

ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторы	6
Список сокращений и условных обозначений.....	7
Введение.....	9
Глава 1. Костные поражения.....	11
1.1. Патофизиология костных поражений при множественной миеломе	11
1.2. Лечение и профилактика костных поражений при множественной миеломе	14
Глава 2. Методы выявления костных поражений и дистантных плазмоцитом при миеломной болезни.....	25
2.1. Методы визуализации костных поражений, применяемые на различных этапах терапии множественной миеломы.....	30
Глава 3. Лечение боли у пациентов с множественной миеломой	39
3.1. Скелетно-связанные события при миеломной болезни	39
3.2. Анальгезирующий эффект системной и локальной терапии поражений костной ткани при миеломной болезни.....	42
3.3. Индуцированная химиотерапией периферическая невропатия.....	49
3.4. Герпетическая и постгерпетическая невралгии.....	51
3.5. Боль у выживших после рака	53
3.6. Выводы	54
3.7. Рекомендации по контролю боли.....	56
3.8. Рекомендации по терапии боли	56
3.9. Лучевая терапия для облегчения боли.....	57
Глава 4. Желудочно-кишечные проблемы больных с множественной миеломой	64
4.1. Тошнота.....	64

4.2. Рвота	66
4.3. Запоры	67
4.4. Диарея	75
Глава 5. Тромбозы	78
5.1. Общие сведения	78
5.2. Заключение	81
5.3. Рекомендации	84
Глава 6. Анемия	87
Глава 7. Факторы риска инфекций у больных с множественной миеломой	92
7.1. Факторы, предсказывающие ранние тяжелые инфекции у первичных пациентов с множественной миеломой	94
7.2. Факторы риска, связанные с лечением	94
Глава 8. Обследование пациента при развитии инфекции, меры профилактики и лечения инфекций	106
8.1. Обследование пациента при подозрении на инфекцию	106
8.2. Меры профилактики и лечения инфекций у пациентов с множественной миеломой	108
8.3. Лечение и профилактика инфекций в зависимости от статуса опухоли и фазы лечения	109
Глава 9. Вакцинация у больных с множественной миеломой и использование иммуноглобулинов	124
9.1. Общие принципы вакцинации	124
9.2. Сроки проведения вакцинации	127
9.3. Вакцинация неиммунных близких контактов	129
9.4. Оценка иммунного ответа на вакцинацию	129
9.5. Заместительная терапия иммуноглобулинами	131
9.6. Миелоидные факторы роста	134
9.7. Выводы	134
Глава 10. Поражение почек при множественной миеломе	138
10.1. Введение	138

10.2. Патофизиология.....	139
10.3. Этиология и механизмы нефропатии.....	144
10.4. Хроническая болезнь почек.....	150
10.5. Диагностика почечной недостаточности у пациентов с плазмоклеточными дискразиями.....	156
10.6. Лечение.....	161
Приложение.....	176

ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ), или миеломная болезнь, представляет собой опухолевое заболевание, характеризующееся неопластической трансформацией плазматических клеток с последующей инфильтрацией костного мозга клональными плазматическими клетками и/или формированием внекостномозговых скоплений этих клеток (плазмцитом), выработкой моноклонального иммуноглобулина (парапротеина) и поражением органов-мишеней, включая литические поражения костей, почечную недостаточность, гиперкальциемию и анемию [1].

ММ является одним из наиболее распространенных гематологических злокачественных новообразований и занимает 22-е место в мире среди всех онкологических заболеваний. В 2020 г. число новых случаев ММ составило в мире 176 404. Это 0,91% всех случаев вновь диагностированных опухолей или итоговое 23-е место, однако высокая летальность (117 077 случаев, или 67% вновь заболевших) повышает вклад миеломы в структуру онкологической летальности. Она составляет 1,2% всех случаев смерти от рака и находится уже на 18-м месте [2]. Рассматривая планирование помощи при ММ, необходимо иметь в виду увеличение заболеваемости ММ в последние десятилетия и улучшение результатов лечения, приводящие к росту числа пациентов под наблюдением. Так, за последние 30 лет во всем мире заболеваемость ММ и смертность от этого заболевания увеличились более чем в два раза [3].

