

Г.Р. Савуляк¹
В.Л. Новак²



¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
² ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»
Львів, Україна

Надійшла: 14.02.2024
Прийнята: 15.03.2024

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.1.6-18>

УДК: 616-006.448

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ДАНІ, ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ФАКТОРИ РИЗИКУ, КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ, СУЧАСНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ, ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ МНОЖИННОЇ МІСЛОМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Savuliak H.R.  , Novak V.L.  Epidemiological data, etiology, pathogenesis, risk factors, clinical manifestations, modern methods of diagnosis and treatment, prediction of the course of multiple myeloma (literature review). Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi; Government agency "Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Lviv, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Multiple myeloma (MM) is a neoplastic disease with a multistage course characterized by uncontrolled, multifocal proliferation of monoclonal plasma cells in the bone marrow, which produce monoclonal immunoglobulin or only its fragments, which lead to destruction of bone tissue and organ damage. Quite high rates of both morbidity and mortality from MM require more careful attention and deeper scientific research of this problem. **Objective** of the article is to investigate the epidemiology, etiology, pathogenesis, risk factors, clinical manifestations, modern methods of diagnosis and treatment, and also prediction of the course of MM. **Methods.** The following research methods were used: search, extraction and processing of information; assessment of the quality of sources; systematic literature review; content analysis. Research materials are thematic publications of ukrainian and foreign scientists. **Results.** MM accounts for ~1% of all malignant neoplasms and ~14% of hematological neoplasms worldwide. Etiological factors of MM: genetic predisposition, bacterial or viral infections, ionizing radiation, carcinogenic toxins. The clinical syndrome of MM is characterized by hypergammaglobulinemia, hypercalcemia, susceptibility to infections, and pathological fractures. Diagnosis of MM includes: general analysis of peripheral blood; diagnosis of serum and urine proteins; aspiration biopsy and trepanobiopsy of bone marrow; cytogenetic and molecular diagnostics; other laboratory diagnostics; radiography, CT, MRT and PET-CT. The main methods of treatment of MM: radiation therapy, chemotherapy, combined CT with the inclusion of new drugs, HDCT + autologous THSC. Prediction of the course of MM depends on the R-ISS stage, LDH level and high-risk cytogenetics. **Conclusion.** During the last years of modern oncohematology, we observe scientific achievements in the diagnosis and treatment of MM. A thorough study of the epidemiology, etiology and pathogenesis, risk factors and clinical manifestations of MM contribute to effective diagnosis and selection of the optimal treatment strategy and tactics, as well as determining the prognosis of the course of MM.

Key words: multiple myeloma, plasmacytic myeloma, HDCT, auto-THSC.


Citation:

Savuliak HR, Novak VL. [Epidemiological data, etiology, pathogenesis, risk factors, clinical manifestations, modern methods of diagnosis and treatment, prediction of the course of multiple myeloma (literature review)]. Morphologia. 2024;18(1):6-18. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.1.6-18>

 Savuliak H.R. 0000-0002-8835-3147

 Novak V.L. 0000-0002-5979-5018

 savulyak97@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Множинна мієлома (надалі – ММ) за загальноприйнятою на сьогодні класифікацією лімфоїдних новоутворень Всесвітньої організації охорони здоров'я (2008) належить до лімфопрліферативних захворювань [1]. Показник захворюваності на ММ за даними Національного канцер-реєстру України у 2021 р. становив 2,0 на 100 000 населення (чоловіки – 2,3, жінки – 1,8). Смертність від ММ у 2021 р. становила 0,9 на 100 000 населення (чоловіки – 1,1, жінки – 0,8); причому не прожили 1-го року з числа вперше виявлених в 2021 р. 22,4 % (чоловіки – 19,9 %, жінки – 24,5 %) [2]. Такі високі негативні показники свідчать про потребу ретельнішої уваги і глибшого наукового дослідження проблеми ММ.

ММ (плазмочитарна мієлома) (лат. – myeloma multiplex, myeloma plasmocyticum; англ. – multiple myeloma (MM), plasma cell myeloma (PCM)) – це неопластичне захворювання з багатоступінчастим перебігом, що характеризується неконтрольованою, багатоголищевою проліферацією моноклональних плазмочитів в кістковому мозку, які продукують моноклональний імуноглобулін або лише його фрагменти, які призводять до руйнування кісткової тканини та пошкодження органів [3], а саме вражають кістковий мозок, кістки скелета, нирки.

Хронологічно вперше спостереження захворювання на ММ описав у 1844 р. доктор госпіталю Сент-Томас Соллі (Solly). Однак першим за своєю значимістю прийнято вважати спостереження, здійснене у 1845 р. лондонським терапевтом і консультантом Королівського інституту здоров'я У. Макінтайром. У 1848 р. терапевт госпіталю Сент-Жорж, фахівець у сфері клінічної біохімії Х. Бенс Джонс (У. Vence Jones) на підставі його спостереження описав преципітацію білка у сечі. І, врешті, у 1889 р. професор медичної клініки у Празькому і Віденському університетах О. Калер представив детальний опис клінічної картини ММ [4, с. 70-72].

На сьогодні проблему ММ вивчають, зокрема, такі українські дослідники, як: І. Крячок [5; 6; 7; 8; 9; 10; 32], Т. Каднікова [11; 12; 13; 14; 32], С. Клименко [15; 16; 17; 18], І. Титоренко [19; 20], В. Конашенкова [21; 22], У. Мельник [23; 24], О. Лук'янець [25; 26], Л. Михальська [27; 28], Т. Рудюк [29], З. Масляк [30], С. Сівкович [31], О. Новосад [32] та ін. Серед новітніх іноземних досліджень ММ привертають увагу напрацювання, зокрема, таких вчених: польських дослідників – А. Юрчишин (А. Jurczyszyn) [33; 34; 35; 36], D. Dytfeld [37], L. Gil [38]; італійських – Т. Скрипец [39; 40], F. Fazio [41; 42], G. Sfara, F. Vozella et al. [41], G. Lapietra, M.-T. Petrusci [42]; а також М. Mohty [43], A. Spencer, O. Samoilo, W.-J. Chng et al. [44], M. Dimopoulos [45; 46; 53], F. Schjesvold, V. Doronin et al. [45], P. Moreau, E. Terpos et al. [46], T. Plesner [47], P. G. Richardson, S. K. Kumar,

T. Masszi et al. [48], E. Hatzimichael [49; 50], J. San Miguel [51], M.-V. Mateos [52; 53], S. Giri, A. Grimshaw, S. Bal, K. Godby, P. Kharel, L. J. Costa et al. [53], S. V. Rajkumar [54; 55], J. Hillengass, S. Usmani et al. [55] та ін.

Зауважимо, що у структурі Європейської асоціації гематологів діє спеціалізована робоча група, котра займається дослідженням, посеред інших, ММ [56]. Група Multiple Myeloma тісно співпрацює з Європейською мережею з вивчення мієломи (European Myeloma Network – EMN) та організаціями пацієнтів Myeloma Euronet і European Myeloma Platform (Європейська мієлома платформа) [57].

Разом з тим, вважаємо, що ММ потребує комплексного вивчення. А тому метою статті є дослідження епідеміології, етіології, патогенезу, факторів ризику, клінічних проявів, сучасних методів діагностики та лікування, а також прогнозування перебігу ММ.

Матеріали та методи

При написанні статті було використано такі методи дослідження: 1. пошук, вилучення і обробка інформації – опрацьовано бази даних і вебсайти для пошуку відповідної літератури, зокрема PubMed і Google Scholar; 2. оцінка якості джерела – розглянуто актуальність і якість віднайденних джерел та передусім враховано найновіші наукові публікації з теми за останні 5 р.; 3. систематичний огляд літератури – проведено аналіз наявних джерел для збору усієї необхідної інформації з досліджуваної проблеми; 4. контент-аналіз – вивчено зміст наукових статей для виявлення закономірностей та зв'язків між змінними розглядуваної тематики. Матеріалами дослідження слугували вказані вище та інші наукові публікації українських й іноземних науковців.

