ТЕМА: МИЕЛОМНАЯ БОЛЕЗНЬ. ЛИМФОМЫ.

Этапы лечения множественной миеломы.

I Индукция ремиссии

II Период консолидации

III Поддерживающее лечение

IV Терапия в периоде рецидива

V Терапия резистентных и быстропрогрессирующих форм множественной миеломы.

Перед началом проведения индукционной терапии все больные должны быть обследованы. Необходимый перечень обследования:

1. клинический анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов
2. пункция грудины
3. гистологическое исследование трепанбиоптата костного мозга
4. биохимическое исследование крови
5. коагулограмма
6. иммунологическое исследование крови (Ig A, G, M, D, E)
7. ЭКГ
8. сонография органов брюшной полости, почек, сердца с определением функциональной способности левого и правого желудочков
9. колониеобразующая способность клеток костного мозга
10. общий анализ мочи
11. проба Реберга
12. проба Зимницкого
13. рентгенография органов грудной клетки
14. рентгенография плоских костей при наличии показаний - трубчатый костей
15. биопсия периферических лимфоузлов или опухолевидных образований в мягких тканях, если таковые обнаруживаются
16. определение белка Бенс-Джонса в моче и типа легких цепей
17. определение содержания кальция и фосфора
18. определение массы тела, роста, площади тела больного

Для индукции ремиссии используется химотерапия, которая направлена на максимальное снижение массы опухолевых клеток в организме больного вплоть до полной эррадикации патологического клона.

Выживаемость больных с множественной миеломой колеблется от нескольких месяцев до многих лет. Такая вариабельность обусловлена с одной стороны типом опухолевых клеток, с другой стороны состоянием иммунокомпетентной системы. При постановке диагноза очень важным является определения прогноза течения заболевания и не всегда удается определиться с терапевтической тактикой. Показанием для назначения лечения являются признаки прогрессирования заболевания, это значит что при повторных исследованиях с интервалом 2 -4 недели отмечается отрицательная динамика показателей - нарастает общий белок крови за счет нарастания моноклонального белка, увеличение количества плазматических клеток в костном мозге, нарастание остеодеструктивного синдрома. Не всегда наблюдают нарастание этих показателей: когда исходно высокий уровень белка, большая масса опухоли, проявления недостаточности костного мозга.

По классификации химиотерапия всегда назначается во 2-3 стадии заболевания.

Химиотерапия: алкилирующие препараты - мелфолан, глюкокортикоиды (так как плазматические клетки имеют рецепторы к глюкокортикоидам). Золотым стандартом является терапия мелфолан+преднизолон. Если не эффективно это сочетание, то увеличивают дозу гормона (преднизолона или дексаметазона), используют в комбинации с цитостатиками - винкристин, рубомицин. Но введение новых цитостатиков и наращивание доз гормонов существенно не увеличивают выживаемость больных, поэтому последнее десятилетие в лечении таких пациентов стали применять высокие дозы цитостатиков под защитой трансплантации стволовых клеток (ауто и аллотрансплантация). У части больных достигается хороший эффект. В последнее время стали использовать двойную трансплантацию.

Индолентная форма миеломы не лечится.

Степень развития миеломы может быть разная: она может быть активная медленнопрогрессирующая и агрессивная (быстропрогрессирующая). При медленнопрогрессирующей миеломе и пациенту меньше 65 лет то проводят 3 режима - винкристин, адриамицин, рубромицин и дексаметозон. И далее если все хорошо, то делают трансплантацию. Далее назначается поддерживающая терапия (сейчас очень популярна). Проводится поддерживающая терапия рекомбинантный интерфероном альфа. Если пациента старше 65 лет то проводят другие режимы терапии: мелфолан и преднизолоном и др.

Агрессивная миелома лечится также, при этом прогноз заболевания хуже. Агрессивная миелома может не отреагировать на терапию, поэтому те пациенты, которые отреагировали на терапию, продолжают лечение и им проводят трансплантацию. Те пациенты кто не прореагировал - идут по принципу наращивания доз, или применяется какая-либо исследовательская терапия (выработка антител к интерлейкину 6). Лица пожилого возраста с крайне агрессивной миеломой получают очень высокие дозы дексаметозона.