Миеломная болезнь остается в подавляющем большинстве случаев неизлечимым злокачественным новообразованием, однако доступность современных методов терапии, таких как ингибиторы протеасом, иммуномодуляторы, моноклональные антитела, клеточная терапия и высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией стволовых клеток, привела к улучшению выживаемости пациентов с этой неоплазией. Согласно данным эпидемиологических исследований (SEER), пятилетняя выживаемость при ММ составляла 25% в 1975–1977 гг. и 27% в 1987–1989 гг., увеличившись до 49% в 2005–2011 гг. [4]. Роль новых препаратов в улучшении показателей выживаемости косвенно доказывается их внедрением в период максимального прогресса показателей выживаемости. Бортезомиб и талидомид[®]/леналидомид были одобрены для лечения ММ в 2003 и 2006 гг. соответственно.

Эти результаты, с одной стороны, безусловно подтверждают значимое повышение эффективности противомиеломной терапии, а с другой – отражают новые вызовы перед гематологами с точки зрения повышения

кумулятивной токсичности лечения. В последние годы лечение миеломы практически становится непрерывным, и пациенты длительное время получают препараты, относящиеся к группе иммуномодуляторов (леналидомид) или ингибиторов протеасом (бортезомиб) с повышением риска тромботических осложнений или невропатии соответственно. Увеличение продолжительности жизни с миеломой безусловно способствует увеличению риска осложнений, связанных с заболеванием, таких как литическая болезнь костей, инфекции и почечная недостаточность. Все это повышает актуальность вопросов поддерживающей терапии, то есть лечения осложнений самого заболевания и токсичности препаратов, применяющихся для его лечения. Поддерживающая терапия может сыграть важную роль в предотвращении будущих задержек или прекращения лечения. В результате поддерживающая терапия может иметь большое влияние на качество жизни и исходы выживания пациентов с ММ.

Глава 5

Тромбозы

5.1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Венозные тромбозы/тромбоэмболии (ВТЭ) составляют весомую долю проблем у больных ММ. Частота этого осложнения выше в период начальной терапии после постановки диагноза, когда объем опухоли все еще значителен, по сравнению с периодом, когда проведение эффективного лечения позволяет достичь частичной или полной ремиссии и сохраняется лишь минимальное остаточное заболевание. Повышенная частота ВТЭ при миеломе обусловлена как прокоагулянтными факторами риска, связанными с активным злокачественным новообразованием, так и специфическими факторами, связанными с особенностями лекарственной терапии [1]. Это особенно важно в отношении применения препаратов с иммуномодулирующим механизмом действия в комбинации с дексаметазоном. По данным ряда авторов, у пациентов, получающих иммуномодулирующие препараты (immunomodulatory drugs, IMiDs) — талидомид[®], леналидомид, помалидомид в комбинации с высокими дозами дексаметазона, частота ВТЭ достигала 33% [2], причем риск ВТЭ, связанный с иммуномодуляторами в сочетании с дексаметазоном, был значимо выше, чем при монотерапии дексаметазоном [3]. Напротив, монотерапия талидомидом[®] или леналидомидом не была связана с каким-либо увеличением риска ВТЭ у пациентов с ММ [4]. Другие методы лечения, включая алкилирующие агенты (циклофосфамид, мелфалан), ингибиторы протеасом (бортезомиб) или моноклональные антитела без комбинации с иммуномодуляторами и дексаметазоном, также не вызывали какого-либо значительного увеличения риска ВТЭ [5]. В то же время было показано, что карфилзомиб в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном приводил к более высокой частоте ВТЭ по сравнению с комбинацией леналидомид + бортезомиб и дексаметазон (16,1 против 4,8%) при отсутствии противотромботической профилактики ВТЭ [6]. В недавнем исследовании было

показано, что у 12% из 672 впервые диагностированных пациентов с ММ, получивших тройную или четверную индукционную терапию на основе леналидомида, была диагностирована ВТЭ в течение первого года лечения [7]. Большинство пациентов в качестве схемы тромбопрофилактики получали ацетилсалициловую кислоту (Аспирин*), что свидетельствует о недостаточной эффективности антиагрегантов по крайней мере в группах высокого риска. Есть необходимость назначения более эффективной тромбопрофилактики, альтернативной Аспирину*, для снижения частоты ВТЭ.