Результати та їх обговорення

Щодо епідеміології відначимо, що ММ становить ~1 % усіх злоякісних новоутворень і ~14 % гематологічних новоутворень у світі [3] (в країнах Європи та США ~ 10 % усіх гематологічних злоякісних новоутворень [54]). За світовою статистикою, ММ є доволі частим захворюванням системи крові – щорічно реєструється в США приблизно 4 нових випадки на 100 тис. дорослого населення [54], а в Європі – 4,5-6/100 000 [3]. Чоловіки хворіють трохи частіше (близько 60 %), ніж жінки [1]. Хворіють на ММ переважно люди старше 40 р. [1]. Пік захворюваності припадає на 7-му декаду життя (середній вік 70 р.); 20-30 % хворих віком >80 р., ~ 5 % хворих – <60 р., і <2 % – <40 р. Ризик захворіти у людей, споріднених із хворими, в 3,7 рази більший [3].

Слід наголосити, що етіологія ММ невідома. Певну роль відводиться генетичним факторам і тривалій антигенній стимуляції в перебігу бактеріальних або вірусних інфекцій. Значення може мати тривалий вплив іонізуючого випромінювання, бензолу, азбесту, засобів захисту рослин та

інших токсичних речовин, що застосовуються в хімічній промисловості [3]. У час повномасштабного вторгнення росії низка військових спеціальностей пов'язані з особливими ризиками, котрі підвищують імовірність впливу небезпечних канцерогенних токсинів на організм людини. Ці ризики можуть включати вплив азбесту, бойових отруйних речовин, деяких екологічних канцерогенів у повітрі, воді та ґрунті, радіоактивне випромінювання. Сьогодні з цими канцерогенами стикається і мирне населення українських міст, які зазнають ракетних ударів. Все це у найближчому майбутньому може сприяти зростанню захворюваності населення України, зокрема на ММ [58].

Щодо патогенезу зауважимо, що розвиток ММ проходить у кілька етапів. А саме, внаслідок хромосомних транслокацій в середині генів важкого ланцюга імуноглобулінів, які виникають під час класової комутації та соматичних гіпермутацій, доходить до з'єднання послідовностей, що підсилюють гени які кодуєть імуноглобуліни з онкогенами, це призводить до набуття клітинами потенційної здатності до безмежного поділу та появи обмеженої кількості моноклональних плазмочитів (MGUS). Мієломні клітини виходять з лімфоцитів В, які в центрах репродукції зазнали процесу соматичної гіпермутації та перебудови генів важких ланцюгів імуноглобулінів. Транслокації всередині локусів гена важких ланцюгів імуноглобулінів або гена одного з імуноглобулінових легких ланцюгів, а також гіпердиплоїдії – це ранній розлад, що відповідає за новотворну трансформацію плазмочитів. Трансформації MGUS в ММ сприяє нестабільність каріотипу та додаткові генетичні аберації, включаючи гени MYC, BRAF, KRAS та NRAS. Дослідження геному виявляє значне субклональне розмаїття в ММ, що пов'язано із стійкістю до лікування та рецидивом. Характерною особливістю пухлинних плазматичних мієломних клітин є те, що крім імуноглобулінів, вони виробляють багато цитокінів і самі піддаються їхньому впливу, що стимулює їхню проліферацію. Мієломні клітини взаємодіють з стромальними клітинами кісткового мозку, в цьому беруть участь різні адгезивні молекули, у т. ч. VCAM-1 і VLA-4 інтегрин. Внаслідок цієї взаємодії збільшується секреція IL-6 та фактора росту ендотелію (VEGF), які, стимулюючи ангиогенез, сприяють зростанню мієломних клітин. Проліферація плазматичних клітин відбувається генералізованим або багатогогнищевим методом у кістковому мозку. Крім того, можуть виникати кісткові пухлини, утворені з плазмочитів, а при запущеному захворюванні може відбутися вторинне залучення екстрамедулярних органів [3].

Найбільш типовою ознакою ММ є остеолітичні зміни, викликані надмірним стимулюванням остеокластів та пригніченням активності остеобластів. Вважається, що активація остеокластів є

результатом дисбалансу між посиленою продукцією ліганда активатора ядерного рецептора фактора транскрипції NF-κB (RANKL) та зменшеною продукцією остеопротегерину (OPG). Активовані стромальними клітинами остеокласти, виділяють остеопонтин, який посилює ангиогенез, тим самим сприяє прогресії ММ. Підвищена активація остеокластів супроводжується зниженням активності остеобластів за рахунок гомологу білка DKK1 (Dickkopf1), який секретується мієломними клітинами і є ключовим регулятором кісткового метаболізму в перебігу ММ, який гальмує диференціацію попередників остеобластів. Концентрація DKK1 в сироватці крові корелює зі стадією захворювання та вираженістю кісткових змін. Мієломні клітини також інгібують дозрівання остеобластів, блокуючи RUNX2 – їхній ключовий фактор транскрипції. Крім остеолітичних змін та вторинної гіперкальціємії, органом який найчастіше пошкоджується при ММ є нирки, розвивається ниркова недостатність та анемія, головню внаслідок механізму анемії при хронічних захворюваннях, менше значення має – інфільтрація кісткового мозку та хронічна хвороба нирок.

Пошкодження нирок відбувається внаслідок таких причин: 1) висока концентрація легких ланцюгів імуноглобуліну в сечі, які в поєднанні з білком Тамма–Хорсфалла утворюють циліндри всередині дистальних канальців, безпосередньо пошкоджують клітини проксимальних канальців, що призводить до розвитку тубуло-інтерстиціального нефриту (легкі ланцюги мають нефротоксичні властивості) – т. зв. циліндрова нефропатія (найпоширеніша (90 %) форма захворювання нирок у перебігу ММ); 2) гіперкальціємія та гіперкальціурія з подальшою гіповолемією, що призводить до преренальної ниркової недостатності; крім того, відкладення кальцію, що накопичуються в ниркових канальцях призводять до інтерстиціального нефриту; 3) амліоїдоз AL (у ~ 10 % пацієнтів) або хвороба відкладень легких ланцюгів – внаслідок нефротичного синдрому; 4) гіперурикемія – кристали сечової кислоти осаджуються всередині і навколо збірних трубочок [3].

Щодо клінічних проявів ММ відзначимо наступне. Симптоми ММ виникають внаслідок проліферації клітин новоутвору та секреції ними білків і цитокінів. До них належать наступні: 1) загальні симптоми – слабкість (32 %), втрата маси тіла (24 %); 2) оссалгія (найчастіший прояв у 60-70 % хворих) – локалізується у поперековому відділі хребта, кістках тазу, ребрах, рідше в черепі та трубчастих кістках, зумовлена остеолітичними змінами та патологічними переломами кісток (напр., компресійними переломами хребців); 3) неврологічні симптоми: а) внаслідок компресії або ушкодження спинного мозку, спинномозкових корінців або черепних нервів патологічними переломами (напр., компресійний перелом хребців) або

безпосередньо пухлиною: найчастіше радикулопатія, іноді парези, паралічі кінцівок, нетримання сечі і калу; б) сенсорна або сенсорномоторна периферична нейропатія, симетрична і дистальна, рідко на момент діагностування захворювання (<10 %), майже виключно у хворих із супутнім амілоїдозом AL та при РОEMS-синдромі, значно частіше (до 75 %) у хворих, які отримують нейротоксичні ЛЗ (талідомід, бортезоміб); 4) симптоми анемії (~70 %); 5) прояви гіперкальціємії та її наслідків (10-20 %); 6) повторні інфекції – найчастіше бактеріальні, дихальної (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* типу b) та сечовидільної систем (*E. coli* та інші грам-негативні палички), а також вірусні інфекції (грип, оперізуючий герпес) – внаслідок зниження рівня нормальних (поліклональних) імуноглобулінів, порушення функції дендритних клітинних та субпопуляцій Т-лімфоцитів, а також внаслідок використовуваного лікування та ускладнень з боку інших органів; 7) симптоми ниркової недостатності (у ~30 % хворих на момент встановлення діагнозу ММ, пізніше до 50 %); 8) прояви синдрому підвищеної в'язкості крові (у <10 % хворих): викликаного високою концентрацією М-протеїну; найвищий ризик (~ 25 %) у ММ IgA, оскільки IgA легко полімеризує і закупорює судини мікроциркуляції, що погіршує функцію різних органів; 9) екстремедулярні плазмацитоми (7-13 %); 10) симптоми супутнього AL-амілоїдозу у ~10 % хворих; 11) інші, які рідко зустрічаються: а) гепатомегалія (4 %), збільшення периферичних лімфовузлів та спленомегалія (1 %), рідко втягнення в процес спинно-мозкових оболонок (при декомпенсованому захворюванні) – пов'язане з інфільтрацією плазмацитами; б) жовтяниця долонь і підшоввової частини стоп (паранеопластичний синдром); в) синдром Фанконі без ниркової недостатності внаслідок порушення реабсорбційної функції проксимальних каналців через легкі ланцюги [3]. Загалом можемо узагальнити, що клінічний синдром ММ характеризується гіпергаммаглобулінемією (підвищений вміст у крові імуноглобулінів), гіперкальціємією, сприйнятливостю до інфекцій, патологічними переломами.

