

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ
лечения пациентов множественной миеломой с помощью высокодозной
химиотерапии и тандемной аутологичной трансплантацией
гемопозитических стволовых клеток

ГЛАВА 1
ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. Клинический протокол диагностики и лечения пациентов с заболеванием «множественная миелома» (далее-ММ), предназначен для оказания медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях областных и республиканских организаций здравоохранения, имеющих в своем составе гематологические отделения.

2. Возрастная категория: взрослое население.

3. Наименование нозологической формы заболевания (шифр по МКБ-10): множественная миелома – С90.0.

4. Высокодозная химиотерапия (далее-ВХТ) с аутологичной трансплантацией гемопозитических стволовых клеток (далее-ГСК) является терапией первой линии у пациентов ММ в возрасте до 60-65 лет. Ее применение позволяет добиться улучшения отдаленных результатов лечения – увеличения длительности общей и безрецидивной выживаемости путем достижения максимальной противоопухолевой эффективности каждого этапа терапии (индукции ремиссии, курсов ВХТ, консолидационной, поддерживающей и противорецидивной терапии) при условии сохранения или улучшения их переносимости. Исключение заведомо неэффективных этапов лечения позволяет уменьшить его токсичность и связанную с ней летальность, а также снизить стоимость лечения. Для точной и оперативной оценки противоопухолевой эффективности этапов терапии и выбора ее общего алгоритма необходимо применение высокочувствительного метода выявления минимальной остаточной болезни (далее-МОБ) – шестицветной проточной цитометрии (далее-ШПЦ), которая позволяет выявлять 1 опухолевую клетку на 100000 миелокариоцитов. Применение этого метода контроля МОБ позволяет построить алгоритм терапии с оптимальным сочетанием противоопухолевой эффективности и переносимости.

ГЛАВА 2 ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ММ

5. Показания к применению ВХТ:

подтвержденный диагноз ММ;

возраст до 65 лет;

нормальная функция внутренних органов, включая показатели билирубина и креатинина в пределах нормальных величин, показателей активности аланинаминотрансферазы (далее-АлАТ) и аспаратаминотрансферазы (далее-АсАТ) менее 2 нормальных величин, фракция сердечного выброса более 50%, нормальные показатели внешнего дыхания;

достаточная мотивация пациента.

6. Противопоказания к применению ВХТ:

физическая несостоятельность, требующая постоянного ухода, кахексия;

застойная сердечная недостаточность, тяжелые нарушения ритма и проводимости, нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда;

тяжелые психические нарушения;

декомпенсированный сахарный диабет;

печеночная недостаточность, острый гепатит (уровень сывороточного билирубина более 1,5 норм, АлАТ и АсАТ более 2 норм) тяжелые инфекционные осложнения (пневмония, сепсис);

угрожающие жизни кровотечения (желудочно-кишечный тракт, центральная нервная система);

сопутствующие онкологические заболевания;

моноклональная гаммапатия неустановленного генеза;

моторная или сенсорная периферическая нейропатия 3-4 степени.

ГЛАВА 3 ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ

7. Обследование пациентов и определение показаний и противопоказаний к ВХТ проводят в амбулаторных или стационарных условиях областных организаций здравоохранения, имеющих в своем составе гематологические отделения (кабинеты).

8. План обследования пациентов:

общий анализ крови;

биохимическое исследование крови (определение концентрации общего белка, белковых фракций, креатинина, мочевины, общего билирубина, калия, кальция, определение концентрации АлАТ, АсАТ аминотрансферазы,);

иммунохимический анализ крови (иммуноглобулины, тип легких цепей) определение концентрации иммуноглобулинов классов А, М, G, легких цепей κ , λ ;

миелограмма;

иммунофенотипирование костного мозга;

цитогенетическое исследование костного мозга;

рентгенография костей скелета (череп, таз, ребра, все отделы позвоночника, проксимальные отделы плечевых и бедренных костей);

общий анализ мочи;

при наличии протеинурии – определение суточной потери белка с мочой;

определение концентрационной способности почек по Зимницкому;

коагулограмма (активированное парциальное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген, Д-димеры);

исследования на наличие: антител к вирусам иммунодефицита человека (HIV); гепатита С (анти-HCV); цитомегаловируса (CMV); вируса Эпштейна-Барр (EBV); вируса простого герпеса (HSV); антигена вируса гепатита В (HBsAg);

комплекс серологических реакций на сифилис (микрореакция преципитации с сывороткой крови или тест быстрых плазменных реагинов+реакция пассивной гемагглютинации+реакция иммунофлюоресценции с абсорбцией);

Электрокардиограмма;

Ультразвуковое исследование (далее-УЗИ) сердца;

УЗИ почек, печени, селезенки.