Анализ дополнительных факторов, которые могли бы повлиять на частоту ВТЭ при ММ, проведен несколькими группами исследователей. IMWG определила факторы риска, специфичные для лечения пациентов с миеломой, и предоставила рекомендации по профилактическому применению препаратов, препятствующих свертыванию крови. Кроме того, представлены альтернативные шкалы SAVED, IMPEDE VTE и PRISM для определения пациентов, находящихся в группе максимального риска ВТЭ и нуждающихся в усиленной тромбопрофилактике.

Этот подход продемонстрирован в **табл. 5.1** и дополнен использованием пероральных антикоагулянтов прямого действия. Последние недавно успешно вошли в арсенал средств для антикоагулянтной терапии [8]. Это обеспечило возможность перорального применения эффективных антикоагулянтов с минимальным лекарственным взаимодействием и влиянием на их уровень в крови продуктов питания, что, в свою очередь, сняло необходимость мониторинга концентрации, как, например, при использовании варфарина. Хотя большинство рандомизированных контролируемых исследований III фазы применения пероральных антикоагулянтов прямого действия у онкологических больных для профилактики ВТЭ не включало пациентов с ММ, недавние небольшие исследования продемонстрировали способность таких пероральных антикоагулянтов прямого действия, как апиксабан в дозе 2,5 мг два раза в день [9] или ривароксабан в дозе 10 мг один раз в сутки [6], служить более удобной антитромботической схемой терапии в сравнении с применением низкомолекулярного гепарина (НМГ) или варфарина, которые представляют проблему из-за необходимости парентерального введения или частого мониторинга международного нормализованного отношения (МНО) [10]. В **табл. 5.1** рекомендуется профилактическая доза НМГ, полная доза варфарина (целевое МНО 2–3) или профилактическая доза пероральных антикоагулянтов прямого действия для пациентов, у которых есть по крайней мере один специфичный для лечения или два специфичных для пациента или миеломы фактора риска.

Таблица 5.1. Схемы профилактики тромбозов при лечении множественной миеломы

Факторы риска	Схема профилактики ВТЭ
<p>Индивидуальные</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ожирение (индекс массы тела >30 кг/м²). • ВТЭ в анамнезе. • Центральный венозный катетер или кардиостимулятор. • Сопутствующие заболевания [ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек (ХБП), сахарный диабет, острая инфекция, иммобилизация]. • Хирургическое вмешательство (общее, любой наркоз, травма). • Использование эритропоэтина. • Тромбофилия 	<p>0–1 индивидуальный фактор риска или фактор риска, связанный с миеломой</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ацетилсалициловая кислота (Аспирин*) перорально 81–325 мг в день >1 индивидуального или связанного с миеломой фактора риска. • Эноксапарин натрия 40 мг подкожно ежедневно (или эквивалент НМГ). • Варфарин (МНО 2–3). • Пероральные антикоагулянты прямого действия (апиксабан 2,5 мг два раза в день или ривароксабан 10 мг в день)
<p>Связанные с миеломой</p> <ul style="list-style-type: none"> • Диагноз миеломы и лечение с помощью иммуномодулирующих препаратов (талидомид[®], леналидомид, помалидомид) 	
<p>Лечение миеломы</p> <ul style="list-style-type: none"> • Иммуномодулирующие препараты (талидомид[®], леналидомид, помалидомид) в сочетании: <ul style="list-style-type: none"> – с высокими дозами дексаметазона (≥480 мг/мес); – доксорубицином; – полихимиотерапией; – карфилзомибом 	<ul style="list-style-type: none"> • Эноксапарин натрия 40 мг подкожно ежедневно (или эквивалент НМГ). • Варфарин (МНО 2–3). • Пероральные антикоагулянты прямого действия (апиксабан 2,5 мг два раза в день или ривароксабан 10 мг в день)

