

**Українська медична
стоматологічна академія, Полтава**

Множинна мієлома: Лімфоми

Кафедра внутрішньої медицини №1

План лекції

Множинна мієлома:

- Історія питання
- Визначення, епідеміологія
- Особливості клінічного перебігу
- Особливості діагностики
- Стадіювання
- Принципи лікування

План лекції

Неходжкінські злоякісні лімфоми

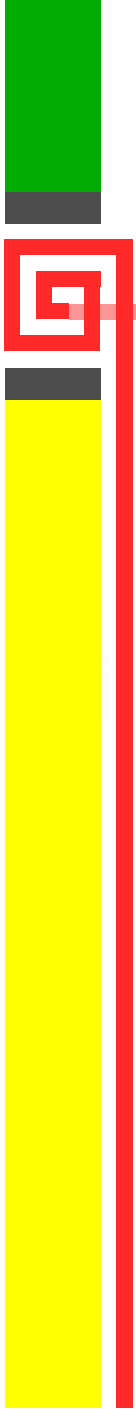
- Етіологія
- Клініка
- Принципи діагностики
- Стадіювання
- Оцінка прогнозу
- Принципи лікування

Історія питання

- 1845 р. – вперше описана ММ: хворий Томасе Макбіне помер від хвороби, яка проявлялась болями в кістках та набряками
- 1848 р. – Бенс-Джонс вивчив та описав «живу матерію» білкового походження, отриману із сечі хворого, що випадає осадом при нагріванні і розчиняється при кип'ятінні
- 1873 р. – О.А. Рустичький описав патологічну анатомію і гістологію захворювання, названого ним «Множинна мієлома»

Історія питання

- 1889 р. – О.Калер пов'язав мієлому Рустицького з протеїнурією Бенс-Джонса
- 1895 р. – Т. Marshalky описав плазматичні клітини
- 1900 р. – виявлено зв'язок захворювання із плазматичними клітинами
- 1928 р. – електрофорез білків сироватки крові
- 1929 р. – стернальна пункція
- 1938 р. – вперше встановлено діагноз ММ



Множинна мієлома

злоякісне захворювання кровотворної тканини, субстрат пухлини – плазматичні клітини.

Виникає на рівні найбільш ранніх попередників В-лімфоцитів – моноклональний пул нащадків диференціюється до плазматичних клітин, які секретують Ig

Епідеміологія

ММ

- ММ – 1% серед онкологічних захворювань
- ММ – 10% усіх гемобластозів
- Захворюваність у країнах Європи 0,1-3,2 на 100 тис. населення
- ММ – хвороба похилого віку (середній вік складає 62 роки), хворі до 40 років – 2-3%

ММ – пухлина, яка повільно проліферує

- При активній ММ 1-3% плазматиних клітин знаходяться у фазі поділу клітини (S-фазі)
- Клітинний цикл проліферуючих клітин триває 1-3 дні
- МК – низький рівень експресії Ki-67 – маркер активного синтезу ДНК
- Фази розвитку ММ

Безсимптомна,
млява ММ
М-протеїн 20 г/л
та нижче

Активна ММ
М-протеїн вище
50 г/л

Ремісія

Рецидиви

Доклінічна стадія ММ 1 – 3 роки

- Спочатку час подвоєння пухлини 1-3 роки
- Парапротейнемія
– при масі пухлини 1×10^{11} (200 г)
- Клінічні прояви – при масі 1 кг
- При масі пухлини 5-6% маси тіла, пухлина практично перестає рости
– фаза плато
- При низькому проліферативному індексі ($<1\%$), хронічна фаза хвороби може тривати 1-10 років – лікування успішне

Від проліферативної активності залежить:

- Відповідь на лікування
- Тривалість фази терапевтичного плато
- Виживаність хворих

Низький проліферативний індекс



Повільна відповідь на лікування, тривала фаза плато і виживаність

Високий проліферативний індекс



Швидка відповідь на лікування, коротка фаза плато і виживаність

Особливості клінічного перебігу:

- Повні ремісії при ММ рідко – більшість клітин пухлини знаходяться у фазах G0/G1
- Термінальна стадія ММ – резистентний рецидив – синтез парапротеїну знижується або припиняється
- Іноді переключення з продукції важких ланцюгів на синтез легких

Клінічна картина обумовлена:

1. Мієломноклітинною інфільтрацією КМ, позакістковомозковим поширенням пухлини
2. Секрецією парапротеїну

- Ураження кісток – болі у 70% хворих
 - Osteodestructії частіше у плоских кістках (череп, таз, грудина, ребра, хребці), проксимальні епіфізи стегнових та плечових кісток
 - Рентгенологічно: генералізований остеопороз, вогнища остеолізу, патологічних переломів
- 
- Підвищення рівню кальцію сироватки крові

A

Рентгенологічні ознаки ураження кісток при ММ

A – “пробійникові”
дефекти у склепінні
черепа;

Б – специфічне ураження
поперекового хребця

2.1/8
/ SE/M [20]

**Б**

Гіперкальціємія 10 – 30%

- Погіршення концентраційної функції канальців нирок
 - Втрата Na і H_2O , ↓ об'єму міжклітинної рідини  **гіпокаліємія**
 - Звуження гломерулярних артерій, ↓ гломерулярної фільтрації
 - Гістологічно – некроз канальців
- 
- **Розвиток ниркової недостатності**

Гіперкальціємія клінічно:

- Втрата апетиту, нудота, блювання, закрепи
- Поліурія
- Гіпотонія, зміни ЕКГ (вкорочення Q-T, аритмії)
- Сплутаність свідомості, кома

Порушення функції

нирок:

1) гіперкальційемія

2) протеїнурія Бенс-Джонса

- Виявляється у 20-35% хворих до моменту постановки діагнозу
- Займає 2 місце серед причин смерті
- Секреція легких ланцюгів Ig при MM



**Мієломна нирка, хвороби відкладання
легких ланцюгів, амілоїдоз**

Анемія: нормохромна, нормоцитарна – 60-70% хворих

- Інфільтрація кісткового мозку МК
- Вплив уремичних токсинів
- порушення продукції ендogenous еритропоетину
- Укорочення життя еритроцитів
- Дефіцит заліза (при кровоточивості)
- Гемодилюція при високому рівні парапротеїну

Ураження нервової системи

- Компресія нервових закінчень при руйнуванні хребців – корінцеві болі
- У 10% компресія спинного мозку при проростанні пухлини із хребців у епідуральний простір → порушення функцій тазових органів, м'язова слабкість, радикулярні болі, парез
- Периферична полінейропатія (дегенерація, демієлінізація аксонів) – слабкість, оніміння, больовий синдром

Клінічна картина

- Гепатоспленомегалія (5-13%)
- Ураження лімфовузлів (0,5%)
- Ураження шлунку (рідко)
інфільтративний процес: виразки,
плазмоцитоми
- Амілоїдоз (10-15%)
- Основний компонент амілоїдних фібрил
– легкі ланцюги парапротеїну (більше λ)
- Хвороба відкладання легких ланцюгів

Гіпервіскозний синдром



При рівні моноклональних
Ig G, IgA $\uparrow$ 50 г/л

Клінічно:

- Кровоточивість
- Ретинопатія з пламеніючими крововиливами
- Крововиливи вен сітківки
- Порушення мікроциркуляції – неврологічні симптоми (парестезії, сонливість, головний біль, головокружіння) до парапротеїнемічної коми
- Ураження нирок

Критерії постановки діагнозу активної множинної міломи:

- Плазмоцити у кістковому мозкові $\geq 10\%$ або наявність плазмоцитоми у біоптаті тканин
- Наявність М-градієнту в сироватці крові та сечі (при його відсутності кіл-сть плазматичних клітин у кістковому мозкові $> 30\%$)
- Наявність однієї з асоційованих з ММ ознак дисфункції органів:
 - гіперкальціємія (більше 2,75 ммоль/л)
 - підвищення креатиніну (більше 176 мкмоль/л)

Критерії постановки діагнозу активної множинної мієломи:

- Зниження рівню гемоглобіну < 100 г/л
- Наявність остеопорозу або вогнищ літичних деструкцій кісток
- Додатково:
 - симптоматичний гіпервіскозний синдром
 - гіпергаммаглобулінемія
 - часті бактеріальні інфекції

Критерії постановки діагнозу тліючої множинної мієломи:

- Рівень парапротеїну
>30 г/л та/або
- Плазмоцитоз кісткового мозку
≥ 10%
- Відсутність симптомів ММ
(анемії, гіперкальціємії,
ниркової недостатності)

