

Скрипниченко С.В.,
Родіонова І.О.

НОВІ ПОГЛЯДИ НА ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ МНОЖИННОЇ МІЕЛОМИ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Резюме. У роботі представлено аналіз літератури та власний досвід застосування сучасних методів діагностики та ефективного використання препарату велкейд у комплексі з іншими цитостатиками пацієнтів, яким вперше встановили діагноз множинної мієломи.

Ключові слова: множинна мієлома, апоптоз, плазматичні клітини, інтерлейкіни, цитокіни, бортезоміб (велкейд).

Вступ

Множинна мієлома (мієломна хвороба, хвороба Рустицького–Калера) – парапротеїнемічний гемобластоз, що відноситься до В-клітинних лімфом, які секретують імуноглобуліни [1].

Множинна мієлома (ММ) – займає друге місце серед гематологічних пухлин, її частота становить 1% всіх злоякісних пухлин та 10% від всіх гемобластозів. Переважна частина хворих – люди похилого віку (медіана віку на момент встановлення діагнозу – біля 70 років), лише 5–10% хворих мають вік менше 40 років. Розповсюдженість у Європі та Америці складає від 3–5 до 7,5 випадків на 100 000 людей. Число захворівших збільшується у старшій віковій групі і становить 20/100 000 людей на рік у віці 70–79 років [2].

Патоморфологічним субстратом при множинній мієломі є плазматичні клітини, які продукують моноклональний імуноглобулін.

Плазматичну інфільтрацію знаходять при дослідженні кісткового мозку, біопсії кісток, м'яких тканин. Ураження кісткового мозку носить як вогнищевий, так і дифузний характер. При цитологічному дослідженні не можливо визначити специфічні відмінності мієломних клітин від нормальних плазматичних.

Важливими маркерами по яким мієломні клітини можливо відрізнити від нормальних плазматичних клітин кісткового мозку, є експресія CD 138 в комбінації з високою експресією CD 38 і відсутністю експресії CD 19 (CD 138+++; CD 38+++; CD 19–).

Одним з початкових і найбільш частих симптомів захворювання є болі в кістках, які спостерігаються у 70% хворих. Рентгенологічне ураження кісткової тканини проявляється у вигляді генералізованого остеопорозу або множинних вогнищ остеолізу та патологічних переломів[3].

Остеодеструкція спостерігається в плоских кістках (ребра, грудина, хребет, таз, череп), а також проксимальних епіфізах стегнових та плечових кісток. Досить часто патологічні переломи призводять до деформації грудної клітини, компресії поперекових та грудних хребців, що в свою чергу супроводжується синдромом здавлення корінців спинно-мозкових нервів, парезами та паралічами.

Рентгенологічні зміни в кістках не є специфічними, а тільки дозволяють запідозрити ММ. В основі остеолітичного процесу лежить посилення резорбції кісткової тканини пов'язане з інфільтрацією мієломних клітин, підвищеної активності остеобластів і порушенням процесів ремоделювання кісток. При множинній мієломі пухлинні клітини, а також нормальні клітини та стромальні елементи у відповідь на плазматичну інфільтрацію секретують остеокластактивні фактори. Вони представляють собою гетерогенний клас різних лімфокінів TNF- β ; IL-1 β ; IL-6 та IL-6-рецептор[4].

Внаслідок дифузної пухлинної інфільтрації кісткового мозку можлива мієлосупресія, у 60–80% хворих на ММ розвивається нормохромна анемія. Ведуче місце в патогенезі анемії займає недостатня продукція еритропоєтину. IL-1; IL-6; TNF та інтерферон- γ можуть подавляти еритропоєз як *in vitro*, так і *in vivo*, а IL-1 та TNF пригнічують також синтез еритропоєтину.

Для встановлення діагнозу мієломної хвороби необхідно отримати морфологічне підтвердження плазматичної природи пухлини і виявити продукт синтезу пухлинних клітин – парапротеїн. При множинно-вогнищевих формах, коли немає дифузного ураження кісткового мозку, мієлограма може залишатись в нормі. В цьому випадку, при підозрі на плазмоцитому (остеолітичні вогнища, моноклональна γ -патія) необхідні повторні пункції кісткового мозку в різних ділянках, а також

потрібно виконати біопсію та пункцію в місцях остеолітичних дефектів або кісткових пухлин.