Ацетилсалициловая кислота рекомендована в качестве профилактики тромбообразования для остальных пациентов, относящихся к группе меньшего риска. В то же время проспективные данные свидетельствуют о том, что пациенты с ММ, получающие такие схемы, как карфилзомиб в сочетании с иммуномодулирующими препаратами (талидомид[®], леналидомид, помалидомид) и дексаметазоном и не имеющие дополнительных факторов риска, получают пользу от более активной антикоагулянтной терапии, чем монотерапия ацетилсалициловой кислотой. Это обусловлено более высокой, чем ожидалось, частотой ВТЭ у схем с кар-

филзомибом в сочетании с иммуномодулирующими препаратами (талидомид[®], леналидомид, помалидомид) и дексаметазоном в сравнении с аналогичными схемами, но включающими бортезомиб на профилактической терапии ацетилсалициловой кислотой [6]. В недавнем анализе результатов двух проспективных клинических исследований, MRC IX и MRC XI, было показано, что тактика усиления профилактики тромбозов в группе пациентов, получающих карфилзомиб, вполне эффективна. Из двух анализируемых исследований рекомендации IMWG по активации антикоагулянтной профилактики в группах высокого риска были реализованы в последнем исследовании (в отличие от первого — MRC IX). При этом значимое снижение числа тромбозов было выявлено только в последнем исследовании (MRC XI) [11]. В то же время риск ВТЭ в исследовании MRC XI, несмотря на более активную профилактику, все еще оставался высоким, вероятно, из-за использования устаревшей схемы приема высоких доз дексаметазона. Более современные схемы индукции в недавних клинических исследованиях показали, что риск ВТЭ при редукции дозы дексаметазона низок и составляет порядка 2–5% [12]. Недавно для пациентов с ММ был разработан новый инструмент прогнозирования риска ВТЭ, известный как IMPEDE-VTE [13]. Этот калькулятор учитывает расу, применяемое лечение (IMiDs, дексаметазон и доксорубицин), индекс массы тела, переломы таза / бедренной кости, историю болезни, предшествующую ВТЭ, наличие центрального венозного катетера, использование средств, стимулирующих эритропоэз, и использование антикоагулянтов (табл. 5.2).

5.2. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как и в других областях тромбопрофилактики, у пациентов с миеломой целесообразен подход, основанный на стратификации риска (степень рекомендаций С; уровень доказательности IV).

Все пациенты, которым предстоит начать терапию, содержащую талидомид[®] или леналидомид, должны пройти оценку риска ВТЭ и проспективно получить соответствующую тромбопрофилактику (степень рекомендаций С; уровень доказательности IV).

При терапии талидомидом[®] или леналидомидом можно рассматривать ацетилсалициловую кислоту (Аспирин*) (75–325 мг) в качестве профилактики ВТЭ только у пациентов с низким риском (то есть при отсутствии факторов риска или наличии только одной миеломы/индивидуального фактора риска), если нет противопоказаний (степень рекомендаций С; уровень доказательности IV).