Стадіювання (B.Durie, S.Salmon,1975):

- Рівень гемоглобіну $>100\text{г/л}$
- Рівень кальцію в нормі
- На рентгенограмах нормальна кісткова структура або одиничне ураження
- Низький рівень парапротеїну $\text{IgG} < 50\text{ г/л}$, $\text{Ig A} < 30\text{г/л}$
- Легкі ланцюги у сечі менше 4 г/л



**Перша стадія
(маса пухлини $< 0,6 \times 10^{12}$)**

3-я стадія ММ (пухлинна маса висока $>1,2 \times 10^{12}$):

Хоча б 1 із ознак:

- Рівень гемоглобіну менше 85 г/л
- Рівень кальцію вище норми
- Множинні літичні ураження (3 та більше)
- Високий рівень М-протеїну IgG >70 г/л, Ig A >50 г/л
- Легкі ланцюги імуноглобуліну в сечі більше 12 г/добу

Система стадіювання IMWG:

- 1-я стадія: β_2 -мікроглобуліни $\downarrow 3,5$ мг/л, альбумін ≥ 35 г/л
- 2-я стадія: β_2 -мікроглобуліни 3,5-5,5 мг/л, альбумін > 35 г/л
- 3-я стадія: β_2 -мікроглобуліни $> 5,5$ мг/л

Додатковий критерій:

А – рівень креатиніну до 176 мкмоль/л

Б – рівень креатиніну вище 176 мкмоль/л

Несприятливі прогностичні фактори:

- Похилий вік (більше 65 років)
- Поганий стан по ECOG
- Ниркова недостатність
- Гіперкальціємія
- Анемія
- Тромбоцитопенія
- Множинні кісткові ураження
- Наявність екстрamedулярних плазмоцитом
- Зниження рівню альбуміну

Несприятливі прогностичні фактори:

- Підвищення β_2 -мікроглобулінів
- Підвищення ЛДГ
- Високий СРБ
- Високий проліферативний індекс
- Делеція 17p і 13 хромосоми, транслокація t (4;14) t (14; 16)
- λ -ланцюги моноклонального білку
- Підвищення рівню IL-6 та його розчинних рецепторів sIL-6
- Підвищення рівню розчинного sCD138

Алгоритм обстеження хворих із підозрою на множинну мієлому:

- Пункція кісткового мозку
- Загальний аналіз крові
- Визначення добової протеїнурії
- Біохімічне дослідження крові
- Рентгенологічне обстеження (кісток черепа, тазу, шийного, грудного, попереково-крижового відділів хребта в 2-х проекціях, плечових кісток, стегнових кісток до колінних суглобів)
- Визначення та оцінка моноклонального білка (М-градієнт) парапротеїну
- УЗД ОЧП

Показання до початку лікування:

Показання до початку лікування - стадія ІБ-ІІІ

- «Чи може даний пацієнт бути кандидатом на аутологічну трансплантацію СК?»
- Високодозна ПХТ з наступною АТСК



У хворих віком менше 60-65 років:

- Переваги досягнення повної ремісії до 20-40%
- Переваги тривалої безрецидивної та загальної виживаності на 12-15 місяців

Лікування ММ (кандидатів на ТСК):

- Ініціальна ПХТ виключає алкілуючі агенти!
- Рекомендована ПХТ: VAD, пульс-терапія дексаметазоном
- Комбінації талідомід/дексаметазон; леналідомід/дексаметазон; бортезоміб/дексаметазон; талідомід/бортезоміб/дексаметазон (ASCO 2008)
- Кондиціонування: мелфалан 200 мг/м²

Лікування ММ (не кандидатів на ТСК):

- МРТ (талідомід/мелфалан/преднізолон)
- VMP (бортезоміб/мелфалан/преднізолон)
- МР+леналідомід



Мелфалан

9 мг/м², 1-4 дні, кожні 28 днів

Преднізолон

60 мг/м², 1-4 дні, кожні 28 днів

МР

Лікування ММ (не кандидатів на ТСК):

- VAD: вінкрістін 0,5 мг в/в, 1-4 дні
доксорубіцин 9 мг/м², в/в, 1-4 дні
дексаметазон 40 мг, 1-4, 9-12, 17-20 дні
- Високодозовий дексаметазон 40 мг,
1-4, 9-12, 17-20 дні
- Thal-Dex: талідомід 100 мг/добу 28 днів
дексаметазон 40 мг, 1, 8, 15, 22 дні
- Lenal-Dex: леналідомід 25 мг/добу, 21 день
дексаметазон 40 мг, 1, 8, 15, 22 дні

