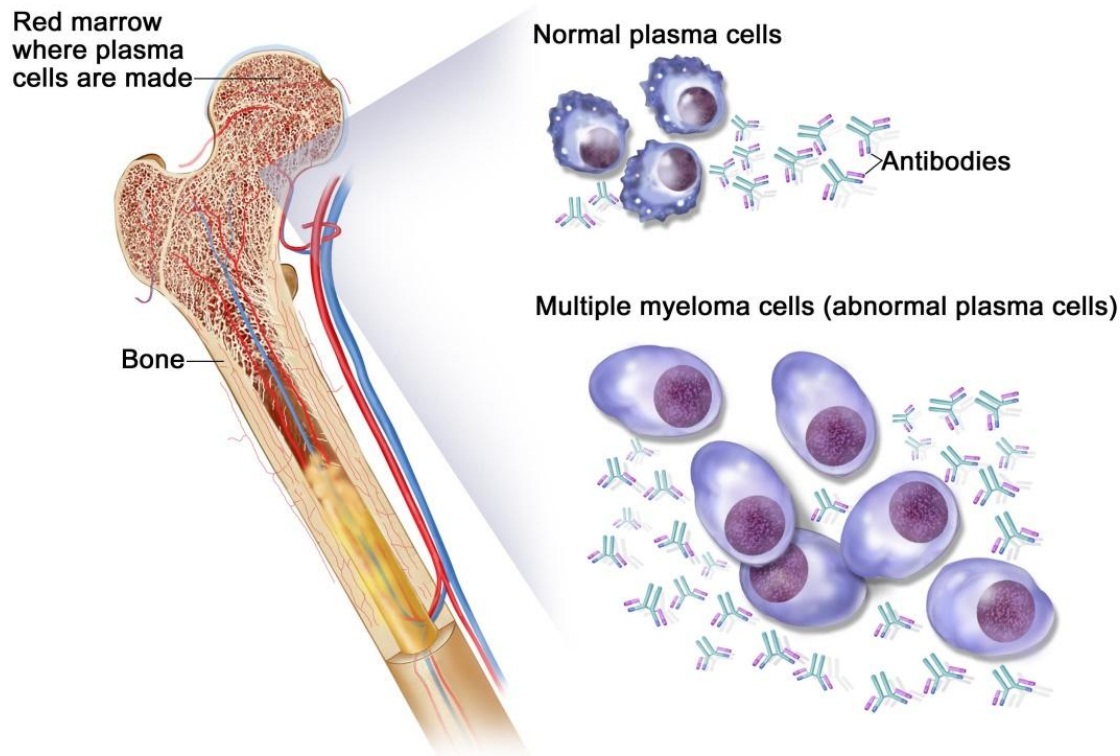


Множественная миелома: от диагностики к преодолению резистентности.

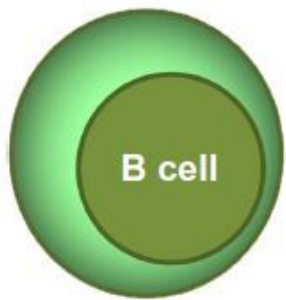
Множественная миелома –

лимфопролиферативное заболевание, которое характеризуется распространением клональных плазматических клеток в костном мозге и как правило, сопровождается секрецией моноклональных иммуноглобулинов, которые обнаруживаются в сыворотке крови и/или моч

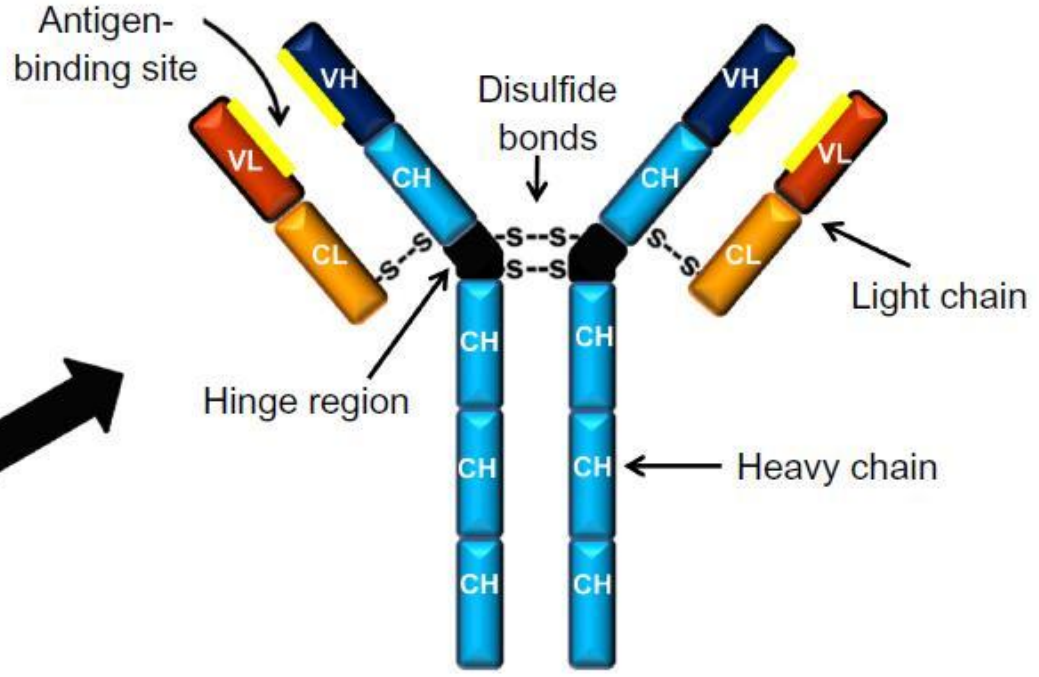
Multiple Myeloma



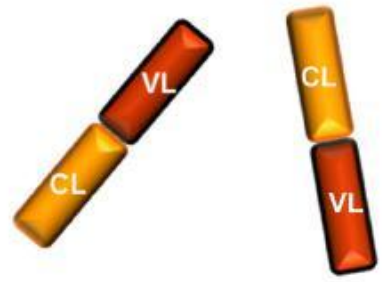
© 2014 Terese Winslow LLC
U.S. Govt. has certain rights



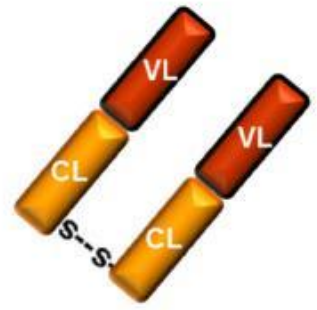
Immunoglobulin molecule



κ FLC monomers



λ FLC dimer



Плазмоклеточные дискразии

(моноклональные гаммапатии, парапротеинемии)

Table 21.2 Plasma cell neoplasms (WHO, 2008).

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)

Plasma cell myeloma

Variants:

Asymptomatic (smouldering) myeloma

Non-secretory myeloma

Plasma cell leukaemia

Plasmacytoma

Solitary plasmacytoma of bone

Extraosseous (extramedullary) plasmacytoma

Immunoglobulin deposition diseases

Primary amyloidosis

Systemic light and heavy chain deposition diseases

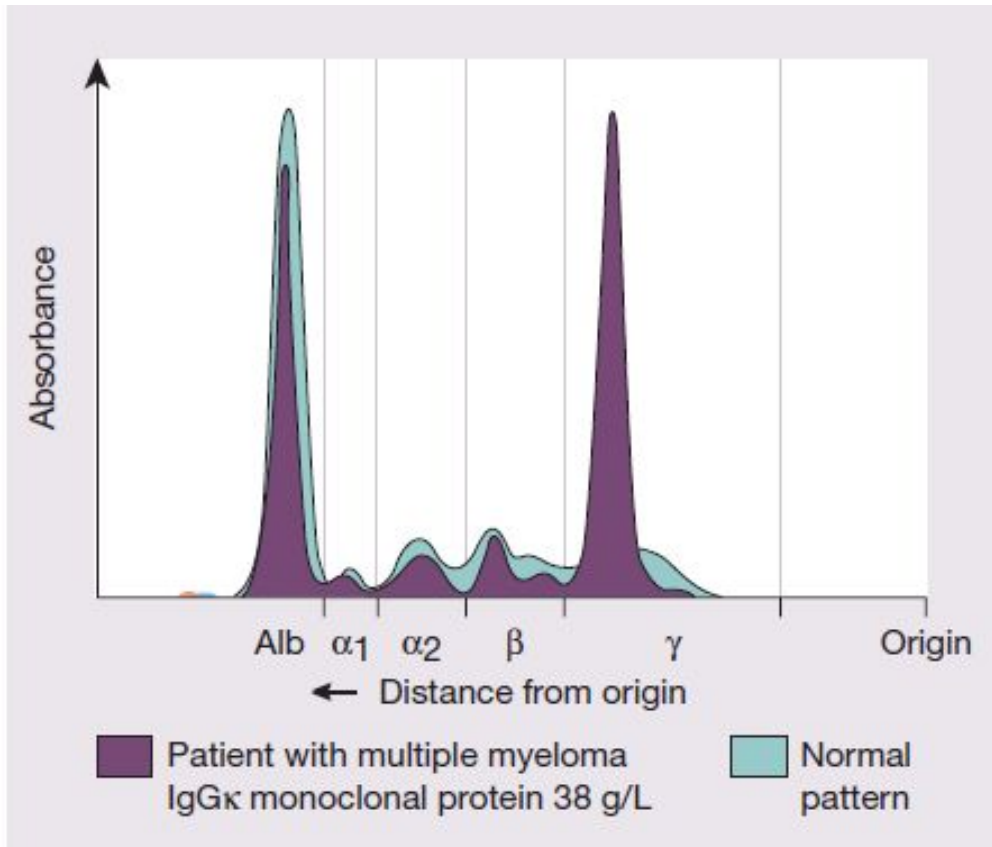
Osteosclerotic myeloma (POEMS syndrome)

Плазмоклеточные дискразии

(моноклональные гаммапатии, парапротеинемии)

- ❖ Имеют общего предшественника – В – лимфоцит
- ❖ Неконтролируемая пролиферация и нарушение функции одного клона клеток
- ❖ Продукция аномальных по количеству моноклональных белков : Ig, СЛЦ, ТЦ или их фрагментов (продукция парапротеина – выявляется в сыворотке как **М – градиент**)

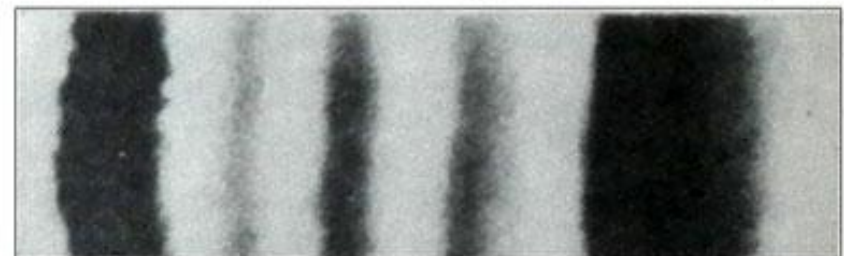
М – градиент(М-пик, М – компонент)



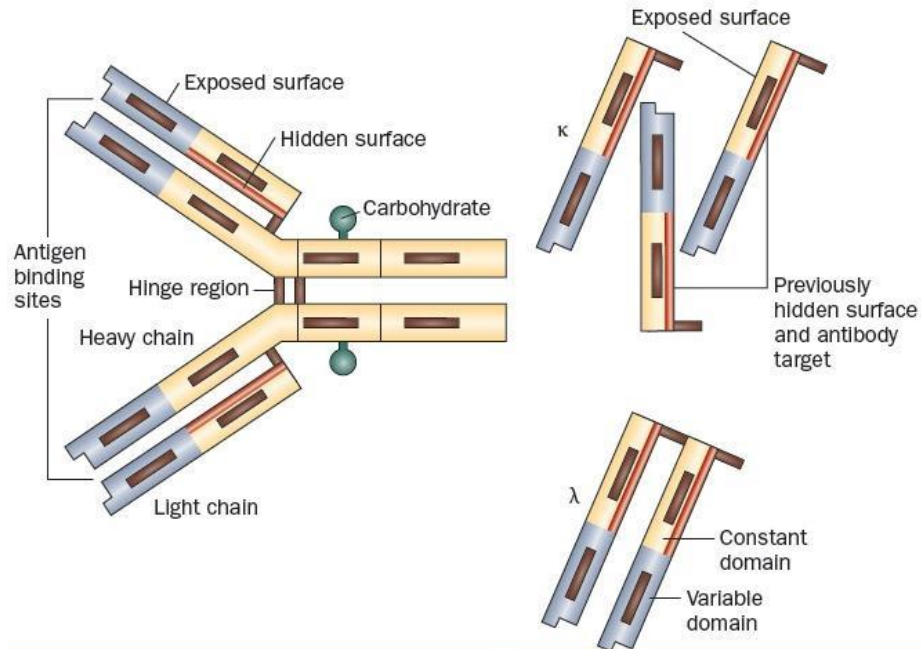
Выявляется в результате электрофореза белков сыворотки

М-градиент на сывороточной электрофореграмме при миеломной болезни
А - альбумины; α_1 , α_2 , β , М, γ - глобулины

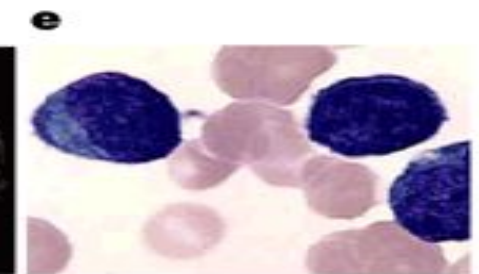
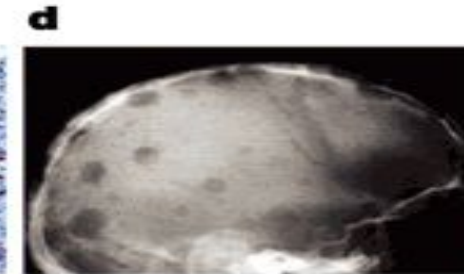
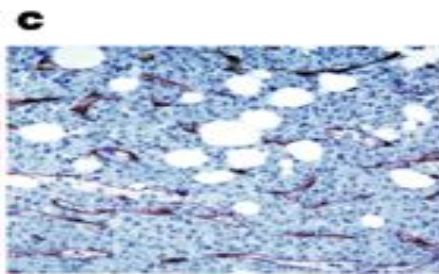
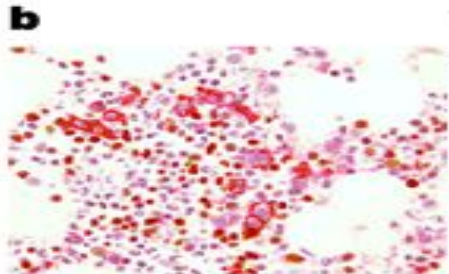
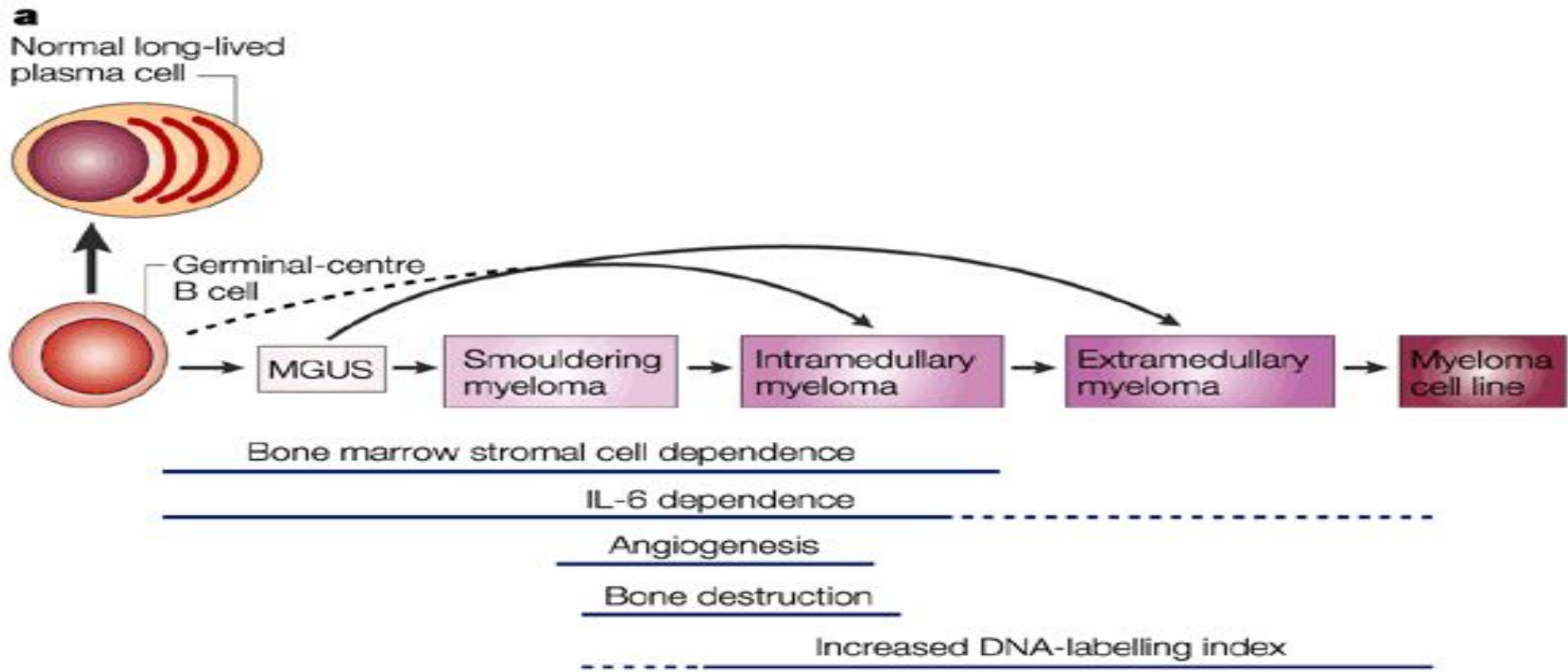
A α_1 α_2 β М γ