Провідне місце в лікуванні множинної мієломи належить хіміотерапії (ХТ). Медіана виживаемості у нелікованих хворих не перевищувала 6 місяців. При застосуванні мелфалану, циклофосфану, преднізолону прогноз покращився. Хоча результати лікування різняться по кількості позитивних відповідей – від 19% до 70%, а виживаемість – 18–30 місяців [5,6].

Сучасні принципи лікування хворих на множинну мієлому базуються на тому, що у більшості хворих встановлення діагнозу є показанням до початку хіміотерапії. Треба зауважити, що зростання ефективності лікування хворих на ММ спостерігається при використанні програм поліхіміотерапії (ПХТ), що містить не менше 4-х препаратів. Разом з тим з кожним роком стає більш очевидним, що багато терапевтичних проблем за допомогою тільки хіміопрепаратів не можливо вирішити. Одним з перспективних напрямків є використання інгібітора протеосоми, яке отримало назву PS-341 або бортезоміб, а торгова назва – "велкейд" (диіпептид бороникової кислоти) [7,8].

У великій кількості досліджень показано, що бортезоміб селективно зв'язується з протеосомами та інгібує деградацію внутрішньоклітинних протеїнів. Це призводить до перерви взаємодії пухлинних клітин з клітинами стромы у хворих на множинну мієлому, що викликає наростання апоптозу у патологічних клітинах. Поєднання цього препарату з дексаметазоном, алкераном, талідамідом збільшило загальну відповідь хворих на 70%. Дані про посилення ангиогенезу в кістковому мозку хворих на ММ дозволили використовувати в терапії цього захворювання такого антиангіогенного препарату, як талідамід. Більшість досліджень показало, що дія талідаміда не обмежується тільки антиангіогенним ефектом, препарат здатен індукувати апоптоз пухлинних клітин, інгібувати експресію інтерлейкіну-6, фактора некроза пухлин (TNF α), ендотеліального фактору росту судин, які приймають участь в регуляції проліферації мієломних клітин [9,10].

Матеріали та методи дослідження

Дослідження кісткового мозку та проведення імуноцитохімічних досліджень мазків кісткового мозку і периферійної крові хворої проводились в імуноцитохімічному відділі НДІ експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є.Кавецького НАН України. Результати імуногістохімічного дослідження правої клубової кістки були виконані на базі патологоана-

томічного відділення Київської міської онкологічної лікарні. Визначення інтерлейкінів, цитокінів надані лабораторією "Eurolab", МРТ хребта пацієнтки проведено у діагностичному центрі "Медівіл", стандартні клініко-лабораторні дослідження з включенням загального аналізу крові, підрахунка мієлограми, дослідження органів черевної порожнини, біохімічного дослідження крові виконані на базі клініко-діагностичної лабораторії КМКЛ № 9.

Результати та їх обговорення

Пацієнтка П., 62 р., була госпіталізована в гематологічне відділення КМКЛ №9 зі скаргами на сухість у роті, нудоту, періодичну блювоту, біль у правій нозі, неможливість ходьби, підвищення температури тіла до 38°C, протягом дня, запаморочення, слабкість.

Вважала себе хворою протягом місяця, коли вперше при підйомі у автобус помітила появу різкого болю у правій нозі і неможливість рухатись. Подальше обстеження з проведенням біопсії і оперативним втручанням в області крила правої клубової кістки проводилось в НДІ травматології та ортопедії АМН України. В зв'язку з отриманими результатами консультована гематологом та переведена для подальшого лікування у гематологічне відділення. При огляді звертала на себе увагу блідість шкірних покривів, періодична блювота пацієнтки, неможливість пересуватися по палаті.

Дані аналізів крові, біохімічного аналізу крові, аналізу сечі та мієлограми наведені у таблиці.

При проведенні МРТ попереково-крижового відділу хребта встановлені дегенеративно-дистрофічні зміни на рівні L1-L3; L3-L4; L4-L5; L5-S1 кільцьові протрузії.

