

Для коментарів чи іншого зворотного зв'язку заповніть форму:
[форма зворотного зв'язку щодо цієї версії настанови](#)

Версія цього документу для друку: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00325&format=pdf>

Настанови на засадах доказової медицини.
Створені DUODECIM Medical Publications, Ltd.

Настанова 00325. Множинна мієлома (ММ)

Коментар експерта. В Україні наявні медико-технологічні документи за темою Множинна мієлома <http://mtd.dec.gov.ua/index.php/uk/haluzevi-standarty-ta-klinichni-nastanovy/item/49-mnozhyinna-miieeloma>

Автори: Marjatta Sinisalo, Outi Laine
Редактор оригінального тексту: Hanna Pelttari
Дата останнього оновлення: 2018-03-05

Основні положення

- Вражає переважно осіб середнього й похилого віку.
- Необхідно виявляти ускладнення, що вимагають негайного втручання.
- Безсимптомним пацієнтам зазвичай не призначають лікування, тоді як пацієнтам із наявними клінічними проявами його активно проводять.

Патологічні зміни

- ММ - це злоякісна клональна проліферація зрілих В-клітин (плазмоцитів). Клональні плазмоцити синтезують лише один монотонний тип імуноглобуліну (М-компонент, парапротеїн).
 - Даний парапротеїн може бути представлений або повним імуноглобуліном (що містить як важкі, так і легкі ланцюги) або може складатися тільки з легких ланцюгів.
 - За частотою виявлення найбільш поширеним парапротеїном є IgG каппа/лямбда, після якого йде IgA каппа/лямбда та парапротеїн лише із легкими ланцюгами. IgD каппа/лямбда є

рідкісним, а парапротеїн IgM майже без винятків є ознакою макроглобулінемії Вальденстрема. Мієлома з IgM зустрічається надзвичайно рідко.

- У рідкісних випадках можна виявити більше одного парапротеїну, а в деяких випадках (<3%) результати дослідження парапротеїнів залишаються негативними.

Епідеміологія

- Приблизно 5 нових випадків/100 000/рік.
- Захворювання вражає осіб середнього та похилого віку; середній вік на момент встановлення діагнозу становить 66 років. 10% пацієнтів є молодшими 50 років, а 2% - молодші 40 років.
- Немає статевих відмінностей
- Не успадковується, але в деяких рідкісних випадках у близьких родичів зустрічаються різні злоякісні захворювання В-клітин (разом із мієломою - макроглобулінемія Вальденстрема настанова 00326 |Макроглобулінемія Вальде...], хронічний лімфолейкоз настанова 00320 |Хронічний лімфоцитарний ...]) з більш високою, ніж зазвичай, частотою.

Етіологія

- Невідома. Однак, у хромосомах кісткового мозку можна виявити багато змін, характерних для мієломи; вони також впливають на прогноз захворювання.

Діагностичні критерії мієломи

- Для підтвердження діагнозу потрібно мати два критерія.
 - Виявлення принаймні 10% клональних плазмочитів при біопсії кісткового мозку або наявність підтвердженої за допомогою біопсії екстремедулярної плазмочитоми
 - Ураження органу-мішені (критерії "CRAB"), що відноситься до мієломи
 - Гіперкальціємія (C)
 - Ниркова недостатність (R)
 - Анемія (A)

- Літичні ураження кісток (В)
- Клональність можна виявити або шляхом протокової цитометрії або імуногістохімічно.
- Діагноз мієломи також можна встановити, якщо, крім першого критерію, щонайменше 60% плазмоцитів у кістковому мозку є клональними плазмоцитами або є виражене відхилення співвідношення вільних легких ланцюгів сироватки (≥ 100 , тоді як рівень атипичних вільних легких ланцюгів має бути щонайменше 100 мг/л), або якщо на МРТ скелета виявляються локальні зміни розміром > 5 мм.

