

ID: 2017-01-2467-A-11436

Клинический случай

Шелехова Т.В., Леванов А.Н., Богова В.С., Куцая К.П., Сучкова О.М.

Клинический случай лечения рефрактерной рецидивирующей миеломы у пациента с делецией 13Q ингибитором протеасом второго поколения

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра профпатологии, гематологии и клинической фармакологии

Ключевые слова: миелома, ингибитор протеасом

Актуальность

За последние десятилетия показатели выживаемости пациентов с множественной миеломой (ММ) у молодых пациентов (в возрасте до 65 лет) существенно улучшились в результате широкого применения эффективных лекарственных средств. Внедрение в повседневную клиническую практику иммуномодулирующих средств (ИМС) - леналидомида и ингибиторов протеасом - бортезомиба с использованием трехкомпонентных режимов химиотерапии с последующей ауто-ТГСК, консолидацией/поддерживающей терапией ИМС или ингибиторами протеасом, улучшило результаты лечения с увеличением общей выживаемости и продолжительности жизни больных. Увеличение числа пациентов, имеющих в анамнезе несколько линий терапии требует внедрения новых высокоэффективных и безопасных лекарственных препаратов для преодоления рефрактерности к раннее проводимой химиотерапии. Многие пациенты имеют также факторы неблагоприятного прогноза: высокий уровень β -2микроглобулина, снижение уровня альбумина в сыворотке крови, высокий уровень ЛДГ, цитогенетические аномалии t(4;14), t(14;16), del17p13, del13q. Лечение данной категории пациентов является проблемой для практикующего здравоохранения и требует больших финансовых затрат[1].

В настоящее время предлагается немало новых лекарственных препаратов, способных увеличить продолжительность жизни этих пациентов. Одним из таких препаратов является карфилозомиб – ингибитор протеасом второго поколения, продемонстрировавший в нескольких многоцентровых клинических исследованиях высокую эффективность и безопасность у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей формой множественной миеломы. В клиническом случае описан пациент с множественной миеломой с неблагоприятными прогностическими факторами, прогрессией заболевания на фоне ПХТ, у которого удалось получить очень хороший частичный ответ на современной трехкомпонентной терапии. Данный клинический случай может помочь практикующему врачу в выборе лекарственной терапии у пациентов с рефрактерной и рецидивирующей миеломой.

Множественная миелома является вторым по частоте онкогематологическим заболеванием, которое составляет до 15% всех гемобластозов и 1% всех случаев рака. В России заболеваемость ММ (данные ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России) в 2009 году составляла 1,9 на 100 000 человек в год, в Саратовской области - 2,1 [3,4]. Заболеваемость в США (2007-2011 гг.) – 6,1 на 100000 в год, а смертность (2006-2010 гг.) – 3,4 на 100000 в год, так как среди представителей негроидной расы в США показатели заболеваемости/смертности в 2 раза выше, чем среди белых. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) больных ММ в США за период с 2004 по 2010 г. составила 45% (за период 1987-1989 гг. ОВ равнялась 28%), при локализованной стадии ММ (5%) 5-летняя ОВ составила 66,9%, а при распространенной (95%) – 43,7% [5].

Описание клинического случая

Пациент П., 57 лет. Рост 195 см, Вес 120 кг.

Анамнез

Болен с мая 2013 года. Жалобы на головные боли, косоглазие, птоз век. По данным МРТ головного мозга - обнаружено образование в области ската черепа (июль 2013г. 55x53x58 мм с нечетким бугристым контуром, активно накапливающее в/в контраст). В Федеральном центре нейрохирургии боли, ультразвуковой, лазерной нейрохирургии г. Москвы произведена эндоскопическая трансназальная трансфеноидальная расширенная биопсия объемного образования ската, основной кости от 30.08.2013, по данным ИГХ - плазмоклеточная инфильтрация (миелома). В миелограмме - 52% плазматических клеток, общий белок 115 г/л, М-градиент 42,3 г/л, секреция парапротеина Ig G каппа. Протеинурия 2,6 г/л, креатинин 300 ммоль/л.

Пациенту проведено стандартное цитогенетическое исследование, FISH-исследование и выявлена делеция 13q (промежуточный риск по классификации tSMART2.0).

На момент описания случая - *Основной диагноз:* Множественная миелома, диффузно-очаговая форма, секреция парапротеина IgG каппа, IIIБ стадия по Дьюри/Сальмону, стадия III по ISS. Прогностически неблагоприятный вариант (делеция 13 хромосомы). Плазмочитомы ската, основной решетчатой кости, основной пазухи, поражением хиазмы, гипофиза. Состояние после эндоскопической трансназальной трансфеноидальной расширенной биопсии объемного образования ската, основной кости от 30.08.2013. Рецидивирующее /рефрактерное течение. Прогрессия заболевания на фоне курсовой ПХТ BRD от 21.03.2016. *Осложнения:* Двухсторонняя полисегментарная пневмония. Миеломная нефропатия. ХБП 2 стадия. Частичное поражение глазодвигательного нерва обоих глаз. Расходящееся косоглазие OS. Цитопенический синдром (нейтропения G1, анемия G2, тромбоцитопения G2). Гемотрансфузионная зависимость. Синдром гиперкоагуляции, состояние на фоне терапии дабигатраном.

Сопутствующие заболевания: Хронический калькулезный холецистит, вне обострения. Уролитиаз. Экзогенно-конституциональное ожирение 3 ст.