***Эффективность терапии, критерии ответа.***

1. Полную клинико-гематологическую ремиссию регистрируют при снижении концентрации парапротеина в сыворотке крови и/или мочи на 50%. При снижении уровня парапротеина на 75% и больше ответ считается отличным
2. Частичный эффект определяется при снижении уровня парапротеина в сыворотке крови и/или мочи не менее чем на 25%.
3. Стабилизация процесса устанавливается при постоянном уровне патологического бела на фоне не менее трех циклов химиотерапии
4. Резистентность процесса устанавливается при постепенном увеличении М-градиента
5. Рецидив - при быстром увеличении концентрации парапротеина на 25% и увеличении в течение 1 месяца после начала лечения

Кроме того, лечение считается эффективным только у тех больных, у которых достигнута положительная динамика дополнительных опухолевых клеток в пунктате грудины до 5%, стабильные или нарастающие показатели красной крови, снижение уровня кальция до 3 ммоль/л и меньше без видимого увеличения количества и размеров остеодеструкции.

 Дополнительные критерии исключают неверную оценку динамики опухолевого процесса по изменению количества парапротеина в терминальной стадии заболевания, когда прямая зависимость между опухолевой массой и уровнем секреции парапротеина может меняться.

При несекретирующих и низкосекретирующих вариантах заболевания эффект терапии контролируется только по дополнительным критериям.

**Эффективность терапии при множественной миеломе определяется не ранее, чем через 2 месяца после окончанеия последнего цикла химиотерапии. При отсутствии перечисленных выше признаков больных относят к «резистентным» к проводимой терапии.**

Множественная миелома (не смотря на то что, средняя продолжительность жизни таких больных около 3 лет, а с индолентной формой - 10 лет и более), очень трудно поддается лечению, что связано с тем что опухолевая масса, состоящая из плазматических клеток в митотическом отношении малоактивная - очень небольшое количество клеток вступает в митотический цикл - а именно в фазе деления необходимо воздействовать на клетки. Таким образом, получить ремиссию очень трудно (такой задачи не стоит, стоит задача увеличение продолжительности жизни).

ЛИМФОМЫ.

Лимфома - злокачественное, клональное, лимфопролиферативное заболевание системы крови. В отличие от лейкозов, как правило, патологический клон возникает экстрамедуллярно, чаще всего в органах лимфоидной системы - лимфоузлы, селезенка, пеейровы бляшки. Выделяют две основные группы лимфом: лимфома Ходчкина (лимфогранулематоз) и неходжкинские лимфомы.

ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗ.

Этиология окончательно не ясна. Некоторые считают что лимфогрануломатоз ассоциирован с вирусом Эпштейна-Барра. По крайней мере, в 20% клеток Рида-Штейнберга (Березовского-Штейнберга, Reed-Sternberg) находят генетический материал этого вируса. Генез клеток, которые патогномоничны для лимфогранулематоза, то есть клеткок Reed-Sternberg - не ясен. Это многоядерные клетки, которые несут на своей поверхности антигены характерные как лимфоидного ростка так и для моноцитоидного ростка. Что касается патогенеза этого заболевания, то основной источник распространения этого заболевания - лимфоидный. Однако по мере прогрессирования имеется гематогенный путь распространения, а также контактный. Чаще всего первая локализация, которая обнаруживается пациентом - это лимфаденопатия шейной области. Определить что это за опухоль можно только гистологическим и цитологическим исследованием. Критерий диагностики - морфогистологическое исследование опухоли.

Могут увеличиваться внутригрудные лимфоузлы, что проявляется синдромом сдавления верхней полой вены: отечностью и гиперемией, расширенными венами верхней половины туловища. Увеличенные лимфоузлы брюшной и тазовой области приводят к выраженному отеку бедер, голени, мошонки. Клинический синдром лимфоаденопатии не является единственным в клинике лимфогранулематоза. Гиперпластический синдром сопровождается как нарушением функции внутренних органов так и проявлениями вторичной инфекции. Может быть лимфогранулематозное поражение кожи (образование папул). Кроме того, вследствие лимофостаза может быть отечность передней брюшной стенки.

Также может поражаться глазное дно, что проявляется специфической инфильтрацией клетками Reed-Steinberg. Также наблюдаются герпетические поражения.

