

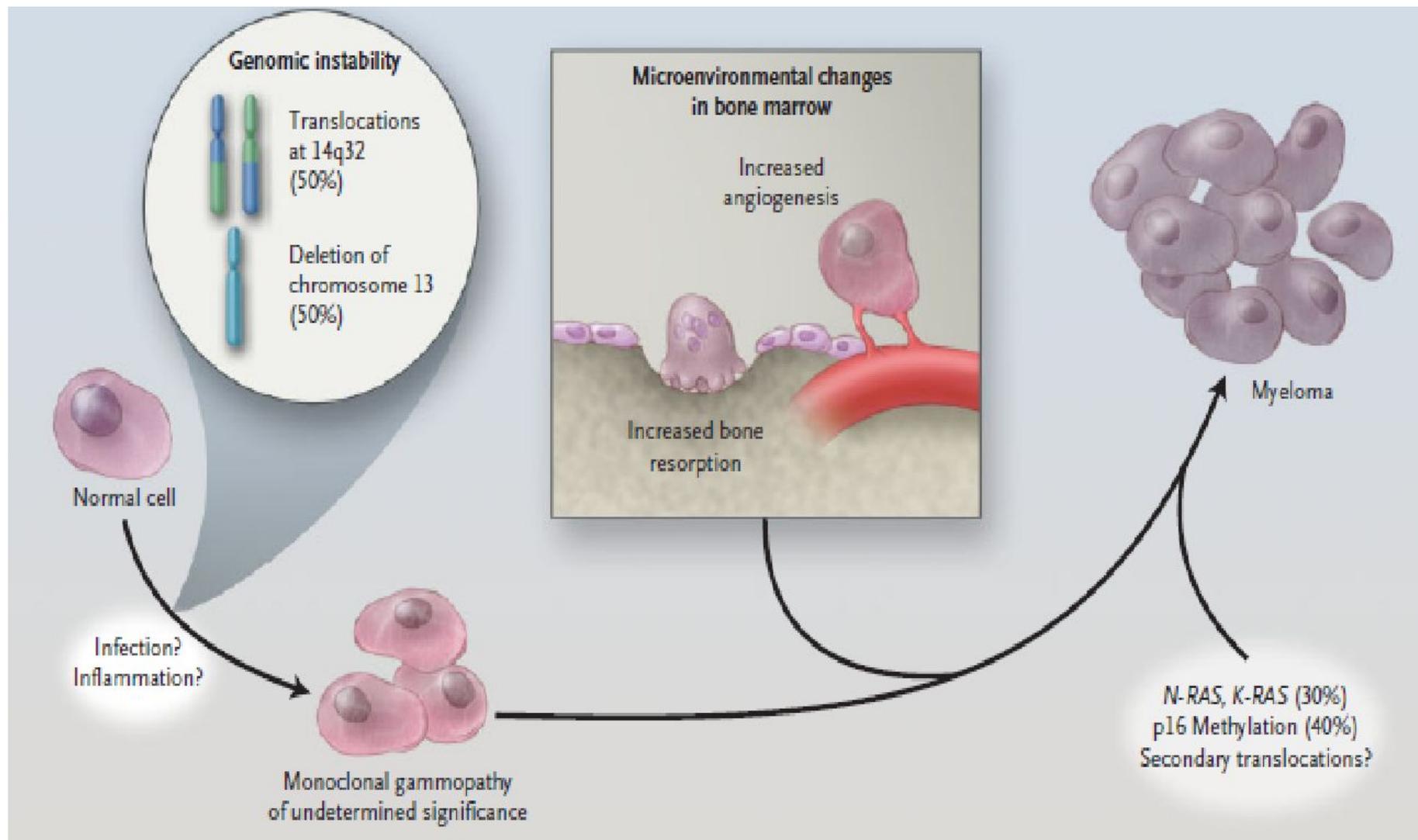
Миеломная болезнь (множественная миелома, болезнь Рустицкого-Калера)

- Злокачественная опухоль, возникающая на уровне клеток-предшественников В-лимфоцитов, характеризующаяся патологической пролиферацией плазматических клеток.
- Второе по частоте злокачественное заболевание крови (после не-ходжкинских лимфом), 10% всех онкогем.б-ней.
- Составляет 1% всех случаев злокачественных новообразований и обуславливает 2% онкологической летальности.
- Заболеваемость (Европа): 4,5-6 случаев на 100 тыс. населения в год; смертность – 4.1 случая на 100 тыс. населения в год.
- Средний возраст больных – 65-70 лет (15% - <60 лет, 15% - 60-65 лет, <5% - моложе 45 лет).
- Мужчины болеют несколько чаще (1,6-1,7:1).

Миеломная болезнь: причины

- Причины развития миеломы у человека и учащение этого заболевания в последние десятилетия остаются неясными.
- Обсуждается ряд этиологических факторов:
 - генетическая предрасположенность (она, скорее всего, связана со «срывом» в иммунной системе человека, при котором мутировавшая клетка не распознается как чужеродная и не удаляется из организма, что происходит в норме)
 - возрастные ошибки Т-клеточного иммунитета, возможно, на фоне длительного антигенного раздражения (очаги хронической инфекции)
 - ионизирующая радиация
 - вирусные поражения генома.
- Латентный период от возникновения первой миеломной клетки до появления клинических симптомов достигает 20 лет и более.

Механизмы возникновения и прогрессирования миеломы



Миеломная болезнь: некоторые аспекты патогенеза

- Плазматические клетки в норме присутствуют у человека, являются конечным этапом дифференцировки (развития) В-лимфоцитов и отвечают за выработку антител.
- При миеломной болезни происходит бурное размножение плазматических клеток, прежде всего в костном мозге, но также и в других органах и тканях.
- Со временем нормальные ростки кроветворения (эритроцитарный, тромбоцитарный, гранулоцитарный) вытесняются и развиваются анемия, тромбоцитопения и нейтропения.
- Плазматические клетки при миеломной болезни в большом количестве продуцируют патологический белок парапротеин (неполноценные иммуноглобулины), при этом выработка нормальных антител снижается и устойчивость больного к различным инфекциям уменьшается.
- Парапротеин вызывает повышение вязкости крови с нарушением микроциркуляции, а также приводит к поражению почек.
- Плазмоциты производят «факторы, активирующие остеокласты», которые разрушают костную ткань.

Патогенез костной патологии при миеломе

- Злокачественные плазматические клетки связываются с клетками стромы в костной ткани, активируя следующие факторы:
 - Факторы роста (ИЛ-6 и RANKL), которые ингибируют апоптоз
 - Факторы, активирующие остеокласты (ИЛ-1 β и ФНО- α)
 - Фактор ангиогенеза (сосудистый эпидермальный фактор роста – VEGF).

Диагностические критерии
доброкачественной
моноклональной гаммапатии и
множественной миеломы
(International Myeloma Working
Group, 2003)

Доброкачественная моноклональная гаммапатия

- Уровень парапротеина в сыворотке <30 г/л.
- Доля моноклональных плазматических клеток в костном мозге <10% и незначительная плазмноклеточная инфильтрация по данным трепанобиопсии подвздошной кости (*если эти исследования проводились*).
- Нет ни поражения органов и тканей (в том числе остеолиза), ни других симптомов множественной миеломы.
- Отсутствуют признаки других заболеваний, сопровождающихся пролиферацией В-лимфоцитов, а также признаки AL-амилоидоза и прочих нарушений, вызванных отложением легких или тяжелых цепей либо отложением целых иммуноглобулинов.

Доброкачественная моноклональная гаммапатия

- 3% лиц > 50 лет (6-8% - афроамериканцы)
- >10% - старше 75 лет
- Риск прогрессирования в миелому – 1% в год (отсутствие факторов риска – 20-летнее прогрессирование 5%, 1 фактор – 20%, 2 – 37%, 3 – 58%)
- Факторы прогрессирования:
 - Уровень М-протеина >1,5 мг/дл
 - Не-IgG парапротеины
 - Соотношение легких цепей <0,26 или >1,65

Бессимптомная множественная миелома

- Уровень парапротеина в сыворотке >30 г/л или доля моноклональных плазматических клеток в костном мозге $>10\%$
- Нет ни поражения органов и тканей (в том числе остеолиза), ни жалоб
- Прогрессирование в клинически выраженную миелому – 10% в год (в первые 5 лет от момента диагноза)

Клинически выраженная множественная миелома

- Парапротейн в сыворотке или моче.
- Моноклональные плазматические клетки в костном мозге или плазмоцитома в биоптате.
- Поражение органов и тканей, включая остеолиз.