Зупинимося детальніше на розгляді сучасних методів діагностики і лікування ММ. Для діагностики ММ проводять наступні дослідження: 1. загальний аналіз периферичної крові; 2. діагностика білків сироватки та сечі (електрофорез сироваткових білків (SPEP), електрофорез білків сечі (UPEP), електрофорез із імунофіксацією сироватки (SIFE), електрофорез із імунофіксацією сечі (UIFE)); 3. аспіраційна біопсія і трепанобіопсія кісткового мозку; 4. цитогенетична і молекулярна діагностика; 5. інша лабораторна діагностика; 6. візуалізаційна діагностика кісток (РГ, КТ, МРТ, ПЕТ-КТ) [3]. Притому діагноз ставиться на підставі тріади: кількість плазмацитів у кістковому мозку більше 10 %; літичні пошкодження кісток; наявність М-градієнту в сироватці крові та/або в

сечі [1].

Донедавна діагноз ММ повинен був відповідати критеріям CRAB (гіперкальціємія, ниркова недостатність, анемія та ураження кісток). Основна складність верифікації ММ за критеріями CRAB полягала у тому, що цей підхід є клінікопатологічним, тобто для встановлення діагнозу мають бути клінічні прояви тяжкого ураження органів, а саме деструкція кісткової тканини та ниркова недостатність. За таких умов хворий втрачає шанс раннього початку терапії та запобігання ушкодженню органів. Критерії CRAB були доречними в епоху, коли можливості терапії ММ були дуже обмеженими. Проте з розвитком фармакології та появою сучасних ефективних препаратів, раннє застосування яких дозволяє покращити виживаність хворих, виникла потреба в оновленні діагностичних критеріїв. Відтак, у 2014 р. Міжнародна робоча група з вивчення мієломи (International Myeloma Working Group, IMWG) оновила діагностичні критерії, сформулювавши біомаркери злоякісності ММ, т. зв. критерії SLiM CRAB, які істотно розширили терапевтичні можливості та дозволили лікувати пацієнтів із високим ризиком прогресування захворювання ще до появи вираженої клінічної картини [31].

Відповідно до рекомендацій IMWG (2014) діагноз ММ встановлюється згідно з такими критеріями: 1. наявність $\geq 10\%$ плазматичних клітин у кістковому мозку або підтверджені біопсією кісткової чи екстремедулярної плазмацитоми; 2. будь-який один або більше з таких факторів, що визначають активну ММ (критерії CRAB): hyper(C)alcemia – гіперкальціємія: вміст кальцію на 0,25 ммоль/л (>1 мг/дл) перевищує верхню межу норми або $>2,75$ ммоль/л (>11 мг/дл); (R)enal insufficiency – ниркова недостатність: концентрація креатиніну >2 мг/дл або >177 мкмоль/л чи кліренс креатиніну <40 мл/хв; (A)nemia – анемія: вміст гемоглобіну <10 г/дл або на 2 г/дл нижчий за нижню межу норми; (B)one lesions – ураження кісток: одне чи більше остеолітичних вогнищ ураження за даними РГ скелета, КТ або ПЕТ із фтордезоксиглюкозою; 3. критерії SLiM CRAB: S (Sixty percents) – 60 % моноклональних плазматичних клітин у кістковому мозку; Li – співвідношення вільних легких ланцюгів (ВЛЛ, Light chains) імуноглобулінів (Ig) сироватки крові ≥ 100 (каппа) та концентрація ВЛЛ Ig 10 мг/дл або вище ($\leq 0,01$ лямбда) (каппа); M (MRI): >1 вогнищеве ураження ≥ 5 мм, виявленого на МРТ [59; 11; 7; 22]. Фахівець Національного інституту раку (НІР) Є. Кушечий наголошує, що максимальна повна діагностика ММ дає змогу вирішити питання тандемної трансплантації [60].

Звернемо увагу, що в Україні діє «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги: множинна мієлома», затверджений Наказом МОЗ України від

02.11.2015 р. № 710 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при множинній мієломі», де описано симптоматику ММ, подано її стадіювання, визначено способи діагностування та вказано алгоритми лікування, а також представлено прогнозування перебігу ММ [61]. Разом з тим, як відзначає проф. І. А. Крячок [6], саме з проблемами в Україні діагностики ММ та обмеженим доступом до відповідних новітніх лікарських засобів пов'язана дуже низька, порівняно зі світовою, медіана показника загальної виживаності (3В) (73 місяці у світі, супроти 24 місяців в Україні) [62]. Так, доступність цитогенетичного дослідження наразі обмежена (оскільки воно здійснюється за власний, а не державний, коштів), що унеможливує якісну діагностику ММ, а також стадіювання патологічного процесу [59]. Відповідно до сучасних настанов, для стадіювання ММ рекомендовано використовувати переглянуту у 2015 р. Міжнародну систему стадіювання мієломи (Revised Multiple Myeloma International Staging System – R-ISS), яка є оновленою версією ISS 2005 р. R-ISS включає виявлення хромосомних аномалій, визначених за допомогою флуоресцентної гібридизації *in situ*, та оцінку рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ) [63]. Імплементация цих рекомендацій до української системи діагностики ММ ускладнена, оскільки на сьогодні в Україні ще не набули широкого застосування цитогенетичні дослідження. Тому для діагностики ММ в Україні доцільно дотримуватися критеріїв, зображених у ISS, що включають оцінку лабораторних показників за даними молекулярно-генетичних досліджень, які легко визначити (рівень β_2 -мікроглобуліну й альбуміну сироватки) [7].

Окрім того, відсутність якісної діагностики в Україні не дає змоги стратифікувати пацієнтів на групи ризику, що відповідно впливає на вибір тактики лікування [64]. Сьогодні прийнято розподіляти хворих на ММ на групи ризику залежно від наявних у них цитогенетичних параметрів. Виділяють групу високого ризику, частка якої становить 20 % у загальній структурі пацієнтів з ММ, проміжного ризику, що також становить 20 %, та стандартного ризику, яка є найчисельнішою – 60 %. Гірший прогноз реєструється у хворих із рівнем лактатдегідрогенази вище за норму у поєднанні з умістом β_2 -мікроглобуліну $>5,5$ або ж якщо виявлено підвищення рівня β_2 -мікроглобуліну з анемією [7].

Експертка з імунодіагностики онкогематологічних захворювань В. В. Конашенкова особливо наголошує на ролі імунофенотипування методом проточної цитометрії у діагностиці і моніторингу ММ. Так, метою таких стандартних методів діагностики ММ, як цитологічне дослідження пунктату кісткового мозку та гістологічне дослідження трепанобіоптату плоскої кістки та/або плазмоцитоми, є виявлення субстрату хвороби,

а саме моноклональних плазматичних клітин. Внаслідок розширення діагностичних критеріїв ММ у 2014 р., а також появи високоефективних методів лікування, застосування таргетних препаратів з'явилася необхідність у глибшому аналізі структури та властивостей мієломних клітин. Ключовою характеристикою патологічної трансформації є аберантний фенотип моноклональних плазматичних клітин, який можна визначити за допомогою імунофенотипування клітин кісткового мозку методом проточної цитометрії. Проточна цитометрія входить до переліку рекомендованих Національною онкологічною мережею США (NCCN) методів первинної діагностики ММ. Наукові та практичні можливості проточної цитометрії полягають у наступному: можливість виявити та дати чітку характеристику мієломних клітин, навіть якщо субстрат хвороби є мінімальним; можливість встановлення аберантного фенотипу та визначення маркерів, що мають прогностичну цінність; диференційна діагностика ММ, моноклональних гаммапатій неясного значення (MGUS), лімфом і реактивних станів; моніторинг мінімальної залишкової хвороби після проведеної терапії; створення нових таргетних препаратів, мішенями яких можуть бути аберантні маркери мієломних клітин. Отож, імунофенотипування методом проточної цитометрії – це важлива діагностична опція у веденні пацієнтів з ММ як на етапі первинного обстеження, так і в процесі терапії для оцінювання ефективності лікування та прогнозу [22].