ГИСТОЛОГИЯ. Клетки Reed-Sternberg - большие, многоядерные клетки. Выделяют 4 основных гистологических варианта болезни Ходжкина.

|  |  |
| --- | --- |
| Лимфоидное преобладание | обязательно присутствуют клетки Reed-Sternberg, но при этом они окружены большим количеством лимфоцитом. Этот тип прогностически более благоприятен. Многие считают что здесь имеется очень хорошая реакция иммунной системы. |
| Нодулярный склероз | обязательно должны быть клетки Reed-Sternberg. Опухолевая масса образована в узелки, которые друг от друга отделены массивным склерозом. |
| Смешанно-клеточный вариант | обязательно должны быть клетки Reed-Sternberg между которыми находятся различные клеточные элементы - прежде всего это лимфоциты, но могут быть и эозинофилы, моноциты и макрофаги. |
| Лимфоидное истощение | очень большое количество клеток Reed-Sternberg, между которыми находятся небольшие вкрапления лимфоцитов. |

**Классификация лимфогранулематоза и лимфом по Энн Арбор.**

|  |  |
| --- | --- |
| СТАДИЯ | ХАРАКТЕРИСТИКА |
| I | Поражение одной группы лимфатических узлов или локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани |
| II | поражение двух и более групп лимфатических узлов под одну сторону диафрагмы |
| III | поражение двух и более групп лимфатических узлов по обе стороны дифрагмы |
| III1 |  поражение отдельных лимфатических структур в верхней части брюшной полости (селезенки, лимфатических узлов порот печени, чревных узлов). |
| III2 | поражение лимфатических узлов нижней половины брюшной полости (параартальных, подвздошных и брыжеечных узлов). |
| IV | диффузное поражение различных внутренних органов. |
|  | ВСЕ СТАДИИ ПОДРАЗДЕЛЯЮТСЯ НА: |
| А | Бессимптомное течение, нет признаков интоксикации. |
| В | необъснимая потеря веса на 10%, беспричинная лихорадка свыше 38 градусов, ночной пот |

Прогностически наличие этих признаков интоксикации является плохим.

Верификация стадии заболевания дополнительными методами исследования, которые включают:

1. сбор подробного анамнеза и врачебный осмотр
2. рентгенография грудной клетки
3. чрезкожная биопсия костного мозга
4. сканирование печени, селезенки и радионуклидное сканирование с помощью Ga67/
5. контрастная ангиография
6. большинству больных на стадиях 1,2, 3А рекомендованы лапаротомия (с взятием ткани лимфатических узлов для гистологичпеского исследования), спленэктомия, биопсия печени. У больных со стадиями 3В и 4 эти процедуры выполнять не обязательно.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ

Клинический анализ крови: небольшой лейкоцитоз (10-15 на 109 с нейтрофилезом за счет сегментов), иногда эозинофилия.

Биохимический анализ крови: повышение ЛДГ, признаки поражения печени - нарушение функциональных проб - гипопротеинемия. Могут быть признаки холестатической желтухи.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ.

Проводится с другими лимфаденопатиями - лимфомами, метастатическими поражениями лимфоузлов, туберкулезными поражениями лимфоузлов. Основной критерий - биопсия, и морфологическое исследование отпечатка биоптата.

ЛЕЧЕНИЕ.

Химиотерапия назначается в момент постановки диагноза. Также используют лучевую терапию. Большинство гематологов считает что необходимо сочетать химио - и лучевую терапию. Правильное лечение первой стадии может привести к полному выздоровлению.

Химиотерапия и облучение всех групп лимфатических узлов очень токсичны. Больные трудно переносят лечение из-за частых побочных реакций, включающих тошноту и рвоту, гипотиреоз, бесплодие, вторичные поражения костного мозга, в том числе острый лейкоз.

СХЕМЫ:

1. МОПП - мустаген, онковир (винкристин), прокарбазин, преднизолон. Применяют по крайней мере, на протяжении 6 циклов плюс 2 дополнительных цикла после достижения полной ремиссии.
2. АБВД - адриамицин (доксрубицин), блеомицин, винбластин, дакарбазин. Эта схема высокоэффективна у больных с рецидивами. При комбинированной химиотерапии чаще используют схему АБВД.
3. МВПП (аналогична схеме МОПП, онковин заменен винбластином в дозе 6 мг/м2).

