

УДК 616-006.448-031.14-092.07:615.227.3-036.8

ИЗУЧЕНИЕ ЗАВИСИМОСТИ ДОСТИЖЕНИЯ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ ОТ КЛАССА ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПАРАПРОТЕИНА

Лысенко И.Б., Гуськова Н.К., Николаева Н.В., Пушкарева Т.Ф.,
Капуза Е.А., Шатохина О.Н.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства
Здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: rnioi@list.ru

Проведен анализ клинических данных 26 больных множественной миеломой по развитию ответа на полихимиотерапию. Изучены зависимость частоты ответа, развития токсических нежелательных реакций от класса секретируемого патологического парапротеина и пола у больных множественной миеломой. Выявлены различия в достижении клинического ответа на полихимиотерапию в различных комбинациях в зависимости от класса патологического парапротеина и пола больных. Число токсических реакций у больных множественной миеломой сопоставимо с применяемой схемой полихимиотерапии.

Ключевые слова: множественная миелома, патологический парапротеин, ответ на терапию

STUDY OF DEPENDENCE OF RESPONSE TO THERAPY IN MULTIPLE MYELOMA ON PATHOLOGICAL PARAPROTEIN CLASS

Lysenko I.B., Guskova N.K., Nikolaeva N.V., Pushkareva T.F.,
Kapuza E.A., Shatokhina O.N.

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: rnioi@list.ru

Clinical data on the development of response to polychemotherapy in 26 multiple myeloma patients were analyzed. The dependence of response rate and adverse toxic reactions on the class of secreted pathological paraprotein and patients' gender were studied. We found differences in achieving clinical response to polychemotherapy of other combination in dependence on the class of pathological paraprotein and gender of patients. The rate of toxic reactions in patients with multiple myeloma was commensurable with the used polychemotherapy regimen.

Keywords: multiple myeloma, pathological paraprotein, response to therapy

Множественная миелома (ММ) одно из самых распространенных опухолевых заболеваний кроветворной ткани, которое до сих пор считается неизлечимым. Течение ММ отличается большим разнообразием, продолжительность жизни больных может быть различной, медиана жизни составляет всего около трех лет [5]. Всеми признана к применению Международная классификация ММ (International Staging System – ISS) предложенная в 2005 году международной рабочей группой по изучению ММ. Международная классификация ММ выделяет три стадии заболевания в зависимости от уровня альбумина, β_2 -микроглобулина в сыворотке крови. Медиана выживаемости пациентов зависит от стадии заболевания и составляет 62–30 месяцев [4]. В литературе описаны различные прогностические факторы, такие как высокий пролиферативный индекс плазматических клеток, хромосомные аномалии, делеция 17p, t(4;14), t(14;16) [3]. Ответ на терапию первой линии один из важных прогностических факторов. Для оценки ответа используются высокочувствительные методы – иммунофенотипирование, молекулярный анализ. Одним из высокоинформативных способов мониторинга заболевания является опре-

деление уровня парапротеина в сыворотке крови на этапах терапии [1].

Цель исследования – изучить зависимость достижения ответа на терапию множественной миеломы от класса секретируемого патологического парапротеина.

Материалы и методы исследования

Были проанализированы клинические данные о 26 больных множественной миеломой, получавших лечение в период 2014–15 гг. в отделении онкогематологии ФГБУ «Ростовского научно-исследовательского онкологического института» МЗ РФ. Диагноз множественной миеломы определялся по данным миелограммы, иммунофенотипирования клеток костного мозга, выявлению опухолевых плазматических клеток с aberrantным иммунофенотипом, рентгенографического исследования и показателей спиральной компьютерной томографии. Кроме того определяли уровень и тип патологического парапротеина (ПП) в сыворотке крови и моче методом капиллярного электрофореза на анализаторе Helena Bioscience V8. Общеклинический анализ крови проводили на гематологическом анализаторе Sysmex 2100, биохимические показатели сыворотки крови исследовали на аналитической системе Vitros 5600. Лабораторные исследования проводили до начала и на этапах терапии. Стадию заболевания определяли по стандартным критериям по Durie-Salmon. Все пациенты получали от 4 до 10 циклов стандартной полихимиотерапии 1-2-й линии по плану M2, бортезомиб-содержащий