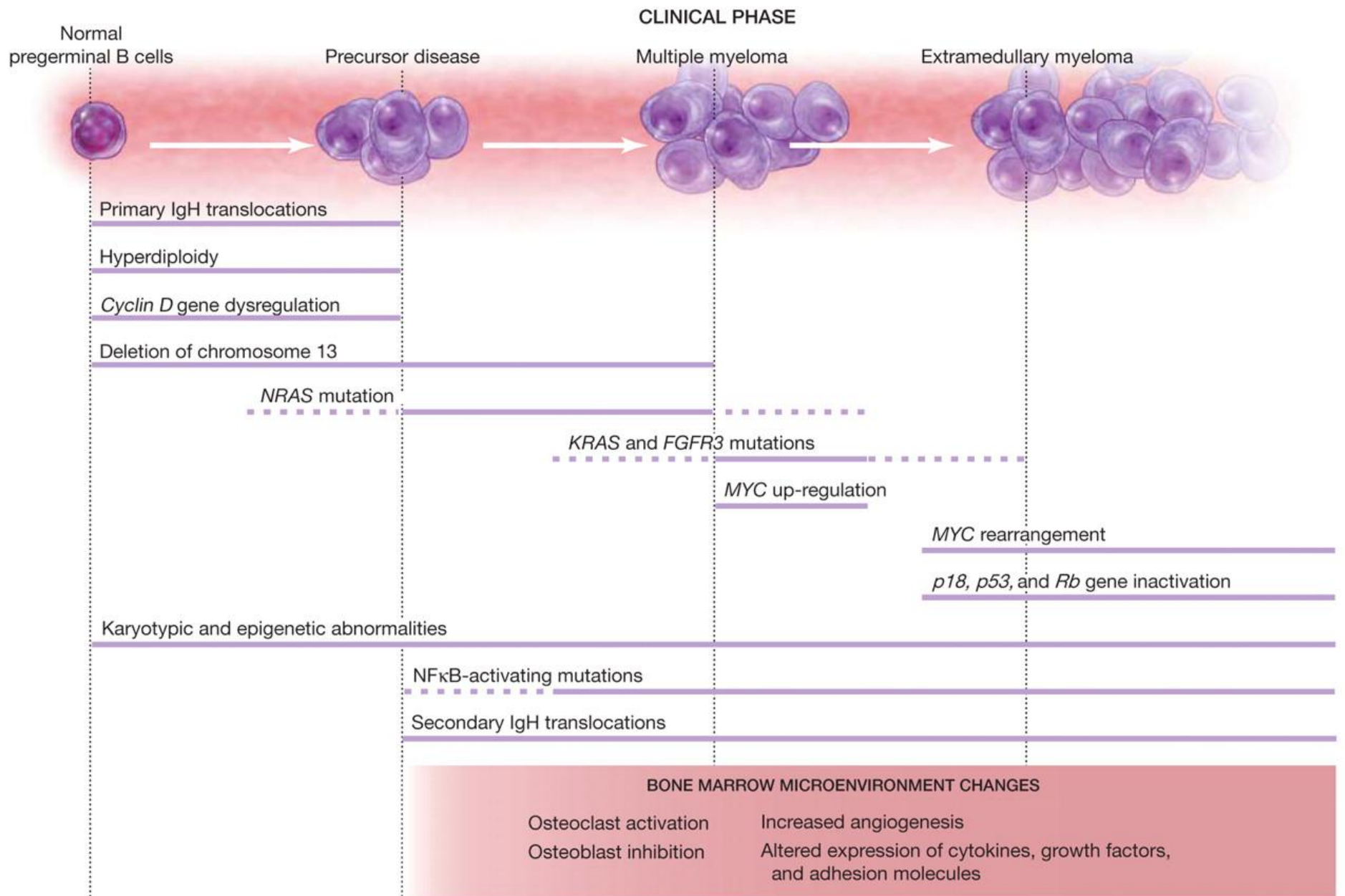


Белок Бенс - Джонса



Течение



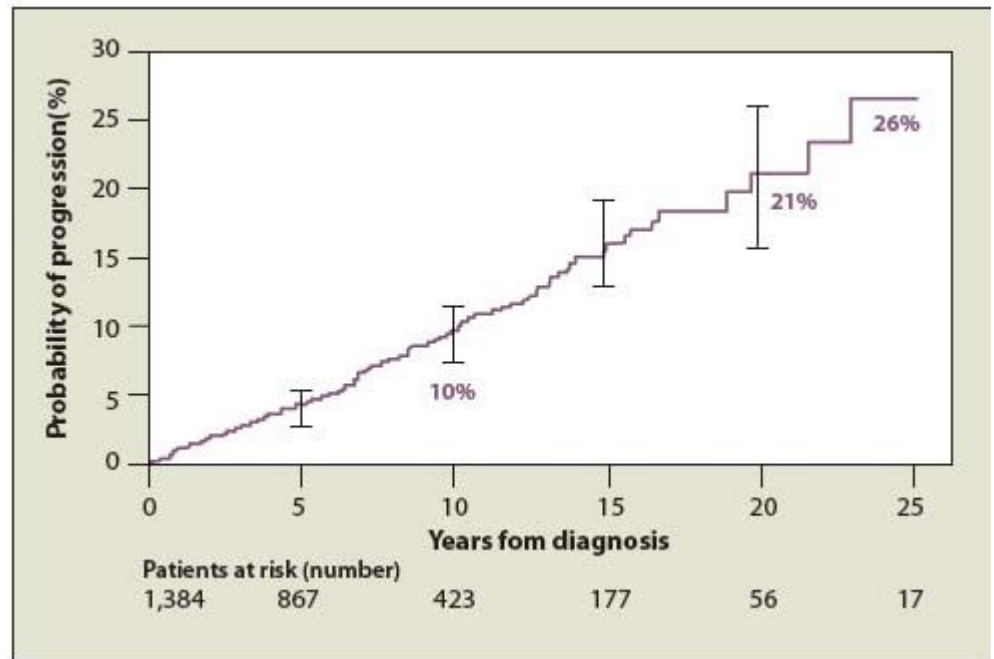


Neha Korde, Sigurdur Y. Kristinsson and Ola Landgren
 Blood 2011 117:5573-5581

MGUS

(Моноклональная гаммапатия неясного генеза)

- Присутствует у 3-4% лиц старше 50 лет
- Критерии:
 - М – градиент < 30 г/л (сыворотка)
 - % плазматических клеток в КМ < 10
 - Отсутствие CRAB - синдрома
- Выделяют группы низкого (риск прогрессии 5% в течении 20 лет) и высокого(риск прогрессии 58% в течение 20 лет) риска трансформации в множественную миелому (величина М – градиента, соотношение СЛЦ, тип парапротеина)



Риск прогрессии MGUS в ММ , плазмоцитому, AL – амилоидоз, болезнь Вальденстрема составляет 1% в год

Тлеющая миелома

Критерии:

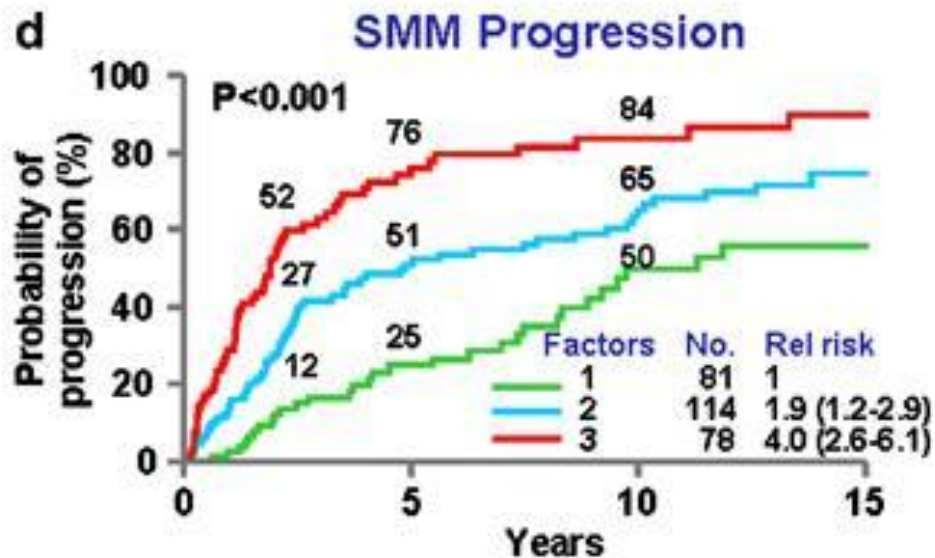
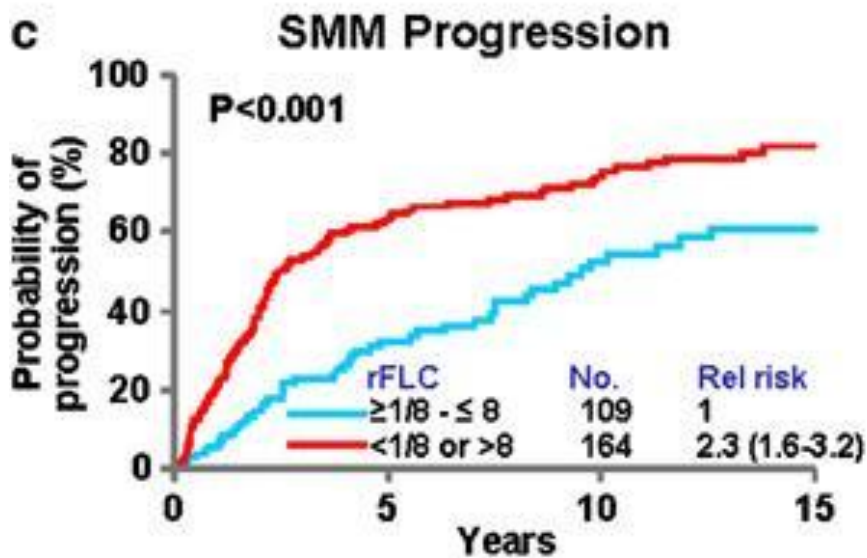
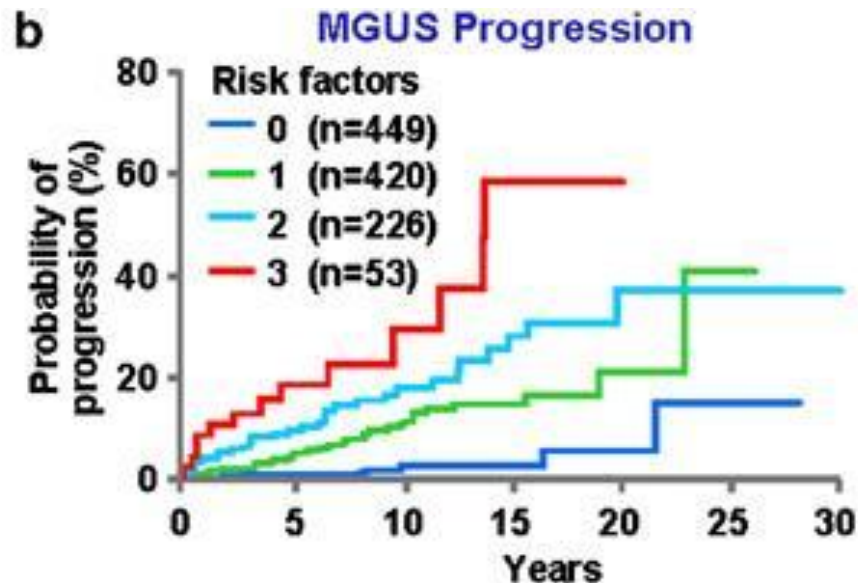
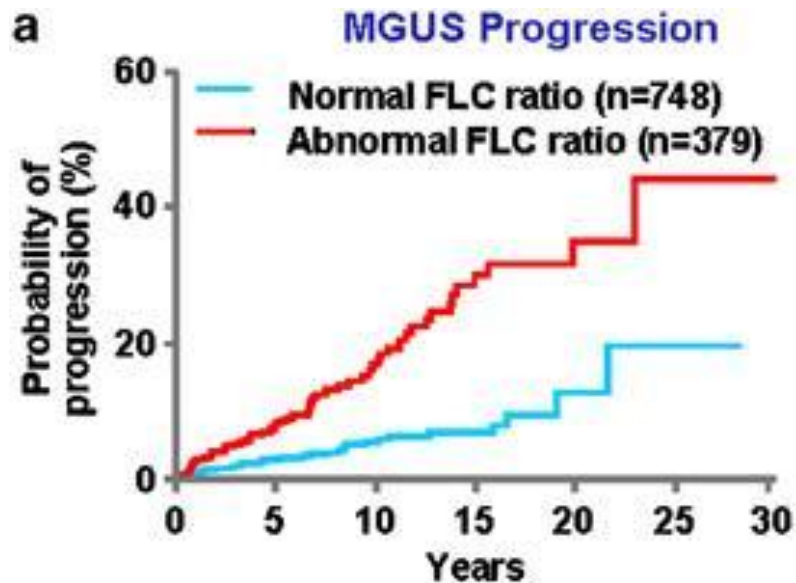
- ✓ М-градиент >30 г/л
- ✓ и/или >10% плазматических клеток
- ✓ Нет признаков органных и тканевых поражений и симптомов (отсутствие CRAB - синдрома)

Группа ультравысокого риска

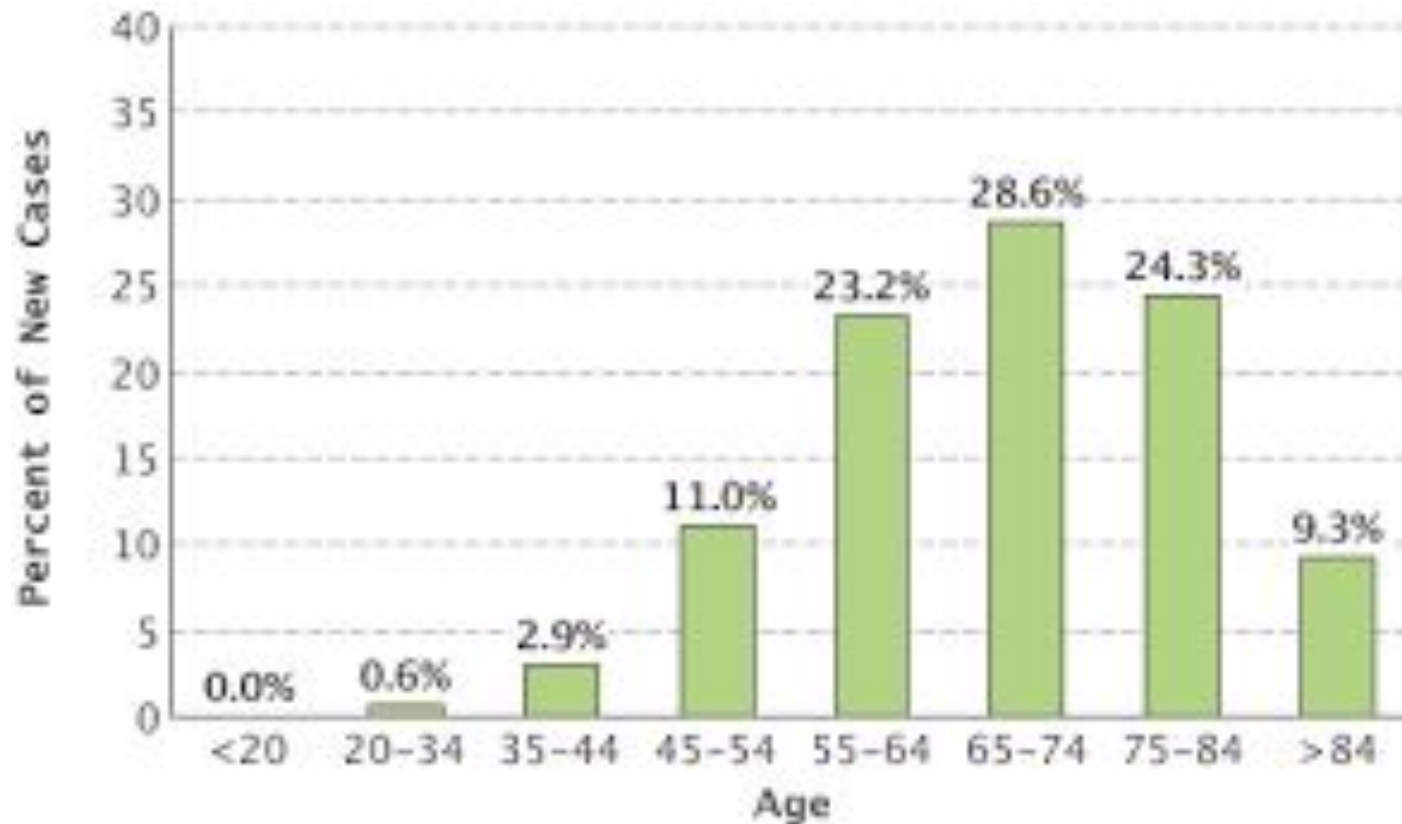
- >60 % плазматических клеток в КМ
- Соотношение вовлеченных/невовлеченных СЛЦ сыворотки >100
- >1 очага остеодеструкции >5 мм в диаметре по результатам МРТ



Риск прогрессии в симптоматическую ММ в течение 2 лет достигает 70-80%



Эпидемиология ММ



- 1% от всех злокачественных опухолей
- 10% всех гемобластозов
- Медиана возраста – 69 лет

- **Заболеваемость в Европе:**
6:100000
20:100000 группа 70-79 лет
>40:100000 группа старше 80 лет
- **Заболеваемость в РФ**
2:100000

Цитогенетическая классификация

TABLE II. Primary Molecular Cytogenetic Classification of Multiple Myeloma

| Subtype | Gene(s)/chromosomes affected ^a | Percentage of myeloma patients |
|---|--|--------------------------------|
| Trisomic MM | Recurrent trisomies involving odd-numbered chromosomes with the exception of chromosomes 1, 13, and 21 | 42 |
| IgH translocated MM | | 30 |
| t(11;14) (q13;q32) | <i>CCND1</i> (cyclin D1) | 15 |
| t(4;14) (p16;q32) | <i>FGFR-3</i> and <i>MMSET</i> | 6 |
| t(14;16) (q32;q23) | <i>C-MAF</i> | 4 |
| t(14;20) (q32;q11) | <i>MAFB</i> | <1 |
| Other IgH translocations ^a | <i>CCND3</i> (cyclin D3) in t(6;14) MM | 5 |
| Combined IgH translocated/trisomic MM | Presence of trisomies and any one of the recurrent IgH translocations in the same patient | 15 |
| Isolated Monosomy 14 | Few cases may represent 14q32 translocations involving unknown partner chromosomes | 4.5 |
| Other cytogenetic abnormalities in absence of IgH translocations or trisomy or monosomy 14 | | 5.5 |
| Normal | | 3 |

Modified from Kumar S et al. Trisomies in multiple myeloma: impact on survival in patients with high-risk cytogenetics. *Blood* 2012; 119:2100. © American Society of Hematology.