Если терапия не эффективна или в течение года после достижения ремиссии возникает рецидив то больному проводят более мощную терапию - DexaBEAM: где Деха - дексаметазон, В - BCNU, Е - этапизид, А - араце (цитозар), М- мелфолан. Проводят 2 курса. Если получают эффект, то проводят забор аутологичного костного мозга, или стволовых клеток крови, и делают такому больному аутотрансплантацию. В противном случае наблюдается плохой исход.

НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ (ЛИМФОСАРКОМА).

ЭТИОЛОГИЯ. Лимфосаркома (особенно с поражением ЦНС) характерна для больных СПИДом и пациентов, получавших иммунодепресанты (например, после пересадки почки или сердца). Для клеток лимфосаркомы обычны цитогенетические аномалии (например, хромосомные транслокации). Вирус Эпштейн-Барра связан также с развитием лимфом Беркетта. Вирус способствует мутации. В Японии есть эндемические очаги, где распространена Т-клеточная лимфома, и показано что за возникновение этой лимфомы ответственен вирус НTV -1. Чаще заболевают пациенты, страдающие иммунокомплексной патологией.

КЛАССИФИКАЦИЯ В ЗАВИМОСТИ ОТ МОРФОЛОГИИ.

1. Лимфома низкой степени злокачественности. Зрелые лимфоциты, очень часто ограничены - фолликулярный тип роста.
2. мелкоклеточная лимфоцитарная
3. преимущественно фолликулярная с мелкими расщепленными ядрами
4. фолликулярная - смешанного типа (мелкие клетки с расщепленными ядрами и крупные клетки)
5. Лимфома средней степени злокачественности. Зрелые лимфоциты, но с интерстициальным типом роста, иногда это пролимфоциты
6. преимущественно фолликулярная крупноклеточная
7. диффузная мелкоклеточная с расщепленными ядрами
8. диффузная смешанная (мелко - и крупноклеточная)
9. диффузная крупноклеточная
10. Лимфома высокой степени злокачественности. Преобладают лимфобласты.
11. крупноклеточная
12. лимфобластная с изогнутыми ядрами
13. мелкоклеточная с нерасщепленными ядрами (Беркетта).

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ТАКАЯ ЖЕ, КАК ПРИ ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗЕ.

КЛИНИКА.

Большинство случаев имеет бессимптомное течение. 20% больных беспокоят лихорадка, потеря веса и ночной пот. У больных с медленно и длительно развивающимися лимфомами единственным симптомом предшествующим правильной диагностике, может быть изнуряющая аденопатия, хотя чаще встречается постоянное увеличение лимфатических узлов. При поражении лимфомой желудка, легких, костей возникают характерные симптомы.

Признаком лимфомы является грибовидный микоз - поражение кожи лимфомой, что ведет к появлению корок на коже.

В клиническом анализе крови нет ничего особенного в начальных стадиях заболевания (может быть незначительный лейкоцитоз и небольшое ускорение СОЭ).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ.

Проводится с теми же заболеваниями, что и при лимфогранулематозе. Основной критерий диагноза - морфологическое и гистологическое исследование.

ЛЕЧЕНИЕ.

Во многом зависит от морфологического варианта. Лечение обычно комбинированное. Чаще применяют облучение и химиотерапию после биопсии.

1. Облучение. Должно быть, направлено на пораженную область (в дозе 40 Гр.). В облучаемое поле необходимо включать дренирующие лимфатические сосуды и узлы.
2. при диссеминированной лимфоме облучение дает паллиативный эффект, а также усиливает действие химиотерапии.
3. Лучевая терапия ускоренными электронами нашла применение в лечении лимфом кожи (например, при начальных стадиях грибовидного микоза).

Химиотерапия.

Схема СНОР - С- циклофосфан, Н - адриамицин, О - онковир, Р - преднизолон. Или СНОР с добавление рубромицина.

Если появляется рецидив или лечение не дает эффекта то проводят DexaBEAM. Желательно закрепить эффект трансплантацией.

Если появляется рецидив или лечение не дает эффекта, то проводят DexaBEAM. Эффект желательно закрепить трансплантацией.