Таблица 5.2. Оценка риска тромбозов при лечении множественной миеломы

Оценка SAVED: применима к пациентам с впервые диагностированной ММ, начинающим иммуномодулирующую терапию		Стратифицированные группы риска
• Surgery last 90 days Операция в течение последних 90 дней	+2	Низкий риск – оценка ≤ 1 . Высокий риск – оценка ≥ 2
• Asian race Монголоидная раса	-3	
• VTE history Тромбозы в анамнезе	+3	
• Eighty (age ≥ 80) Возраст (≥ 80 лет)	+1	
• Dexamethasone дексаметазон (высокая доза 40 мг)	+2	
• Dexamethasone дексаметазон (низкая доза 20 мг и ниже)	+1	
Оценка PRISM: применима к пациентам с впервые диагностированной ММ, начинающим терапию миеломы		Стратифицированные группы риска
Prior VTE Предшествующая венозная тромбоэмболия	+8	Низкий риск – оценка 0. Промежуточный риск – счет 1–6. Высокий риск – оценка ≥ 7
Black Race Этническая принадлежность (негроидная раса)	+1	
IMiD use Применение иммуномодуляторов в индукционной терапии	+2	
History of Surgery (within last 90 days) Хирургическая операция (в течение 90 дней)	+5	
Abnormal Metaphase Cytogenetics Аномальная метафаза при цитогенетическом исследовании	+2	

Оценка IMPEDE VTE: применима к пациентам с впервые диагностированной ММ, начинающим терапию миеломы		Стратифицированные группы риска
• Immunomodulatory drug use Иммуномодулирующий препарат	+4	Низкий риск — оценка ≤3. Промежуточный риск — счет 4–7. Высокий риск — оценка ≥8
• BMI ≥25 kg/m ² Индекс массы тела ≥25 кг/м ²	+1	
• Pelvic, hip, or femur fracture Патологический перелом таза / бедренной кости	+4	
• Erythropoiesis-stimulating agent Эритропоэтин	+1	
• Dexamethasone use Дексаметазон (высокая доза)	+4	
• Dexamethasone use Дексаметазон (низкая доза)	+2	
• Doxorubicin use Доксорубицин	+3	
• Ethnicity/race is Asian/Pacific Islander Этническая принадлежность (монголоидная раса)	-3	
• History of VTE before MM Венозная тромбоэмболия в анамнезе	+5	
• Tunneled line/central venous catheter Туннельный центральный катетер / центральный венозный катетер	+2	
• Existing thromboprophylaxis: therapeutic LMWH or warfarin use Текущая тромбопрофилактика: использование варфарина или НМГ	-5	
• Existing thromboprophylaxis: therapeutic LMWH or aspirin use Текущее профилактическое применение ацетилсалициловой кислоты (Аспирин*) или НМГ	-3	

Пациентам, получающим леналидомид или помалидомид в дополнение к комбинации химиотерапии/антрациклинов/высоких доз стероидов, или пациентам с миеломой/двумя индивидуальными факторами риска или более, следует предложить профилактику НМГ (профилактическая доза высокого риска) или терапевтическим варфарином с корректировкой дозы, если нет противопоказаний. Варфарин в фиксированных низких дозах не играет никакой роли (степень рекомендаций С; уровень доказательности IV).

Продолжительность тромбопрофилактики остается обсуждаемым вопросом. Она может определяться такими факторами риска, как активная опухоль (например, в течение первых 4–6 мес лечения до достижения контроля заболевания) с последующей ее деэскалацией (переход с антикоагулянтов на ацетилсалициловую кислоту) или прекращением при отсутствии факторов риска (степень рекомендаций С; уровень доказательности IV).

Лечение подтвержденной ВТЭ должно соответствовать действующим практическим рекомендациям с использованием скорректированных доз варфарина, НМГ или пероральных антикоагулянтов прямого действия и соответствующего мониторинга (степень рекомендаций С; уровень доказательности IV).

5.3. РЕКОМЕНДАЦИИ

- Пациенты, которым предстоит начать терапию иммуномодулирующими препаратами (талидомид[®], леналидомид, помалидомид), должны пройти оценку риска ВТЭ и получать соответствующую антикоагулянтную терапию в течение всего периода лечения (уровень доказательности 1A).
- Ацетилсалициловой кислоты (Аспирин[▲]) (100 мг) достаточно для профилактики ВТЭ у пациентов с низким риском (без факторов риска или при наличии только одной миеломы / индивидуального фактора риска), если нет противопоказаний (уровень доказательности 1B).
- В противном случае необходимо использовать НМГ или полную дозу варфарина (уровень доказательности 1B).
- Применение НМГ должно продолжаться не менее 4 мес, а затем пациентов можно перевести на профилактический прием ацетилсалициловой кислоты (Аспирин[▲]) (уровень доказательности 2C).