Імуноцитохімічні дослідження крові та кісткового мозку (позитивні реакції на кислу фосфатазу, PAS-реакцію, наявність моноклональних антитіл CD 138; CD 38; відсутність CD 19) свідчать про наявність у пацієнтки мієломної хвороби. Результати імуногістохімії при біопсії крила правої клубової кістки дали змогу встановити діагноз множинної мієломи (пухлина складається з дрібних та середніх мономорфних плазматичних клітин з великою кількістю цитоплазми, ексцентрично розташованим ядром), виявлені позитивні реакції з моноклональними антитілами D 45 (PD7126; D 38 (SPK 32; D 79a (JCB 117)) підтвердили наявність плазмоцитому.

При дослідженні рівнів інтерлейкінів та цитокінів звертали на себе увагу зміни таких показників, як β 2-мікрोगлобулін – 9,62 мг/л (норма 0,8–1,8 мг/л), СРП 130,1 мг/л (норма до 10,0 мг/л),

Таблиця

Дані аналізів крові, біохімічного аналізу крові, аналізу сечі та мієлограми

Перелік загально-клінічних досліджень	При поступленні	Після 2-х курсів хіміотерапії
Еритроцити, $\times 10^{12}/\mu$	2,62	2,89
Гемоглобін, г/л	82	88
Лейкоцити, $\times 10^9/\mu$	5,9	8,7
Тромбоцити, $\times 10^9/\mu$	224,0	178,0
ШОЕ, мм/час	52	15
Плазматичні клітини в кістковому мозку, %	20,25	2,5
Загальний білок в крові, г/л	79,4	62,5
Глобуліни, г/л	59,2	26,0
α_1 глобуліни, % в нормі (2-4%)	5,88	4,2
α_2 глобуліни, % в нормі (6-12%)	8,48	6,5
β глобуліни, % в нормі (8-14%)	14,83	12,78
γ глобуліни, % в нормі (13-22%)	32,8	28,9
Сечовина, мкмоль/л	9,33	3,4
Креатинін, мкмоль/л	288	79
Загальний білок в сечі, г/л	0,66	0,162

ІЛ-1- α – 0,59 пг/мл (норма – 10–50 пг/л), ІЛ-2 – 0,3 пг/мл (норма – 35–190 пг/мл), ІЛ-8 – 79,92 пг/мл (норма – 0–20,0 пг/мл), моноцитарно-хемотоксичний фактор 385,3 пг/мл (норма – 0–60,0 пг/мл), судинно-ендотеліальний фактор росту – 119,07 пг/мл (норма – 13–100 пг/мл); в той же час, рівень фактора некрозу пухлин (TNF- α) в межах норми – 7,88 пг/мл (норма – 5–30 пг/мл).

Таким чином, враховуючи вищезначене обстеження був встановлений діагноз: Множинна мієлома, ІБ стадія, дифузно-вогнищева форма, ХНН І ст., ураження кісток хребта, черепа, клубових кісток. Патологічний перелом передньо-верхньої вісті крила клубової кістки. Плазмоцитома крила клубової кістки.

Враховуючи розповсюдження патологічного процесу, стадію захворювання, вік пацієнтки, а також неможливість в подальшому провести аутотрансплантацію кісткового мозку, було вирішено призначити курс хіміотерапії з застосуванням велкейду в дозі 1,0 мг/м², алкерану – 0,15 мг/м², дексаметазону 12 мг/кг, талідоміду – 100 мг на добу. Такіх 4-денних курсів було проведено два з інтервалом у два дні. По закінченню курсів ПХТ кількість

плазматичних клітин у кістковому мозку становила 2,5%, у протеїнограмі був відсутній М-градієнт і спостерігалась нормалізація інших показників (див. таблицю). В подальшому пацієнтці рекомендовано продовжити лікування талідомідом в комплексі з дексаметазоном протягом 6 днів і спостереження гематолога у поліклініці.