Лечение

1-3-линии терапии велкейдсодержащими курсами

Проведено 4 курса «PAD» с улучшением неврологической симптоматики и уменьшением М-градиента на 60%. Затем проведено 8 курсов «VCD», установлен минимальный ответ (в миелограмме 2 % плазматических клеток, М-градиент от февраля 2014 - 24.7 г/л). Однако поданным МРТ с в/в контрастом и данным КТ сохраняется опухоль в области ската черепа, основной кости размерами 65x62x68 мм, неоднородно накапливающая контраст). В связи с чем продолжено лечение велкейдсодержащими

курсами VCD и VMD, всего было проведено 6 курсов с отрицательной динамикой по М-градиенту, отмечено увеличение размеров опухоли 77х73х65 мм (июнь 2014).

4-6 линии противорецидивной терапии

С августа 2014 активная прогрессия заболевания, в миелограмме 47% плазматических клеток, пациент переведен на противорецидивные схемы ПХТ. Проведен 1 курс ПХТ по схеме DCEP (усиление оссалгий), и 2 курса VD-PACE с минимальным ответом по М-градиенту, с уменьшением размеров опухоли до 49х46х49 мм (ноябрь 2015), которые осложнились цитопеническим синдромом, в связи с чем пациент переведен на терапию RD (ревлидид+дексаметазон) – всего 4 курса.

С февраля 2015 вновь прогрессия заболевания (в миелограмме 66,5% плазматических клеток), переведен на курсы ПХТ бендамустин+ревлидид+дексаметазон.

Активная прогрессия на фоне ПХТ BRD

Проведено 8 курсов BRD, первые 4 курса с положительной динамикой по М-градиенту и с уменьшением плазматической инфильтрации к/м (в миелограмме 12% плазматических клеток от 04.2015), переносимость курсов была удовлетворительная. После 8 курса терапии резко отрицательная динамика – отмечается нарастание плазматической инфильтрации к/м с 49% (14.12.2015) до 94% (16.03.2016), увеличение М-градиента в гамма-фракции с 18,4 г/л (29.01.2016) до 29,5 г/л (22.03.2016), появился цитопенический синдром (анемия, тромбоцитопения) и почечная недостаточность (повысился уровень креатинина до 180 мкмоль/л и мочевины до 18 мкмоль/л). В моче появились следы белка.

7-линия терапии с ингибитором протеасом второго поколения

С 24.03.2016 терапия карфилзомибом по стандартной схеме +ревлидид+дексаметазон. Первые 2 введения по 20 мг/м² и затем по 27 мг/м², (S тела 2,5 м², т.е. по 67,5 мг на одно введение).

Осложнения на фоне лечения

На фоне терапии присоединилась двусторонняя полисегментарная пневмония. Рентгенография ОГК от 28.03.2016: справа в верхней доле, больше в S1, нижней доле S6, S9, S10, слева в нижней доле S8, S9, S10 участки неоднородной низкой и средней инфильтрации без четких границ. Наиболее плотная и больших размеров инфильтрация в S1 справа. Легочный рисунок резко усилен. Корни расширены, инфильтрированы. Синусы свободные. Границы сердца расширены влево. На фоне антибактериальной терапии линезолидом пневмония разрешилась. Первый курс терапии сопровождался повышением T тела до фебрильных цифр на следующий день после введения. Также в связи с анемией и тромбоцитопенией пациенту проводились гемотрансфузии эритроцитной массы и тромбоконцентрата.

Предварительные результаты лечения – после 1 курса

Снижение уровня общего белка до 69 г/л (05.04.2016) с 87 г/л и М-градиента до 19,3 г/л, плазматическая инфильтрация костного мозга после 1 курса терапии карфилзомибом составила всего 1%. Протеинурия отсутствует. Также у пациента после первого курса терапии купировалась гемотрансфузионная зависимость. Состояние больного стало относительно удовлетворительным, и пациент стал проходить курсы лечения амбулаторно.

Предварительные результаты лечения – после 3 курса.

Уровень гемоглобина без гемотрансфузий повысился с 70 г/л (март 2016) поднялся до 99 г/л (02.06.16), уровень лейкоцитов на уровне 2,6-4,0 без Г-КСФ, уровень тромбоцитов увеличился с 44 тыс. до 92 тыс. (02.06.16) без трансфузий ТБК. Геморрагический синдром отсутствует. Общий белок на 02.06.16 76 г/л при уровне альбумина 55 г/л. М-градиент 8,1 г/л.

Протеинурия отсутствует. Пациент находится на амбулаторном лечении и продолжает получать курсы ПХТ с карфилзомибом. По данным МРТ головного мозга размеры образования 49х46х49 мм (30.09.2016).

Заключение

У пациентов с рецидивирующей ММ, рефрактерной к ингибиторам протеасом 1 поколения, несмотря на высокую «предлеченность» данной категории больных, возможно получить очень хороший частичный ответ, назначая ингибиторы протеасом 2 поколения, в частности карфилзомиб в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном, при этом более лучшим профилем безопасности, чем альтернативные виды терапии.

Литература

1. Бессмельцев С.С., Множественная миелома (лечение первичных больных): обзор литературы собственные данные. Часть II. Клиническая онкогематология. 2013; 6(4): 379-414.
2. Скворцова Н.В., Мельникова Т.В., Мельниченко Е.В., Мишенин А.В., Эффективность таргетной терапии множественной миеломы с использованием ингибиторов протеасом. Сибирский научный медицинский журнал. 2011; 2(31): 94-100.
3. Jemal A., Siegel R., Xu J. et al. Cancer statistics, 2010. Cancer J Clin 2010; 60: 277-300.
4. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 году. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2011; 22(3): 170.
5. SEER Cancer Statistics, National Cancer Institute, 2012.