ГЛАВА 4 ЭТАПЫ ЛЕЧЕНИЯ

9. Индукция ремиссии 4 курсами химиотерапии. Третий курс является мобилизационным. После его проведения на фоне применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (далее-Г-КСФ) производят коллекцию гемопоэтических стволовых клеток периферической крови (далее-ГСК).

10. ВХТ с трансплантацией ГСК (2 курса с интервалом 3-6 месяцев).

11. Консолидация ремиссии 4 курсами химиотерапии.

12. Поддерживающая терапия лекарственными средствами интерферона-альфа .

13. Терапия в рецидиве или при первичной химиорезистентности (4-8 курсов бортезомиба с дексаметазоном).

14. Оценку противоопухолевого эффекта на всех этапах химиотерапии производят по динамике маркеров миеломных плазматических клеток (маркеров МОБ) с помощью ИЩЦ.

15. Этапы индукции ремиссии (за исключением третьего курса), консолидации ремиссии, поддерживающую терапию, терапию в рецидиве или при первичной химиорезистентности проводят в гематологических отделениях областных больниц. Третий курс индукции ремиссии с коллекцией ГСК, а также ВХТ с трансплантацией ГСК проводят в Республиканском центре трансплантологии и клеточных биотехнологий.

ГЛАВА 5 ИНДУКЦИЯ РЕМИССИИ МОБИЛИЗАЦИЯ И КОЛЛЕКЦИЯ ГСК

16. Курс 1:

винкристин - 0,5 мг/сутки внутривенно, 4-х дневная непрерывная инфузия;

доксорубин – 10 мг/м² поверхности тела в сутки внутривенно, 4-х дневная непрерывная инфузия;

дексаметазон – 40 мг/сутки внутрь в дни 1-4, 9-12, 17-20.

17. Курс 2:

циклофосфамид – 400 мг/м² поверхности тела в сутки внутривенно, 4-х дневная непрерывная инфузия;

этопозид – 40 мг/м² поверхности тела в сутки внутривенно, 4-х дневная непрерывная инфузия;

цисплатин – 10 мг/м² поверхности тела в сутки внутривенно, 4-х дневная непрерывная инфузия;

дексаметазон – 40 мг/сутки внутрь в дни - 4.

18. Курс 3;

циклофосфамид – 600 мг/м² поверхности тела в сутки внутривенно, 4-х дневная непрерывная инфузия;

доксорубин – 15 мг/м² поверхности тела в сутки внутривенно, 4-х дневная непрерывная инфузия;

дексаметазон – 40 мг/сутки внутрь в дни 1-4.

Данный курс является мобилизационным. С четвертого дня курса начинают введение Г-КСФ в дозе 300 мкг/сут подкожно ежедневно до завершения сбора достаточной для тандемной трансплантации дозы ГСК (моноклеарных клеток в трансплантате – не менее 5x10⁸/кг, CD34⁺ клеток – не менее 2x10⁶/кг). Коллекцию ГСК начинают при уровне CD34⁺ клеток в периферической крови 20-40x10⁹/л или в начале периода отстройки гемопоэза (на уровне лейкоцитов периферической крови менее 5x10⁹/л).

19. Коллекцию ГСК, замораживание и хранение ГСК, контроль качества трансплантата ГСК выполняют в соответствии с «Клиническим протоколом трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых с онкологическими и гематологическими заболеваниями»*

Таблица

Критерии качества трансплантата для тандемной трансплантации

Контрольные тесты	Показатель
Жизнеспособность клеток: до криоконсервирования; после разморозки.	99% 80-90%
Микробиологический контроль стерильности	стерильно
КОЕ	не менее 30×10^4 /кг
Число мононуклеарных клеток	не менее 10×10^8 /кг
CD34 ⁺ клеток	не менее 4×10^6 /кг

20. Курс 4:

циклофосфамид – 400 мг/м^2 поверхности тела в сутки внутривенно, 4-х дневная непрерывная инфузия;

этопозид – 40 мг/м^2 поверхности тела в сутки внутривенно, 4-х дневная непрерывная инфузия;

цисплатин – 10 мг/м^2 поверхности тела в сутки внутривенно, 4-х дневная непрерывная инфузия;

дексаметазон – 40 мг/сутки внутрь в дни 1-4.

Курсы химиотерапии проводят с периодичностью 4-5 недель (от 1 дня предыдущего до 1 дня последующего курса).

21. Контроль противоопухолевой эффективности индукционной терапии выполняют после выхода из цитопении по окончании курса 4 с помощью ШПЦ. Сохранение в костном мозге пациента миеломного клона (уровень клональных плазматических клеток в костном мозге 10% и более) свидетельствует о его резистентности к индукционной терапии. Резистентные пациенты не подлежат ВХТ. Им проводят терапию бортезомибом и дексаметазоном. Пациентам, у которых в результате индукционной терапии, уровень клональных плазматических клеток в костном мозге снизился менее 10%, проводят ВХТ с аутологичной трансплантацией ГСК.