mSMART 2.0: Classification of Active MM

High-Risk 20%

- FISH
 - Del 17p
 - t(14;16)
 - t(14;20)
- GEP
 - High risk signature

3 years

Intermediate-Risk 20%

- FISH
 - t(4;14)*
- Cytogenetic Deletion 13 or hypodiploidy
- PCLI $\geq 3\%$

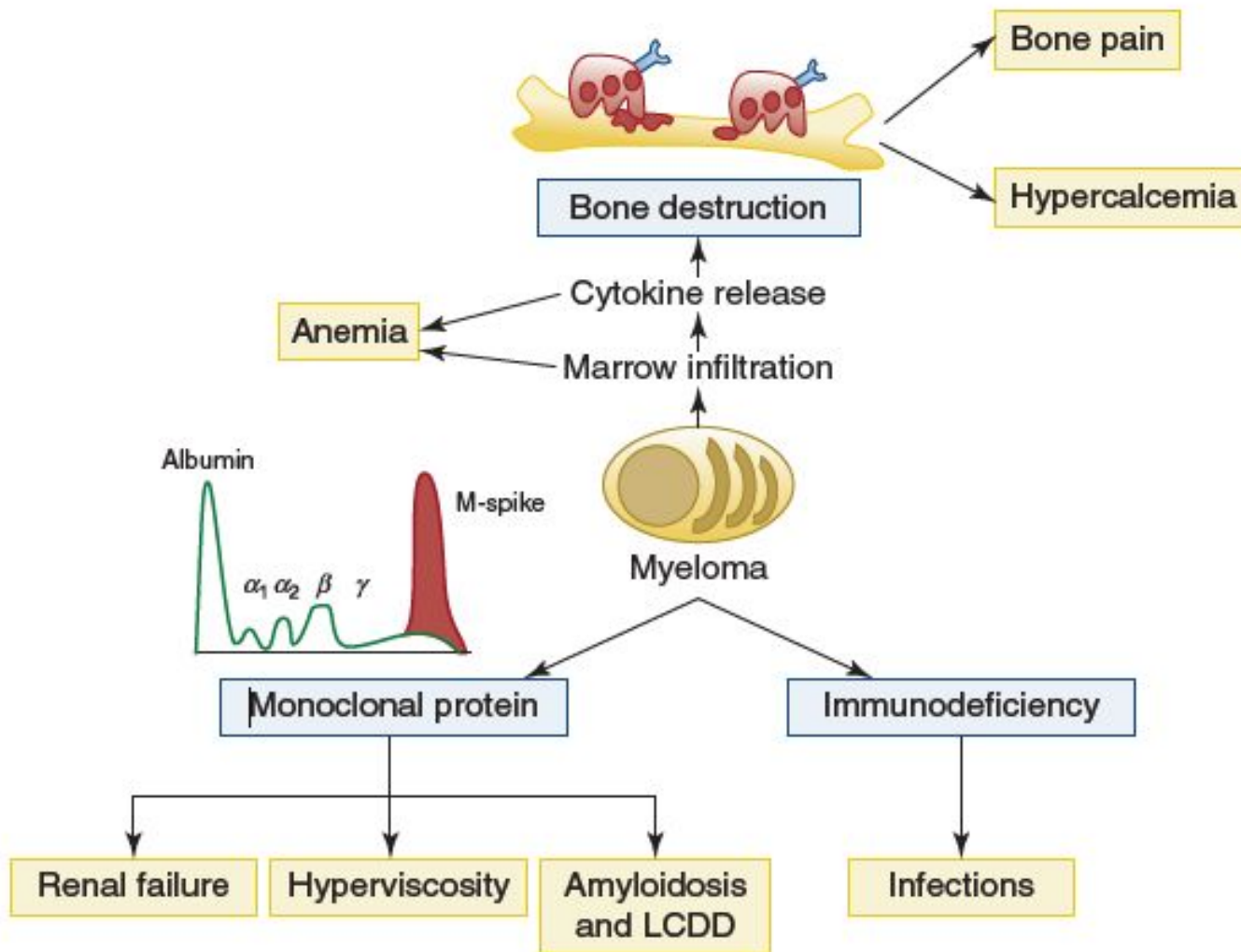
4-5 years

Standard-Risk 60%

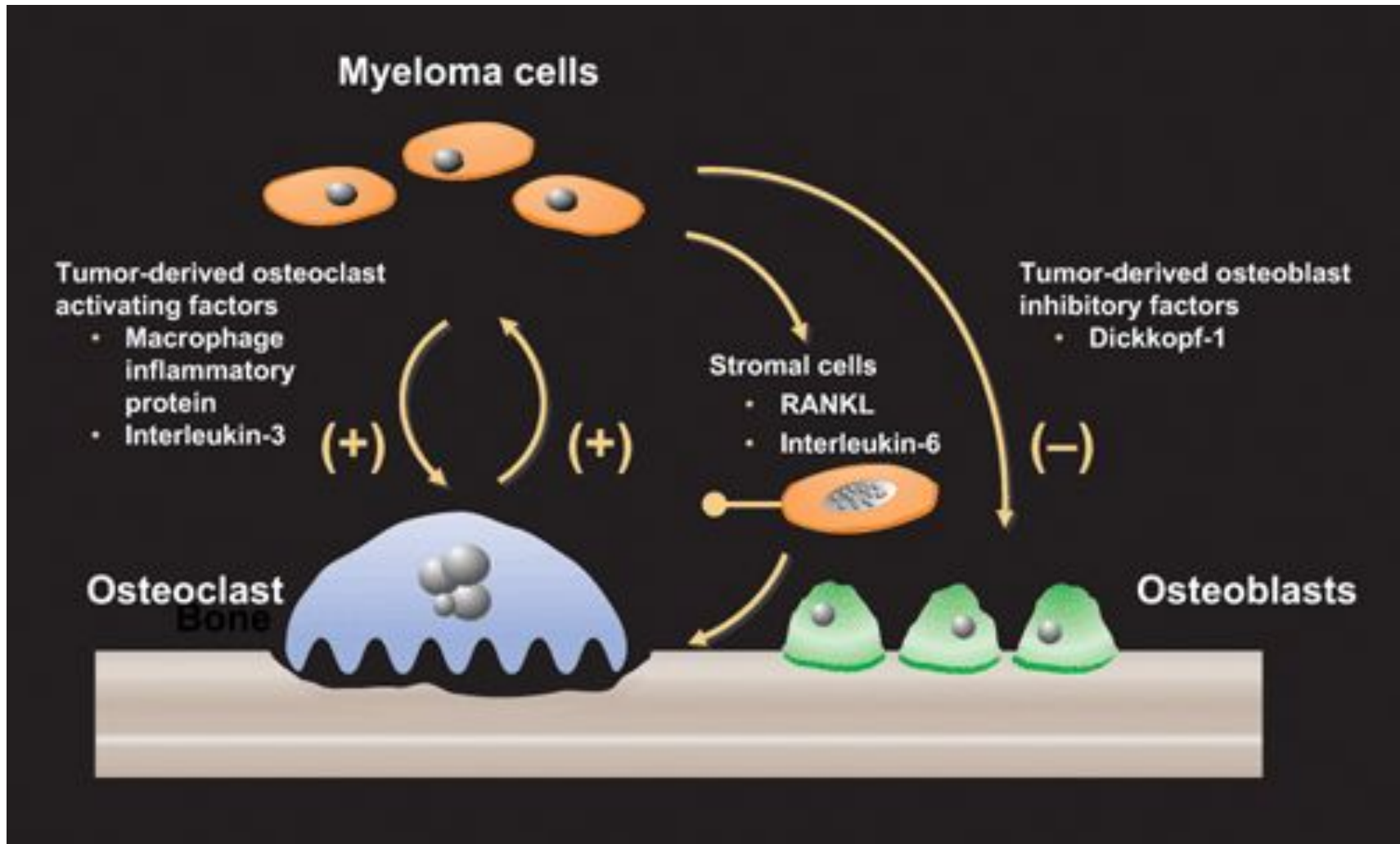
- All others including:
- Hyperdiploid
 - t(11;14)
 - t(6;14)

8-10 years

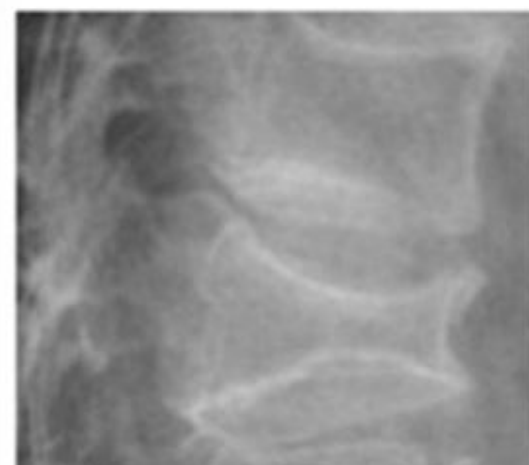
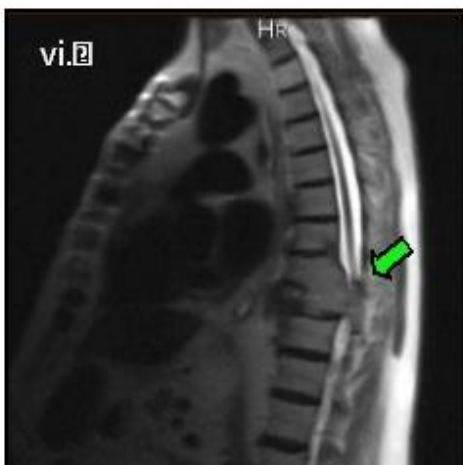
Патогенез клинических проявлений



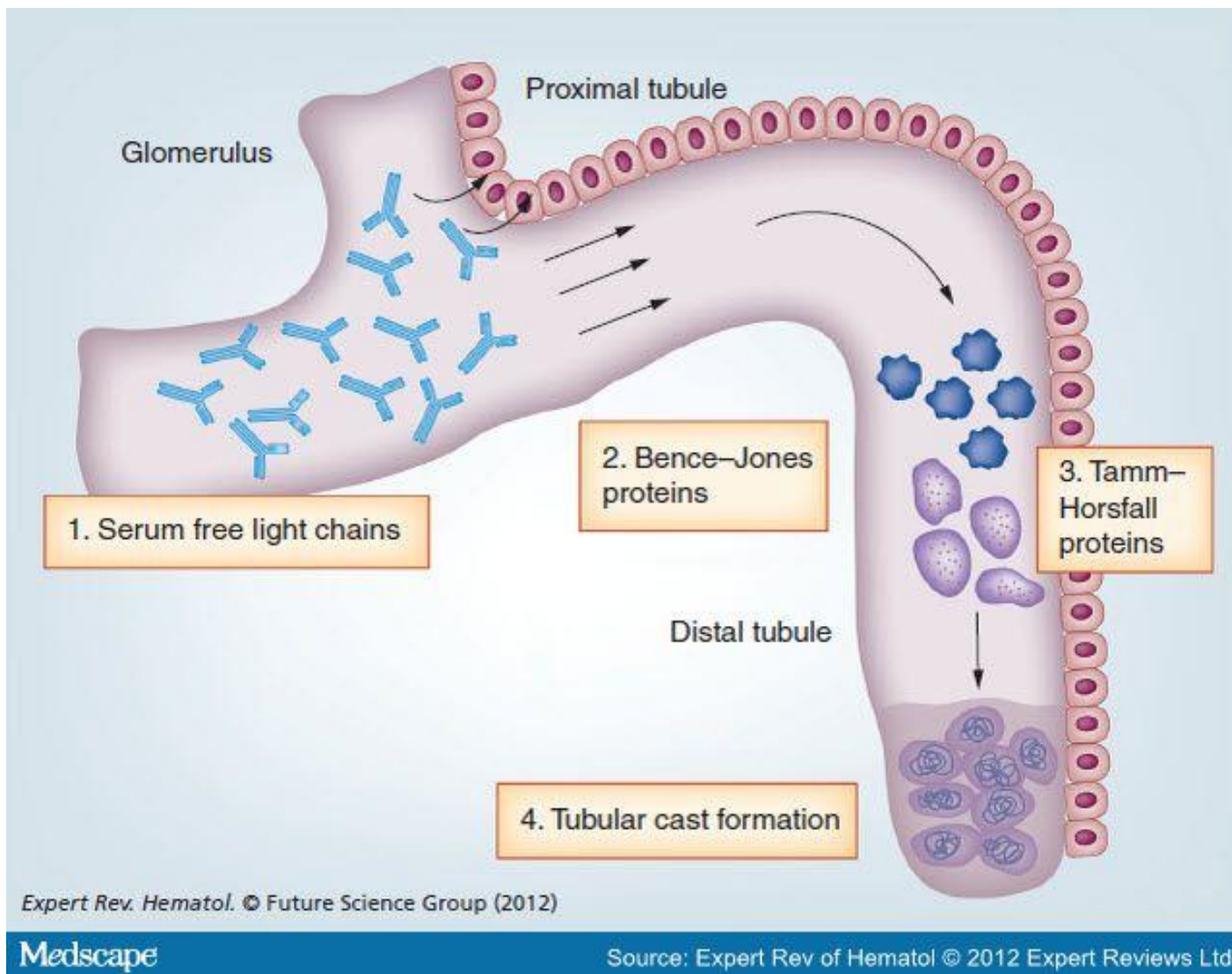
Остеодеструкция



Остеодеструкция

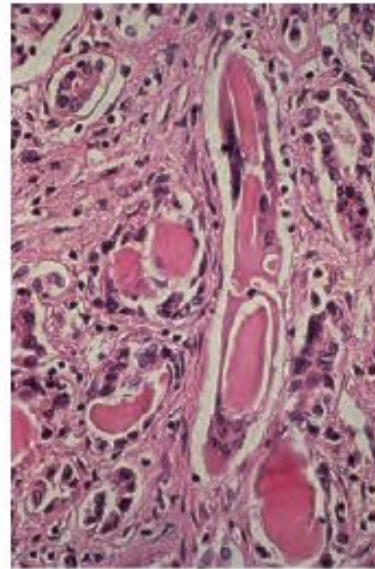


Нефропатия

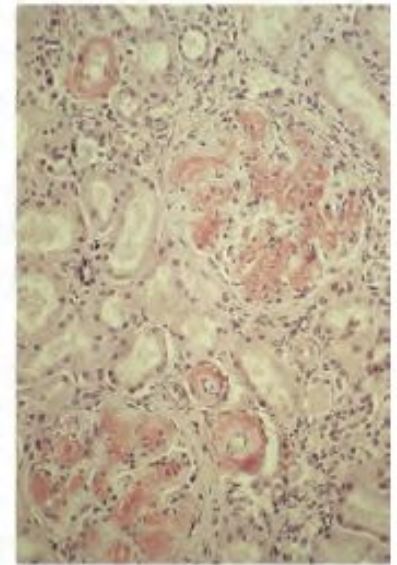


Поражение почек

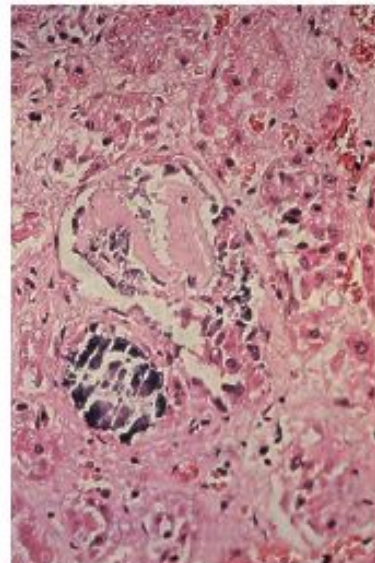
- Миеломная нефропатия (cast – нефропатия) 60-80%
- Болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов 5-10%
- AL- амилоидоз 10-20%
- Синдром Фанкони
- Инфильтрация паренхимы почек плазматическими клетками
- Хронический тубулоинтерстициальный нефрит
- Протеин – ассоциированный гломерулонефрит



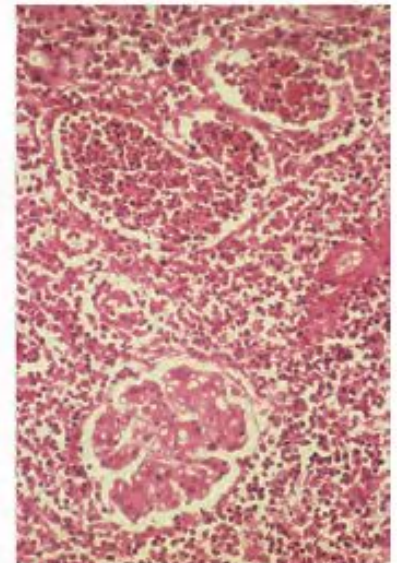
(a)



(b)

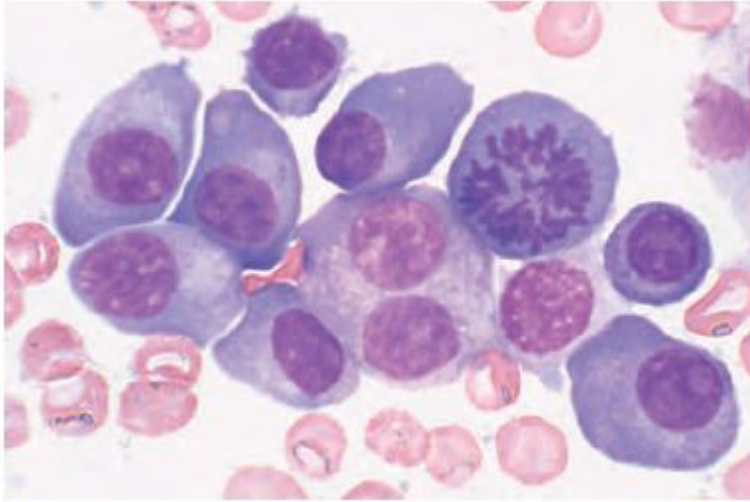


(c)

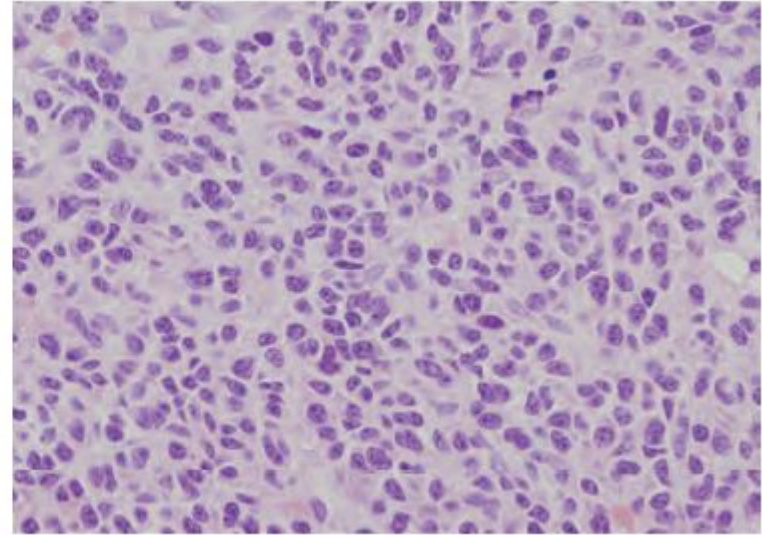


(d)

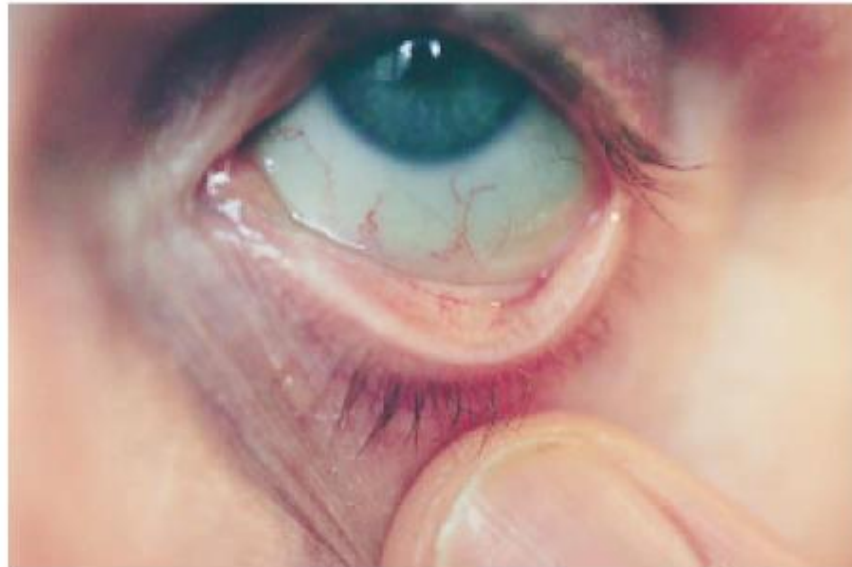
Анемия



(a)



(b)



CRAB - синдром



- **C** – hyper**C**alcemia – гиперкальцемия
(Ca сыворотки >2,75 ммоль/л)
- **R** – **R**enal failure – почечная недостаточность
(Клиренс креатинина < 40 мл/мин по Кокрофт – Голт или Cr сыворотки > 177 мкмоль/л)
- **A** – **A**nemia – анемия (Hb < 100 г/л)
- **B** – **B**one disease – остеодеструкция
(≥1) выявленные при Rg , СТ, PET - СТ

Синдром гипервязкости



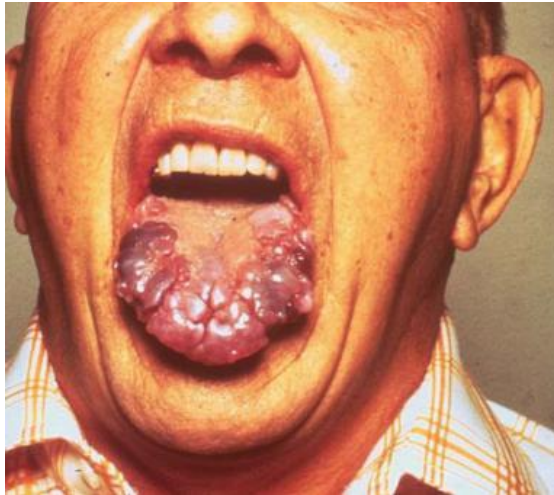
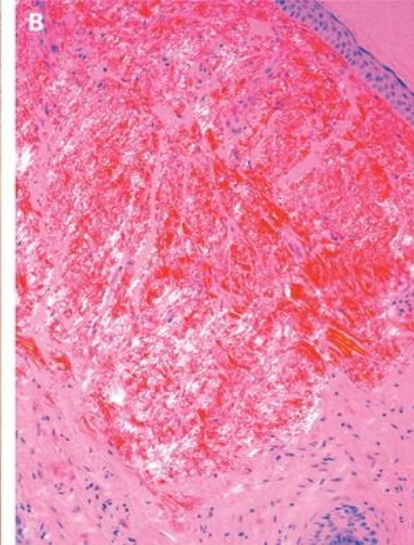
(a)



(b)