Поражение внутренних органов при множественной миеломе (*ESMO, 2013*)

- Гиперкальциемия: сывороточный кальций >11.5 мг/дл
- Почечная недостаточность: сывороточный креатинин >173 мкмоль/л (>2 мг/дл) или СКФ <40 мл/мин
- Анемия: нормохромная, нормоцитарная с уровнем гемоглобина как минимум на 20 г/л ниже нижней границы нормы или <100 г/л
- Костная патология: остеолитические очаги, выраженная остеопения или патологические переломы



CRAB-критерии

Поражение органов и тканей при множественной миеломе

(International Myeloma Working Group, 2003)

- Гиперкальциемия: скорректированная сывороточная концентрация кальция $>0,25$ ммоль/л выше верхней границы нормы или $> 2,75$ ммоль/л
- Почечная недостаточность, обусловленная множественной миеломой
- Анемия: гемоглобин на 2 г% ниже нижней границы нормы либо <10 г% (<100 г/л)
- Поражение костей: остеолитические очаги, остеопороз, компрессионные переломы
- Прочие:
 - синдром повышения вязкости крови,
 - амилоидоз,
 - рецидивирующие бактериальные инфекции (> 2 раз за 12 мес)

Клинико-анатомическая классификация миеломной болезни

- Солитарная:
 - костная
 - внекостная
- Генерализованная (множественная):
 - Множественно-опухолевая (16%)
 - Диффузно-узловая (60%)
 - Диффузная (24%).

Иммунохимические варианты миеломной болезни

- G-миелома (55-65%)
- A-миелома (20-25%)
- D-миелома (2-5%): средний возраст больных ниже, прогноз хуже, частота протеинурии выше.
- E-миелома (?)
- M-миелома (0,5%)
- Болезнь легких цепей (миелома Бенс-Джонса) (12-20%)
- Несекретирующая миелома (1-4%)
- Диклоновые миеломы (1-2%).

Цитоморфологические типы миеломной болезни

- Плазмоцитарный (дифференцированный) тип;
- Смешанный (плазмоцитарно-плазмобластный);
- Плазмобластный (недифференцированный), быстро прогрессирующий, нередко отмечается ранняя лейкоемизация.

I и II стадии миеломной болезни (по Durie и Salmon, 1975)

Стадия I:

- Низкая масса опухолевых клеток (менее 0.6×10^{12} клеток/м²).
- Критерии - совокупность следующих признаков:
 - гемоглобин выше 100 г/л;
 - кальций сыворотки меньше 3 ммоль/л;
 - рентгенологически определяется нормальная структура костной ткани или только солитарный очаг;
 - уровень продукции M-протеина:
 - IgG менее 50 г/л
 - IgA менее 30 г/л
 - экскреция легких цепей с мочой менее 4 г/сут.

Стадия II:

- Средняя масса опухолевых клеток ($0,6 - 1,2 \times 10^{12}$ клеток/м²).
- Критерии: промежуточное значение показателей между величинами I и III стадий.

III стадия миеломной болезни

- Высокая масса опухолевых клеток (более 1.2×10^{12} клеток/ m^2).
- Критерии – любой из следующих признаков:
 - гемоглобин ниже 85 г/л;
 - кальций сыворотки более 3 ммоль/л;
 - рентгенологически определяется выраженный остеодеструктивный процесс;
 - уровень продукции М-протеина:
 - IgG более 70 г/л
 - IgA более 50 г/л
 - экскреция легких цепей с мочой более 4 г/сут.
- **Подстадии:**
 - **А:** Почечная недостаточность отсутствует, креатинин сыворотки менее 20 мг/л
 - **Б:** Почечная недостаточность, креатинин сыворотки более 20 мг/л.

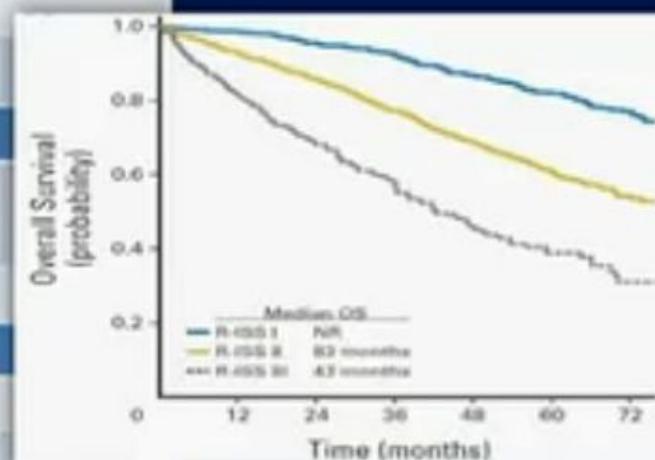
Новая международная классификация множественной миеломы по стадиям

Стадия I	Уровень β_2 -микроглобулина $<3,5$ мг/л, уровень альбумина >35 г/л
Стадия II	Ни I, ни III стадия: 1) уровень β_2 -микроглобулина $<3,5$ мг/л и уровень альбумина <35 г/л; 2) уровень β_2 -микроглобулина $3,5$ — $5,5$ мг/л независимо от уровня альбумина.
Стадия III	Уровень β_2 -микроглобулина $>5,5$ мг/л

Стадирование впервые выявленной множественной миеломы



Стадия	ISS – критерии
I	β_2 -м < 3,5 мкг/мл, альбумин \geq 3,5 г/дл
II	Показатели, не укладывающиеся ни в I, ни в III стадию
III	β_2 -м \geq 5,5 мкг/мл,
Хромосомные нарушения (FISH)	
Высокий риск	del(17p) и/или t(4;14) и/или t(14;16)
Стандартный	Нет показателей высокого риска
ЛДГ	
Норма	ЛДГ < верхней границы нормы
Высокий	ЛДГ > верхней границы нормы
международная система стадирования (R-ISS)	
I	ISS I + стандартный риск (FISH) или нормальная ЛДГ
II	Показатели, не укладывающиеся ни в I, ни в III стадию
III	ISS III + высокий риск (FISH) или высокая активность ЛДГ



1q21 amp – также фактор неблагоприятного прогноза

Стадия	Критерии ISS
I	Уровень β_2 -микроглобулина <3,5 мг/л, уровень альбумина >35 г/л
II	1) уровень β_2 -микроглобулина <3,5 мг/л и уровень альбумина < 35 г/л; 2) уровень β_2 -микроглобулина 3,5— 5,5 мг/л независимо от уровня альбумина.
III	Уровень β_2 -микроглобулина >5,5 мг/л
	Хромосомные нарушения (FISH)
Высокий риск	Делеция (17 p) и/или транслокация 4/14 и/или 14/16
Стандартный	Нет показателей высокого риска
	ЛДГ
Норма	ЛДГ < верхней границы нормы
Высокий	ЛДГ > верхней границы нормы
	Международная система стадирования (R-ISS)
I	ISS I, стандартный риск (FISH), нормальная ЛДГ
ii	Показатели, неукладывающиеся в I или III стадию
III	ISS III, высокий риск (FISH), высокая ЛДГ

Костномозговой синдром

- Размножающиеся в костном мозге миеломные клетки приводят к разрушению костного вещества.
- В первую очередь деструктивные процессы развиваются в плоских костях таза, в ребрах, в своде черепа и в позвоночнике, реже в проксимальных отделах бедренных, плечевых костей, еще реже - в других костях.
- Оссалгии (постоянные боли в костях), локальные опухоли, переломы – типичная триада (триада Колера) для больных миеломной болезнью в поздних стадиях.

Синдром повышенной вязкости

- Связан с гиперпродукцией парапротеина
- **Характерные признаки:**
 - нарушение периферического кровотока,
 - парестезии,
 - синдром Рейно (больные могут предъявлять жалобы на онемение кончиков пальцев рук и ног, боль в них, особенно - на холоде),
 - в тяжелых случаях – изъязвление и гангрена дистальных отделов конечностей (голени, стопы, кисти).
- Нарушение микроциркуляции в сосудах головного мозга может служить причиной различных неврологических расстройств (вплоть до парапротеинемической комы).

Кровоточивость

- Изредка множественная миелома сопровождается кровоточивостью.
- Механизмы возникновения:
 - прямое подавление полимеризации фибрин-мономеров,
 - синдром фон Виллебранда,
 - циркулирующие гликозаминогликаны с гепариноподобными свойствами,
 - AL-амилоидоз,
 - дефицит фактора X.

Миеломная нефропатия

- Поражение почек - наиболее частое и серьезное проявление парапротеинемии.
- Почечная недостаточность – одна из ведущих причин смерти больных миеломой (занимает второе место после инфекционных осложнений).
- В основе – «восходящий» нефросклероз вследствие реабсорбции белка Бенс-Джонса.
- Клиника миеломной нефропатии складывается из упорной протеинурии и постепенно развивающейся недостаточности концентрационной, а затем азотовыделительной функции почек с развитием почечной недостаточности (повышение уровня креатинина, мочевины в крови).
- Характерно отсутствие классических признаков нефротического синдрома: отеков, гипопротеинемии, гиперхолестеринемии.
- Отсутствуют сосудистые осложнения в виде гипертензии и ретинопатии.