Під час обстеження пацієнта, у якого запідозрено ММ, перед фенотипуванням необхідно провести морфологічне дослідження. Його метою є не тільки підрахунок кількості плазматичних клітин і характеристика окремих аберантних змін, а й опис плазматичних клітин, які можуть мати значення для проточної цитометрії. Експерти EMN розробили рекомендації, які стосуються загальних технічних питань лабораторної діагностики ММ. А саме, обстеження пацієнта включає 3 послідовних етапи: преаналітичний, аналітичний і саме дослідження [22].

Преаналітичний етап проточної цитометрії полягає у дослідженні аспірату кісткового мозку, крові, тонкоголкового аспіраті, однак еталонним матеріалом для дослідження є зразки кісткового мозку. Аналітичний етап передбачає виділення плазматичних клітин на основі експресії маркерів CD45/SSC, CD138+/CD38+. Для подальшої детальної характеристики пухлинної популяції клітин використовують адекватно підібрану широку панель моноклональних антитіл. Більшість дослідницьких груп застосовують стандартизовану панель моноклональних антитіл Європейського консорціуму із стандартизації проточної цитометрії EuroFlow. Саме дослідження стосується маркерів аберантного фенотипу. Так, CD19 – це мар-

кер, який у нормі присутній на В-лімфоцитах, однак близько 1/3 плазматичних клітин є CD19-. Зазвичай трансформовані плазматичні клітини є CD19-, однак описані випадки, коли клітини при ММ є CD19+ (як правило, такі пацієнти мають гірший прогноз). Раніше вважалося, що CD56 є специфічним маркером ММ, однак нещодавно було виявлено, що 6-9 % нормальних плазматичних клітин є CD56+. Маркери аберантного фенотипу при ММ характеризуються гетерогенністю, тому вони мають прогностичне значення при комплексному оцінюванні. Наприклад, експресію маркера CD27 слід оцінювати разом з маркером CD56. У пацієнтів з ММ та CD27- або CD27-/CD56+ спостерігається нижча загальна виживаність, ніж в осіб з іншими комбінаціями маркерів CD27 та CD56 (Н. Л. Салогуб, 2020). CD117 – це маркер, який у нормі присутній на всіх В-клітинах (від ранніх попередників до зрілих плазматичних клітин). Однак CD117 експресується у близько 50 % хворих на ММ та є маркером сприятливого прогнозу [22].

Сучасні стандарти лікування ММ базуються на останніх настановах Європейського товариства медичної онкології (European Society for Medical Oncology – ESMO, 2021) та NCCN (2022) [65; 7]. Лікування хворих на ММ має розпочинатися якомога швидше. Основним методом лікування є ХТ. Метою лікування ММ є знищення мієломних клітин в організмі хворого [1]. Звернемо увагу, що міжнародна онкологічна група з питань ПТ при лімфомах представила нові стандарти ПТ для солітарної плазмодитоми та ММ (Tsang et al. JPROBP 101(4): 794-808, 2018). Згідно з цими рекомендаціями для знеболюючого ефекту достатньо сумарної дози 8 Гр за один сеанс ПТ. Для зняття компресії спинного мозку при ММ однаково ефективним є короткий курс ПТ (8Гр, 5x4Гр) та більш тривалий курс ПТ (3x10 Гр) [66]. Крім стандартних методів лікування ММ існують нові високоефективні терапевтичні підходи: ВДХТ+аутологічна ТГСК; комбінована ХТ з включенням нових лікарських препаратів (талідомід, велкейд та ін.) [1].

Якщо проаналізувати рекомендовані ESMO і NCCN схеми лікування ММ, важливо звернути увагу на той факт, що всі вони включають нові препарати, оскільки їх застосування забезпечує надзвичайно високі ЗВ і виживаність без прогресування (ВВП). Загальні принципи лікування ММ базуються на тому, що пацієнти мають отримувати принаймні триплетну схему (2 класи препаратів і 1 кортикостероїд), якщо вони можуть це переносити. Пацієнтам з поганим статусом рекомендовано терапію розпочинати зі схеми, яка містить два препарати, з додаванням третього після покращення загального стану. Бажано, щоб лікування включало нову триплетну схему, тобто препарати/класи препаратів, які пацієнти попередньо не отримували або не приймали принаймні

останні 6 місяців [7].

У кандидатів на ТГСК лікування ММ має певні особливості, зокрема, у цій групі пацієнтів слід обмежити вплив мієлотоксичних препаратів, включаючи алкілувальні агенти та препарати нітрозосечовини, з метою уникнення порушення резерву стовбурових клітин. Також рекомендовано розглянути можливість збору стовбурових клітин периферичної крові після кількох циклів терапії перед тривалим прийомом леналідоміду та/або даратумумабу [7].

Розглянемо методику лікування ММ детальніше.

Вибір протипухлинної терапії повинен враховувати загальний стан та супутні захворювання пацієнта, а також очікувану токсичність пропонованих схем (схема з 3-х препаратів проти схеми з 2-х). Притому хворі <70 р. є кандидатами на ВДХТ, яка підтримується аутоТГСК, виділених з периферичної крові. Це лікування можна застосовувати також для пацієнтів у віці ≥ 70 р., не обтяжених супутніми захворюваннями. У пацієнтів старших 70 р. або молодших, але які не кваліфікуються до ауто-ТГСК, в даний час найчастіше використовуються схеми (включаючи бортезоміб, леналідомід, ГКС, алкілуєчі препарати): VMP (бортезоміб (комерційна назва – velcade), мелфалан, преднізолон), VCD (бортезоміб, циклофосфамід, дексаметазон), VD, Rd, VRD (бортезоміб, леналідомід (ревлімід) і дексаметазон). Пацієнтів з високим ризиком (визначається як ≥ 1 із: високий ризик згідно з R-ISS, високий цитогенетичний ризик, плазматичний лейкоз, екстрамедулярна хвороба) слід скеровувати на лікування у рамках клінічних випробувань внаслідок несприятливих результатів традиційного лікування. Окрім клінічних випробувань, таке лікування може включати більш інтенсивні схеми, такі як VTD-PACE, тандемне ауто-ТГСК, хоча не існує перспективних досліджень, що оцінюють ефективність таких лікувальних тактик [3].

Усім пацієнтам після ауто-ТГСК або після індукційного лікування незакінченим ауто-ТГСК рекомендується застосовувати підтримуючу терапію ремісії одним із наступних препаратів до прогресування або настання токсичності: леналідомід 10-15 мг/добу (≥ 2 рр.), бортезоміб по 1,3 мг/м² кожні 1-4 тижні (у пацієнтів, чутливих до препарату, особливо пацієнтів із групи високого цитогенетичного ризику, нерезестраційне показання), або талідоміду 50-100 мг/д (у пацієнтів без несприятливих генетичних порушень) або рідко застосовується преднізолон 50 мг/д через день. Притому леналідомід – єдиний препарат, зареєстрований для підтримуючого лікування у пацієнтів, які проходять процедуру ауто-ТГСК (засноване на дослідженні, яке показало збільшення безпрогресивного та загальну виживання). Звернемо увагу, що алогенна ТГСК не є стандартним терапевтичним методом через досить високу (15-30

%) смертність внаслідок трансплантації, яку слід враховувати у відібраних пацієнтів (молодші, група високого ризику, ранній рецидив після лікування першої лінії), найкраще в межах клінічних випробувань [3].

На підставі аналізу лікування пацієнтів у НР з 2006 р. по 2018 р. фахівці НР О. І. Новосад, І. А. Крячок, К. О. Ульяновченко, Т. В. Скрипець, Т. В. Каднікова констатують, що схеми на основі бортезомібу досі залишаються пріоритетними для лікування в якості терапії 1-ї лінії в різних вікових групах пацієнтів з ММ. Зрештою, ефективність застосування бортезомібу в комбінації з ХТ засвідчують і результати численних досліджень [67; 68; 69; 70; 71; 72]. Водночас в Україні дотепер для лікування ММ достатньо широко застосовуються режими ПХТ та талідомідвмісні режими. Згадані науковці стверджують, що талідомідвмісні схеми лікування є також ефективною опцією для пацієнтів віком молодше 65 р., у той час як для хворих віком старше 65 р. застосування таких режимів пов'язане з ризиком розвитку тромботичних ускладнень. Відтак, для досягнення кращої відповіді на терапію 1-ї лінії бажано використовувати 3-компонентні схеми із застосуванням новітніх агентів для пацієнтів різних вікових груп [32].