Диференційна діагностика

- Тліюча мієлома
 - Парапротейни сироватки ≥ 30 г/л і наявність у кістковому мозку 10–60% плазмоцитів, але без пошкодження органів-мішеней
 - Зазвичай проводиться спостереження за станом пацієнта без лікування
- Моноклональна гаммапатія невизначеного значення (МГНЗ)
 - Парапротейн < 30 г/л без пошкодження органів-мішеней
 - Плазмоцити в кістковому мозку $< 10\%$
 - Подальше спостереження без лікування
- Солітарна плазмоцитома
 - $< 10\%$ клональних плазмоцитів у кістковому мозку, відсутні інші зміни кісток, відсутні пошкодження органів-мішеней
- Макроглобулінемія Вальденстрема [настанова 00326] [Макроглобулінемія Вальде...]
 - Парапротейном є IgM, і кістковий мозок інфільтрований лімфоцитарними клітинами без змін у кістках.
- Лімфоми з парапротейнами

Клінічна картина

- Часті ознаки:
 - Остеолітичні ураження та болі в кістках
 - Легка анемія, гіперкальціємія, гіперурикемія
 - Ниркова недостатність

- Плазмоцитома, розташована в м'яких тканинах
- Рідкісні ознаки:
 - Синдром підвищення в'язкості крові (особливо при мієломі з IgA)

Типові результати лабораторних досліджень

- Підвищена швидкість осідання еритроцитів (не спостерігається при мієломі легких ланцюгів)
- Парапротейн у сироватці крові та/або сечі
- Знижений рівень гемоглобіну, часто також лейко- та тромбоцитопенія
- Злоякісні плазмоцитарні інфільтрати в кістковому мозку
- Виявлення остеолітичних уражень при рентгенографії кісток
- Часте підвищення рівня сечової кислоти та кальцію в плазмі крові, але зменшення рівня альбуміну

Основні методи дослідження

- Загальний аналіз крові з визначенням кількості тромбоцитів, кальцію, калію, натрію в плазмі крові та креатиніну і ШОЕ
- Дослідження кісткового мозку
- Електрофорез білків сироватки і визначення рівня легких ланцюгів імуноглобуліну в сечі

Додаткові методи дослідження, коли діагноз ММ є безсумнівним або ймовірним

- Радіологічні методи дослідження: низькодозова КТ, якщо вона доступна, або рентгенографія (черепа, грудної клітки/ребер, хребців, лопаток, тазу і довгих кісток кінцівок).
- Загальний рівень білків, альбуміну, уратів та імуноглобулінів (IgG, IgA, IgM, іноді IgD), визначення вільних легких ланцюгів сироватки
- Визначення типу парапротейнів за допомогою методу імунофіксації
- МРТ є більш інформативною, ніж рентгенографічні методи обстеження, але вона показана в рідкісних випадках для базової діагностики. Сцинтиграфія не виявляє літичних змін.

Ускладнення, що потребують негайного втручання

- сепсис або пневмонія (антибактеріальний засіб широкого спектру дії внутрішньовенно)
- ниркова недостатність (діаліз або гемофільтрація)
- підвищення в'язкості крові (гіпервіскозний синдром) (плазмаферез)
- гіперкальціємія (регідратація, бісфосфонати, глюкокортикоїди)
- компресія спинного мозку (хірургічна декомпресія, променева терапія?)
- патологічні переломи (знеболення, стабілізація)
- компресія хребта (ортопедичне лікування).

Прогресування захворювання та прогноз

- Мієлому можна класифікувати як захворювання з низьким ризиком, середнім ризиком або високим ризиком на основі, наприклад, хромосомних змін, кількості парапротеїнів, рівня гемоглобіну, пошкодження нирок та рівнів кальцію, альбуміну та бета-2-мікроглобуліну.
- Класифікація ризиків має великий вплив на прогноз; середня очікувана тривалість життя коливається від 2 до 10 років. Середня очікувана тривалість життя пацієнта з діагнозом мієломи в будь-якому випадку за останні 20 років зросла майже вдвічі і на даний момент становить близько 7-8 років.
- Клітини мієломи поступово стають стійкими до хіміотерапії.
- Частими ускладненнями є інфекції, кровотечі та ниркова недостатність.