режим терапии или леналидомид. Эффект терапии оценивался после 4 и 8 циклов полихимиотерапии по общим критериям ЕВМТ, и выделяли полный ответ, частичный ответ, стабилизацию и прогрессирование заболевания [2]. Статистический анализ проводили с использованием пакета программы Statistica 6,0. Достоверность определяли по t-критерию Стьюдента. Уровень <0,05 принимался как значимый.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди больных были 54% мужчин и 46% женщин. В возрасте 61-70 лет было 57,7%, в возрасте 51-60 лет – 37,6% (табл. 1). У 19 (73%) больных установлена ПА, у 4 (15,4%) больных – ША стадия заболевания, у трех больных были выявлены

симптомы почечной недостаточности. При определении патологического парапротеина у 15 (57,7%) больных был обнаружен IgG класс моноклонального белка, у 8 (30,8%) – IgA класс, у 3 больных парапротеин не был обнаружен.

При анализе результатов полихимиотерапии у больных множественной миеломой в зависимости от класса продуцируемого патологического парапротеина выявлено, что общий ответ был отмечен у 13 (86,3%) больных, имевших IgG-секрецию и у 7 (87,5%) пациентов, имевших IgA-секрецию моноклонального белка, прогрессирование заболевания отмечено у 2 (13,3%) и 1 (12,5%) больных соответственно (рис. 1).

Таблица 1

Клинико-демографические данные больных ММ

Показатель	Число больных n = 26	
	абс	%
Медиана возраста, лет		
до 50 лет	1	3,8
51-60 лет	9	34,6
61-70 лет	15	57,7
старше 70 лет	1	3,8
Пол		
мужчины/женщины	14/12	54/46
Стадия заболевания по Durie-Salmon		
ПА/ПВ	19/1	73,0/3,7
ША/ШВ	4/2	15,4/7,7
Иммунологический вариант ММ		
IgG	15	57,7
IgA	8	30,8
несекретирующая	3	11,5

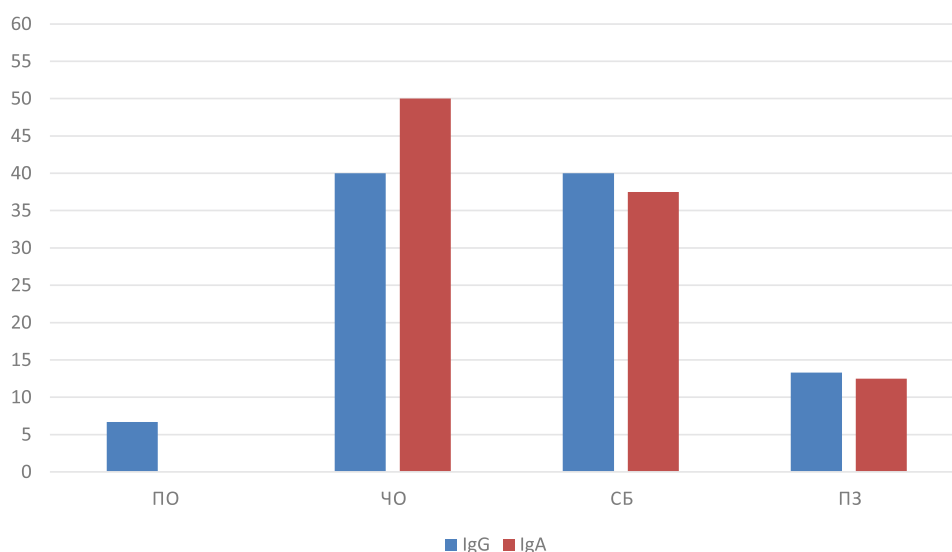


Рис. 1. Результаты терапии в зависимости от вида патологического парапротеина (%)

Таблица 2

Сравнительные результаты терапии в зависимости от класса патологического белка и схемы терапии