Фахівець НР Т. Каднікова вважає, що терапії хворих на ММ має передувати чіткий алгоритм діагностування захворювання, стадіювання та визначення факторів негативного прогнозу. Також важливим є визначення мінімальної резидуальної (залишкової) хвороби (minimal residual disease (MRD); МЗХ). Згідно з рекомендаціями ESMO терапії першої лінії проводяться залежно від того, чи є пацієнт кандидатом на проведення ВДХТ та аутотрансплантації. Відтак, для хворих на ММ кандидатів на трансплантацію основною схемою терапії виступає VRD, також може застосовуватися схема з даратамумабом (Dara-VTD) та схеми з бортезомібом, дексаметазоном у поєднанні з талідомідом або циклофосфамідом. У подальшому проводиться ВДХТ з аутоТГСК периферичної крові та підтримувальною терапією леналідомідом. Для пацієнтів-некандидатів на трансплантацію також застосовують схему VRD, але за ефективністю перевагу мають три- та чотирикомпонентні схеми з даратамумабом. В окремих випадках застосовується схема VMP [14].

У рекомендаціях NCCN для пацієнтів-кандидатів на трансплантацію схемою № 1 є VRD, також використовуються схеми з карфілзомібом, іксазомібом, з додаванням даратамумабу; підтримувальна терапія проводиться як леналідомідом, так і бортезомібом або іксазомібом, в окремих випадках – VRD. Пацієнтам, які не є кандидатами на трансплантацію, призначають лікування за схемою VRD або даратамумаб, леналідомід, дексаметазон. Застосовують також інші схеми на основі карфілзомібу, інсазомібу, даратамумабу.

Призначають також підтримувальну терапію леналідомідом, іксазомібом, бортезомібом, в окремих випадках – бортезомібом з леналідомідом [14]. Ефективність леналідоміду як підтримувальної терапії доведена результатами метааналізу 3 досліджень III фази; відтак, підтримувальна терапія леналідомідом є в останніх настановах ESMO [50].

Слід зазначити, що підтримуюча терапія при ММ передбачає наступне: 1. лікування хвороби нирок; 2. лікування спрямоване на припинення остеолізу; 3. лікування гіперкальціємії; 4. лікування синдрому підвищеної в'язкості крові; 5. лікування анемії; 6. лікування осалгії; 7. профілактика інфекцій; 8. антитромботична профілактика; 9. лікування медикаментозної полінейропатії; 10. лікування синдрому компресії спинного мозку; 11. лікування переломів кісток та загрозливих переломів кісток [3].

Президент Європейської асоціації трансплантації кісткового мозку (European Society for Blood and Marrow Transplantation – EBMT) А. Суредра (Іспанія) підкреслює, що, попри появу нових препаратів для лікування ММ, ВДХТ+АТГСК залишається стандартом терапії першої лінії. За даними дослідження IFM 2009, у пацієнтів з уперше діагностованою ММ, що отримали терапію з та без АТГСК, період спостереження становив 50 та 32 місяці відповідно. У статті Savo et al., 2020 продемонстровано покращення результатів ВБП (59 та 44 %) та ЗВ (85 та 73 %) у пацієнтів з ММ з високим цитогенетичним ризиком, яким було проведено одну тандемну ВДХТ+АТГСК. Підтримка леналідомідом значно покращує ВБП (близько 55 % проти 25 %) та ЗВ (87 проти 80 %) після проведення ВДХТ+АТГСК [73].

Завідувачка відділення Київського центру трансплантації кісткового мозку І. Коренькова теж відзначає, що при ММ ВДХТ+АТГСК проводиться в терапії першої лінії (повна відповідь/часткова відповідь) або при рецидиві. Доцільно розглянути можливість тандемної трансплантації за умови відсутності дуже доброї часткової відповіді після 1-ї ВДХТ або у разі високого цитогенетичного ризику. Колекцію проводять після 3-4 циклів індукції. Дози мелфалану в режимі кондиціонування можуть бути знижені у разі ниркової недостатності [74].

Керівник центру ТГСК в Інституті патології крові та трансфузійної медицини (м. Львів) О. Цяпка підкреслює, що у ході проведення АТГСК як мобілізаційний курс для хворих на ММ використовували курс циклофосфаміду 3000 мг/м² або етопозиду 1600 мг/м² + метилпреднізолон 480 мг. Колекція стовбурових клітин периферичної крові відбувалася зазвичай при лейкоцитозі від 30 Г/л, CD34+ клітин при цьому було 0,4 %. Було зібрано в середньому 6,9±0,82 • 10⁶/кг CD34+ клітин. Як режим кондиціонування використовувалися ку-

рси MEL-200, LEAM. Відновлення гранулоцитопоезу відбувалося на 9-14-ий день. Після проведення ВДХТ+АТГСК у 85,75 % пацієнтів було досягнуто строгої повної відповіді. За 30 місяців спостереження рецидив відмічено у 3 пацієнтів, серед них 2 померли [75].

Е. Hatzimichael (Греція) наголошує на ролі леналідоміду та помалідоміду в лікуванні ММ. Леналідомід в якості терапії першої лінії довів свою ефективність у клінічному дослідженні FIRST, в якому для пацієнтів-не кандидатів на ВДХТ з наступною аутотрансплантацією стовбурових клітин периферичної крові призначали леналідомід у поєднанні з дексаметазоном, на відміну від стандарту терапії на той час – схеми МРТ. Потім було розпочато ще одне важливе дослідження, в якому також пацієнти похилого віку після індукційної терапії леналідомідом у поєднанні з дексаметазоном продовжували отримувати підтримувальну терапію леналідомідом. Це дослідження показало, що можна безпечно призначати леналідомід з дексаметазоном, а потім тільки леналідомід і ефективність такої схеми є подібною до ефективності постійного застосування леналідоміду з дексаметазоном [50].

У дослідженні SWOG пацієнти не отримували трансплантації одразу та були рандомізовані в дві групи: хворі з першої групи отримували схему VRD, з другої – схему RD. Пацієнти в обох групах отримували підтримувальну терапію леналідомідом до прогресії. Дослідження показало набагато вищу ефективність схеми VRD у досягненні відповіді на терапію, тривалості ВБП і, що найважливіше, тривалості ЗВ. В іншому дослідженні II фази вивчали можливість зниження токсичності при застосуванні схеми VRD-lite (леналідомід 15 мг Д1-21; бортезоміб 1,3 мг/м кв. Д1, 8, 15, 22; дексаметазон 20 мг 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23). Ця схема довела свою ефективність за вражаюче низький рівень токсичності (рівень нейропатії 3-4-го ступеня становив усього 2 %) [50].

Для пацієнтів-не кандидатів на трансплантацію в міжнародних рекомендаціях існують інші потрійні комбінації. Дослідження MAIA показало вражаючі результати застосування схеми, що включала даратумумаб, леналідомід, дексаметазон (DRd). Навіть пацієнти з факторами негативного прогнозу мали переваги від DRd. Застосування даратумумабу зумовлювало зниження ризику прогресування на 47 % [50].

У 8 великих рандомізованих дослідженнях доведено вищу ефективність потрійних схем терапії порівняно з подвійними. У дослідженні POLLUX показано вражаючі результати додавання даратумумабу до трикомпонентних схем лікування. Використовуючи леналідомід у першій лінії терапії ММ, лікарі все частіше стикаються з випадками резистентності до препарату у разі рецидиву ММ. Виходом може бути застосування помалідоміду. Ефективність помалідоміду була

доведена в дослідженнях ММ-003 та OPTIMISM. Помалідомід включений в останні настанови ESMO. Для пацієнтів з потрійною рефрактерністю (до бортезомібу, леналідоміду, даратумумабу) в дослідженні ALGONQUIN вивчали ефективність комбінації белантамабу мафодотину (кон'юговане антитіло) з помалідомідом і дексаметазоном. Відтак, доведено ефективність комбінації помалідоміду з новими препаратами [50].

Звернемо увагу на дослідження вчених з Великобританії, у якому показано, що до другої лінії терапії доживає тільки 66 % пацієнтів, а до третьої терапії – лише 38 %. Ці результати ще раз доводять, що пацієнти з ММ мають отримувати найефективніше лікування в першій лінії терапії [14].