Подальше спостереження та лікування [доказ L01856 | B] [доказ L04225 | B]

- Якщо в пацієнта немає жодних симптомів, специфічна терапія зазвичай не показана.
- Пацієнтам із наявною симптоматикою показане активне лікування.
- При подальшому спостереженні звертають увагу на:
 - кількість парапротеїнів (у сироватці і сечі)

- картину крові (відображає ступінь інфільтрації кісткового мозку)
 - загальний стан і симптоматику, інфекції та болі (у кістках)
 - остеолітичні ураження (за допомогою рентгенографії)
 - функцію нирок і гіперкальціємію.
- Спостереження пацієнтів з МГНЗ (симптоми, загальний стан і визначення рівня парапротеїнів чи імуноглобулінів, що пов'язані з конкретним захворюванням) проводиться на первинній медичній допомозі.

Медикаментозне лікування мієломи [доказ [C] [05686] [доказ [A] [05650]]

- Поряд з традиційними цитотоксичними засобами для боротьби з мієломою стали доступними багато лікарських засобів з новими механізмами дії. Це також ускладнює вибір лікування і тому доцільно, щоб це робили гематологи або терапевти, які знайомі з лікуванням гематологічних захворювань.
- Інтенсивна терапія з подальшим проведенням трансплантації аутологічних стовбурових клітин є лікуванням першої лінії для пацієнтів віком до 70(–75) років. Пацієнтам молодшого віку (< 50-60 років) з генетично поганим прогнозом можна також розглядати проведення аlogenної трансплантації стовбурових клітин.
- Лікування мієлом майже завжди включає глюкокортикоїди разом з різними комбінаціями наступних препаратів:
 - інгібітори протеасоми (бортезоміб [доказ [A] [07637], карфілзоміб, іксазоміб)

Коментар експерта. Лікарські засоби карфілзоміб та іксазоміб станом на 16.04.2019 в Україні не зареєстровані.

- цитотоксичні препарати (циклофосфамід, мелфалан, бендамустин)
- імуномодуючі препарати (талідомід, леналідомід, помалідомід)

Коментар експерта. Лікарський засіб помалідомід станом на 16.04.2019 в Україні не зареєстрований.

- інші препарати: панобінонат і моноклональні антитіла (даратумумаб, елотузумаб).

Коментар експерта. Лікарські засоби даратумумаб та елотузумаб станом на 16.04.2019 в Україні не зареєстровані.

Підтримуюча терапія

- Підтримка водно-електролітного балансу (для запобігання розвитку ниркової недостатності)
- Лікування гіперкальціємії
- Лікування інфекцій
- Забезпечення рухливості для уникнення остеопорозу та патологічних переломів
- За необхідності лікування анемії та тромбоцитопенії (переливання еритроцитарної та тромбоцитарної маси, еритропоетин або дарбепоетин)
- Полегшення болю за допомогою анальгетиків
- Досить поширеною є променева терапія місцевих кісткових вогнищ.
- Бісфосфонати [Доказ 100407|A] та деносумаб для запобігання та уповільнення прогресування кісткових змін і для лікування гіперкальціємії (як правило, впродовж 2 років)
- Слід подбати про вакцинацію пацієнтів з мієломою проти пневмококів та проти грипу.
- Якщо лікування включає в себе високі дози глюкокортикоїдів, слід вжити заходів щодо профілактики від *Pneumocystis jirovecii* (сульфаметоксазол+триметоприм, дапсон, пентакаринат).

Коментар експерта. Лікарські засоби дапсон та пентакаринат станом на 16.04.2019 в Україні не зареєстровані.

- Тромбопрофілактика за допомогою АСК або НМГ (особливо при лікуванні талідомідом або леналідомідом).

Пов'язані ресурси

- Кокранівські огляди [пов'язані|00006] Multiple myeloma (ММ) – ...]
- Інші доказові висновки [пов'язані|00006] Multiple myeloma (ММ) – ...]
- Інтернет-джерела [пов'язані|00006] Multiple myeloma (ММ) – ...]
- Для пацієнта [пов'язані|00006] Multiple myeloma (ММ) – ...]