Миеломная болезнь: почечная недостаточность

- У ряда больных (до 20%) острая почечная недостаточность – единственное проявление патологии почек.
- Под влиянием неблагоприятных факторов быстро развивается олиго- или анурия и нарастает азотемия.
- Возникает при инфекциях, переломах костей, в результате побочных реакций лекарственных препаратов.
- **Предрасполагающие факторы:** обезвоживание, гиперкальциемия, гиперурикемия, инфекция, применение нефротоксичных препаратов, легкие цепи иммуноглобулинов (повреждающие проксимальные канальцы), амилоидоз.

Миеломная болезнь: амилоидоз

- Выявляется в среднем у 15% больных миеломной болезнью
- Связан с отложением специфических структур (амилоидных фибрилл) в органах и тканях
- В отличие от «классического» вторичного амилоидоза поражаются главным образом органы, богатые коллагеном (наружная оболочка сосудов, мышцы (сердце, язык), сухожилия, суставы, кожа)
- Печень, селезенка, почки обычно не страдают или амилоидные отложения в них незначительны
- Возможны массивные локальные псевдоопухолевые узлы по ходу ЖКТ, в слюнных железах, щитовидной железе, в лимфатических узлах
- Проявлениями амилоидоза при миеломной болезни могут быть:
 - поражение сердца: нарастающая глухость сердечных тонов, стойкая тахикардия, снижение вольтажа на ЭКГ, сердечная недостаточность (симптомы рестриктивной кардиомиопатии);
 - упорная боль в суставах с развитием их деформации; синдром запястного канала;
 - диспепсические расстройства (тошнота, отрыжка, диарея);
 - упорный геморрагический синдром;
 - разнообразные дерматозы;
 - дистрофия роговицы;
 - макроглоссия.

Миеломная болезнь: синдром недостаточности антител

- Характерным симптомом миеломной болезни является резкое снижение уровня нормальных иммуноглобулинов
- Повышенная склонность к бактериальным инфекциям, особенно со стороны дыхательных и мочевыводящих путей.
- Больные наиболее подвержены инфекциям в первые 3 мес после установления диагноза; затем, по мере достижения эффекта от лечения, риск инфекций снижается.

Миеломная болезнь: периферическая нейропатия

- Наблюдается почти у половины больных, но только у 5-10% имеет выраженную клиническую симптоматику
- В основе – демиелинизация нервных волокон
- **Клинические проявления:**
 - нарушение чувствительности (тактильной и болевой), в основном – по типу гиперестезии
 - парестезии
 - онемение конечностей
 - боль
 - мышечная слабость.

Миеломная болезнь: гиперкальциемия

- Встречается у 20-40% больных, чаще всего при большой массе опухоли и в терминальной стадии болезни, особенно при развитии почечной недостаточности.
- Уровень кальция резко повышается при обездвиженности больных.
- **Клинические признаки:**
 - потеря аппетита;
 - тошнота, рвота;
 - запоры;
 - сонливость;
 - мышечная слабость;
 - потеря ориентации;
 - судороги;
 - сопорозное состояние, кома.

Миеломная болезнь: висцеральные поражения

- У 3-15% больных выявляется увеличение печени или селезенки (за счет пролиферации миеломных клеток).
- Инфильтрация опухолевыми плазматическими клетками может обнаруживаться практически во всех внутренних органах при агрессивных вариантах миеломной болезни, особенно в терминальной стадии заболевания.
- Наиболее часто поражаются легкие, желудок, кишечник, печень, селезенка, лимфатические узлы (чаще – вследствие органной локализации плазмоцитомы).
- Различные поражения внутренних органов редко проявляются клинически, обычно их находят при патолого-анатомическом исследовании.

Диффузная форма плазмоцитомы (миеломы)

- Диффузная инфильтрация костного мозга
- Нет рентгенологических признаков поражения костей скелета
- Преимущественно поражается печень и селезенка
- Характерна лихорадка (без обильного потоотделения)
- Геморрагический синдром
- В анализах крови: анемия, лейкомоидная реакция.

Миеломная болезнь: необходимые исследования

При подозрении на миеломную болезнь должны быть обязательно выполнены следующие исследования:

- морфологическое (гистологическое и цитологическое) исследование костного мозга;
- рентгенологическое исследование костей скелета (исключение может быть сделано для дистальных отделов конечностей от средней трети и ниже, то есть для тех мест, где миеломные очаги практически не встречаются), МРТ позвоночника и костей таза;
- **иммуноэлектрофорез сыворотки и мочи.**

Лабораторные данные

- ускорение СОЭ
- анемия, тромбоцитопения
- «монетные столбики» (неустойчивые агрегаты эритроцитов) в периферической крови
- гиперпротеинемия
- протеинурия
- гиперкальциемия
- азотемия
- плазмоцитоз костного мозга > 10 -15%

Миеломная болезнь: диагноз

- Диагноз множественной миеломы считают достоверным при наличии двух критериев:
 1. Плазматическая инфильтрация по данным миелограммы (количество плазмоцитов в костном мозге более 10%), обнаруживаемая при пункции костного мозга.
 2. Моноклональная гаммапатия (парапротеин в сыворотке крови и/или белок Бенс-Джонса в моче), доказанная методами иммунохимического анализа сывороточных и мочевых иммуноглобулинов.
- Только сочетание этих двух признаков делает диагноз заболевания неоспоримым.
- Дополнительную роль в распознавании болезни играет рентгенологический метод выявления костной деструкции.

Миеломная болезнь: критерии диагноза (I)*

- Большие критерии:
 - Признаки плазмоцитомы в тканевых биоптатах
 - Плазматические клетки >30% в костном мозге
 - Повышение уровней моноклональных иммуноглобулинов в крови и моче

*NCCN guidelines

Миеломная болезнь: критерии диагноза (II)*

- Малые критерии диагноза:
 - Плазматические клетки в костном мозге: 10-30%
 - Моноклональные иммуноглобулины в крови
 - «Полости» в костях при рентгенологическом исследовании или других видах инструментальной диагностики
 - Подавление выработки нормальных антител.

Для постановки диагноза необходимо: как минимум один большой и один малый критерии или три малых критерия

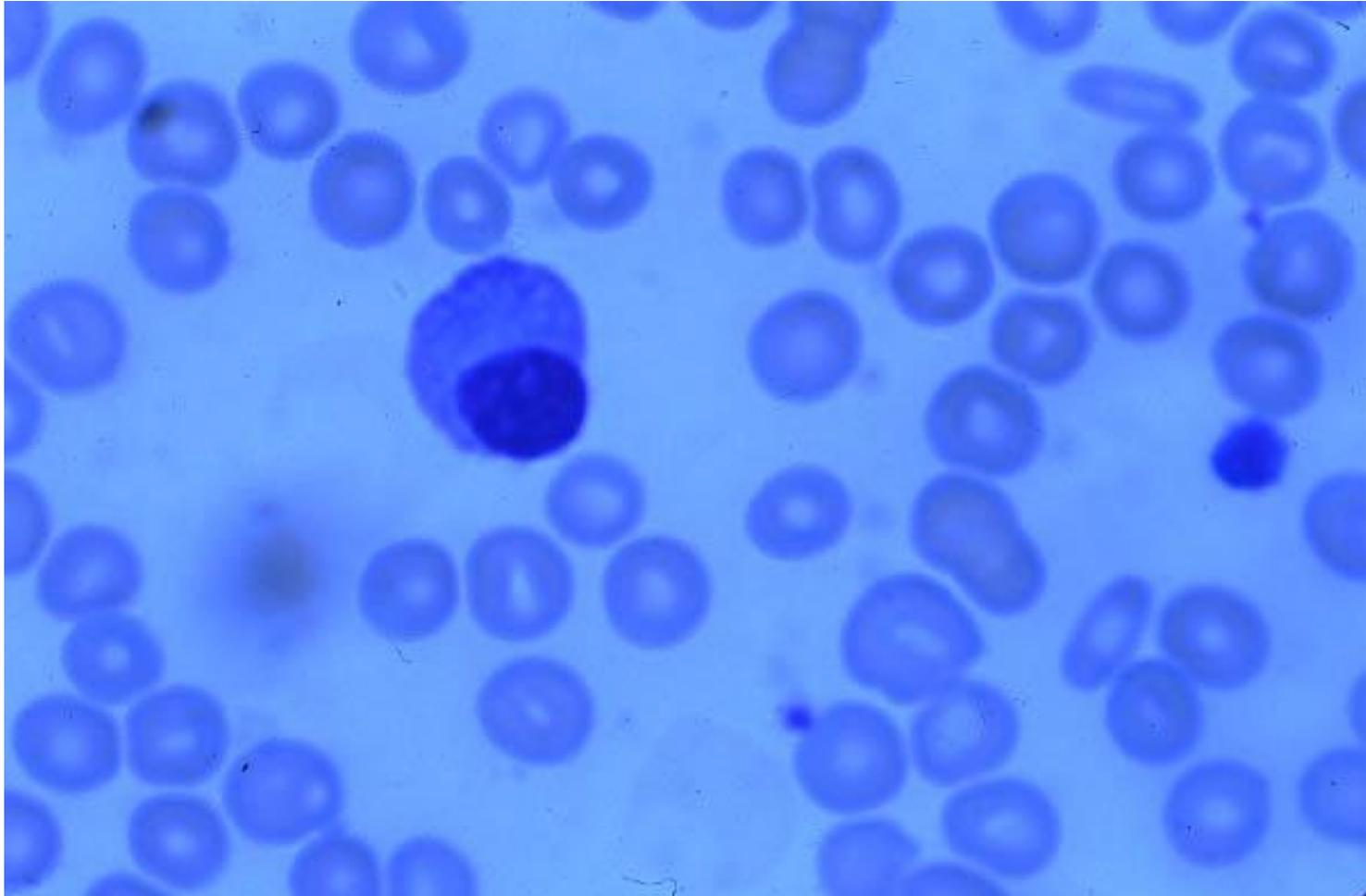
Критерии диагноза множественной миеломы (клинически выраженной)