Попри досягнення внаслідок проведення аутологічної трансплантації та підтримувальної терапії, залишається проблема лікування хворих з рецидивами ММ. Тому, обираючи терапевтичну тактику, слід враховувати фактори, пов'язані з хворобою, з пацієнтом, лікуванням [50]. Тож у роботі лікаря важливим є визначення відповіді на лікування та критеріїв прогресування захворювання, виявлення показань до початку лікування пацієнтів з рецидивною ММ. Вибір терапії другої лінії залежить від чутливості або рефрактерності до леналідоміду або бортезомібу, наявності подвійної рефрактерності до бортезомібу та леналідоміду. Викликом для лікарів буде терапія другого та подальших рецидивів захворювання при рефрактерності до більшості препаратів. Виходом для хворих може бути участь у клінічних дослідженнях [14].

Онколог-гематолог НІР К. С. Філоненко стверджує, що клінічні дослідження нових препаратів: інгібіторів протеасом (карфілзоміб, іксазоміб), нових імуномодуляторів (помалідомід), епігенетичних препаратів (інгібітори гістондеацетилази (HDAC), воріностат і панобіностат), моноклональних антитіл (елотузумаб і даратумумаб) та хімотерапевтичних препаратів (бендамустан) є багатообіцяючими внаслідок низької токсичності та досить високої ефективності у запобіганні рецидиву ММ [76]. Водночас, зауважимо, що відомий американський вчений S. V. Rajkumar відзначає високу вартість нових препаратів для терапії ММ та наголошує на необхідності пошуку шляхів вирішення цієї проблеми на рівні держав [66].

Ведення хворих на ММ також включає оцінку відповіді на лікування. За сучасними рекомендаціями виділяють глибоку повну, дуже хорошу часткову, часткову, мінімальну відповідь і стабілізацію захворювання. У 2016 р. O. Landgren і S.V. Rajkumar презентували нові діагностичні критерії ММ, згідно з якими визначення статусу MRD стало корисним для оцінки відповіді на лікування [7]. Професор R. Owen (St. James Institute

of Oncology (Leeds, UK)) на підставі низки клінічних досліджень акцентує, що MRD при ММ є потужним прогностичним маркером ЗВ, незалежно від типу терапії, лінії терапії, стадії захворювання та біологічних ризиків. Цитометрія та секвестрування для дослідження MRD є стандартом оцінки відповіді на терапію [77]. MRD-негативний статус визначається як відсутність клональних плазматичних клітин у кістковому мозку, якщо чутливість методу відповідає 10-5, іншими словами, MRD-негативний статус позначає молекулярну ремісію [7].

Фахівець НІР Є. В. Куцевий наголошує, що необхідно проводити ранню оцінку відповіді на терапію ММ, оскільки накопичена токсичність та незадовільна мобілізаційна здатність після значної кількості курсів VCD/VRD не дає змогу провести ВДХТ+АТГСК [60].

Для клінічної оцінки важкості та, відтак, прогнозування перебігу ММ застосовують ISS та модифіковану, переглянута R-ISS. Остання включає стадію ISS, рівень ЛДГ і цитогенетику високого ризику. ЛДГ є важливим біомаркером при ММ, підвищення його рівня вище верхньої межі норми вказує на підвищену агресивність захворювання та передбачає високу швидкість проліферації та/або наявність пухлинної маси, зокрема, екстрамедулярної та позакісткової патології [78; 79].

До цитогенетичних аномалій високого ризику належать del(17p) та/або t(4;14) та/або t(14;16) виявлених за допомогою флуоресцентної гібридизації in situ (FISH). При середньому періоді спостереження 46 місяців 5-річна частота загального виживання (ЗВ) становила 82 % у групах R-ISS I, 62 % у R-ISS II та 40 % у групах R-ISS III; показник виживаності без прогресування (ВБП) за 5 років становили 55 %, 36 % і 24 % відповідно [78].

Час між появою перших генетичних змін і набуттям В-клітинами потенційної здатності до безмежного поділу в репродуктивному центрі лімфатичного фолікула та розвитком багатосимптоматичної хвороби ММ становить 20-30 рр. і навіть довше. Пацієнти із симптоматичною ММ без лікування живуть менше 1 р. [3].

На початку лікування ММ моніторинг пацієнтів здійснюється кожні 1-2 місяці (або частіше за клінічними показами), а під час лікування чи по закінченню кожні 2-3 місяці. Перша оцінка ефективності лікування проводиться після перших 2-х циклів хіміотерапії, а потім за графіком; однак, якщо після 2-х циклів спостерігається прогресування захворювання, слід змінити лікування [3].

Лікування дає змогу досягнути ремісії, збільшити час виживаності без хвороби, а також подовжити загальну виживаність. Результати лікування кожного наступного рецидиву є гіршими. Інфекції становлять найчастішу причину смерті. Середня виживаність пацієнтів із симптоматично прогресуючим захворюванням раніше не перевищувала 3-4 рр., але завдяки впровадженню нових препаратів вона була продовжена до 5-7 рр., особливо у групі молодих пацієнтів. Вважається, що середня виживаність пацієнтів, у яких діагностовано ММ, становитиме 10 р. завдяки новим препаратам. Виживання залежить від групи ризику ISS або R-ISS та наявності MRD після лікування, особливо ауто-ТГСК [3]. Проте в цілому загальний прогноз виживаності при ММ несприятливий. Середня тривалість життя залежно від стадії захворювання становить: при стадії I А – 62 місяці; стадії I Б – 58 місяців; стадії II А, Б – 55 місяців; стадії III А – 30 місяців; стадії III Б – 15 місяців [1].

Підсумок

Можемо констатувати, що упродовж останніх років сучасної онкогематології спостерігаємо наукові досягнення у діагностуванні та лікуванні ММ. Проведенню ефективної діагностики та вибору оптимальної стратегії і тактики лікування, а також визначенню прогнозу перебігу ММ сприяють ґрунтовне вивчення епідеміології, етіології і патогенезу, факторів ризику та клінічних проявів ММ.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Літературні джерела

References

1. [Lymphoproliferative diseases]. Available from: <http://lympho.com.ua/2019/06/10/limfoproliferativni-zahvoryuvannya/>. Ukrainian.
2. Fedorenko ZP. [Cancer in Ukraine 2020-2021: Incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics]. Bulletin of the national cancer registry of Ukraine. 2023;1:24. Ukrainian.
3. Svintsitskyi A, Haievski P, authors: Vnutrishni xvoroby. Pidruchnyk na osnovi pryncypiv dokazovoyi medycyny [Internal diseases. A textbook based on the principles of evidence-based medicine].

Krakov: Practical Medicine; 2019. 1632 p. Ukrainian.

4. Rukavitsyn OA. [Multiple myeloma]. Clinical medicine. 2006;7:70-73. Russian.

5. Kriachok I. [Current state of providing treatment for patients with multiple myeloma]. In: [Modern approaches to diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases: XV scientific and practical conference with international participation; 2023 Nov 1-3; Kyiv, Ukraine]. Ukrainian. DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.51-3.31258