- Кровоточивость
- Нарушения зрения
- Неврологические симптомы

АМИЛОИДОЗ



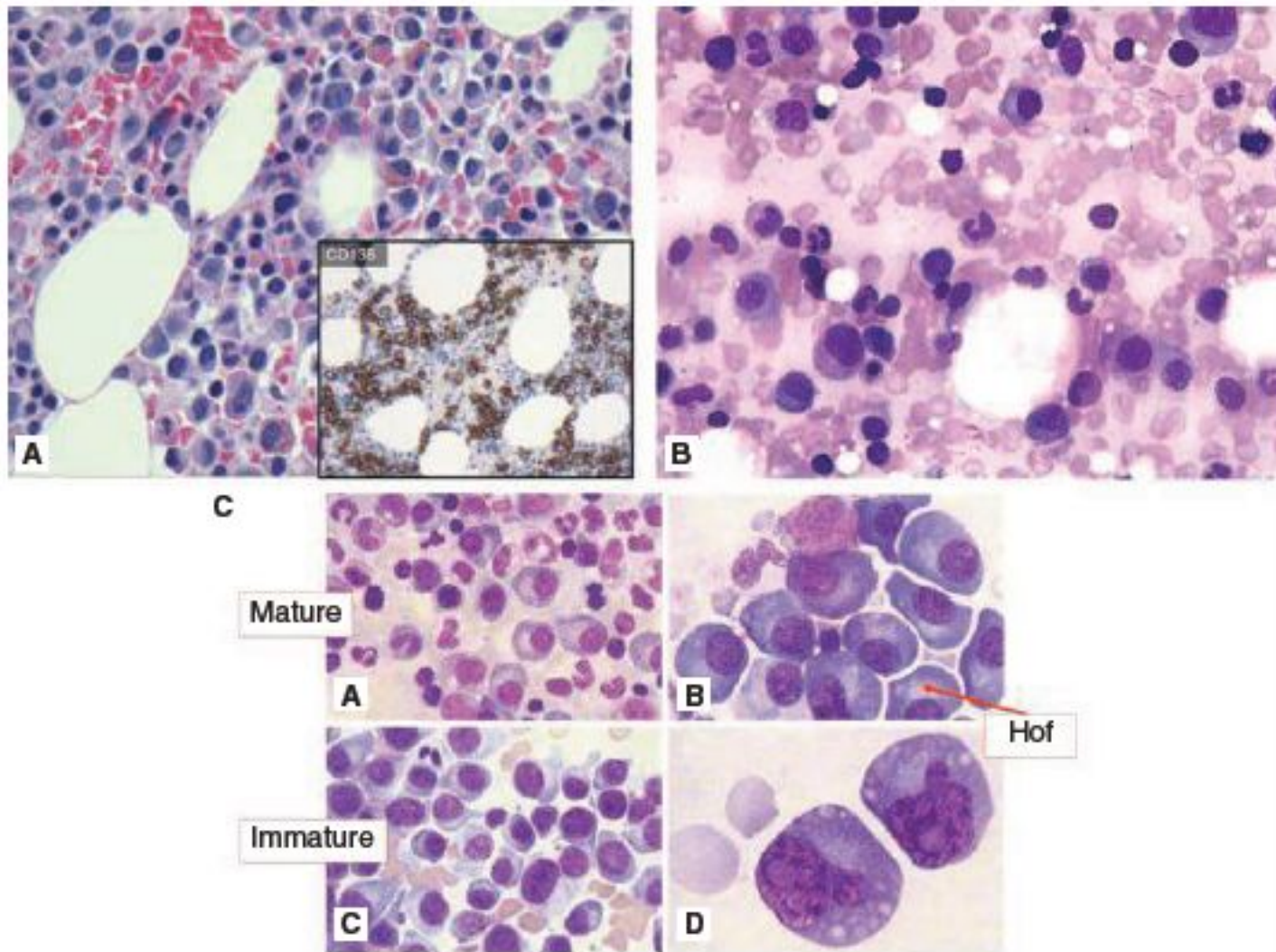
Другие проявления

- Иммуносупрессия
- Полинейропатия
- Общие симптомы опухолевой интоксикации

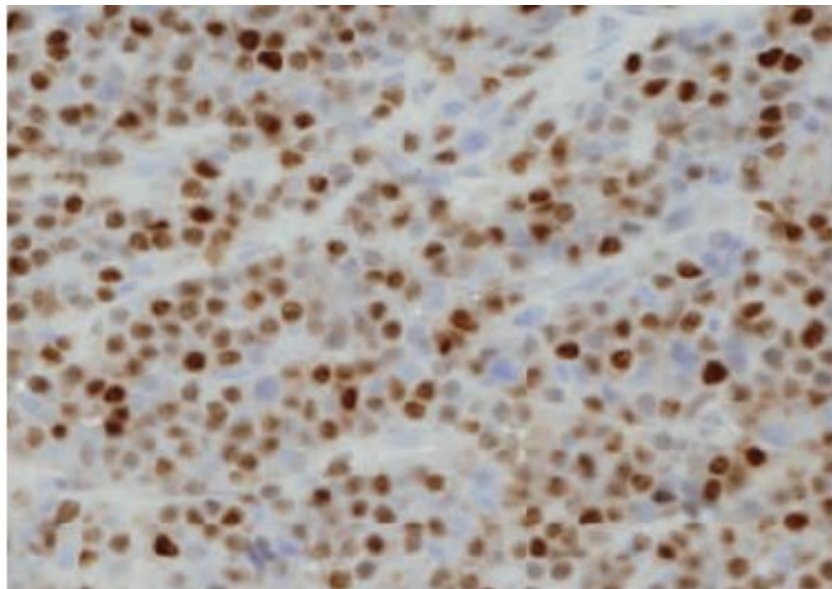
Специфическая диагностика ММ

- ✓ Биопсия костного мозга и аспирационная биопсия
- ✓ Анализ парапротеина
 1. Электроферез белков сыворотки крови
 2. Иммуноэлектроферез для идентификации моноклонального глобулина и субкласса цепей
 3. Иммунофиксация
 4. Иммуноблотинг
- ✓ Диагностика поражения костей скелета
- ✓ Диагностика поражения почек

Морфологическое исследование КМ и/или трепанобиоптата.



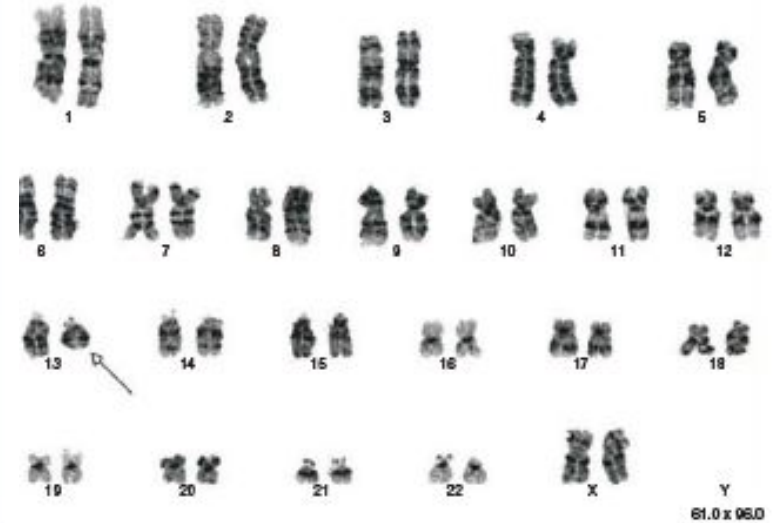
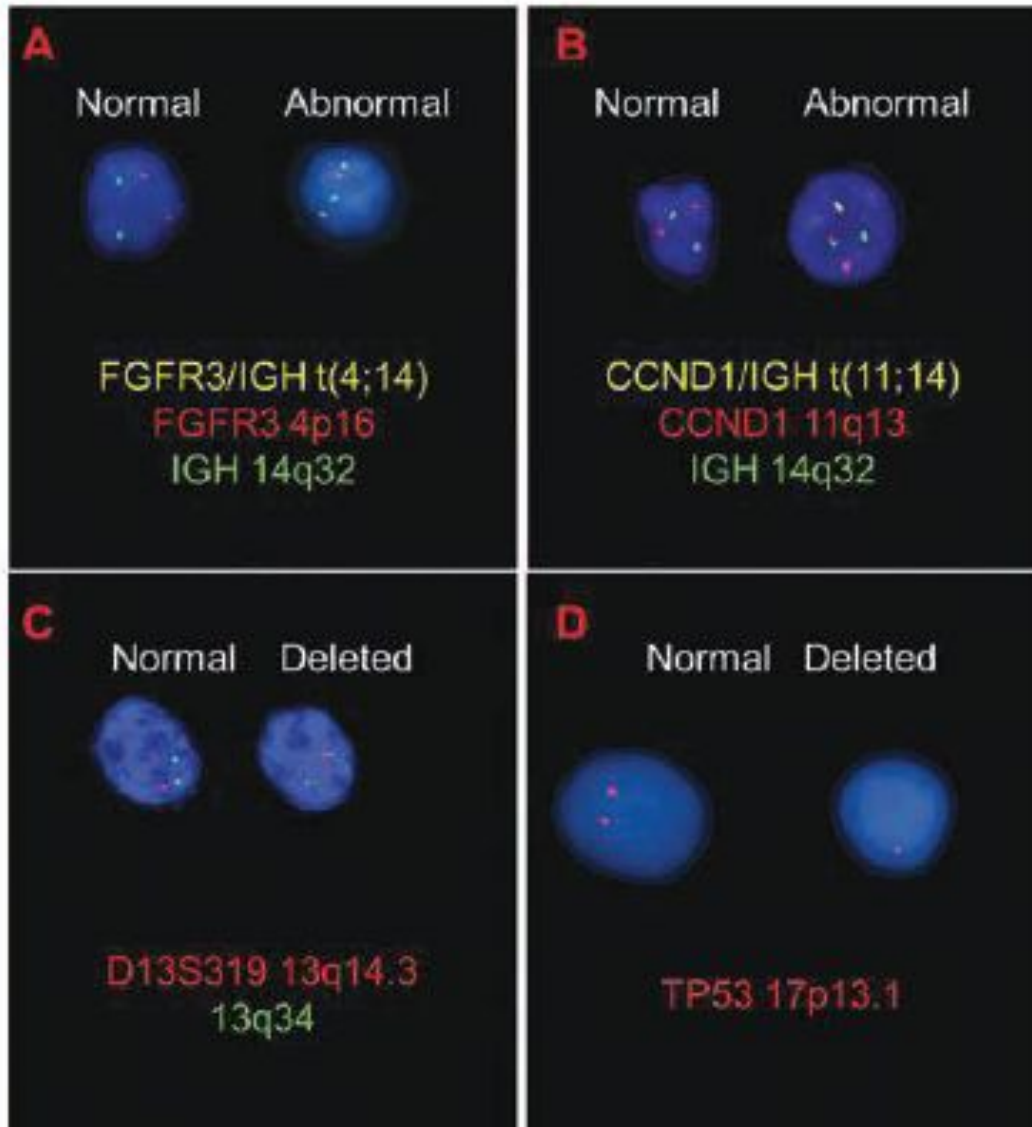
Иммунофенотипирование



Иммуногистохимическое исследование трепанбиоптата с CD138

Иммунофенотипирование клеток аспирата костного мозга с использованием панели CD138/CD38/CD45/CD19/CD117/CD56/CD28 или иммуногистохимическое исследование трепанбиоптата с исследованием CD138 и моноклонального цитоплазматического Ig целесообразно для верификации и определения процента клональных плазматических клеток **в случае неясного диагноза.**

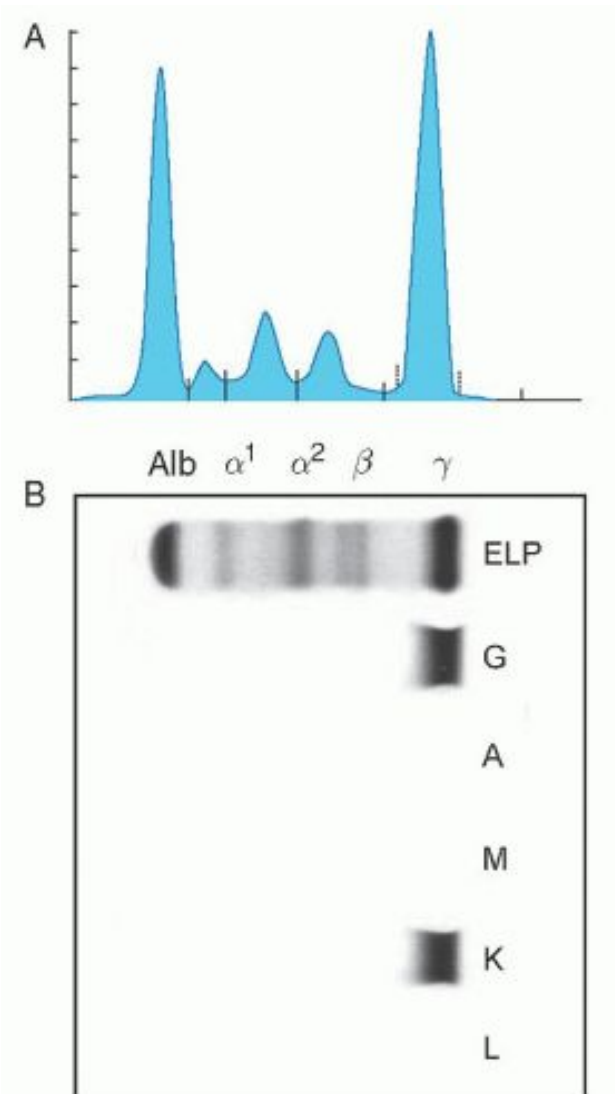
Кариотипирование и FISH



Deletion of del(13)(q14q31).

Common fluorescence in situ hybridization (FISH) abnormalities in myeloma. A. t(4;14). B. t(11;14). C. Deletion 13. D. Deletion 17p

Методы обнаружения моноклонального протеина



Электрофорез

Иммунофиксация

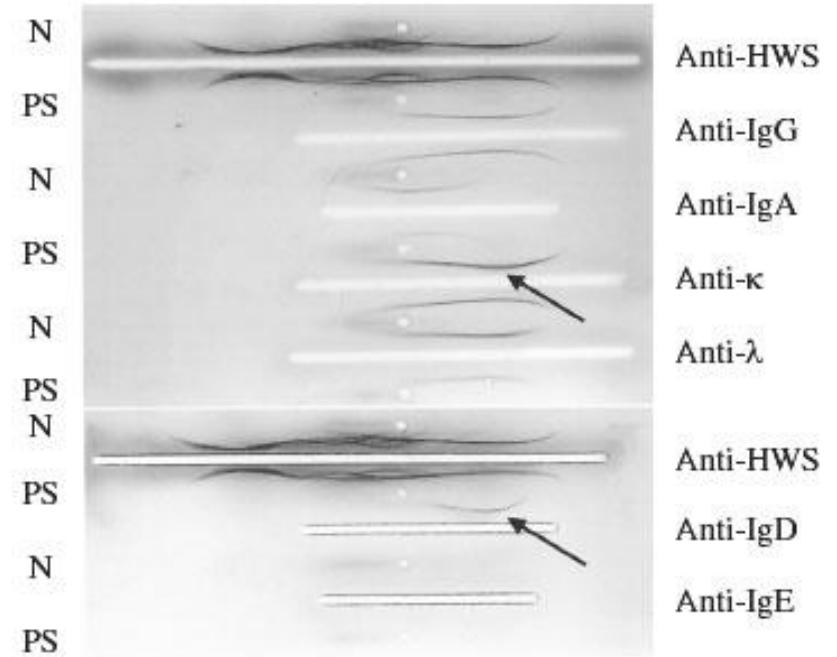
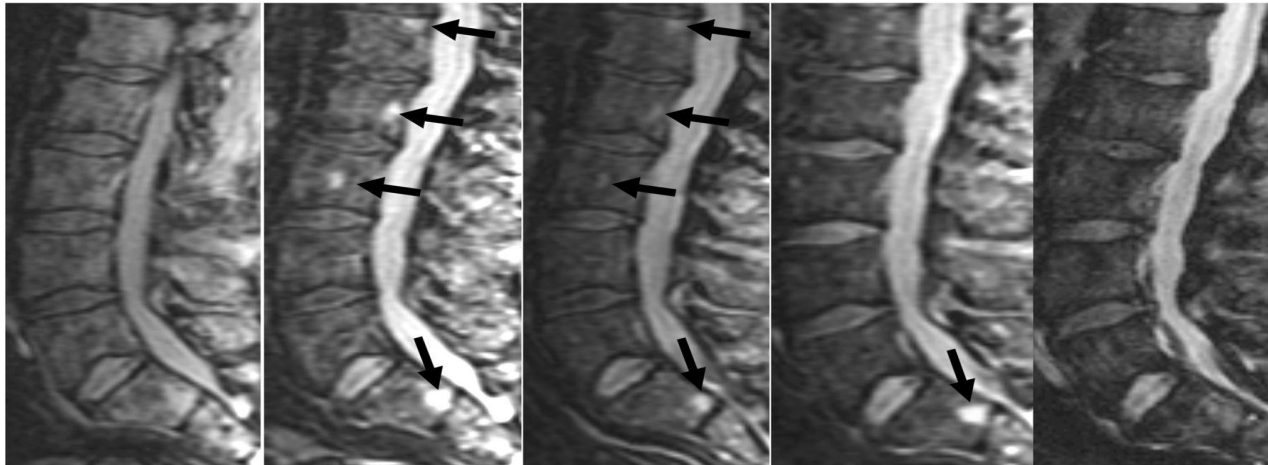
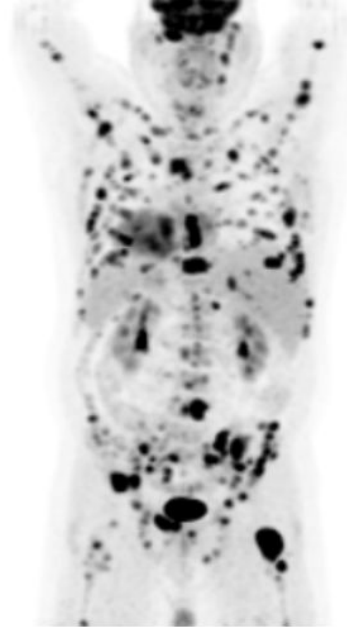
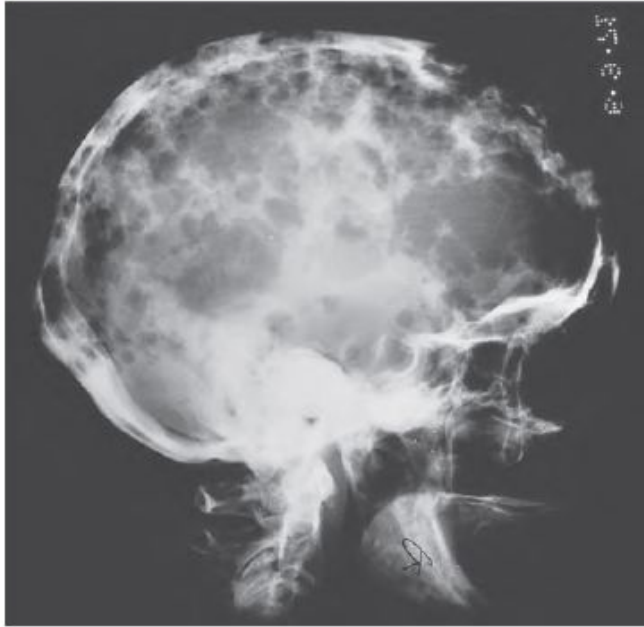


Figure 2. Serum immunoelectrophoretic analysis shows significant monoclonal increase in IgD with increased kappa immunoglobulin light chain (arrows).

Иммуноэлектрофорез

Лучевые методы исследования



Baseline (BL)

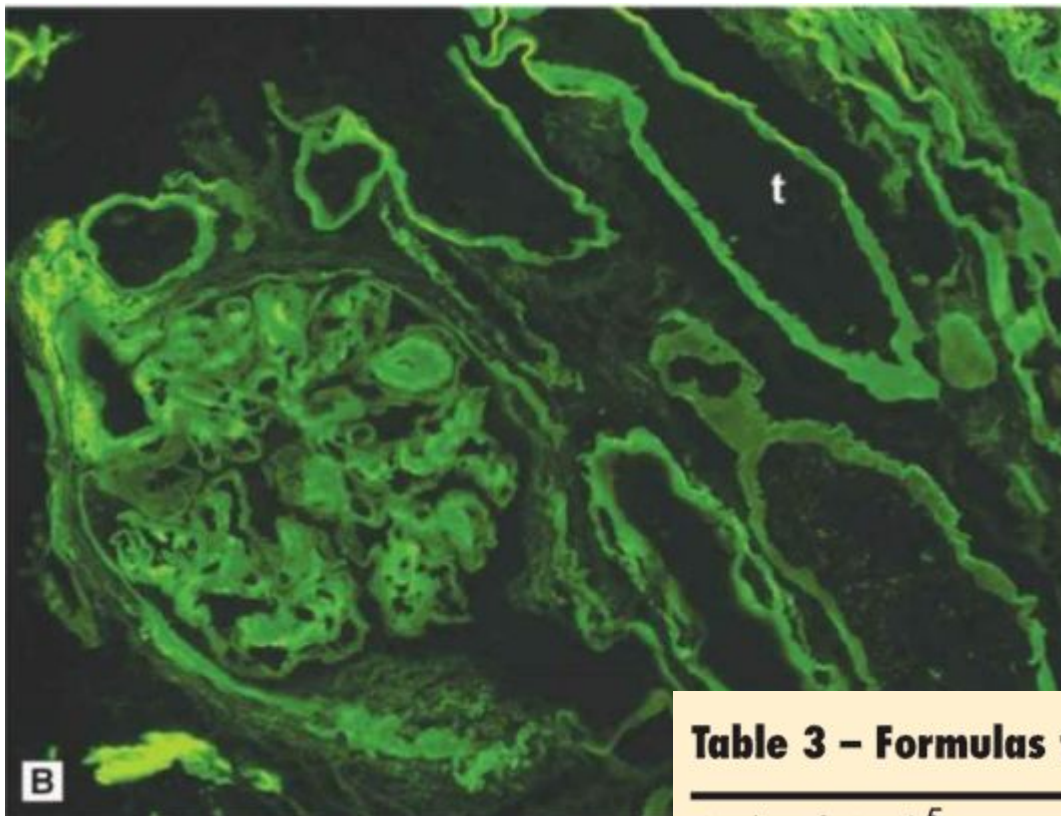
BL + 223 d

BL + 314 d

BL + 996 d

BL + 1,867 d

Исследование функции почек



Иммунофлуоресцентное окрашивание демонстрирует линейные отложения легкой цепи каппа в клубочках и в базальной мембране почечных канальцев

Table 3 – Formulas for estimating glomerular filtration rate*

| | |
|------------------------------|--|
| Cockcroft-Gault ⁵ | $\frac{(140 - \text{age}) \times (\text{IBW})}{S_{\text{Cr}} \times 72}$ |
| Modified MDRD ^{6†} | $186.3 \times S_{\text{Cr}}^{-1.154} \times \text{age}^{-0.203} \times 0.742 \text{ (if female)}$ $\times 1.210 \text{ (if African American)}$ |

IBW, ideal body weight; S_{Cr} , serum creatinine; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease.