Бортезоміб 1,3 мг/м² в/в, 1, 4, 8, 11 дні
Дексаметазон 40 мг/добу, 1-4, 9-12 дні

} кожні
3 тижні

Критерії відповіді на лікування:

Повна відповідь:

- плазматичні клітини КМ ↓ 5%
- негативні результати методом імунофіксації

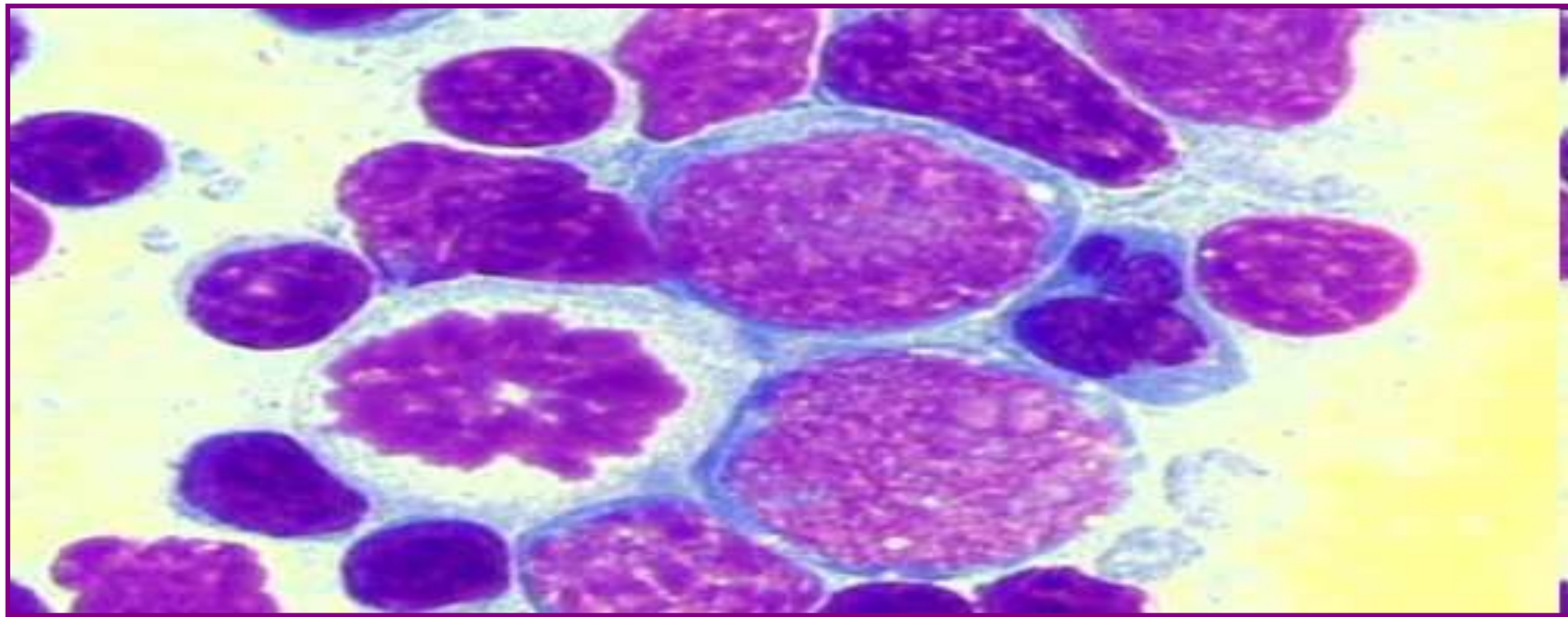
Часткова відповідь:

- ↑ 50% редукції парапротеїну в сироватці, ↑ 90% в добовій сечі
- ↑ 50% редукції плазмоцитів у КМ (при вихідному рівні більше 30%)
- ↑ 50% зменшення мяготканинних плазмоцитом

Супровідна терапія:

- Біфосфонати (при нирковій недостатності тільки ібадронат)
- Гіперкальціємія: регідратація 2,5 л/добу, фуросемід + біфосфонати
- Гіпервіскозний синдром: плазмоферез із заміщенням 3-4 л плазми за сеанс 5% альбуміном
- Анемія: еритропоетин 30 000 МО на тиждень 6 тижнів