6. Kriachok IA. [Relapsed/refractory myeloma: searching for the optimal clinical solution]. In: [Council of Experts; 2023 March 31; Kyiv, Ukraine]. Ukrainian.
7. Kriachok I. [International protocols for the treatment of multiple myeloma: is it possible to implement them in medical practice in Ukraine?]. In: [Standards of care for multiple myeloma: update and implementation in clinical practice: workshop; 2022 Oct 6; Kyiv, Ukraine]. Ukrainian.
8. Kriachok IA. [Practical aspects of pomalidomide application]. In: [A round table for hematologists, dedicated to the experience of using the drug Pomalidomide-Vista; 2022 Feb 10; Kyiv, Ukraine]. Ukrainian.
9. Kriachok IA. [Standards and new approaches in the diagnosis and treatment of relapsed and refractory forms of multiple myeloma (rrMM)]. In: [Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma in 2021: a workshop; 2021 Jan; Kyiv, Ukraine]. Ukrainian.
10. Kriachok IA. [Current state of diagnosis and treatment of MM in Ukraine]. In: [Modern approaches to diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases: XII scientific and practical conference with international participation; 2020 Oct 1-2; Kyiv, Ukraine]. Ukrainian.
11. Kadnikova TV. [Algorithms for choosing a treatment scheme for patients with MM]. In: [Prospects of diagnosis and treatment of hematological diseases: materials of the XIII scientific and practical conference with international participation; 2023 May 11-12; Kyiv, Ukraine]. Ukrainian.
12. Kadnikova TV. [Treatment strategies for refractory/relapsing (r/r) MM]. In: [Standards of care for multiple myeloma: update and implementation in clinical practice: workshop; 2022 Oct 6; Kyiv, Ukraine]. Ukrainian.
13. Kadnikova TV. [Standards of the 2nd line of therapy for patients with MM]. In: [Master class on the diagnosis and treatment of 2nd line MM; 2021 Nov; Kyiv, Ukraine]. Ukrainian.
14. Kadnikova T. [Modern recommendations in the treatment of patients with multiple myeloma]. In: [Modern approaches to diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases: XII scientific and practical conference with international participation; 2020 Oct 1-2; Kyiv, Ukraine]. Ukrainian.
15. Klymenko SV. [The use of proteasome inhibitors (PI) in the treatment of r/rMM]. In: [Council of Experts; 2023 Mar 31; Kyiv, Ukraine]. Ukrainian.
16. Klymenko SV. [Review of international protocols for the treatment of MM, studies on the effectiveness of pomalidomide and the possibilities of its use in rrMM]. In: [A round table for hematologists, dedicated to the experience of using the drug Pomalidomide-Vista; 2022 Feb 10; Kyiv, Ukraine]. Ukrainian.
17. Klymenko SV. [The importance of finding out the group of cytogenetic risk in patients with MM]. In: [Master class on the diagnosis and treatment of 2nd line MM; 2021 Nov; Kyiv, Ukraine]. Ukrainian.
18. Klymenko SV. [Treatment strategy for multiple myeloma after relapse]. In: [Modern opportunities in the treatment of multiple myeloma: a scientific and practical master class; 2021 Aug 19; Kyiv, Ukraine]. Ukrainian.
19. Tytorenko I. [Discussion of a clinical case of refractory multiple myeloma]. In: [Modern approaches to diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases: XV scientific and practical conference with international participation; 2023 Nov 1-3; Kyiv, Ukraine]. Ukrainian.
20. Tytorenko I. [Ixazomib in the treatment of multiple myeloma]. In: [Prospects of diagnosis and treatment of hematological diseases: materials of the XIII scientific and practical conference with international participation; 2023 May 11-12; Kyiv, Ukraine]. Ukrainian.
21. Konashenkova V. [Differential diagnosis of diseases with a plasma cell reaction of the bone marrow or the presence of paraprotein]. In: [Modern approaches to diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases: XV scientific and practical conference with international participation; 2023 Nov 1-3; Kyiv, Ukraine]. Ukrainian.
22. Konashenkova VV. [Immunophenotyping by flow cytometry in the diagnosis of multiple myeloma]. In: [Diagnosis and 2nd line of treatment of multiple myeloma: master class; 2021 Jul 1; Kyiv, Ukraine]. Ukrainian.
23. Melnyk UI. [Positive experience of using pomalidomide in r/rMM]. In: [Standards of care for multiple myeloma: update and implementation in clinical practice: workshop; 2022 Oct 6; Kyiv, Ukraine]. Ukrainian.
24. Melnyk UI. [Practical aspects of pomalidomide application]. In: [A round table for hematologists, dedicated to the experience of using the drug Pomalidomide-Vista; 2022 Feb 10; Kyiv, Ukraine]. Ukrainian.
25. Luk`ianets OV. [Clinical evidence of the effectiveness of pomalidomide]. In: [Standards of care for multiple myeloma: update and implementation in clinical practice: workshop; 2022 Oct 6; Kyiv, Ukraine]. Ukrainian.
26. Luk`ianets OV. [Practical aspects of pomalidomide application]. In: [A round table for hematologists, dedicated to the experience of using the drug Pomalidomide-Vista; 2022 Feb 10; Kyiv, Ukraine]. Ukrainian.
27. Mykhalska LV. [Experience of using pomalidomide in patients with rrMM]. In: [A round table for hematologists, dedicated to the experience of using the drug Pomalidomide-Vista; 2022 Feb 10; Kyiv, Ukraine]. Ukrainian.
28. Mykhalska LV. [Value of daratumumab in maintaining quality of life in patients with multiple myeloma]. Oncology, Hematology, Chemotherapy.

2021;4(71):35. Ukrainian.

29. Rudiuk TO. [Practical aspects of pomalidomide application]. In: [Standards of care for multiple myeloma: update and implementation in clinical practice: workshop; 2022 Oct 6; Kyiv, Ukraine]. Ukrainian.

30. Masliak ZV. [The place of daratumumab in the treatment of rMM and the "portrait of the ideal patient" for prescribing this drug]. In: [Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma in 2021: a workshop; 2021 Jan; Kyiv, Ukraine]. Ukrainian.

31. Sivkovich SO. [Effectiveness of III-generation immunomodulators in the treatment of patients with refractory multiple myeloma]. *Oncology, Hematology, Chemotherapy*. 2020;4(65):35. Ukrainian.

32. Novosad OI, Kriachok IA, Ulianchenko KO, Skrypets TV, Kadnikova TV. [Changes in the multiple myeloma treatment paradigm (2003-2013). Own results]. *Oncohematology*. 2019;9(2(34)):76. Ukrainian.

33. Jurczyszyn A. [Multiple myeloma – treatment trends in 2022]. In: [Modern approaches to diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases: XV scientific and practical conference with international participation; 2022 Nov 17-18; Kyiv, Ukraine]. Ukrainian.

34. Jurczyszyn A. [Immunomodulators – lenalidomide and pomalidomide: present and future in the treatment of multiple myeloma]. In: [Modern opportunities in the treatment of multiple myeloma: a scientific and practical master class; 2021 Aug 19; Kyiv, Ukraine]. Ukrainian.

35. Jurczyszyn A. [Lenalidomide and pomalidomide in the treatment of patients with multiple myeloma]. *Oncology, Hematology, Chemotherapy*. 2021;4(71):64. Ukrainian.

36. Jurczyszyn A. [Current aspects of immunotherapy and the treatment of refractory/relapsed multiple myeloma (rrMM)]. In: [Modern approaches to diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases: XII scientific and practical conference with international participation; 2020 Oct 1-2; Kyiv, Ukraine]. Ukrainian.

37. Dytfeld D. [Management of MM patient in Poland]. In: [Modern approaches to diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases: XV scientific and practical conference with international participation; 2023 Nov 1-3; Kyiv, Ukraine]. Ukrainian.

38. Gil L. [Controversies in allogeneic HSCT for multiple myeloma patients]. In: [Modern approaches to diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases: XV scientific and practical conference with international participation; 2022 Nov 17-18; Kyiv, Ukraine]. Ukrainian.

39. Skrypets T. [RRMM treatment practice in Italy, a clinical case]. In: [Modern approaches to diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases: XV scientific and practical conference with international participation; 2023 Nov 1-3; Kyiv, Ukraine]. Ukrainian.

40. Skrypets T. [Modern recommendations for the treatment of r/rMM in Italy]. In: [Council of Experts; 2023 March 31; Kyiv, Ukraine]. Ukrainian.

41. Fazio F, Sfara G, Vozella F. Therapy regimens including daratumumab for relapsed/refractory multiple myeloma patients: report from the Multiple myeloma GIMEMA Lazio Group. *EHA Library*. 2020;2:37.

42. Lapietra G, Fazio F, Petrucci M-T. The Modern Age of Monoclonal Antibodies: The Revolution of Daratumumab. *Multiple Myeloma*. 2021;1:67. DOI: 10.5772/intechopen.95406.

43. Mohty M. [Modern treatment strategy in MM: today and future]. In: [Modern approaches to diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases: XV scientific and practical conference with international participation; 2023 Nov 1-3; Kyiv, Ukraine]. Ukrainian.

44. Spencer A, Samoilo O, Chng W-J. Impact of ixazomib-lenalidomide-dexamethasone therapy on overall survival in multiple myeloma patients: Analysis of the emerging-markets subgroup of the TOURMALINE-MM1 trial. *JHaem*. 2022;3:1241-51. DOI: 10.1002/jha2.548.

45. Dimopoulos MA, Schjesvold F, Dronin V. Oral ixazomib-dexamethasone vs oral pomalidomide-dexamethasone for lenalidomide-refractory, proteasome inhibitor-exposed multiple myeloma: a randomized Phase 2 trial. *Blood Cancer J*. 2022;12(1):9. DOI: 10.1038/s41408-021-00593-2.

46. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(3):309-22. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.11.014.

47. Plesner T. Optimizing the Outcome of Anti-Myeloma Treatment with Daratumumab. *J Clin Med*. 2021;10:1002. DOI: 10.3390/jcm10051002.

48. Richardson PG, Kumar SK, Masszi T. Final Overall Survival Analysis of the TOURMALINE-MM1 Phase III Trial of Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2021;39(22):2430-42. DOI: 10.1200/JCO.21.00972.