- Моноклональные плазматические клетки в костном мозге $\geq 10\%$, и/или наличие подтвержденной плазмоцитомы.
+
- Наличие М-градиента в сыворотке и/или в моче.
+
- Один из следующих клинических критериев (**CRAB**):
 - Повышение кальция (**C**alcium increase)
 - Почечная недостаточность (**R**enal insufficiency)
 - Анемия (**A**)
 - Патология костей (**B**one disease).

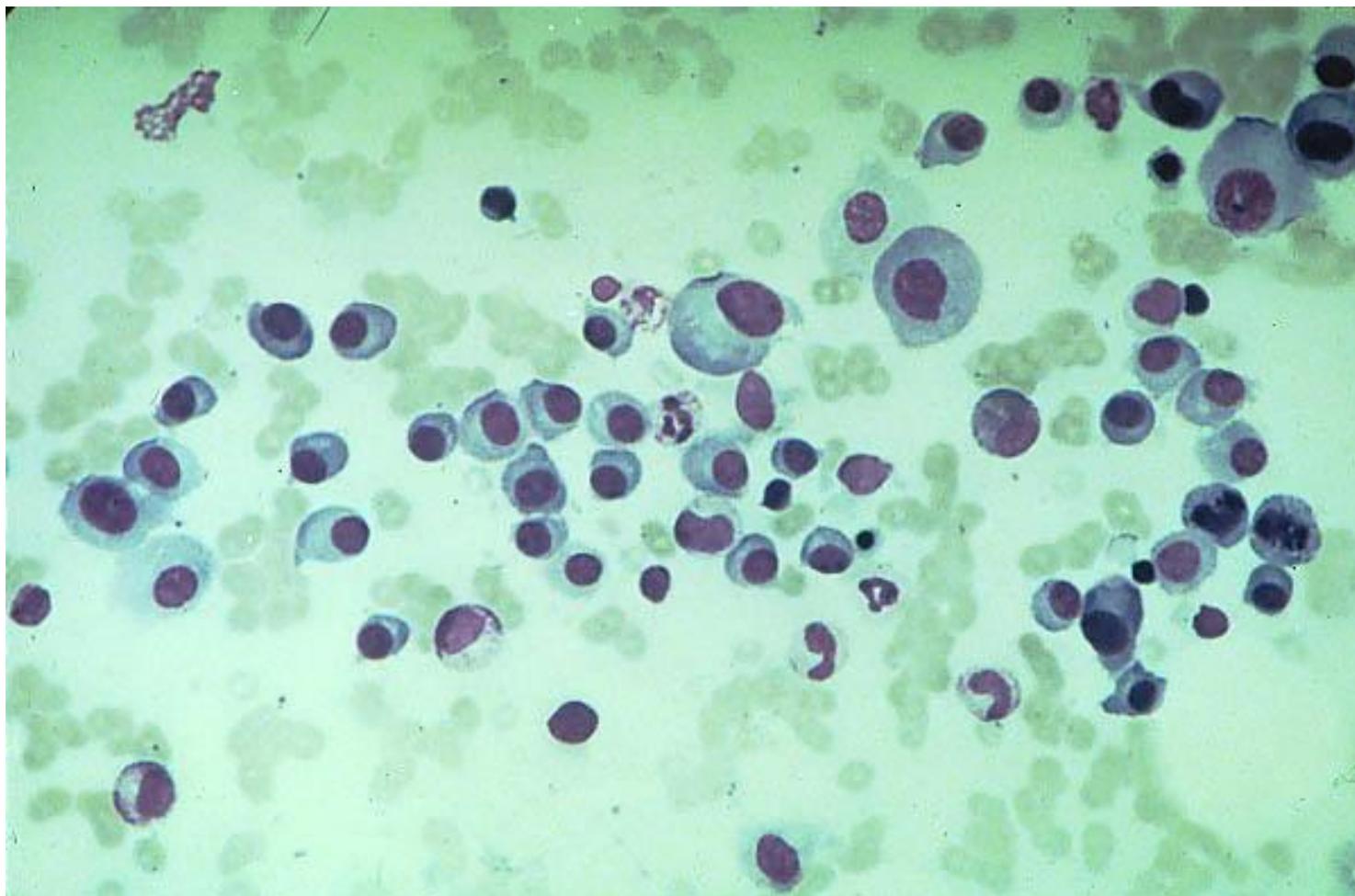
Диагностика миеломной болезни на ранних стадиях

- Оссалгии, стойкий радикулярный синдром у пожилых
- Выраженное «немотивированное» ускорение СОЭ, особенно в сочетании с нормохромной анемией у пожилых.
- Протеинурия, не сопровождающаяся соответствующей гипопроотеинемией, отеками и артериальной гипертензией, особенно у пожилых.

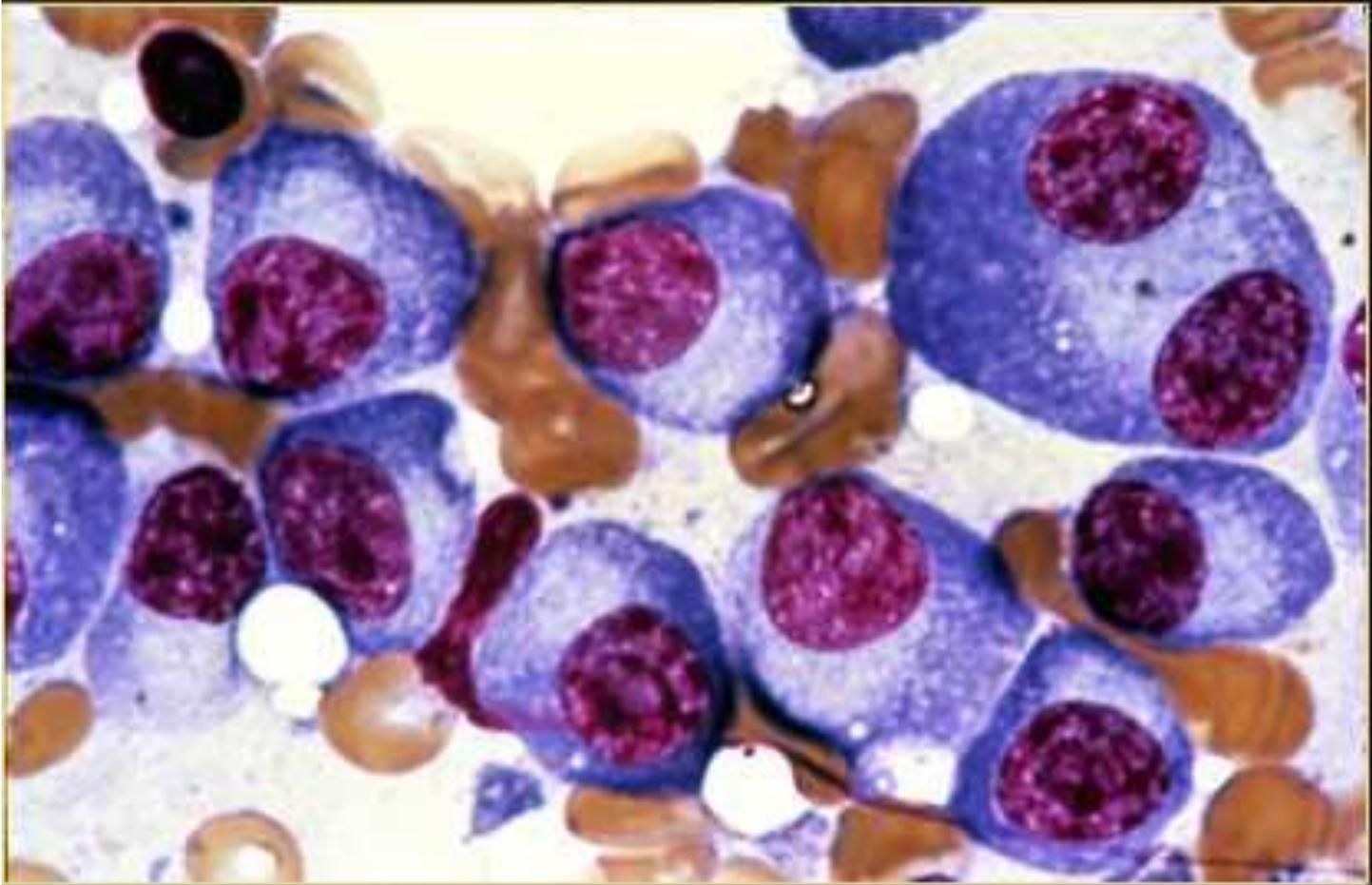
Мазок периферической крови: плазматические клетки