- Лечение подтвержденной ВТЭ должно проводиться в соответствии с международными или национальными рекомендациями (уровень доказательности 1А). В случаях возникновения ВТЭ на фоне полной антикоагулянтной терапии лечащий врач должен рассмотреть возможность отмены ответственного противомиеломного препарата (уровень доказательности 2С).

Литература

1. Fotiou D., Gavriatopoulou M., Terpos E. Multiple myeloma and thrombosis: prophylaxis and risk prediction tools. *Cancers (Basel)*. 2020. № 12(1). P. 191. DOI: 10.3390/cancers12010191.
2. Li W., Garcia D., Cornell R.F. et al. Cardiovascular and thrombotic complications of novel multiple myeloma therapies: a review. *JAMA Oncol*. 2017. № 3(7). P. 980–988. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.3350.
3. Zonder J.A., Crowley J., Hussein M.A. et al. Lenalidomide and high-dose dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for multiple myeloma: a randomized Southwest Oncology Group trial (S0232). *Blood*. 2010. № 116(26). P. 5838–5841. DOI: 10.1182/blood-2010-08-303487.
4. Rajkumar S.V., Jacobus S., Callander N.S. et al. Eastern Cooperative Oncology Group Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010. № 11(1). P. 29–37. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70284-0.
5. Wang J., Park C., Arroyo-Suarez R. Venous thromboembolism in patients with multiple myeloma receiving daratumumab-based regimens: a post hoc analysis of phase 3 clinical trials. *Leuk. Lymphoma*. 2021. 62(9). P. 2219–2226. DOI: 10.1080/10428194.2021.1910687.
6. Piedra K., Peterson T., Tan C. et al. Comparison of venous thromboembolism incidence in newly diagnosed multiple myeloma patients receiving bortezomib, lenalidomide, dexamethasone (RVD) or carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone (KRD) with aspirin or rivaroxaban thromboprophylaxis. *Br. J. Haematol*. 2022. № 196(1). P. 105–109. DOI: 10.1111/bjh.17772.
7. Charalampous C., Goel U., Kapoor P. et al. Thrombosis in multiple myeloma: risk estimation by induction regimen and association with overall survival. *Am. J. Hematol*. 2023. № 98(3). P. 413–420. DOI: 10.1002/ajh.26806].
8. Gonsalves W.I., Pruthi R.K., Patnaik M.M. The new oral anticoagulants in clinical practice. *Mayo Clin. Proc*. 2013. № 88. P. 495–511.
9. Cornell R.F., Goldhaber S.Z., Engelhardt B.G. et al. Primary prevention of venous thromboembolism with apixaban for multiple myeloma patients receiving immunomodulatory agents. *Br. J. Haematol*. 2020. № 190(4). P. 555–561. DOI: 10.1111/bjh.16653.

10. Palumbo A., Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A. et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*. 2008. № 22(2). P. 414–423. DOI: 10.1038/sj.leu.2405062.
11. Bradbury C.A., Craig Z., Cook G. et al. Thrombosis in patients with myeloma treated in the myeloma IX and myeloma XI phase 3 randomized controlled trials. / *Blood*. 2020. № 136(17). P. 1091–1104. DOI: 10.1182/blood.2020005125.
12. Kumar S.K., Jacobus S.J., Cohen A.D. et al. Carfilzomib or bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone for patients with newly diagnosed multiple myeloma without intention for immediate autologous stem-cell transplantation (ENDURANCE): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2020. № 21(10). P. 1317–1330. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30452-6.
13. Sanfilippo K.M., Luo S., Wang T.-F. et al. Predicting venous thromboembolism in multiple myeloma: development and validation of the IMPEDE VTE score. *Am. J. Hematol.* 2019. № 94(11). P. 1176–1184. DOI: 10.1002/ajh.25603.