- Джерела пов'язані
L00006 [Multiple myeloma (ММ) – ...]

Настанови

- [Настанова 00326](#). Макроглобулінемія Вальденстрема (МВ).
- [Настанова 00320](#). Хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ).

Доказові огляди Duodecim

- [Доказовий огляд 01856](#). Maintenance treatment with interferon in multiple myeloma.
Дата оновлення: 2003-08-07
Рівень доказовості: В
Резюме: There appears to be no significant survival advantage of interferon in the maintenance treatment of multiple myeloma.
- [Доказовий огляд 04225](#). Early versus deferred treatment for early stage multiple myeloma.
Дата оновлення: 2003-10-02
Рівень доказовості: В
Резюме: Early treatment of early stage multiple myeloma appears to inhibit disease progression and reduce vertebral compression. However, early treatment may increase the risk of acute leukemia.
- [Доказовий огляд 05686](#). Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws.
Дата оновлення: 2007-11-14
Рівень доказовості: С
Резюме: Osteonecrosis of the jaw may be associated with the use of high doses of intravenous aminobisphosphonates in patients with myeloma or metastatic cancer.
- [Доказовий огляд 05650](#). Melphalan and prednisolone plus thalidomide compared to other treatments for multiple myeloma in the elderly.
Дата оновлення: 2007-10-10
Рівень доказовості: А
Резюме: Melphalan and prednisolone plus thalidomide is more effective than melphalan and prednisolone alone, and appears to be more effective than reduced-intensity stem cell transplantation using melphalan in improving overall and disease-free survival in newly diagnosed patients with multiple myeloma.
- [Доказовий огляд 07637](#). Bortezomib for the treatment of multiple myeloma.
Дата оновлення: 2018-01-25
Рівень доказовості: А
Резюме: Myeloma patients receiving bortezomib benefit in terms of overall survival (OS), progression-free survival (PFS) and response rate compared to those who do not receive bortezomib. This benefit is observed in trials of bortezomib versus no bortezomib with the same or different background therapy.
- [Доказовий огляд 00407](#). Bisphosphonates in multiple myeloma.
Дата оновлення: 2018-01-25
Рівень доказовості: А
Резюме: Bisphosphonates prevent pathological vertebral fractures and may reduce pain in multiple myeloma.

Авторські права на оригінальні тексти належать Duodecim Medical Publications, Ltd.
Авторські права на додані коментарі експертів належать МОЗ України.
Published by arrangement with Duodecim Medical Publications Ltd., an imprint of Duodecim Medical Publications Ltd., Kaivokatu 10A, 00100 Helsinki, Finland.

Ідентифікатор: ebm00325 Ключ сортування: 015.046 Тип: EBM Guidelines

Дата оновлення англomовного оригіналу: 2018-03-05

Автор(и): Marjatta SinisaloOuti Laine Автор(и) попередніх версій статті: Petri OivanenJuhani Vilpo Редактор(и): Hanna Pelttari
Видавець: Duodecim Medical Publications Ltd Власник авторських прав: Duodecim Medical Publications Ltd

Навігаційні категорії
EBM Guidelines Internal medicine Haematology

Ключові слова індексу

mesh: Plasmacytoma mesh: Multiple Myeloma ММ Myeloma Paraprotein mesh: Immunoglobulin A
mesh: light chain myeloma mesh: Immunoglobulin M mesh: polyclonal immunoglobulin mesh: Immunoglobulin G
mesh: Bone Marrow Examination mesh: Plasma Cells mesh: M component mesh: Hypercalcemia mesh: Paraproteinemias
mesh: allogeneic stem-cell transplantation mesh: hyperviscosity mesh: urine protein electrophoresis
mesh: antineoplastic agent treatment mesh: Blood Protein Electrophoresis icpc-2: B74 speciality: Haematology
speciality: Internal medicine