*Age, years; IBW, kg; S_{Cr} , mg/dL.

†An online calculator based on the modified MDRD equation can be found at:

Расчетные формулы для определения СКФ и степени ХПН

Диагностические критерии ММ

- $\geq 10\%$ клональных плазматических клеток в КМ и (или) плазмноклеточная инфильтрация в биоптате экстрамедуллярного очага поражения.
- Хотя бы один из перечисленных признаков:
 - Наличие признаков CRAB-синдрома
 - Содержание клональных плазматических клеток $>60\%$
 - Соотношение вовлеченных/невовлеченных СЛЦ сыворотки >100
 - > 1 очага по данным МРТ

Другие виды клинической

Солитарная манифестация

плазмоцитома

- Солитарный очаг поражения кости или мягких тканей , доказанный биопсийным исследованием (пролиферация клонов плазматических клеток)
- Отсутствие клональных плазматических клеток в КМ
- Отсутствие поражения костей по данным Rg, CT, MRI за исключением первичного солитарного очага поражения
- Отсутствие CRAB - симптомов

Риск прогрессии в ММ 10% в течение 3 лет



© Elsevier, Herring: Learning Radiology: Recognizing the Basics

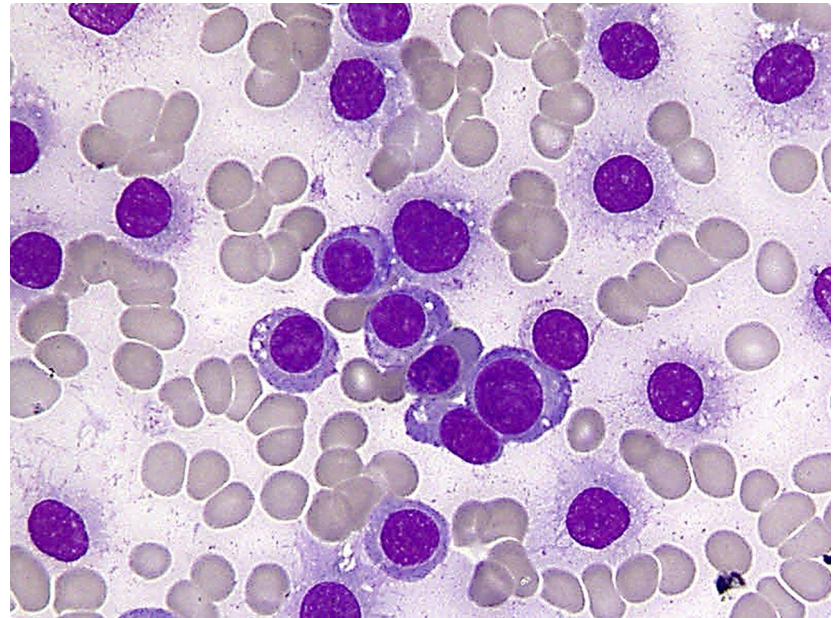
Несекретирующая ММ

- Отсутствие М – протеина в сыворотке и /или моче при иммунофиксации
- Нормальное соотношение СЛЦ в сыворотке крови
- $\geq 10\%$ клональных плазматических клеток в КМ или плазмоцитома
- Поражение органов или тканей, связанное с плазмоклеточной пролиферацией

Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group
Lancet Oncol 2014;15:e538–e548

Плазмоклеточный лейкоз

- Абсолютное количество плазматических клеток в крови $2,0 \times 10^9/\text{л}$ или
- $>20\%$ плазматических клеток в лейкоцитарной формуле



Стадирование

STAGING SYSTEMS FOR MULTIPLE MYELOMA

| Stage | Durie-Salmon Criteria ¹ | ISS Criteria ² |
|---|--|--|
| I | <p>All of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobin value >10 g/dL • Serum calcium value normal or ≤12 mg/dL • Bone x-ray, normal bone structure or solitary bone plasmacytoma only • Low M-component production rate <ul style="list-style-type: none"> ➢ IgG value <5 g/dL; ➢ IgA value <3 g/dL ➢ Bence Jones protein <4 g/24 h | <p>Serum beta-2 microglobulin <3.5 mg/L Serum albumin ≥3.5 g/dL</p> |
| II | Neither stage I nor stage III | Neither stage I nor stage III |
| III | <p>One or more of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobin value <8.5 g/dL • Serum calcium value >12 mg/dL • Advanced lytic bone lesions • High M-component production rate <ul style="list-style-type: none"> ➢ IgG value >7 g/dL; ➢ IgA value >5 g/dL ➢ Bence Jones protein >12 g/24 h | <p>Serum beta-2 microglobulin ≥5.5 mg/L</p> |
| <p>Subclassification Criteria</p> <p>A Normal renal function (serum creatinine level <2.0 mg/dL)</p> <p>B Abnormal renal function (serum creatinine level ≥2.0 mg/dL)</p> | | |

¹Durie BGM, Salmon SE: A clinical staging system for multiple myeloma. Cancer 1975;36(9):842-854. Copyright © (1975) American Cancer Society. Reproduced with permission of John Wiley & Sons, Inc.

²Greipp P, San Miquel J, Durie B et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005;23:3412-3420.

[Return to Clinical Presentation \(MYEL-1\)](#)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

R- ISS система стадирования

Параметры:

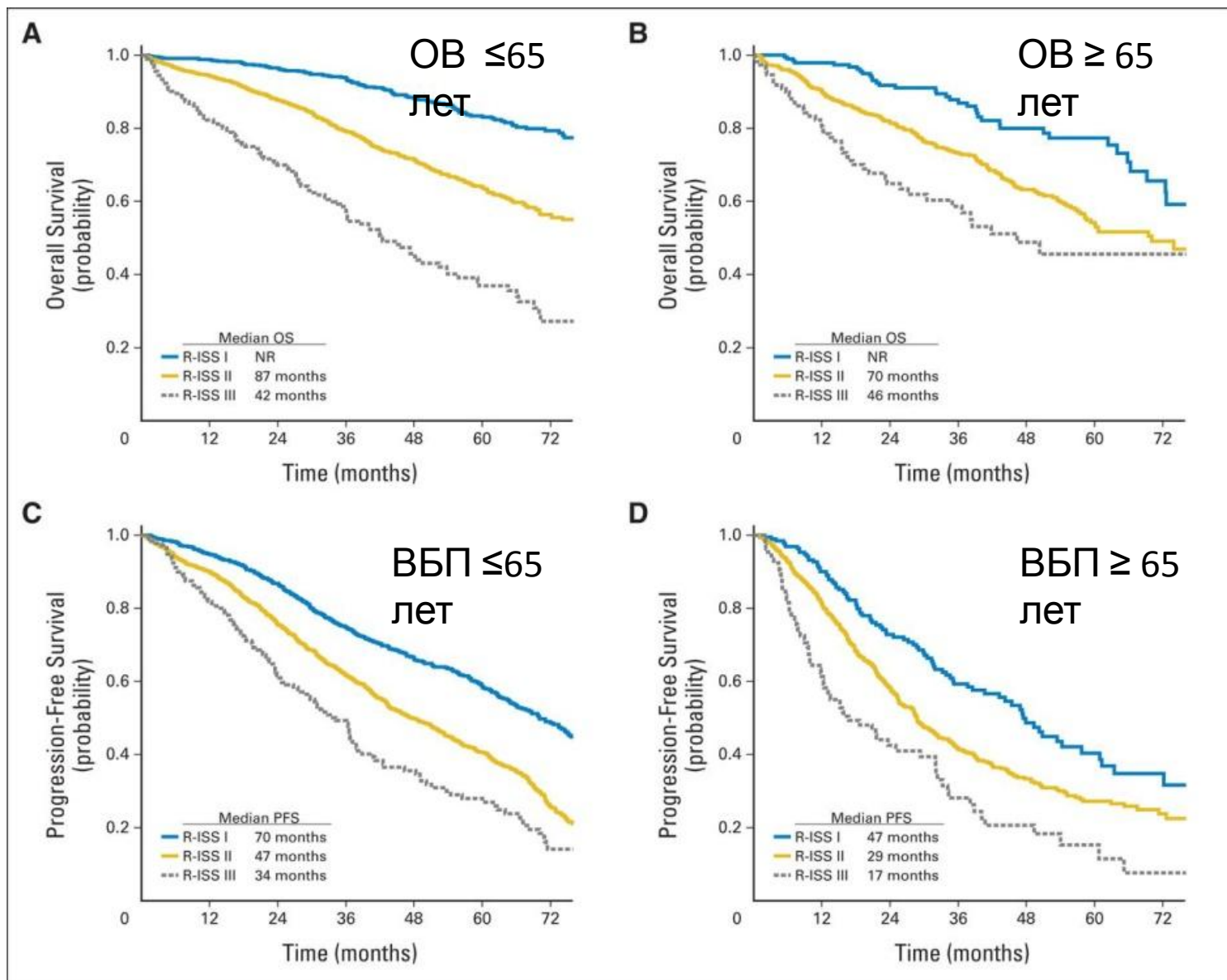
- ISS
- Хромосомные аномалии методом FISH
- ЛДГ

| Прогностические факторы | |
|---------------------------|---------------------------------------|
| Цитогенетика методом FISH | |
| Высокий риск | Del(17p) и/или t(4:14) и/или t(14:16) |
| Стандартный риск | Нет данных показателей |
| ЛДГ | |
| Нормальные значения | |
| Высокие значения | |

R- ISS система стадирования

| Стадия по R-ISS | Критерии | 5 летняя ВП% | 5летняя ОВ % |
|-----------------|---|--------------|--------------|
| I | ISS стадия I + стандартный риск по цитогенетике+ нормальный уровень ЛДГ | 55 | 82 |
| II | Не соответствует стадии I и II | 36 | 62 |
| III | ISS стадия III+ высокий риск по цитогенетике и/или высокий уровень ЛДГ | 24 | 40 |

Выживаемость в зависимости от стадии по R-ISS и возраста



Алгоритм лечения

Eligibility for ASCT

Yes

No

Induction: 3-drug regimens

VTD

VCD

RVD

PAD



200 mg/m² Melphalan followed by ASCT



Short-term consolidation*

VTD

RVD



Maintenance*

Lenalidomide

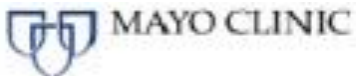
Bortezomib

First option: VMP, Rd, or MPT

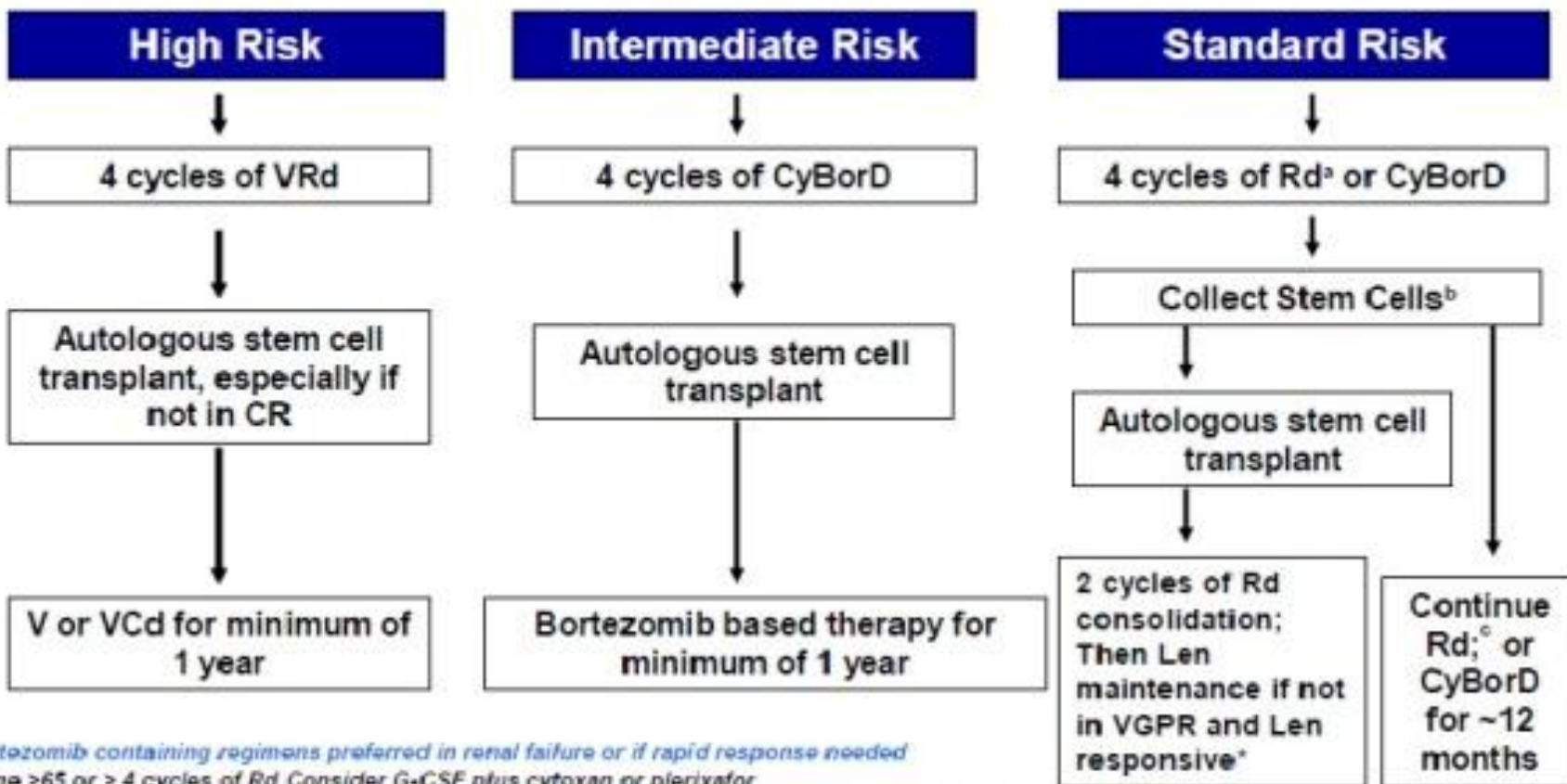
Second option: VCD, VD, VTD

Other option: BP, CTD

ДВОУРОТНУДУКЦИЈИ И КОНСОПИЛАЦИЈИ



mSMART – Off-Study *Transplant Eligible*



bortezomib containing regimens preferred in renal failure or if rapid response needed

age >65 or > 4 cycles of Rd Consider G-CSF plus cytoxan or plerixafor

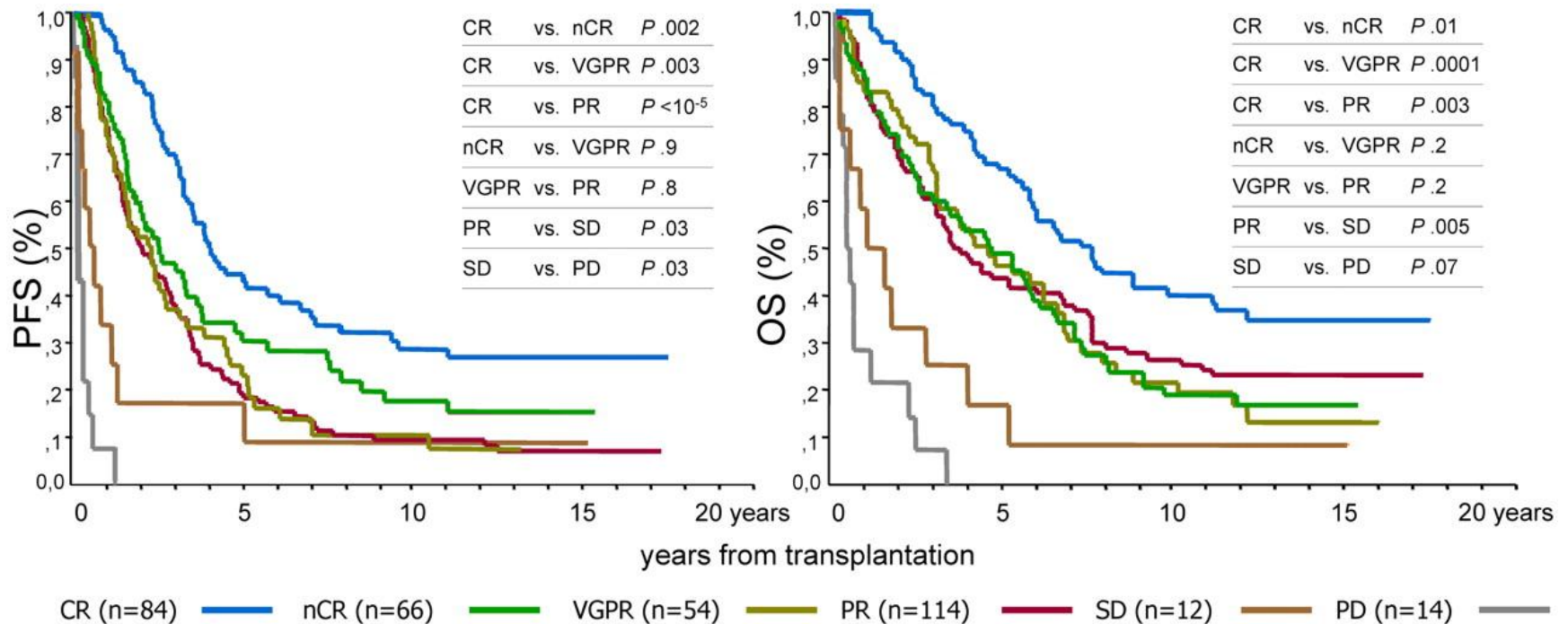
continue Rd for patients responding to Rd and with low toxicities; Dex is usually discontinued after first year

consider risks and benefits; consider limited duration 12-24 months

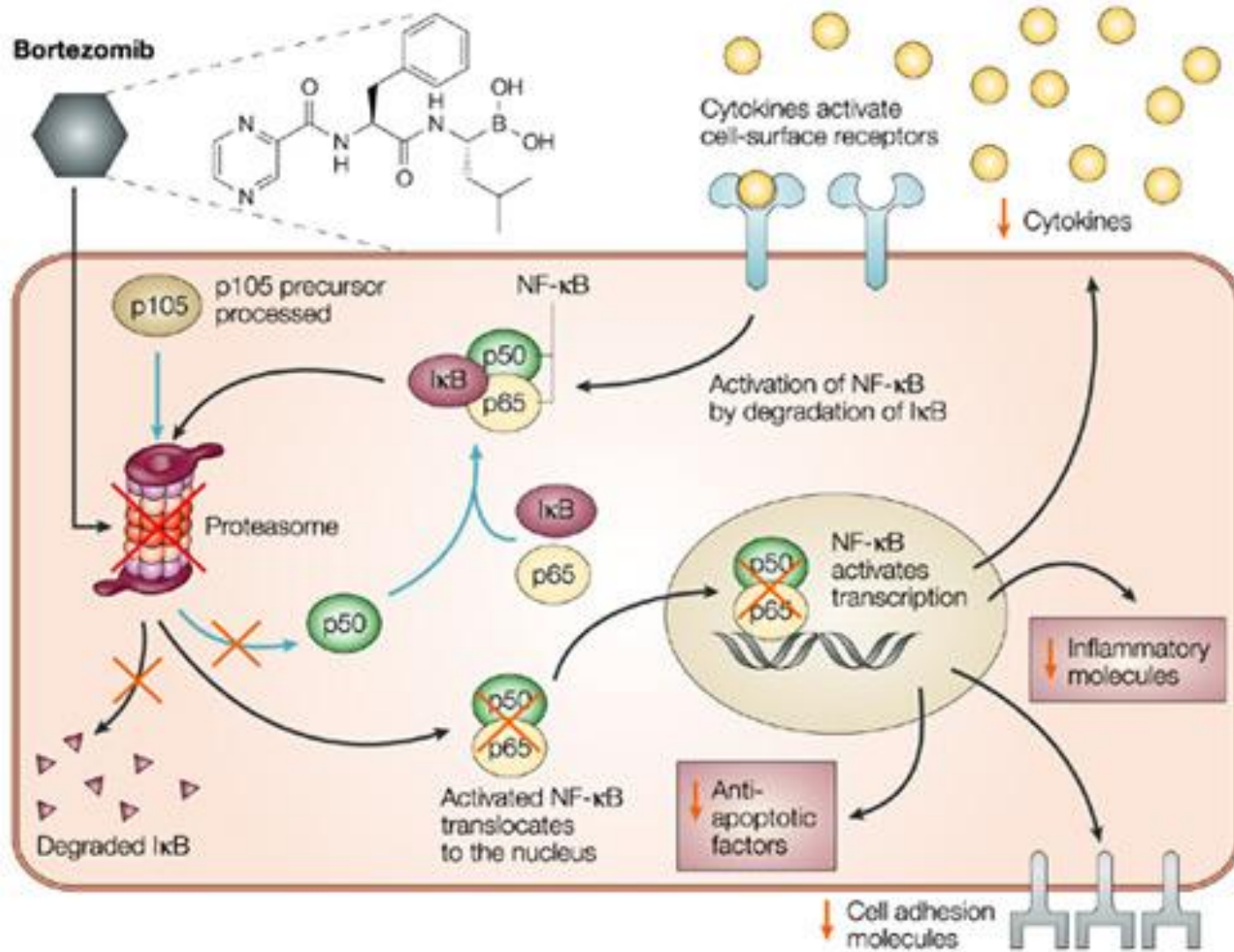
Критерии ответа

| Вариант ответа | Критерии ответа |
|--------------------------------------|---|
| Строгий полный ответ (sCR) | Как полный ответ+ нормальное соотношение легких цепей и нет клональных плазмоцитов в КМ (ИФТ, FISH) |
| Полный ответ (CR) | Отрицательная иммунофиксация в сыворотке и моче, исчезновение плазмоцитом, <5% плазмоцитов в КМ |
| Очень хороший частичный ответ (VGPR) | Снижение М-белка в сыворотке >90%, в моче < 100 мг парапротеина/24 ч |
| Частичный ответ (PR) | Снижение М-белка в сыворотке и моче >50% |
| Стабилизация (SD) | Отсутствуют критерии ответа |
| Прогрессия | Рост М-белка или появление новых очагов поражения |