Пунктат костного мозга: плазмноклеточная инфильтрация



Плазматические клетки при миеломе



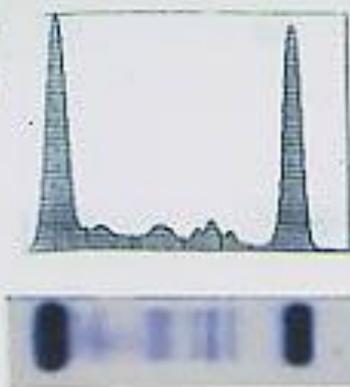
М-протеин

- **При миеломной болезни выявляется в сыворотке и/или моче в 99% случаев**
- **IgG > 50%, IgA 20-25%, IgE и IgD 1-3%**
- **Легкие цепи иммуноглобулинов - в 20% случаев**
- **1% случаев – несекретирующие формы миеломной болезни**

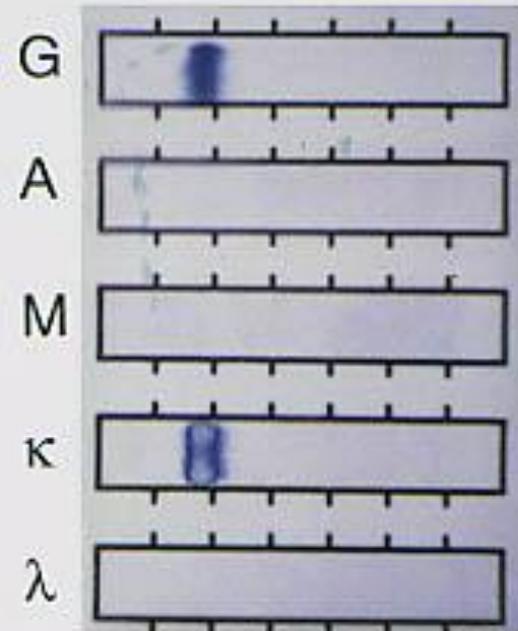
Миелома: электрофорез

Multiple Myeloma

Serum
Electrophoresis



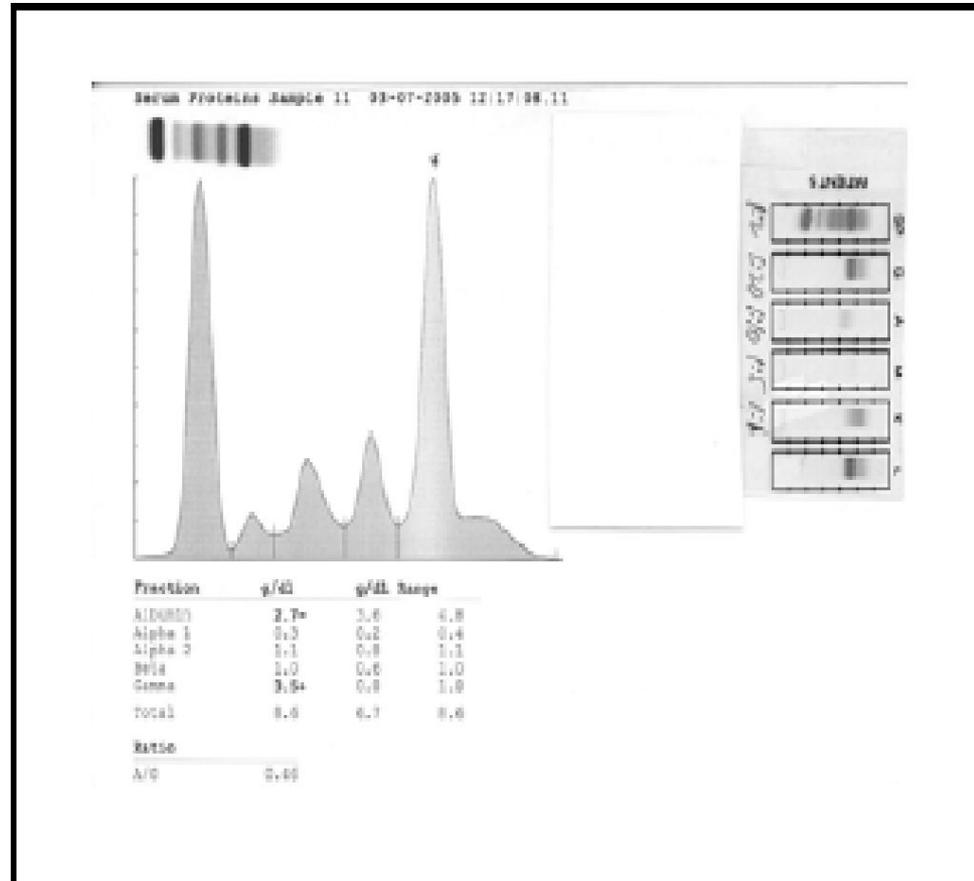
Immunofixation
electrophoresis



Электрофорез белков сыворотки:

Появление дополнительной фракции, чаще всего в зоне β - и γ - глобулинов – **M-градиент**

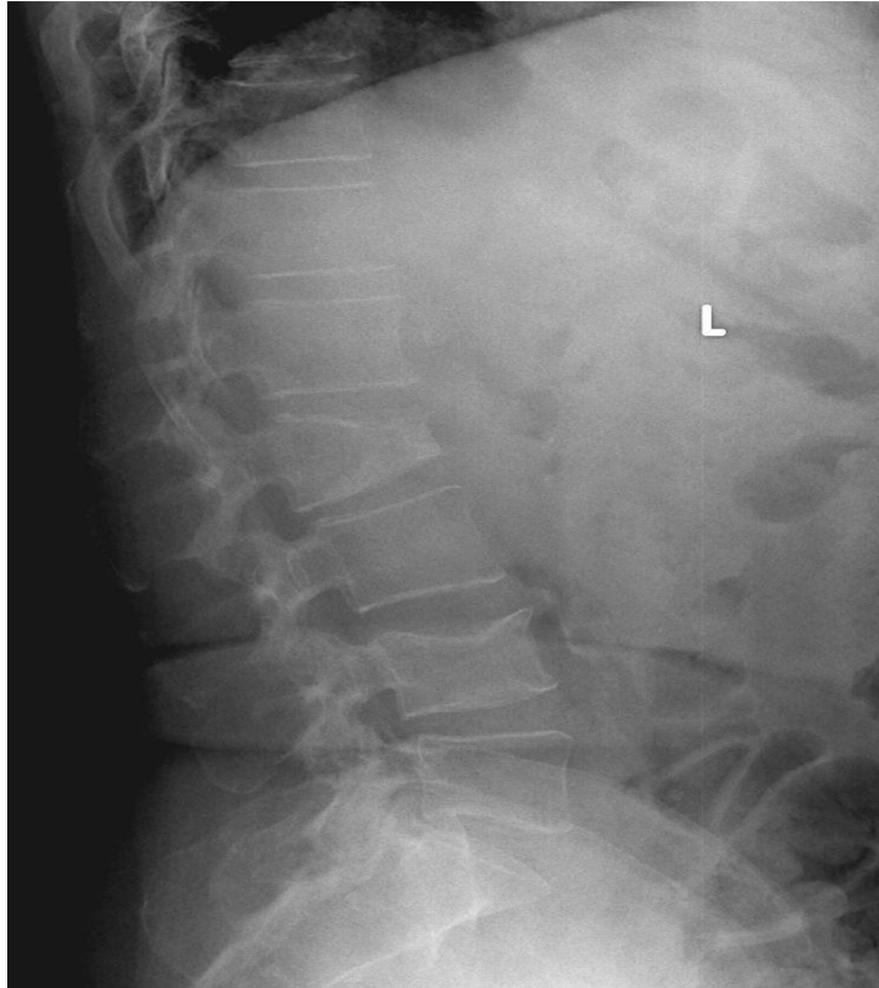
Миелома: электрофорез (II)