ГЛАВА 6 ТЕРАПИЯ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНЫХ И РЕЦИДИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ

22. Курсовая терапия бортезомибом и дексаметазоном:
бортезомиб – $1,3 \text{ мг/м}^2$ внутривенно струйно в 1,4,8,11 дни;
дексаметазон – 40 мг внутрь в 1-4 дни.

Перерыв между курсами 10 дней (очередной курс начинают на 22 день от начала предыдущего).

При наличии противоопухолевого эффекта после 4 курсов химиотерапии (снижение уровня клональных плазматических клеток в костном мозге до 0-5%) терапию продолжают до 8 курсов.

ГЛАВА 7 ВХТ С АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГСК

23. Первый курс ВХТ с аутологичной трансплантацией ГСК проводят через 3-4 недели после забора трансплантата ГСК, второй - через 3-6 месяцев после первого.

Процедуру трансплантации ГСК проводят в соответствии с «Клиническим протоколом трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых с онкологическими и гематологическими заболеваниями»*

23.1. Режим кондиционирования в ходе проведения первой трансплантации ГСК (первый курс ВХТ):
мелфалан в суточной дозе 140 мг/м^2 в виде одночасовой внутривенной инфузии в день -2. Препарат растворяют в прилагаемом растворителе, а затем в 50 мл 0,9% раствора хлорида натрия.

23.2. Режим кондиционирования в ходе проведения второй трансплантации ГСК (второй курс ВХТ):

мелфалан в суточной дозе 100 мг/м^2 в виде одночасовой внутривенной инфузии в дни -3 и -2. Препарат растворяют в прилагаемом растворителе, а затем в 50 мл 0,9% раствора хлорида натрия.

23.3. Гидратация внутривенной инфузией электролитных растворов состава: 0,9% хлорид натрия – 500 мл + 5% глюкоза – 500 мл + 20 мкМ хлорида калия в следующих объемах: день -3 – в дозе 3 л/м^2 поверхности тела; день -2 – в дозе 3 л/м^2 поверхности тела; в день -1 – в дозе $1,5 \text{ л/м}^2$ поверхности тела.

24. Пациентам, у которых после первого курса ВХТ уровень клональных плазматических клеток в костном мозге по результатам ШПЦ составляет менее 10%, проводят второй курс ВХТ.

Обнаружение через 1-3 месяца после первого курса ВХТ более 10% клональных плазматических клеток в костном мозге свидетельствует о

рецидиве либо резистентности к терапии. Таким пациентам проводят противорецидивную терапию бортезомибом и дексаметазоном по протоколу для первично резистентных пациентов.

После проведения второго курса ВХТ с трансплантацией ГСК контроль МОБ с помощью ШПЦ осуществляют через 1 и 3 месяца после ВХТ. Пациентов, у которых достигнут и сохраняется уровень клональных плазматических клеток в костном мозге в пределах 0-5%, переводят на поддерживающую терапию ИФА. Пациентам с уровнем клональных плазматических клеток в костном мозге в пределах 5-10% проводят консолидацию ремиссии 4 курсами химиотерапии.

ГЛАВА 9 ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ИФА

25. ИФА применяют в виде подкожных инъекций 3 раза в неделю по 3 млн. МЕ длительно (не менее 5 лет).

Контроль МОБ с помощью ШПЦ пациентам на поддерживающей терапии выполняют 1 раз в 6 месяцев. При появлении в костном мозге пациентов клональных плазматических клеток в количестве 10% и более - проводят курсовую терапию бортезомибом и дексаметазоном.

ГЛАВА 10 КОНСОЛИДАЦИЯ РЕМИССИИ

26. Консолидацию ремиссии проводят следующими курсами химиотерапии:

циклофосфамид в дозе 300 мг/м^2 в сутки внутривенно, 4-х дневная непрерывная инфузия;

этопозид в дозе 30 мг/м^2 в сутки внутривенно, 4-х дневная непрерывная инфузия;

цисплатин в дозе $7,5 \text{ мг/м}^2$ в сутки внутривенно, 4-х дневная непрерывная инфузия;

доксорубин в дозе 15 мг/м^2 в сутки внутривенно, 4-х дневная непрерывная инфузия;

дексаметазон 40 мг в сутки внутрь с 1 по 4 день.

Консолидация ремиссии включает 4 курса терапии с интервалом 3 месяца.

Контроль МОБ с помощью ШПЦ выполняют после выхода пациента из цитопении по окончании четвертого курса консолидации.

Пациентов, у которых уровень клональных плазматических клеток в костном мозге после второго курса ВХТ, либо после четвертого курса

* Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Об утверждении некоторых клинических протоколов трансплантации органов и тканей человека» от 05.01.2010 № 6