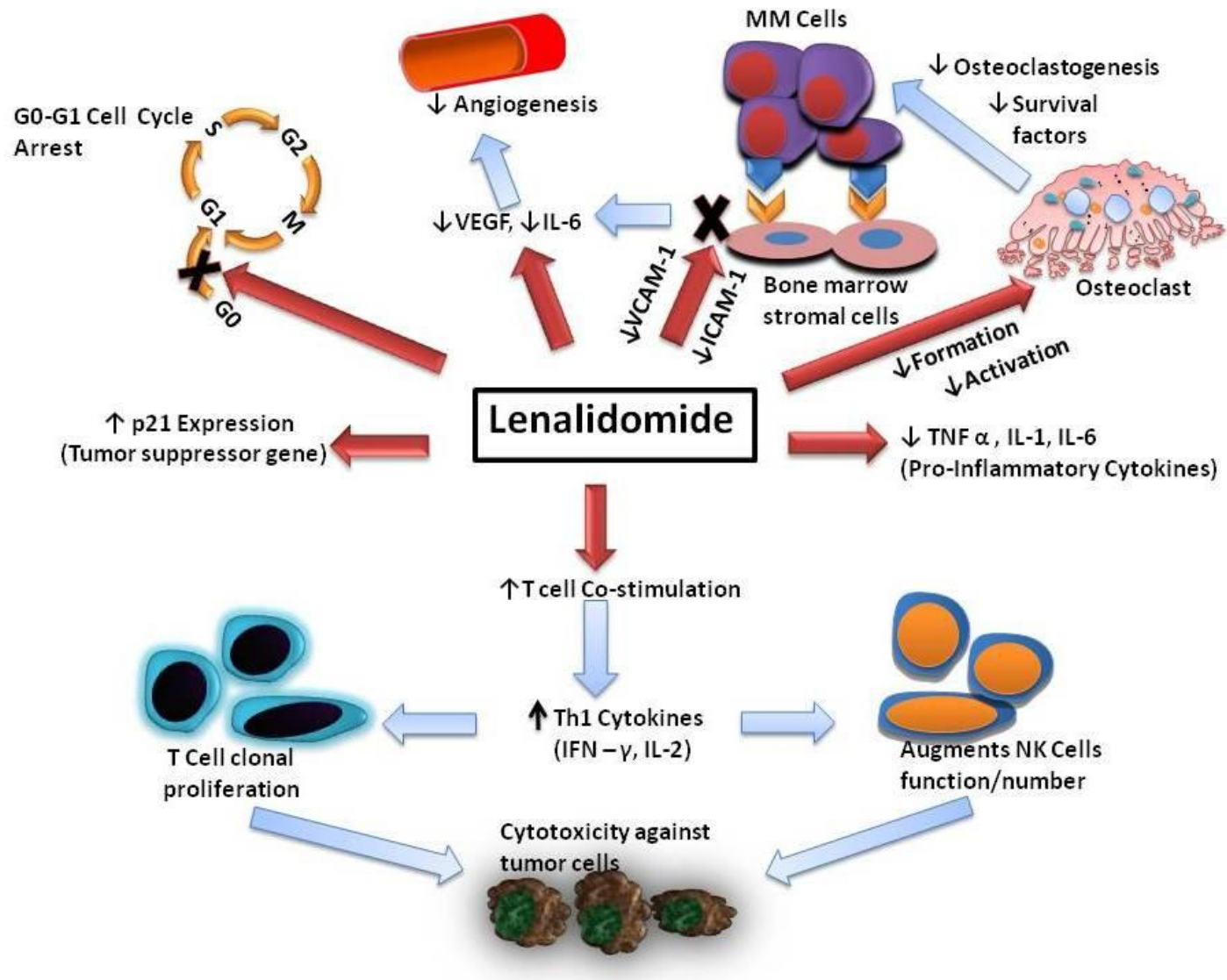
Зависимость БПВ и ОВ от глубины ответа в 1 линии терапии



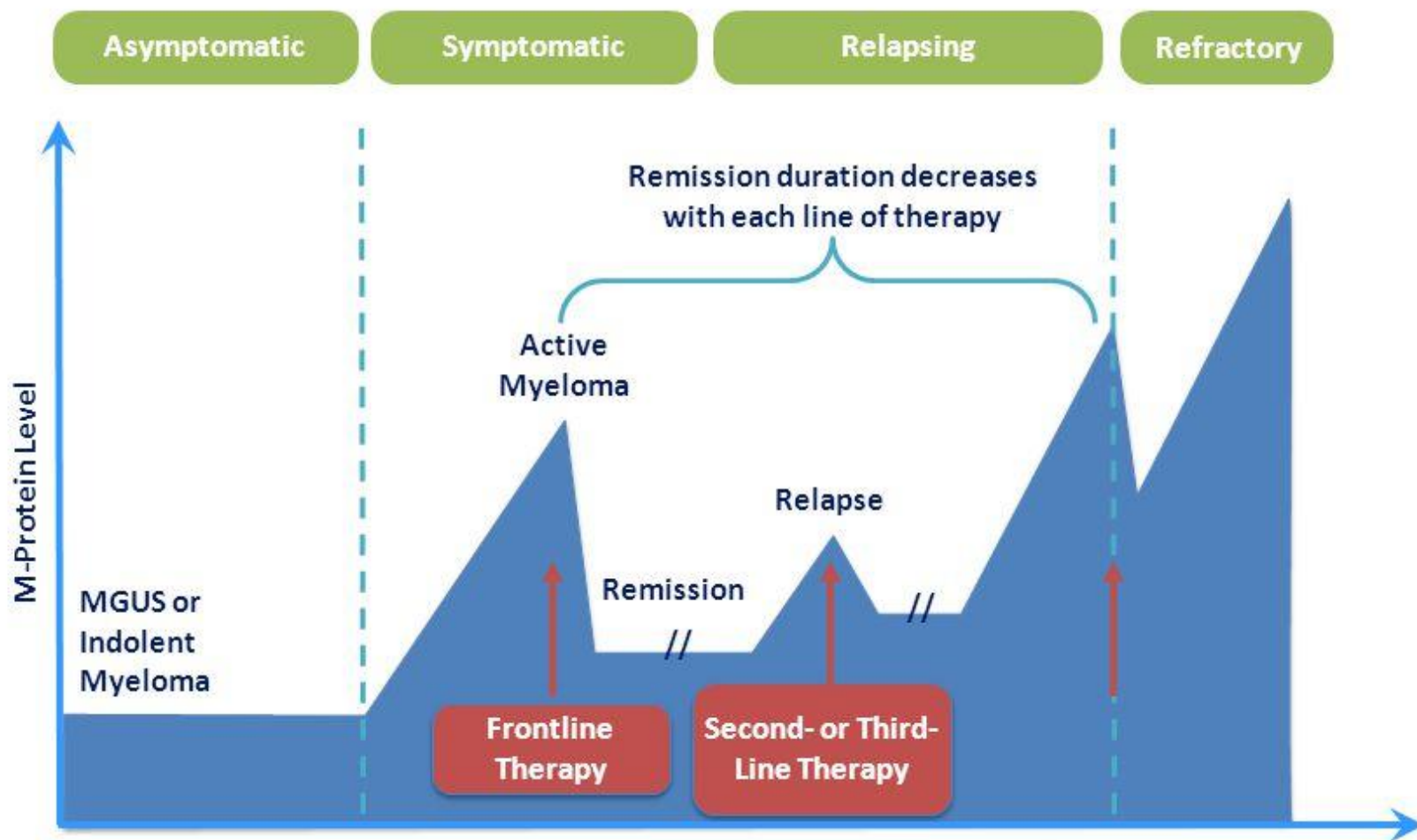
Старые «новые» препараты: Бортезомиб



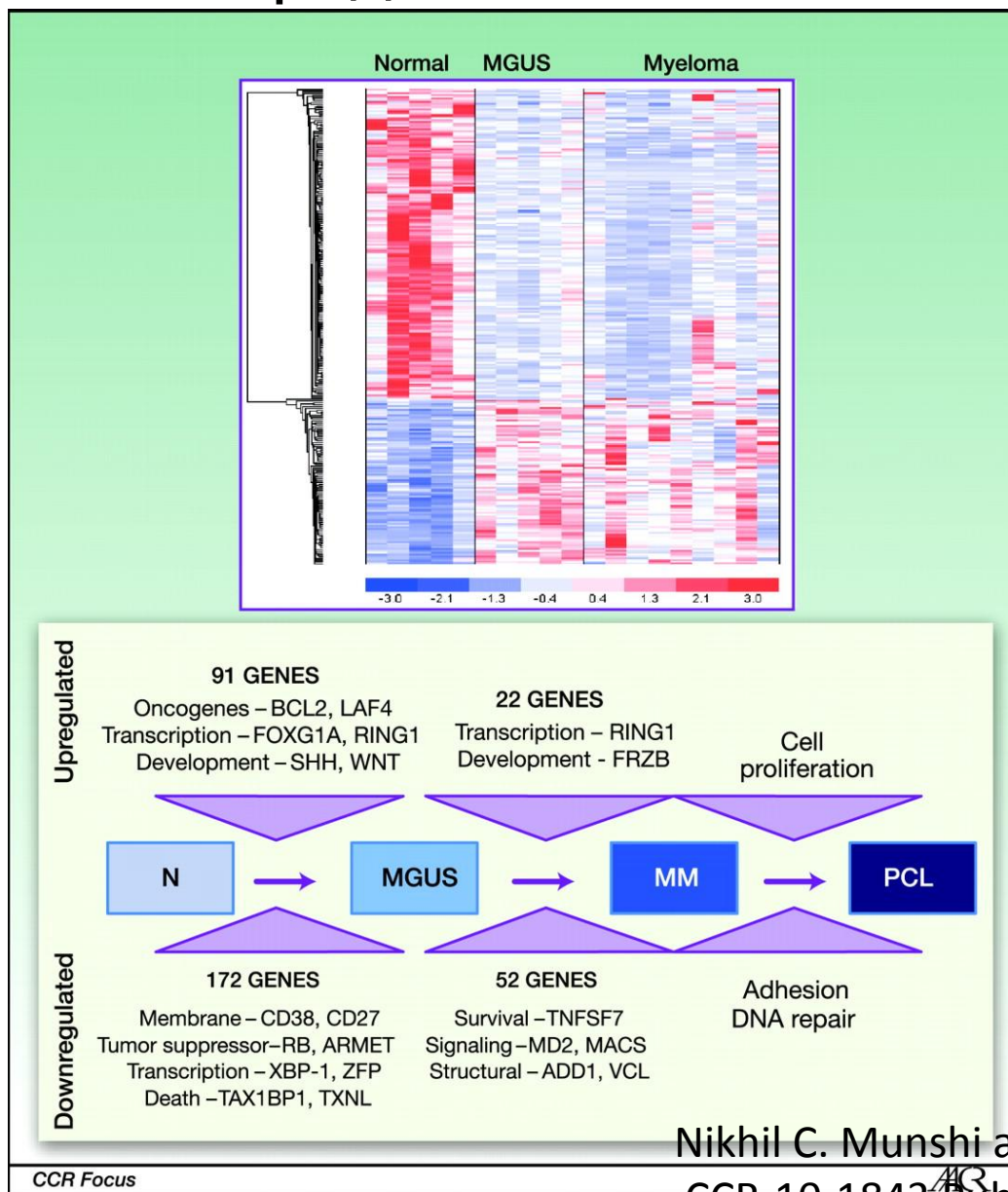
Старые «новые» препараты: Леналидомид



Течение множественной миеломы



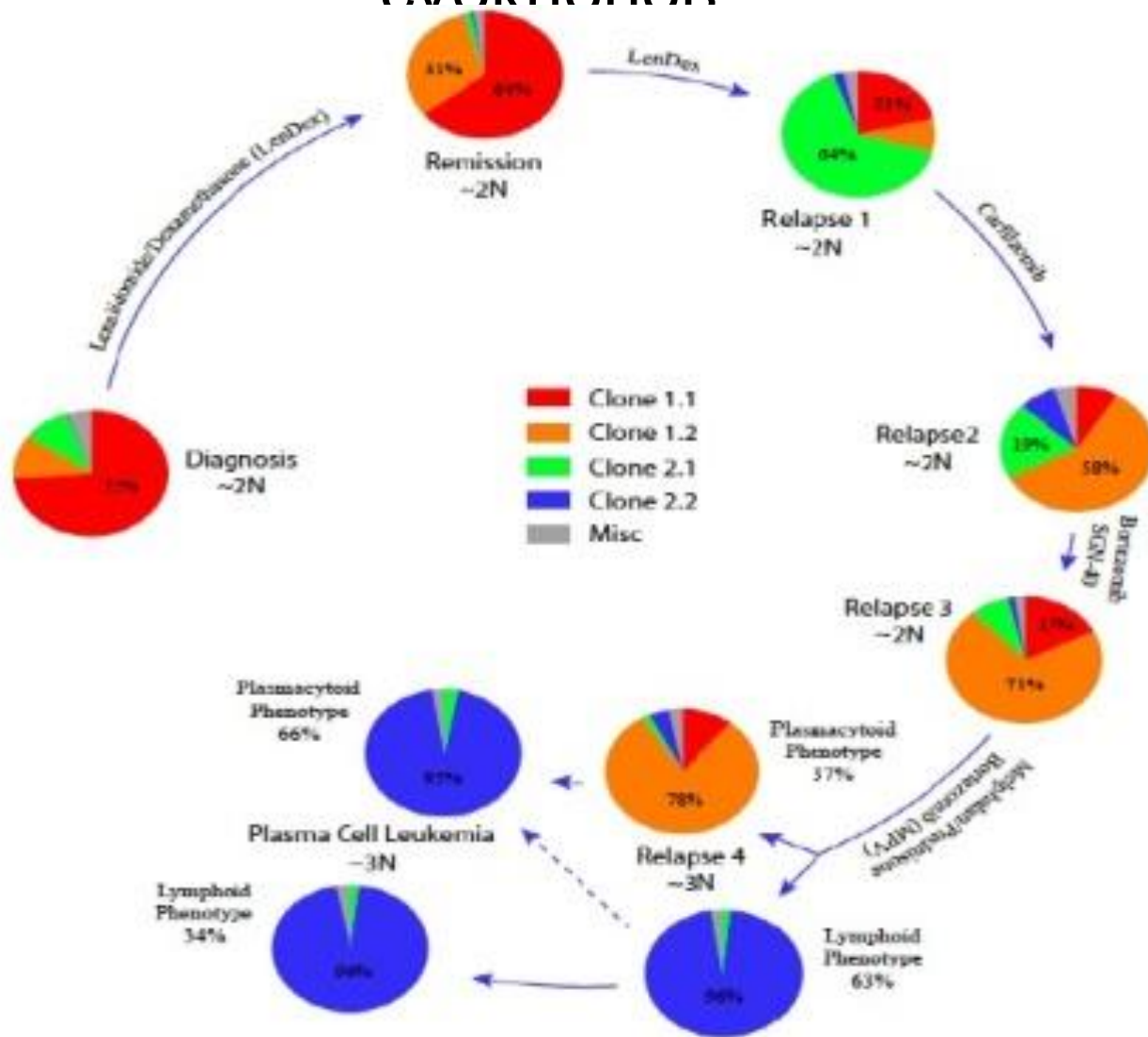
Проблема рефрактерности и рецидивирования : сложность определения ключевой мишени



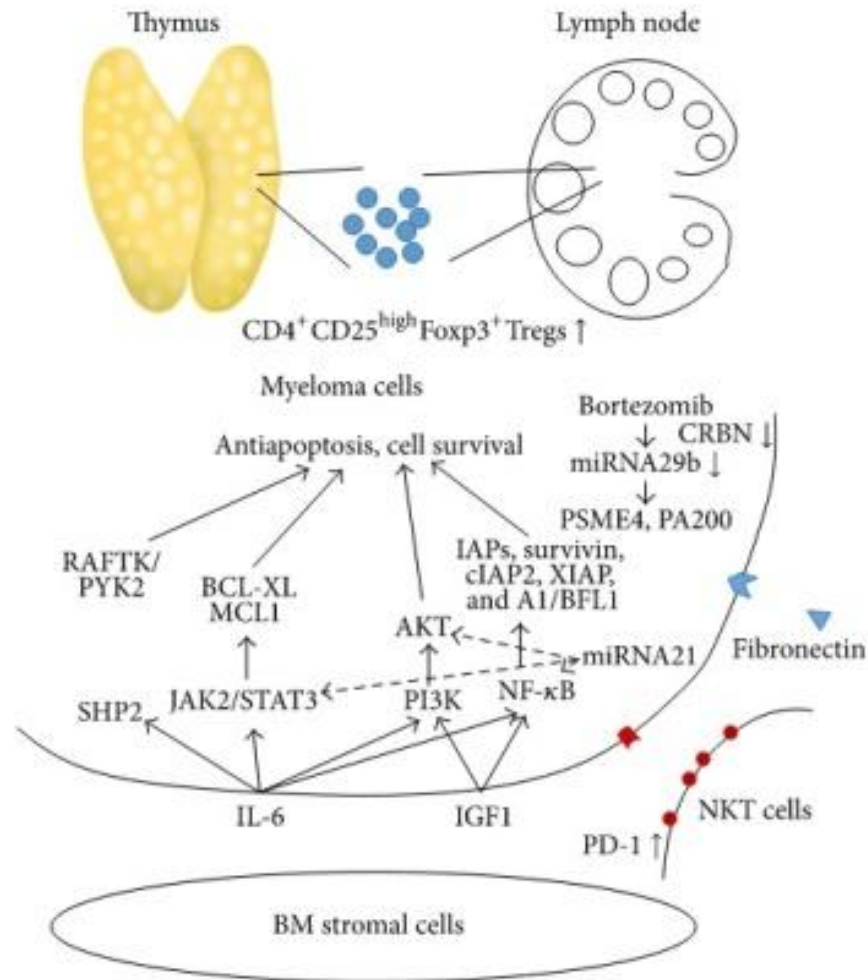
Nikhil C. Munshi and Hervé Avet-Loiseau

.CCR-10-1843 Published March 2011

Проблема рефрактерности и рецидивирования : клональная эволюция, сосуществование субклонов



Проблема рефрактерности и рецидивирования: опухолевое микроокружение.