Миеломная болезнь: патологический перелом плечевой кости



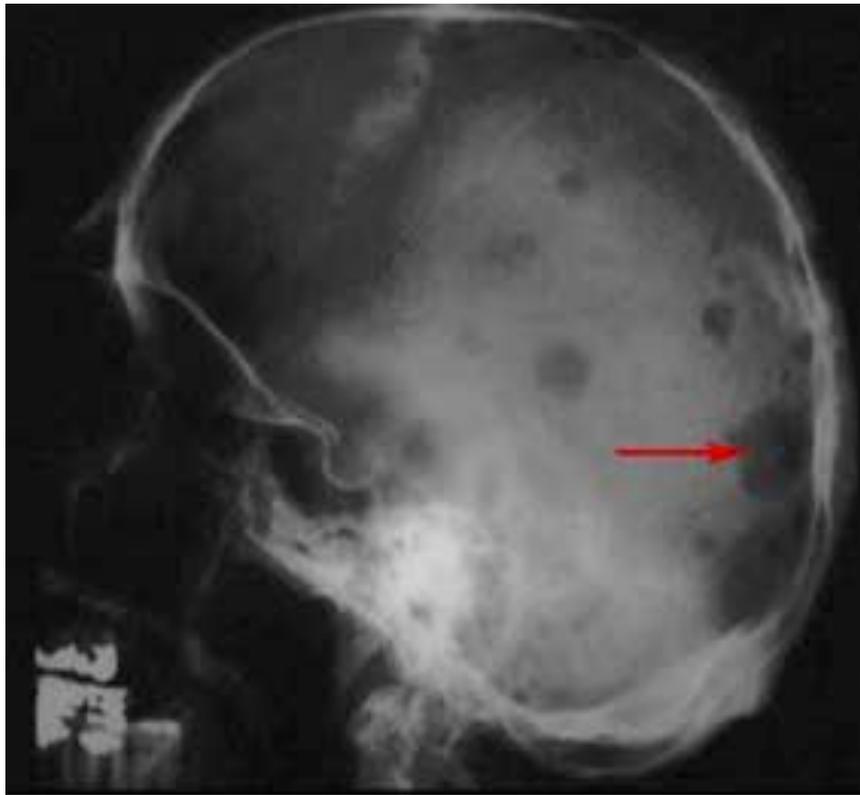
Миеломная болезнь: поражение позвоночника



Миеломная болезнь: поражение костей черепа



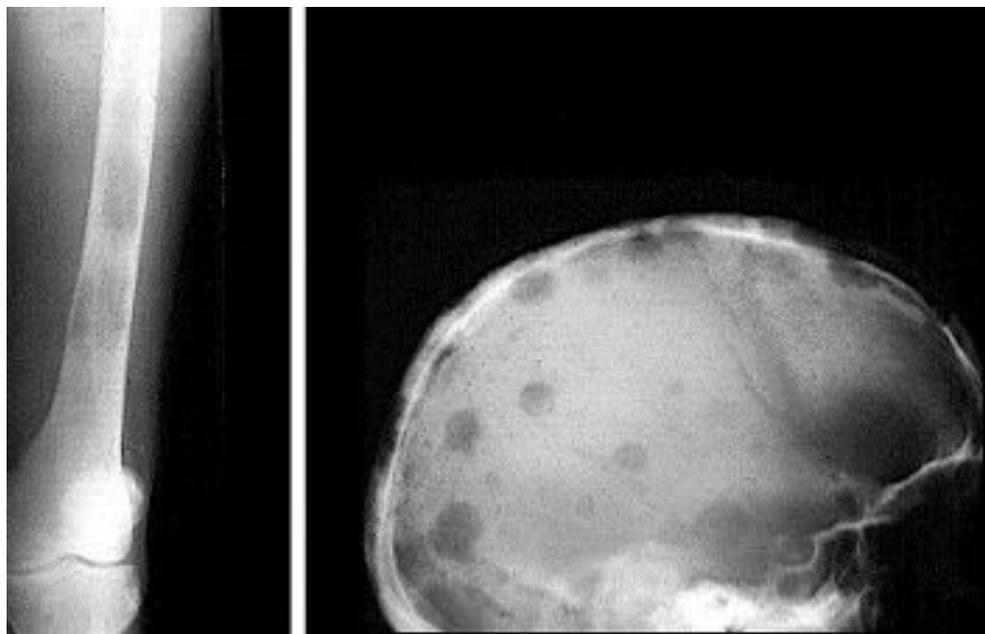
Миеломная болезнь: поражение костей черепа (II)



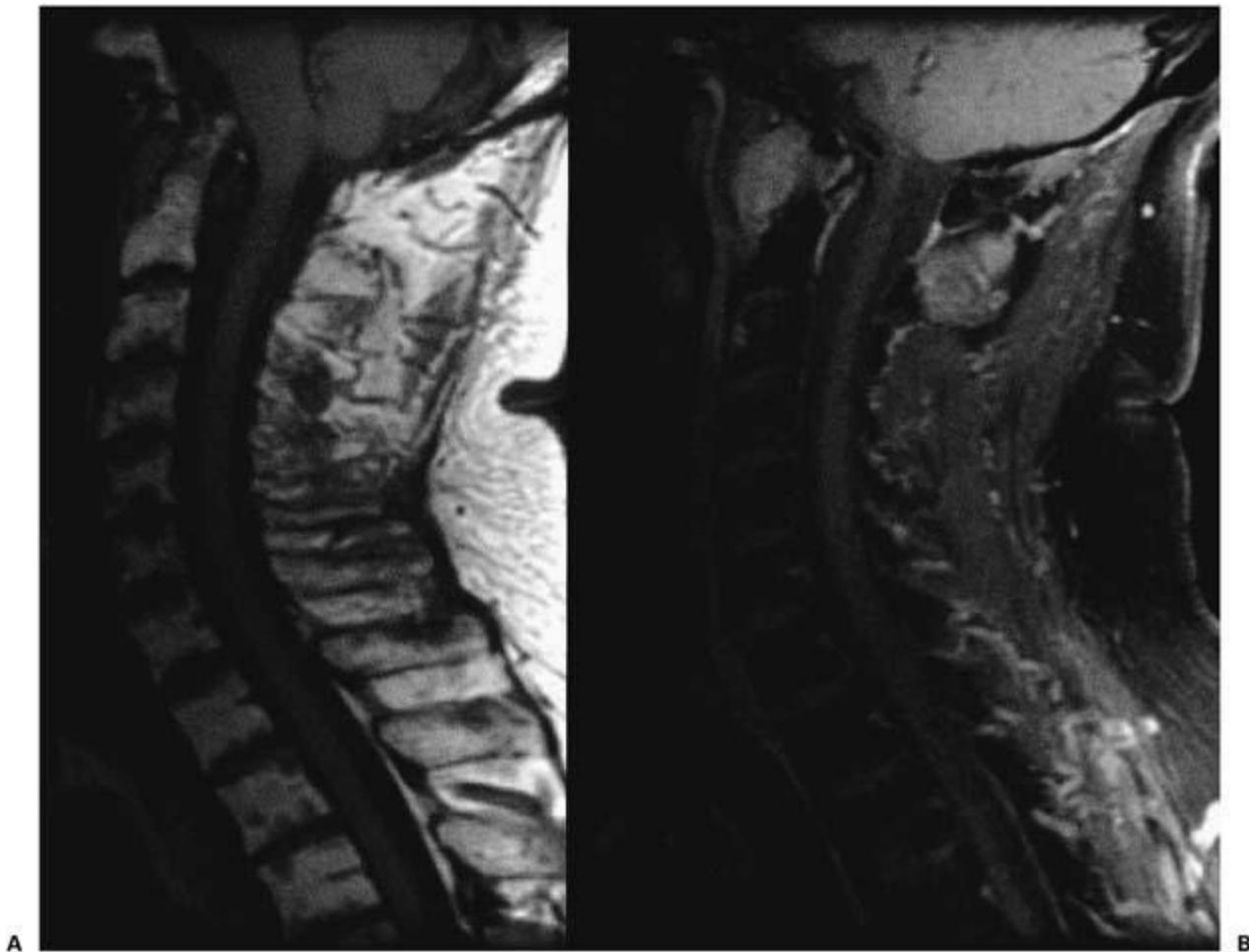
Миеломная болезнь: поражение костей таза и бедренных костей