49. Hatzimichael E. Lenalidomide, pomalidomide – present and future treatment of multiple myeloma. In: [New opportunities and unresolved issues of hematology: scientific and practical conference with international participation; 2021 May 19-21; Kyiv, Ukraine].

50. Hatzimichael E. Present and future in the treatment of multiple myeloma, current aspects of iMID using. In: [Modern approaches to diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases: XII scientific and practical conference with international participation; 2020 Oct 1-2; Kyiv, Ukraine].

51. San Miguel J. Tactics of treatment at relapse of MM. In: [Modern approaches to diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases: XII scien-

tific and practical conference with international participation; 2020 Oct 1-2; Kyiv, Ukraine].

52. Mateos M-V. The use of daratumumab in the treatment of patients with relapsed/refractory MM (rrMM). In: [Modern approaches to diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases: XII scientific and practical conference with international participation]. 2020 Oct 1-2; Kyiv, Ukraine].

53. Giri S, Grimshaw A, Bal S, Godby K, Kharel P, Dimopoulos MA, Mateos M-V, Costa LJ. Evaluation of daratumumab for the treatment of multiple myeloma in patients with high-risk cytogenetic factors a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2020;6(11):1759-65. DOI:10.1001/jamaoncol.2020.4338.

54. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2020;95(5):548-67. DOI: 10.1002/ajh.25791.

55. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol.* 2019;20:302-312.

56. Specialized Working Groups. Available from: <https://ehaweb.org/research/swg/>.

57. Multiple Myeloma. Available from: <https://ehaweb.org/research/swg/multiple-myeloma/>.

58. Kovalov OO, Kovalov KO. [How the consequences of the war can affect the incidence of cancer in Ukraine and the countries of the European Union]. *Oncology, Hematology, Chemotherapy.* 2022;5(78):46. Ukrainian.

59. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):538-48. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.

60. Kushchevyi Ye. [Experience of THSC at the National Cancer Institute]. In: [Modern approaches to diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases: XII scientific and practical conference with international participation; 2020 Oct 1-2; Kyiv, Ukraine]. Ukrainian.

61. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care: multiple myeloma: Order of the Ministry of Health of Ukraine "On the approval and implementation of medical and technological documents on the standardization of medical care for multiple myeloma"; 2015. 710 p. Ukrainian.

62. Fedorenko Z, Soumkina O, Horokh Ye. [Cancer in Ukraine 2020-2021: Incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics]. *Bulletin of the national cancer registry of Ukraine.* 2022;1:23. Ukrainian.

63. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from international myeloma working group. *J Clin Oncol.* 2015;33(26):2863-9. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.2267.

64. Dispenzieri A, Rajkumar SV, Gertz MA. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo Stratification of Myeloma and Risk-adapted Therapy (mSMART): consensus statement. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(3):323-41. DOI: 10.4065/82.3.323.

65. Multiple Myeloma. NCCN Clinical Practical Guidelines in Oncology.

66. [15th International congress on diagnosis and treatment of lymphoma (ICML) in Lugano, Switzerland]. Available from: <https://aoncohem.com.ua/15i-mizhnarodnyi-konhres-prysviachenyi-diahnostytsi-ta-likuvanniu-limfomicml-u-mluhano-shveitsariia.html>. Ukrainian.

67. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine.* 2008;359(9):906-917. DOI: 10.1056/NEJMoa0801479.

68. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(24):2946-55. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.6820.

69. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *The Lancet.* 2010;376(9758):2075-85. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61424-9.

70. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, Marit G, Caillot D, Mohty M. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the ifm 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(30):4621-29. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.9158.

71. Rajkumar S, Hayman S, Gertz M. Deep Venous Thrombosis and Thalidomide Therapy for Multiple Myeloma. *Blood.* 2001;344(25):1951-2. DOI: 10.1056/NEJM200106213442516.

72. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *In: Blood.* 2017;127(24):2955-2962. DOI:10.1182/blood-2016-01-631200.

73. Sureda A. Indications for autologous and allogeneic transplantation. In: [Modern approaches to diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases: XII scientific and practical conference with international participation; 2020 Oct 1-2; Kyiv, Ukraine].

74. Korenkova I. [Experience and prospects of THSC at the Kyiv Bone Marrow Transplantation Center]. In: [Modern approaches to diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases: XII scientific and practical conference with international participation; 2020 Oct 1-2; Kyiv, Ukraine]. Ukrainian.

75. Tsiapka O. [Experience and prospects of THSC at the Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine (Lviv)]. In: [Modern approaches to diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases: XII scientific and practical conference with international participation; 2020 Oct 1-2; Kyiv, Ukraine]. Ukrainian.

76. [Standard and new approaches in the treatment of multiple myeloma: scientific and practical school-seminar]. 2017 March 23; Kyiv, UA. Available from: <https://aoncohem.com.ua/naukovo-praktychna-shkola-seminar-23-03-2017.html>. Ukrainian.

77. [The 24th Congress of the European Hematology Association (EHA) was held on June 13-16 in Amsterdam]. Available from: <https://aoncohem.com.ua/24-konhres-evropeiskoi-hematolohichnoi-asotsiatsii-eha-vidbuvsia-13-16-chervnia-v-misti-amsterdam.html>. Ukrainian.

78. Gopalakrishnan S, D'Souza A, Scott E, Fraser R, Davila O, Shah N. Revised International Staging System is predictive and prognostic for early relapse (<24 months) after autologous transplantation for newly diagnosed multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(4):683-8. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.12.141.

79. Lopes M-A, Higashi F, Crusoe E, Peres A, Cury P, Hungria V. Impact of the lactate dehydrogenase in association with the International Staging System prognostic score in multiple myeloma patients treated in real life. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy.* 2022;1:56.

Савуляк Г.Р., Новак В.Л. Епідеміологічні дані, етіологія, патогенез, фактори ризику, клінічні прояви, сучасні методи діагностики і лікування, прогнозування перебігу множинної мієломи (огляд літератури).

РЕФЕРАТ. Актуальність. Множинна мієлома (ММ) – це неопластичне захворювання з багатоетапним перебігом, що характеризується неконтрольованою, багатовогнищевою проліферацією моноклональних плазмочитів в кістковому мозку, які продукують моноклональний імуноглобулін або лише його фрагменти, які призводять до руйнування кісткової тканини та пошкодження органів. Доволі високі показники як захворюваності, так і смертності від ММ вимагають ретельнішої уваги і глибшого наукового дослідження цієї проблеми. **Мета** – дослідити епідеміологію, етіологію, патогенез, фактори ризику, клінічні прояви, сучасні методи діагностики та лікування, а також прогнозування перебігу ММ. **Методи.** Використано такі методи дослідження: пошук, вилучення і обробка інформації; оцінка якості джерел; систематичний огляд літератури; аналіз змісту. Матеріали дослідження становлять тематичні публікації українських й іноземних науковців. **Результати.** ММ становить ~1 % усіх злоякісних новоутворень і ~14 % гематологічних новоутворень у світі. Етіологічні фактори ММ: генетична схильність, бактеріальні або вірусні інфекції, іонізуюче випромінювання, канцерогенні токсини. Клінічний синдром ММ характеризується гіпергаммаглобулінемією, гіперкальціємією, сприйнятливістю до інфекцій, патологічними переломами. Діагностика ММ включає: загальний аналіз периферичної крові; діагностику білків сироватки і сечі; аспіраційну біопсію і трепанобіопсію кісткового мозку; цитогенетичну і молекулярну діагностику; іншу лабораторну діагностику; РГ, КТ, МРТ і ПЕТ-КТ. Основні методи лікування ММ: ПТ, ХТ, комбінована ХТ з включенням нових лікарських препаратів, ВДХТ + аутологічна ТГСК. Прогнозування перебігу ММ залежить від стадії R-ISS, рівня ЛДГ і цитогенетики високого ризику. **Підсумок.** Упродовж останніх років сучасної онкогематології спостерігаємо наукові досягнення у діагностуванні та лікуванні ММ. Проведенню ефективної діагностики та вибору оптимальної стратегії і тактики лікування, а також визначенню прогнозу перебігу ММ сприяють ґрунтовне вивчення епідеміології, етіології і патогенезу, факторів ризику та клінічних проявів ММ.

Ключові слова: множинна мієлома, плазмочитарна мієлома, ВДХТ, аутоТГСК.