Путь решения = новые лекарственные препараты

Иммуномодулирующие препараты:

Талидомид

Леналидомид*

Помалидомид*

Ингибиторы протеасом:

Бортезомиб*

Карфилзомиб*

Иксазомиб

Моноклональные антитела :

Даратумумаб

Элотузумаб

Ингибиторы HDAC: Панобиностат

* - одобрено в

РФ

Помалидомид

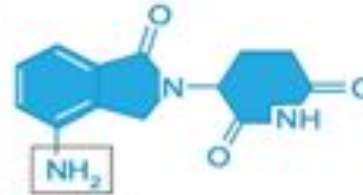
1

MOLECULAR STRUCTURE AND PHARMACOKINETICS OF THE IMIDS

First generation Second generation Third generation



Thalidomide



Lenalidomide

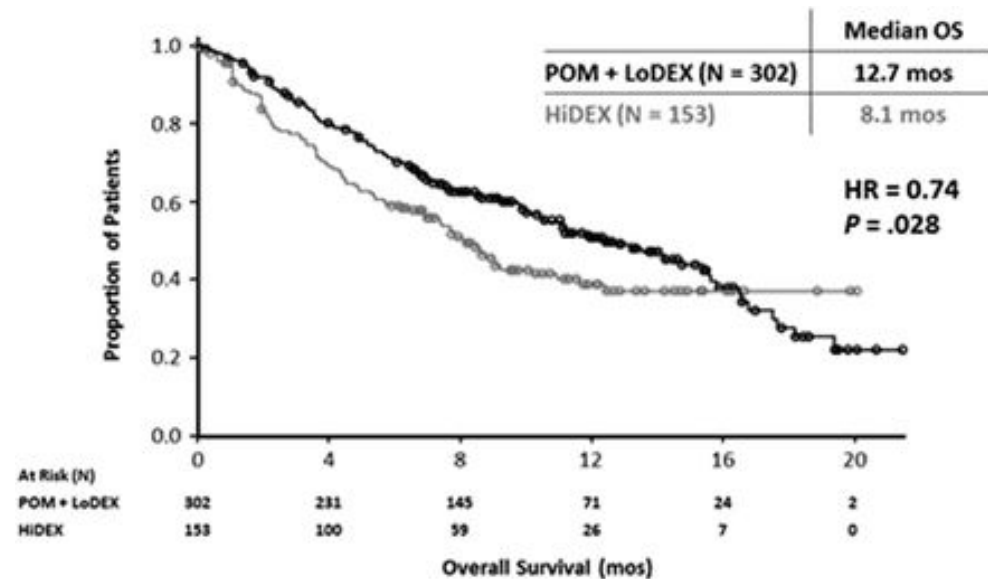
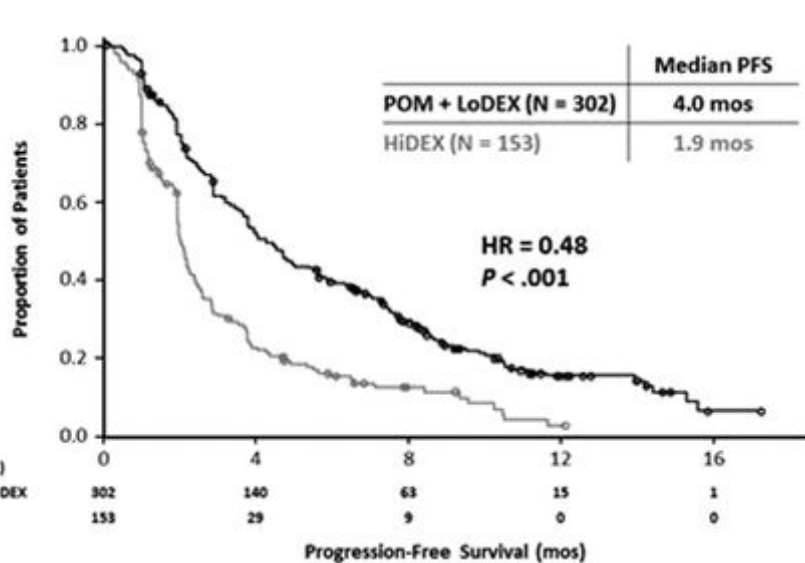


Pomalidomide

| | | | |
|--------------------------|----------------------|---|--------------------------|
| Administration | Oral | Oral | Oral |
| Dose | 50-200 mg | 15-25 mg | 1-4 mg |
| Metabolism/ excretion | Hepatic/ nonrenal | Renal (67% unchanged) | Renal (67% unchanged) |
| Half-life | 4-9 hours | 3.1-4.5 hours | 6.2-7.9 hours |
| Dose adjustments | None | Adjust for moderate to severe renal impairment | None |

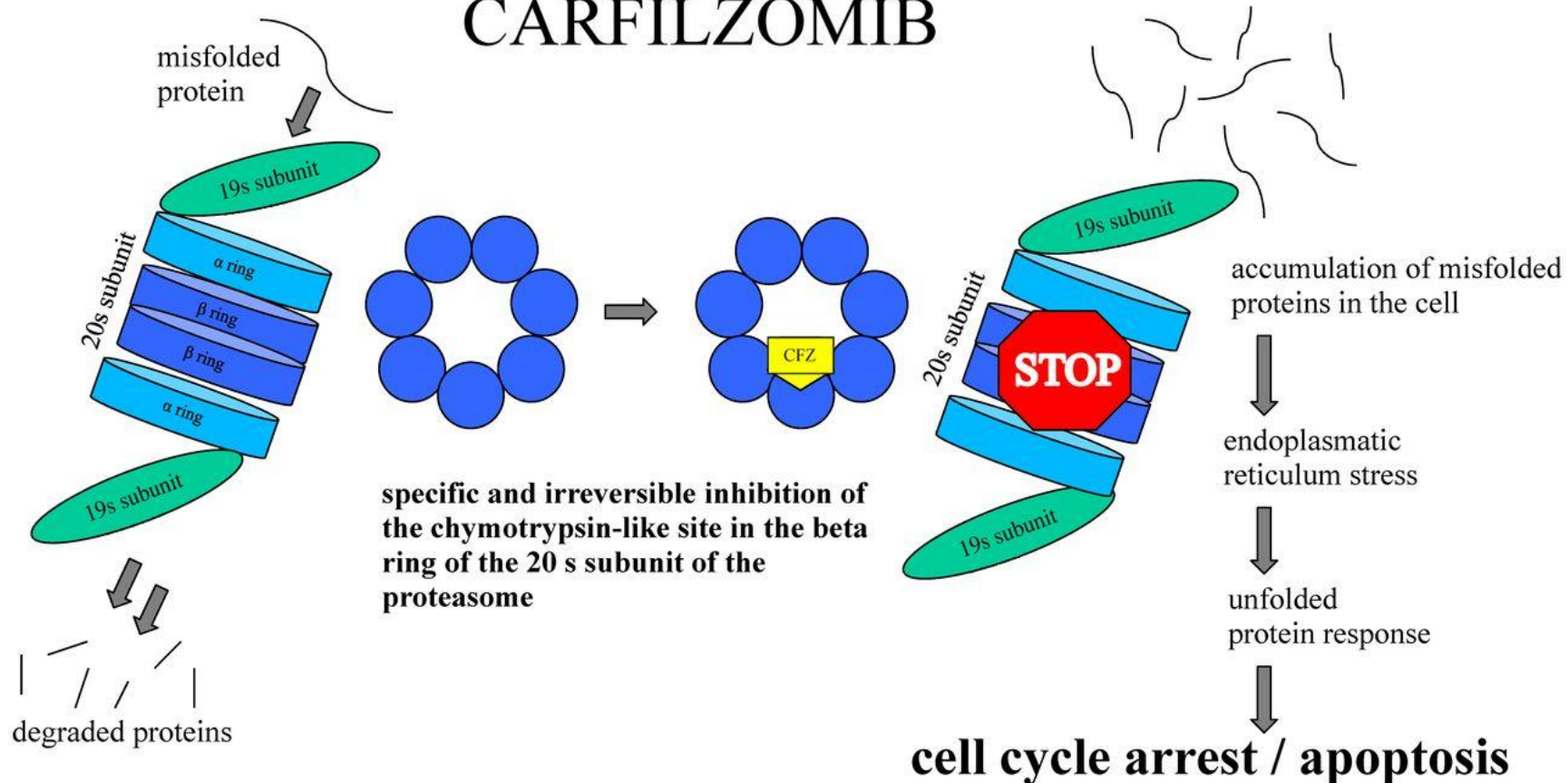
Adapted from Latif T et al. *Exp Hematol Oncol* 2012;1(1):27; Rajkumar SV et al. *J Clin Oncol* 2006;24(3):431-6; Dimopoulos MA et al. *Leukemia* 2009;23(11):2147-52; Richardson PG et al. *Blood* 2014;123(12):1826-32.

Эффективность PomDex vs hiDex при рецидивах рефрактерной ММ (MM-003)



Новые ингибиторы протеасом

CARFILZOMIB



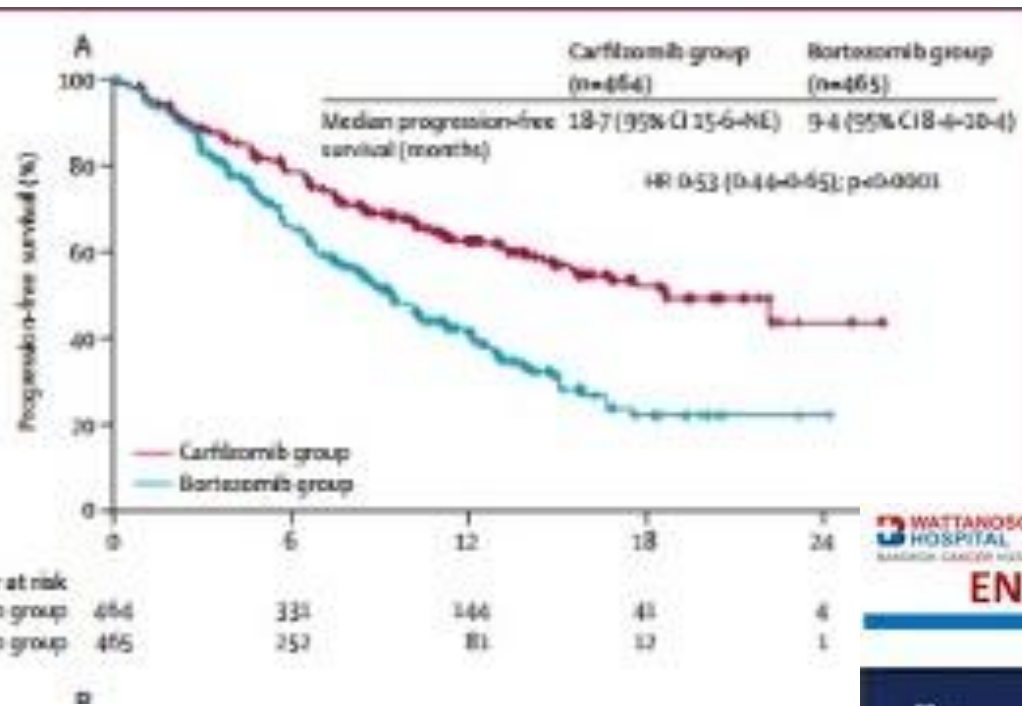
Иксазомиб –

пероральный, обратимый ингибитор

K. Martin Kortuem and A. Keith Stewart
Blood 2013 121:893-897

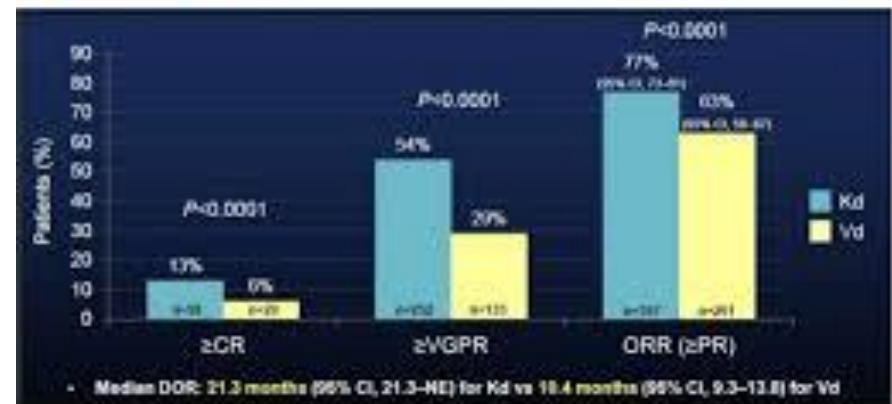
ENDEAVOR: CarDex vs VDex

Ниже
нейротоксичность

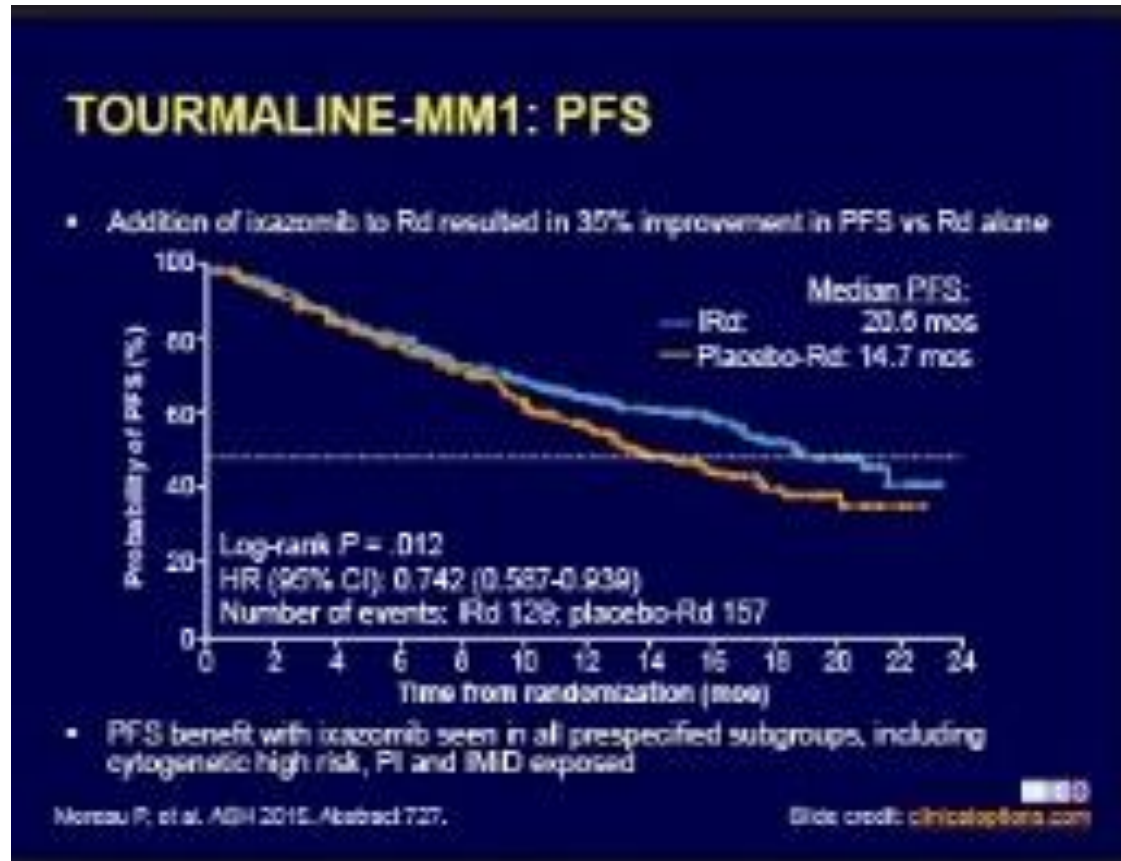


WATTANASOTH HOSPITAL
BANGKOK CANCER HOSPITAL

ENDEAVOR: Treatment Response



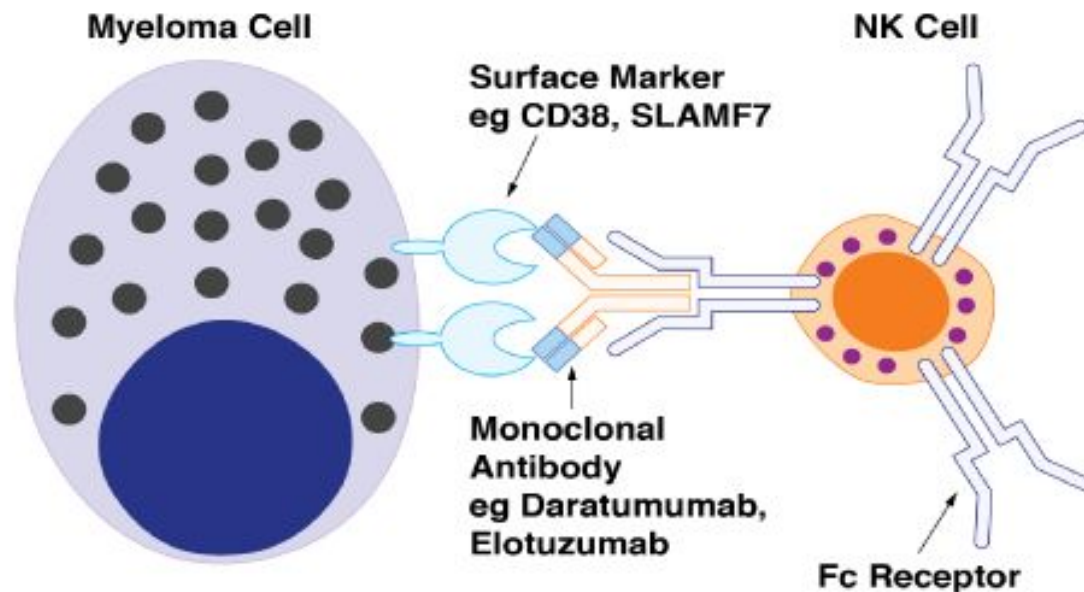
TOURMALINE-MM1: IRd vs Rd



Моноклональные антитела

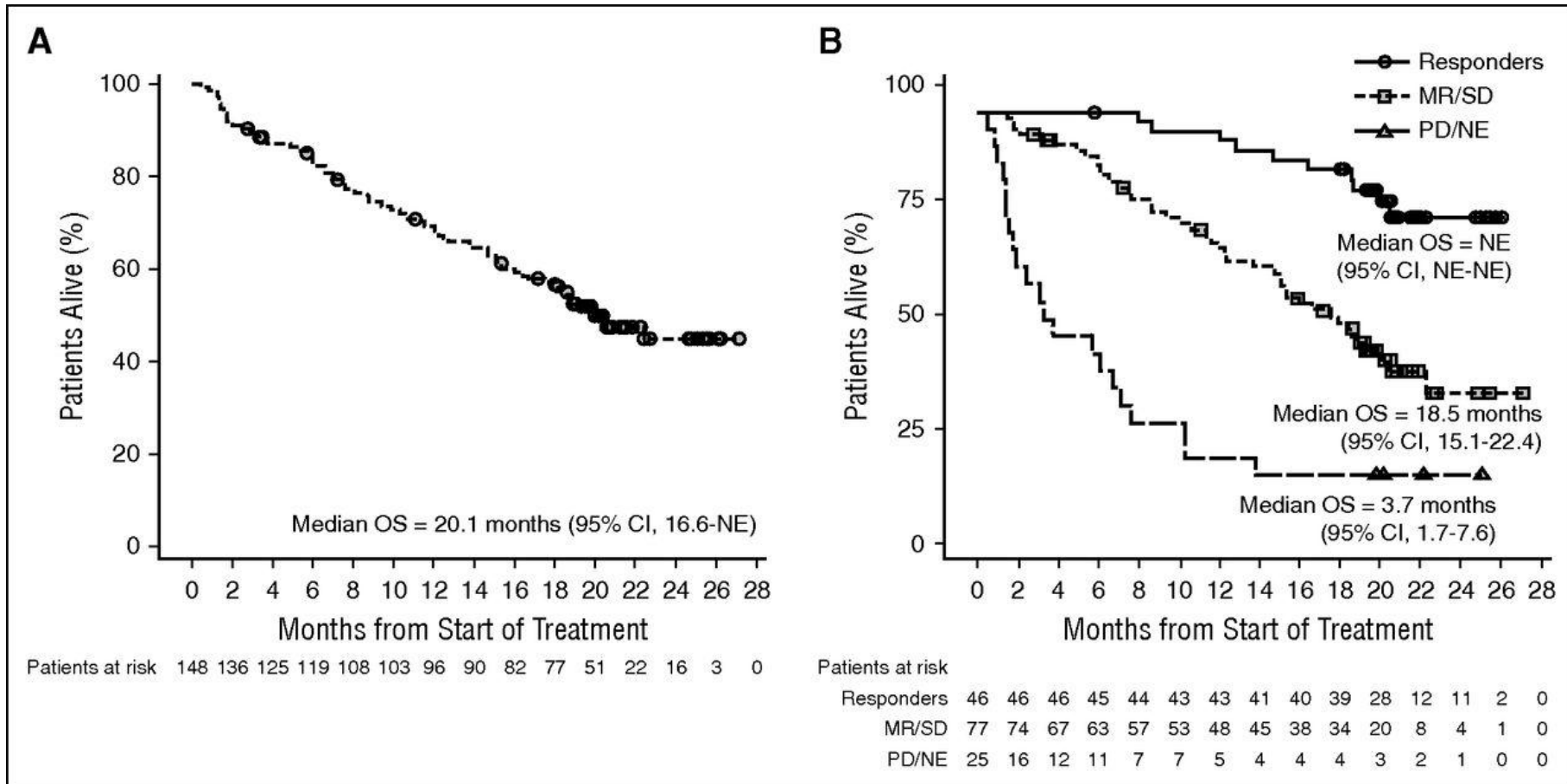
Figure 1. Monoclonal antibodies are expected to become the backbone of multiple myeloma treatments

Targeting mAbs the Future of MM ?