Миеломная болезнь: поражение костей черепа и бедренной кости



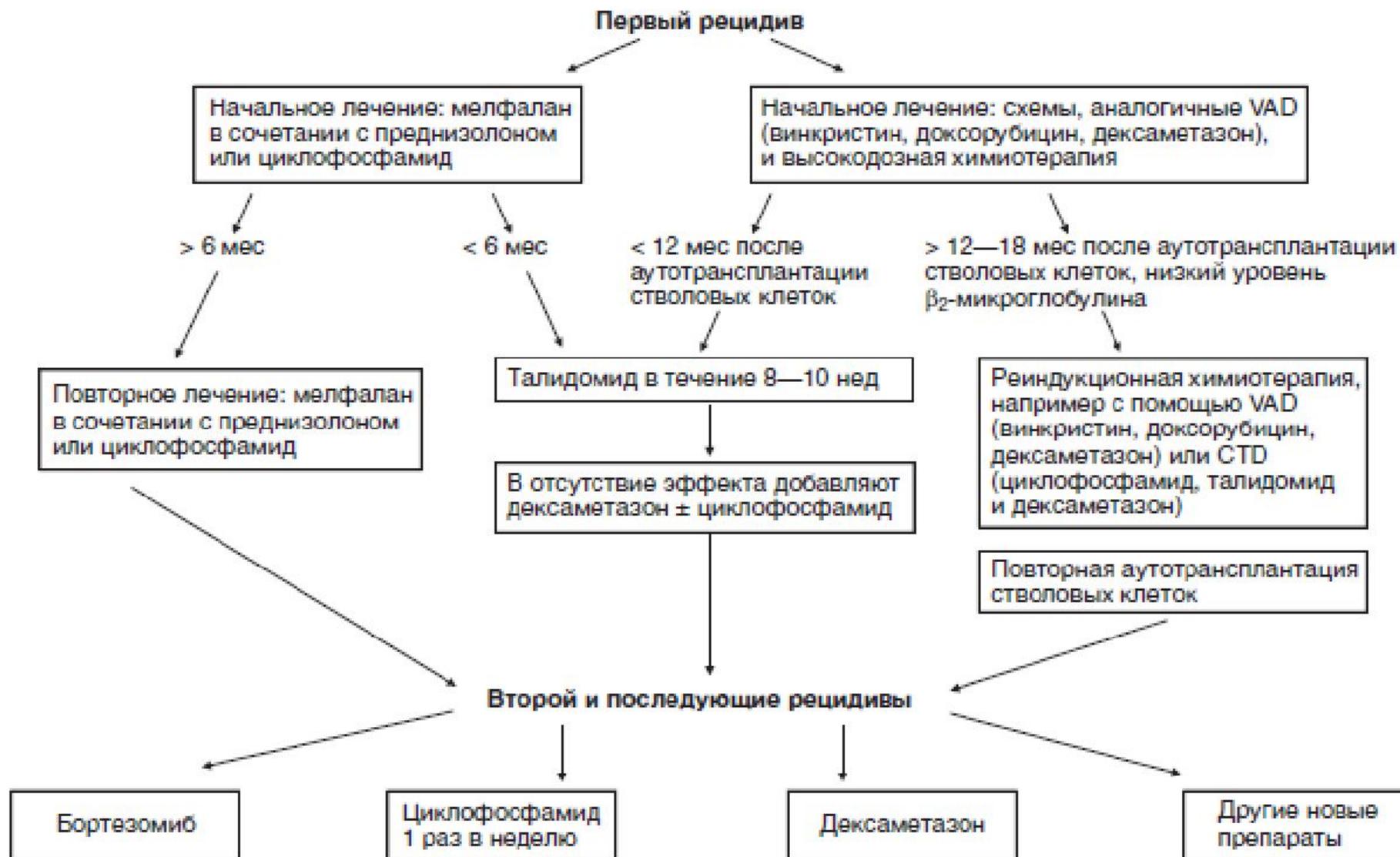
МРТ: поражение позвоночника при миеломной болезни



Миеломная болезнь: патогенетическая терапия

- Цитотоксические препараты: мелфалан, алкеран, циклофосфан, винкристин, адриамицин, кармустин и др.
- Глюкокортикостероиды: преднизолон 30-40 мг/сут (обеспечивает цитостатический эффект, повышает чувствительность клеток к цитотоксической терапии, блокирует остеолиз, воздействуя на остеокласт-активирующий фактор).
- Поддерживающая терапия: рекомбинатный интерферон альфа (интрон А).
- Трансплантация костного мозга.

Тактика лечения при рецидиве



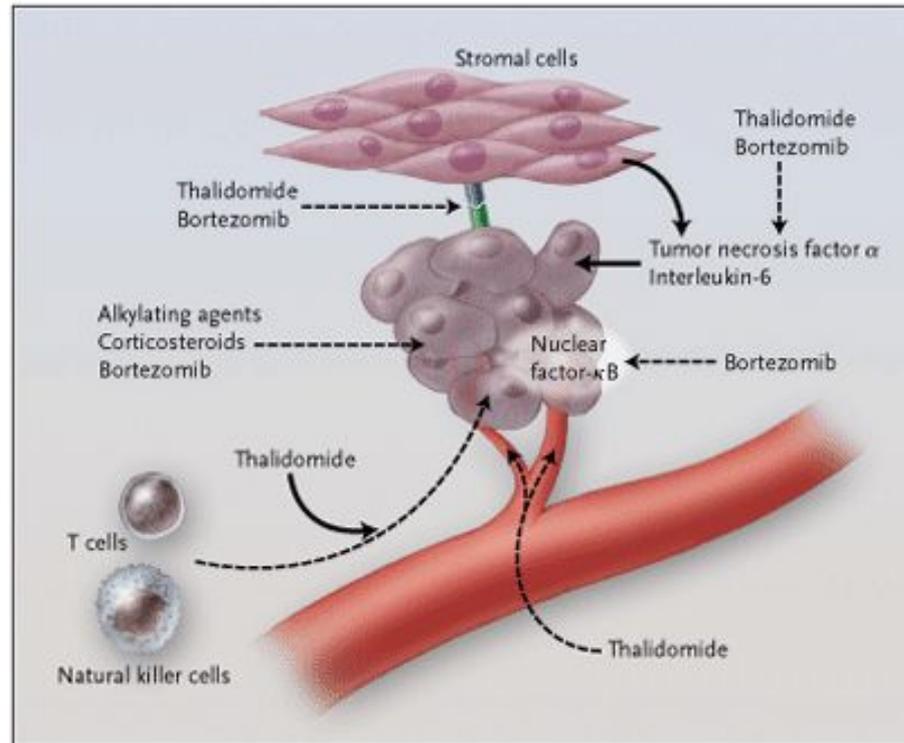
Бортезомиб (Велкейд)

- Противоопухолевый препарат, ингибитор протеасом.
- Обратимый высокоселективный ингибитор активности протеасомы 26S, который представляет собой модифицированную борную кислоту.
- Протеасома 26S присутствует в ядре и цитозоле всех эукариотических клеток и является ключевым компонентом, катализирующим расщепление основных белков, участвующих в управлении жизненным циклом клеток.
- Бортезомиб ингибирует действие протеасомы, вызывает торможение протеолиза и приводит к апоптозу.
- Миеломные клетки (in vitro) почти в тысячу раз более восприимчивы к апоптозу, вызванному бортезомибом, чем нормальные клетки плазмы.
- Основным фактором, объясняющим способность ингибитора протеасомы бортезомиба уничтожать клетки миеломы, является его способность блокировать активацию NF-κB (ядерный транскрипционный фактор).
- Ингибируя протеасому и, следовательно, тормозя активацию NF-κB, бортезомиб способствует уменьшению количества антиапоптотических факторов, воспалительных молекул, молекул клеточной адгезии (которые позволяют соединительным клеткам прикрепляться к клеткам костного мозга) и цитокинов (которые стимулируют рост клеток миеломы).

Леналидомид

- Аналог талидомида
- Представитель нового класса иммуномодуляторов, обладающий иммуномодулирующими и антиангиогенными свойствами.
- Ингибирует секрецию провоспалительных цитокинов (ФНО- α , интерлейкин- 1β (ИЛ- 1β), ИЛ-6 и ИЛ-12, др.).
- Повышает продукцию противовоспалительного цитокина ИЛ-10.
- Повышает цитотоксическую активность собственных клеток-киллеров.
- Ингибирует пролиферацию клеток различных линий гемопоэтических опухолей (особенно тех, которые имеют цитогенетические дефекты хромосомы 5).
- Ингибирует ангиогенез.
- Показан для лечения миеломной болезни в комбинации с дексаметазоном у больных, которые получили, по крайней мере, одну линию терапии.