На прикладі історії хвороби даної хворої і використання бортезоміба в поєднанні з хіміотерапією спостерігалась швидка відповідь, тобто благоприємний прогноз в порівнянні зі стандартними схемами хіміотерапії, де відповідь можлива після 3 або 4 курсів терапії. Відомо, що в усьому світі сьогодні високодозова хіміотерапія з наступною аутотрансплантацією розглядається, як терапія першої лінії у хворих на множинну мієлому віком 60–65 років. Як альтернатива добре зарекомендували себе індукційні курси хіміотерапії з включенням бортезоміба (велкейда) у нелікованих пацієнтів. Дані закордонних авторів свідчать, що при використанні таких схем терапії вдалося отримати позитивну відповідь у 95% пацієнтів на множинну мієлому, зокрема у 1/3 з них була досягнута повна або часткова ремісія. Використання велкейду в комбінації з

екстераном, дексаметазоном та талідомідом підвищує до 60% частоту повних ремісій і більше ніж на 24 місяці подовжує відповідь та може розглядатися як новий стандарт терапії пацієнтів на множинну мієлому, яким в подальшому не планується аутологічна трансплантація [6,11,12].

Висновки

1. Вважаємо за необхідне проведення діагностичних досліджень з виявленням рівня інтерлейкнів, цитокінів для вибору адекват-

ного курсу хіміотерапії та отримання повних та стійких клініко-гематологічних ремісій.

2. Використання препарату велкейду в поєднанні з іншими цитостатиками, є новим стандартом індукційного курсу хіміотерапії.
3. Наведений досвід лікування хворих на множинну мієлому з використанням велкейду та талідоміду співпадає з даними клінічних міжнародних досліджень.

НОВЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ДИАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Скрипниченко С.В., Родионова И.А.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

Резюме. В работе представлен анализ литературы и собственный опыт использования современных методов диагностики и эффективности применения препарата велкейда в комплексе с другими цитостатиками у пациентов с впервые выявленной множественной миеломой.

Ключевые слова: множественная миелома, апоптоз, плазматические клетки, интерлейкин, интерферон, бортезомиб.

NEW LOOKS AT THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MULTIPLE MYELOMA

Skrypnychenko S.V., Rodionova I.O.

O.O. Bohomolets National Medical University

Abstract. The paper reviews literature and reports own findings dealing with moderns methods administration of diagnosis and outcomes of the assessment of the drug's efficacy of bortezomib with another cytostatic drugs are in complex for patients have primary multiple myeloma.

Key words: multiple myeloma, apoptosis, plasma cells, interleukin, interferon, bortezomib.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Florena AM, Iannitto E, Quintini G, Franco V. Bone marrow biopsy in hemaphagocytic syndrome. *Virchows Arch* 2002;441:335-344.
2. Alegre A, Gil-Fernandez JJ, Blade J, et al. Thalidomide as rescue of relapses after haematopoietic transplantation in multiple myeloma results of Spanish multicenter registry including 70 patients. *Haematol J* 2009;4:226.
3. Cavenagh JD, Oakervee H. Thalidomide in multiple myeloma: current status and future prospects. *Brit J Haematol* 2008; 120:18-21.
4. Dmoszynska A, Hus M, Soroka-Wojtacko M, et al. Multicenter clinical study of thalidomide efficacy in patients with refractory and relapsed multiple myeloma. *Haematol J* 2009; 4:228.
5. Grosbois B, Bellissant E, Moreau P, et al. Thalidomide (Thal) in the treatment of advanced multiple myeloma (MM). A prospective study of 120 patients. *Blood* 2009; 98: 163a.
6. Juliusson G, Celsing F, Turesson I, et al. Frequent good partial remission from thalidomide including best response ever in patients with advanced refractory and relapsed myeloma. *Brit. J Haematol* 2008;109:89-96.
7. Mujagic H, Chabner BA, Mujagic Z. Mechanisms of actions and potential therapeutic uses of thalidomide. *Croat Med J* 2009;43:274-85.
8. Tricot G. Treatment advances in multiple myeloma. *Brit J Haematol* 2009;125:24-30.
9. Tosi P, Zamagni E, Cellini C, et al. First line therapy with thalidomide, dexamethasone and zoledronic acid decreases bone resorption markers in patients with multiple myeloma. *Europ J haematol* 2009;76:399-404.
10. Zaidi AA, Vesole DH. Multiple myeloma: an old disease with new hope to future. *Cancer J Clin* 2008;51:273-87.
11. Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, et al. Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood* 2009;98:1614-5.
12. Sato N, Du Hattori YW, Yamada T, et al. Elevated level of plasma basic fibroblast growth factor in multiple myeloma correlates with increased disease activity. *Cancer J Res.* 2009;93:459-66.