Credit: Suzanne Lentzsch, Columbia University

SIRIUS +GEN501: Даратумумаб в лечение пациентов, рефрактерных к леналидомиду и бортезомибу.



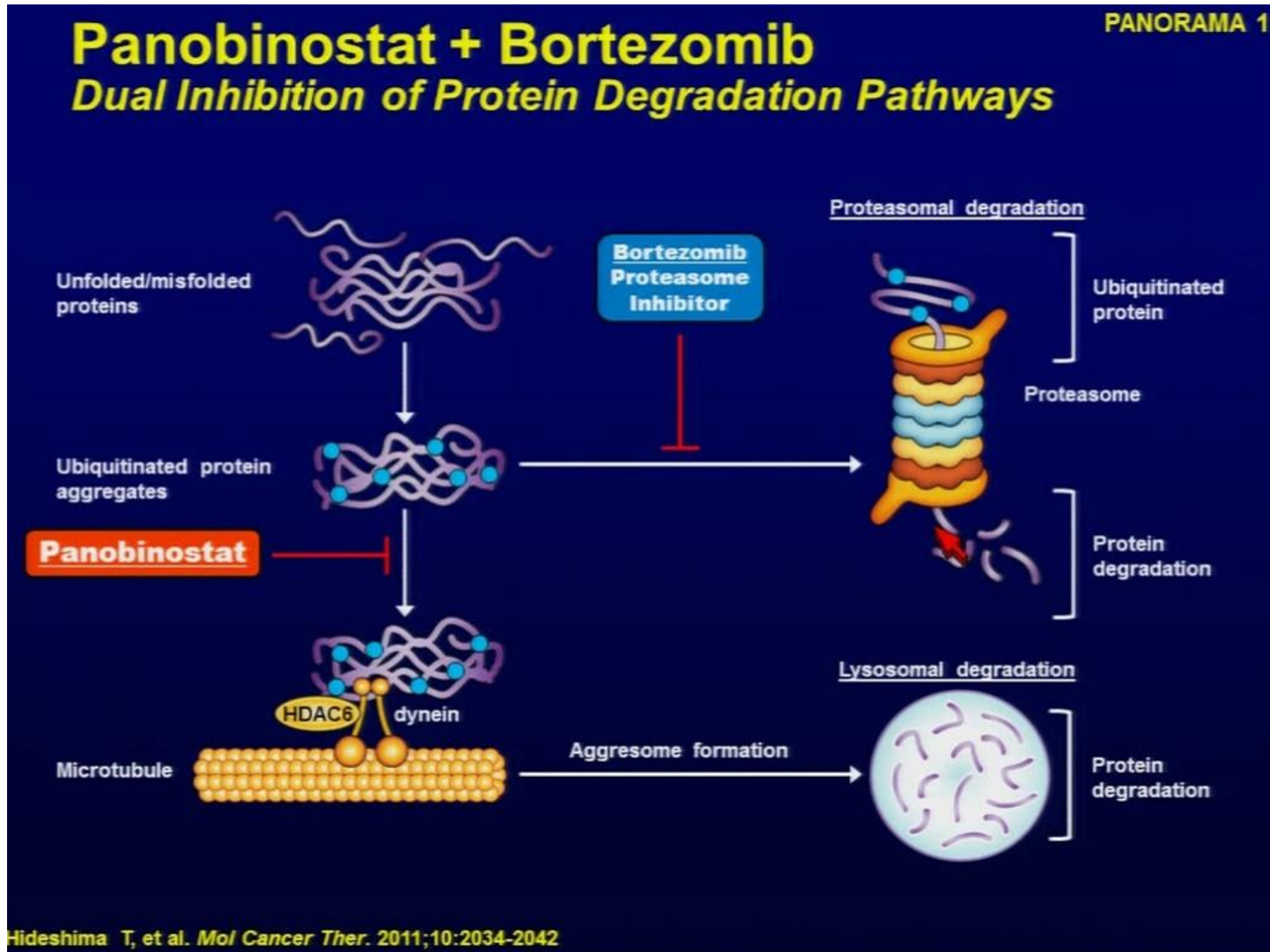
ELOQUENT -2: Elotuzumab+Ld vs Ld

Elotuzumab Improved Progression-Free Survival

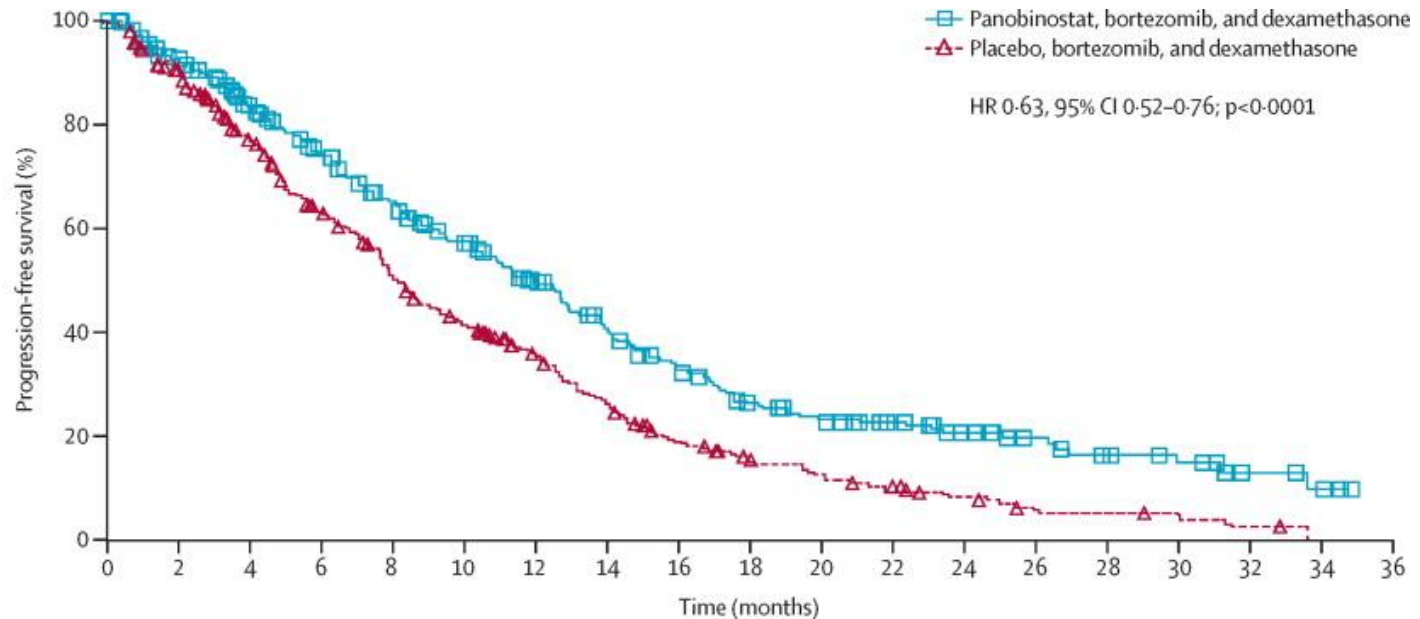


- The risk of disease progression or death (PFS) was reduced by 30% in patients in the elotuzumab group compared with those in the control group
- Long-term outcomes appear to favor patients treated with elotuzumab
- This means that multiple myeloma is less likely to get worse or patients are less likely to die when treated with elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone compared with patients treated with lenalidomide and dexamethasone alone

Панобиностат: ингибитор ГИСТОНДЕАЦЕТИЛАЗЫ



PANORAMA 1: PanVD vs VD

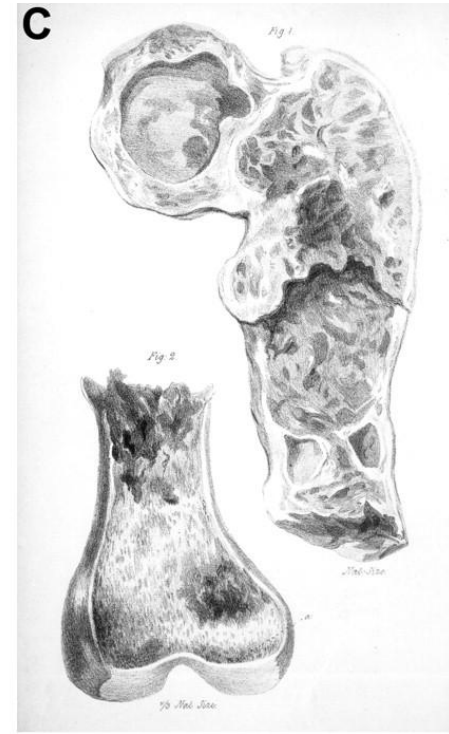
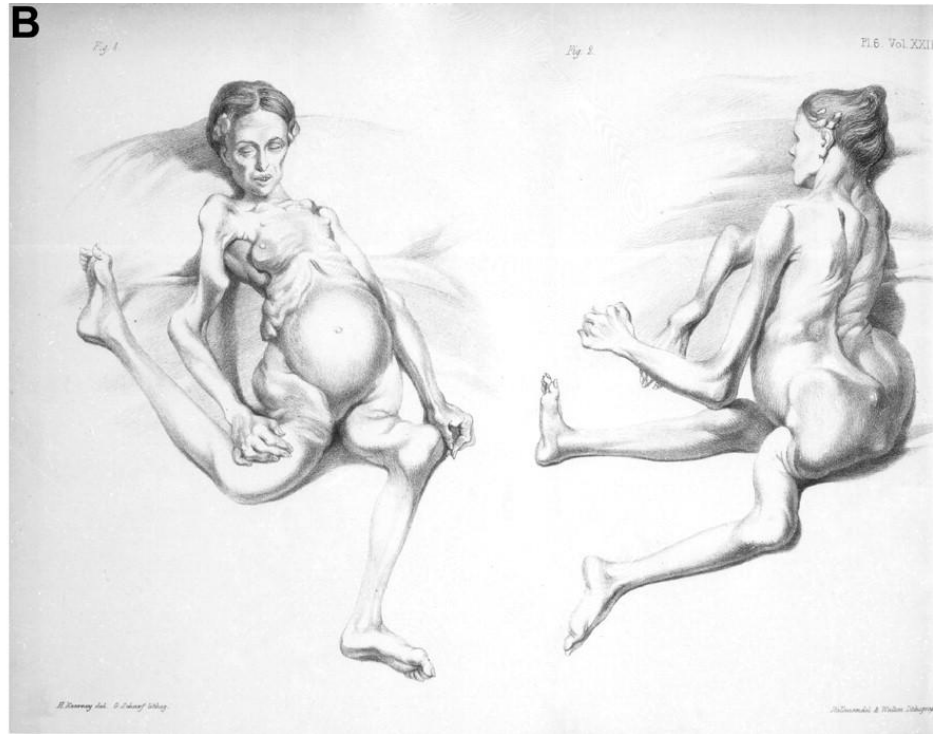
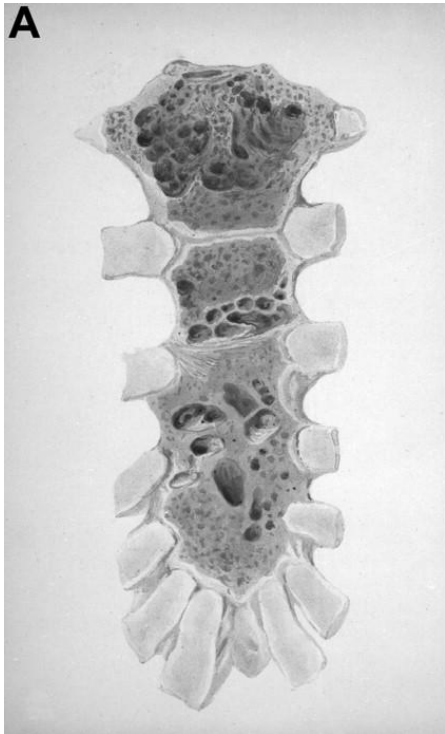


| | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | 30 | 32 | 34 | 36 | |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|
| Number at risk | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Panobinostat, bortezomib, and dexamethasone | 387 | 288 | 241 | 202 | 171 | 143 | 113 | 89 | 69 | 52 | 44 | 35 | 26 | 18 | 13 | 10 | 5 | 3 | 0 | |
| Placebo, bortezomib, and dexamethasone | 381 | 296 | 235 | 185 | 143 | 114 | 89 | 64 | 42 | 32 | 24 | 18 | 12 | 5 | 5 | 3 | 2 | 0 | 0 | |

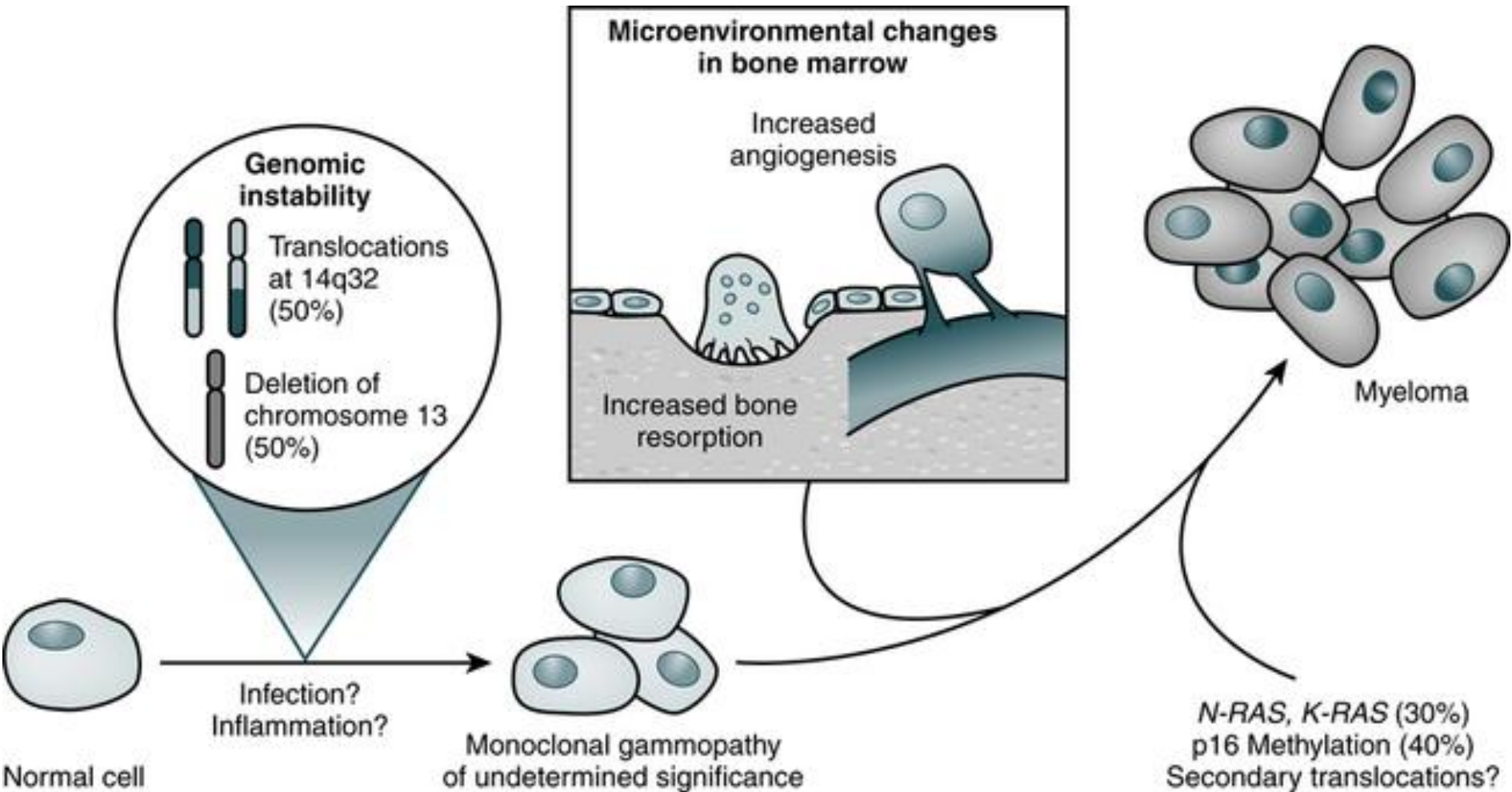
Взгляд в будущее: что нас ждет дальше?

- Изатуксимаб (anti CD38) – III фаза
- CAR – T
- Ингибиторы контрольных точек: ниволумаб, атезолизумаб
- Противоопухолевые вакцины

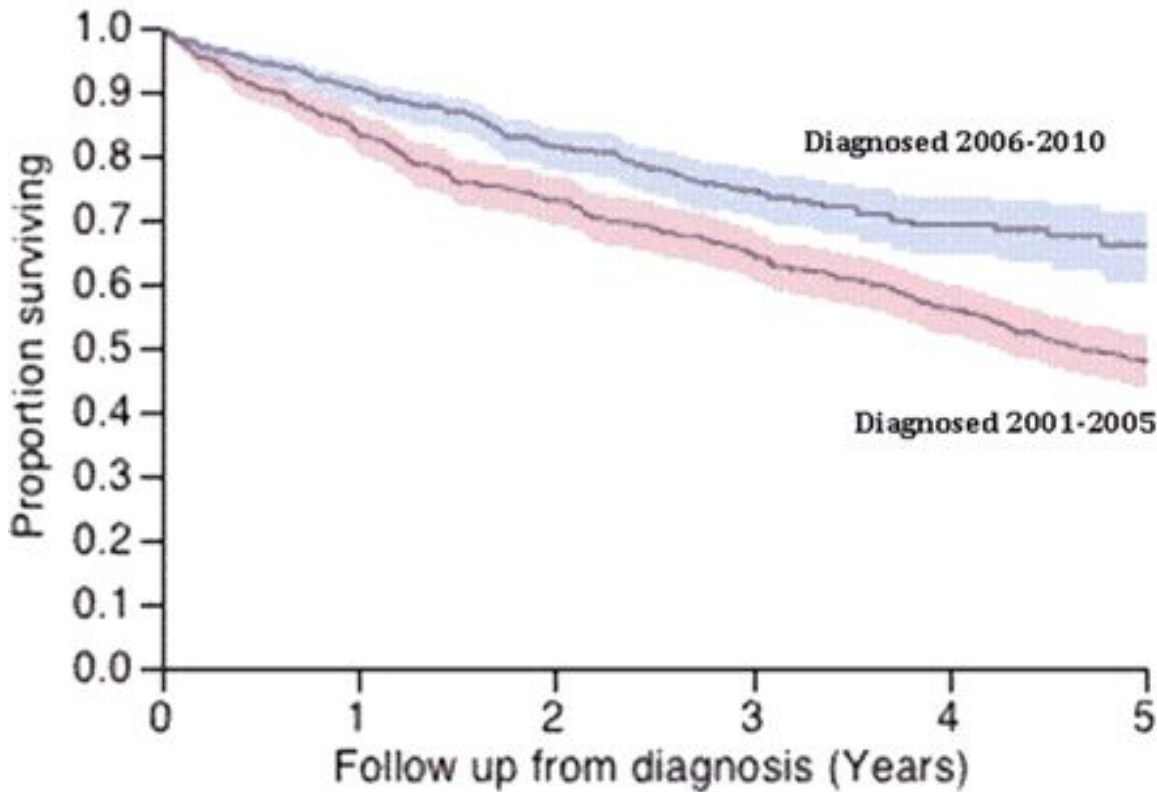
Спасибо за внимание!



Миеломная трансформация



Влияние современной терапии на выживаемость при ММ от установления диагноза и начала лечения.



5 летняя
выживаемость
в зависимости
от возраста

| | До 65 | После 65 |
|-----------|-------|----------|
| 2006-2010 | 73% | 56% |
| 2001-2005 | 63% | 31% |

Стратификация риска для тлеющей миеломы

Высокий риск

- $\geq 10\%$ плазматических клеток
- М-градиент ≥ 30 г/л

Медиана
прогрессии в ММ –
2 года

Промежуточный риск

- $\geq 10\%$ плазматических клеток
- М-градиент < 30 г/л

Медиана
прогрессии в ММ –
8 лет

Низкий риск

- $< 10\%$ плазматических клеток
- М-градиент ≥ 30 г/л

Медиана
прогрессии в ММ –
19 лет