Миеломная болезнь: механизмы действия различных препаратов



В миеломных клетках алкилирующие препараты, кортикостероиды и бортезомиб ингибируют рост клетки и индуцируют апоптоз. Эффект бортезомиба на миеломные клетки опосредуется частично ингибированием ядерного фактора NF-κB. Талидомид и бортезомиб ингибируют взаимодействие между миеломными клетками и стромальными клетками, а также продукцию цитокинов, например, фактора некроза опухоли (ФНО) и интерлейкина-6 (ИЛ-6). Талидомид ингибирует ангиогенез.

Критерии оценки эффективности терапии при миеломе

- Снижение концентрации патологического иммуноглобулина в сыворотке, более чем на 50%
- Снижение экскреции белка Бенс-Джонса с мочой более чем на 50%, по сравнению с исходным уровнем.
- Регрессия площади опухолей на 50% и более
- Рентгенологические признаки репарации остеодеструкции
- Стабилизация или увеличение уровня гемоглобина (более 90 г/л)
- Уровень кальция в сыворотке ниже 3 ммоль/л
- Уменьшение оссалгий.

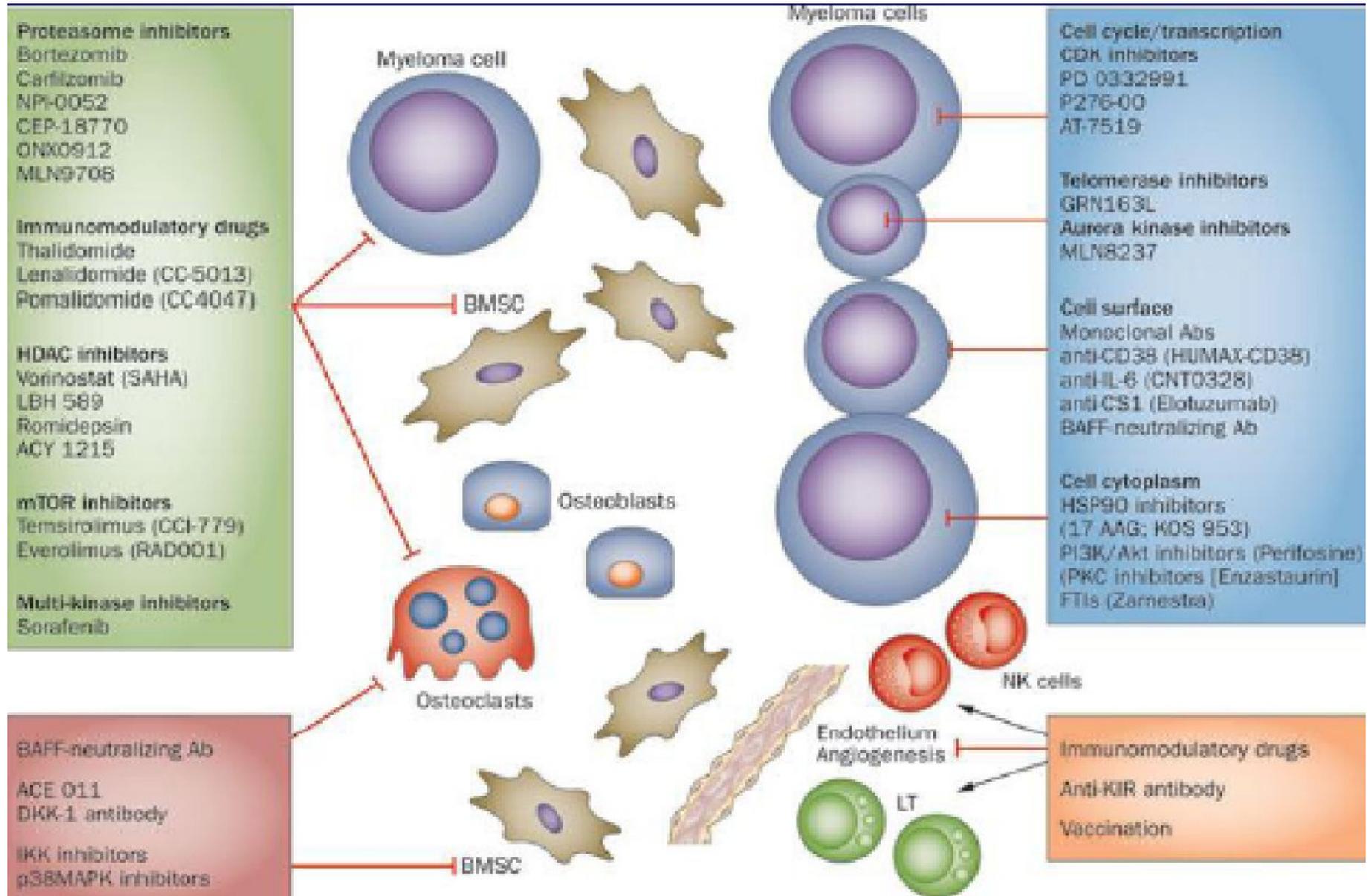
Миеломная болезнь: лечение осложнений

Treatment of Complications in Multiple Myeloma.	
Complication	Therapeutic Options
Myeloma bone disease	<p>Pamidronate or zoledronic acid in patients with documented bone disease</p> <p>Encouragement of activity to prevent osteopenia and deep-vein thrombosis</p> <p>Pain control with narcotic analgesics, if needed; avoidance of nonsteroidal antiinflammatory agents</p> <p>Radiation to treat painful bony lesions refractory to pain medication or cord compression</p> <p>Surgical intervention to prevent or treat pathologic fractures</p> <p>Vertebroplasty or kyphoplasty for selected vertebral lesions, to reduce pain and improve height</p>
Anemia	<p>Treatment of reversible causes such as deficiencies of iron, B₁₂, or folate</p> <p>Erythropoietin for symptomatic anemia during chemotherapy</p> <p>Transfusions as needed</p>
Infections	<p>Vaccination against <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, and influenza</p> <p>Consideration of prophylactic broad-spectrum antibiotic therapy when corticosteroids are used</p> <p>Intravenous immune globulin for recurrent serious infections associated with hypogammaglobulinemia</p> <p>Consideration of prophylaxis against <i>Pneumocystis carinii</i> when prolonged corticosteroid therapy is used; avoidance of trimethoprim-sulfamethoxazole when thalidomide is used</p>
Hypercalcemia	<p>Intravenous fluids and corticosteroids</p> <p>Bisphosphonates when hypercalcemia is severe or unresponsive to hydration and corticosteroids</p>
Renal failure	<p>Correction of reversible causes such as dehydration, hypercalcemia, and hyperuricemia</p> <p>Chemotherapy (e.g., vincristine, doxorubicin, and dexamethasone; dexamethasone alone; or thalidomide-dexamethasone) for rapid control of disease</p> <p>Alkaline diuresis for acute renal failure due to cast nephropathy; avoid alkalinization in patients with hypercalcemia</p> <p>Trial of plasma exchange in acute evolving renal failure</p>
Hyperviscosity syndrome	<p>Plasma exchange for symptomatic patients (serum viscosity does not correlate well with symptoms)</p>

Лечение миеломной б-ни: бифосфонаты

- Основные препараты: Зомета (золендроновая кислота) и Аредиа (памидроновая кислота).
- Ингибируют резорбцию костной ткани, воздействуя на остеокласты.
- Кроме того, обладают противоопухолевыми свойствами, обеспечивающими эффективность препарата при костных метастазах:
 - In vivo: ингибирование остеокластической резорбции костной ткани, изменяющее микросреду костного мозга, приводящее к снижению роста опухолевых клеток; антиангиогенная активность (подавление костной резорбции клинически сопровождается также выраженным снижением болевых ощущений).
 - In vitro: ингибирование пролиферации остеобластов, прямая цитотоксическая и проапоптотическая активность, синергический цитостатический эффект с противоопухолевыми препаратами; антиадгезивная/инвазивная активность.
- За счет подавления пролиферации и индукции апоптоза оказывают непосредственное противоопухолевое действие в отношении клеток миеломы человека
- Золендроновая кислота ингибирует пролиферацию клеток эндотелия человека и у животных, оказывая антиангиогенное действие.
- Предотвращают развитие патологических переломов, компрессии спинного мозга, снижают потребность в проведении лучевой терапии и оперативных вмешательств, уменьшают опухолевую гиперкальциемию.
- Препараты способны сдерживать прогрессирование болевого с-ма.

Миелома: новые аспекты терапии



Миеломная болезнь: прогноз

- Средняя продолжительность жизни после установления диагноза – 3-4 года
- Тяжесть заболевания ассоциируется со следующими маркерами:
 - Увеличение числа злокачественных плазматических клеток в костном мозге
 - Повышение уровня: β 2-микроглобулина, лактат-дегидрогеназы, С-реактивного белка
 - Снижение уровня сывороточного альбумина
 - Цитогенетические параметры (делеция 13 хромосомы, транслокация).