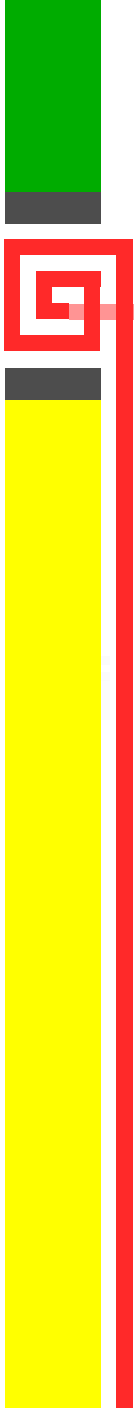
Неходжкінські злоякісні лімфоми (НЗЛ)



Неходжкінські злоякісні лімфоми (НЗЛ)

Це гетерогенна група злоякісних лімфопроліферативних пухлин з первинним розвитком із клітин лімфоїдної природи, які на перших стадіях не супроводжуються ураженням кісткового мозку

- НЗЛ різноманітні за біологічними властивостями та морфологічною будовою
- «Неходжкінські злоякісні лімфоми» синонімічно «лімфосаркома» - термін запропонований у XIX столітті R. Virchow



Виокремлення різних варіантів
НЗЛ базується на імунофенотипових і
молекулярно-біологічних
характеристиках пухлинних клітин

5-ти річна виживаність - 30 до 50%
(залежить від морфологічного
варіанту пухлини)

НЗЛ - тенденція до росту у всьому
світі: у розвинутих країнах
захворюваність збільшилась
за 20 років на 50%

Причини розвитку:

- Інфекційні агенти
(вірус Епштейн-Барр – лімфома Беркітта)
- ВІЛ-інфекція, СНІД – фактори ризику розвитку НЗЛ: до лікування протівірусними препаратами ризик 8%, після 3-х річного протівірусного лікування – 19%
- Пестициди
(гербіциди, інсектициди, фунгіциди)
- Іонізуюча радіація
- Первинний і вторинний імунодефіцит
- Сімейні НЗЛ

Клініка:

- Початок з одиничного пухлинного вузла
- Поширення – лімфогенний шлях і гематогене метастазування
- Первинне вогнище локалізується в л/в (нодальне ураження) та в інших органах і тканинах (екстранодальне ураження)
- Ураження медіастенальних л/в – 15-25%
- Паренхіматозні легеневі ураження – 3-6%
- Ураження селезінки – 30-40%
- Ураження печінки - 15-50%
- Ураження кісток – 5-15%
- Ураження ШКТ – 10-24%
- Кісткового мозку – 30-40%

Клініка:

- Лімфовузли щільні, безболісні, не спаяні зі шкірою та підлеглими тканинами
- На пізніх стадіях утворюються конгломерати л/в
- Спостерігається синдром здавлювання:
- Л/в шиї – стравоходу, трахеї
- Л/в медіастінальні – застій в системі верхньої порожнистої вени – ціаноз, набряк обличчя і верхньої половини тіла, порушення дихання, тахікардія
- Можливо ураження носоглотки з проростанням решітчастого лабіринту, верхньощелепної пазухи, очної ямки
- Уражаються молочні залози, яєчка, шкіра

Клініка:

- Внаслідок гематогенного дисемінування через 1,5 роки від початку захворювання можливий розвиток уражень ЦНС (вузли, можливі множинні в речовині головного мозку, можливо з ураженням оболонок) – клінічна картина менінгіту
- Ураження ШКТ не має специфічних симптомів (частіше уражаються шлунок і тонка кишка) – інфільтративна форма росту пухлини (50%)

Клініка:

Ураження шкіри:

- солітарний пухлинний вузол у шкірі та підшкірній клітковині або маленький внутрішньошкірний вузлик з розмноженням
- лімфовузли безболісні, групами або зливаються в щільні інфільтрати, схильні до виразкування

Прогностично сприятливі лімфоми з 5-річною виживаністю (60%) :

- первинні НЗЛ ШКТ
- ураження орбіти, слинних залоз, кільця Пирогова-Вальдеєра

Діагностика:

- Морфологічне дослідження пухлинного утворення – гістологічний та імуногістохімічний аналіз матеріалу свіжозамороженого або фіксованого у формаліні, адекватно отриманого шляхом ексцизійної біопсії лімфатичного утворення
- Після установки діагнозу і верифікації варіанту НЗЛ визначають групу прогностичного ризику – процедури стадіювання НЗЛ

Клінічне стадіювання, окрім об'єктивного огляду хворого базується на:

- Рентгенологічне обстеження ОГК;
- КТ ± позитрон-емісійна томографія (ПЕТ) грудної клітки, органів черевної порожнини і тазу
- Стернальна пункція, трепанобіопсія КМ (гістологія, цитохімія, імунофенотип)

Система стадіювання лімфом Ann-Arbor

Стадія I - ураження одного регіону л/і або органів (селезінка, тимус, кільце Вальдеєра)

- Стадія II - ураження двох чи більше регіонів л/в з однієї сторони діафрагми

- Стадія III - ураження регіонів л/в або органів з обох сторін діафрагми:

- Стадія IV - множинні екстранодальні локуси чи комбінація збільшених л/в з екстранодальним ураженням

- **A: Без системних інтоксикаційних симптомів**

- **B: Лихоманка, профузна пітливість, прогресуюча втрата ваги**

- **X: Bulky disease: >1/3 поперечного розміру середостіння**

Міжнародний прогностичний індекс (ІРІ) для НЗЛ

Прогностичний чинник виживання			Міжнародний прогностичний індекс	
Критерій	0 балів	1 бал	Категорія ризику	Кількість балів
Вік	≤60 років	>60 років	Низький (Low)	0; 1
ЛДГ	≤N	> N		
Загальний стан (згідно з ECOG)	0; 1	2; 3; 4	Низький-проміжний (Low-intermediate)	2
Стадія (Ann-Arbor)	I/II	III/IV	Високий-проміжний (High-intermediate)	3
Екстранодальні ураження	≤ 1	> 1	Високий (High)	4; 5

- 
- Лікування хворих НЗЛ проводять у спеціалізованих стаціонарах
 - При виборі тактики лікування усі НЗЛ ділять на наступні категорії:
 - З латентним перебігом (indolent),
 - З агресивним перебігом (aggressive),
 - Високоагресивні,
 - Локалізовані індолентні (екстранодальні)

Лікування:

Визначаючі фактори терапевтичного лікування:

- поширеність процесу (клінічна стадія I, II, III, IV)
- морфологічний варіант пухлини
- первинна або переважна локалізація злоякісного процесу
- фактори прогнозу

Хірургічне лікування:

- первинні одиничні вогнища НЗЛ в ШКТ
- спленектомія – тільки при вираженому гіперспленізмі

**Променева терапія + хіміотерапія
- високоефективні при I-III стадіях**

ПХТ – до повної ремісії:

- якщо 2 курси ПХТ неефективні ➡️ схему замінити
- якщо повна ремісія досягнута – 2-3 курси консолідації

Лікування:

I-II стадія – локальна променева терапія в дозі 35-40 Гр.

III-IV стадія - хіміотерапія

COP :

- вінкрістін – 1 мг/м² в/в 1-й день
- циклофосфамід – 300 мг/м² 1-5-й дні
- преднізолон – 40 мг/м² 1-5-й дні

Курси повторюють кожні 28 днів

CHOP :

- вінкрістін – 1,4 мг/м² – 1-й день
- циклофосфамід – 750 мг/м² в/в 1-й день
- доксорубіцин – 50 мг/м² в/в 1-й день
- преднізолон – 50 мг/м² 1-5-й дні

Флударабіну фосфат (флудара)

Рітуксимаб (мабтера) – моноклональні антитіла проти антигену CD20

Лікування:

- молодий вік
- несприятливий прогноз після ініціальної ПХТ



Високодозна ПХТ



**Аутологічна трансплантація
стовбурових клітин**

- Нечутливість до ПХТ
- рецидив після повної ремісії



РЕЗИСТЕНТНІСТЬ

– показана високодозна ПХТ і АТСК

A close-up photograph of a bouquet of peonies. The flowers are in various stages of bloom, with colors ranging from light pink to deep magenta and white. The petals are ruffled and layered, creating a full, rounded appearance. Green leaves are visible interspersed among the flowers. The background is a soft, out-of-focus blue and white, suggesting an outdoor setting.

**Дякую
за увагу!**