Ответ	M2 n = 8		Бортезомиб-содержащие n = 9		Леналидомид n = 6	
	IgG	IgA	IgG	IgA	IgG	IgA
Класс ПП						
Общий ответ	4	3	5	2	4	2
Полный ответ	–	–	1	–	–	–
Частичный ответ	–	2	2	1	4	1
Стабилизация заболевания	4	1	2	1	–	1
Прогрессирование заболевания	1	–	1	1	–	–

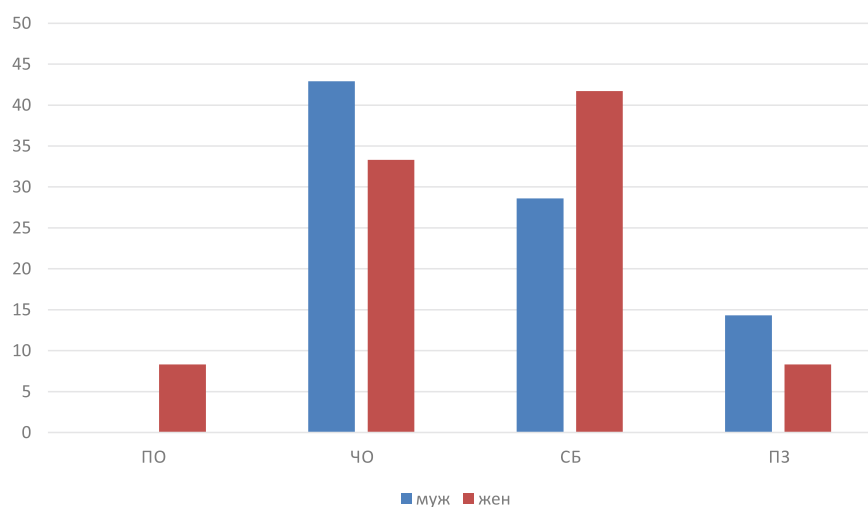


Рис. 2. Результаты ответа на терапию в зависимости от пола (%)

Таблица 3

Сравнительные результаты терапии в зависимости от пола и схемы терапии

Ответ	M2 n = 8		Бортезомиб-содержащие n = 9		Леналидомид n = 6	
	м	ж	м	ж	м	ж
пол						
Общий ответ	4	3	3	4	3	3
Полный ответ	–	–	–	1	–	–
Частичный ответ	2	–	2	1	2	3
Стабилизация заболевания	2	3	1	2	1	–
Прогрессирование заболевания	1	–	1	1	–	–

В группе больных, имевших IgG-секрецию ПП и получавших схему химиотерапии с бортезомибом, у 1 больного достигнут полный ответ (ПО) на терапию, у 2 – частичный ответ (ЧО), у 2 – отмечена стабилизация процесса, у 1 – прогрессия заболевания (ПЗ) (табл. 2). В группе больных с IgA-секрецией ПП и получавших аналогичную схему химиотерапии с бортезомибом, у 1 пациента получен частичный ответ, у 1 – отмечалась стабилизация процесса, у 1 – прогрессия (рис. 1). Среди больных, получавших

M2-подобный режим терапии с секрецией ПП IgG класса, у 4 пациентов наблюдалась стабилизация процесса, у 1 – прогрессия. У больных с IgA-секрецией частичный ответ был получен у 2, стабилизация – у 1 (табл. 1). Среди больных с несекретирующей множественной миеломой у 2 пациентов была отмечена стабилизация заболевания, у 1 – получен частичный ответ. Таким образом, значимых различий в ответе на терапию от класса секретируемого патологического белка в группе пациентов, получавших M2-по-

добный режим терапии, не выявлено. Однако, в группах больных, получавших курсы полихимиотерапии, включающие бортезомиб и леналидомид, эффективность лечения была выше у пациентов с секрецией IgG класса.

у 3 больных наблюдалась анемия 1-2 степени, у 4 – нейтропения 1-2 степени, у 2 – тромбоцитопения 1-2 степени, в этой группе больных осложнений 3-4 степени так же не наблюдалось. Нейтропения 1-2 степени отмечалась у 3 пациентов с секрецией IgG

Таблица 4

Сравнительные частоты нежелательных явлений терапии в зависимости от класса секретируемого белка и схемы терапии

Ответ	M2 n = 8		Бортезомиб-содержащие n = 9		Леналидомид n = 6	
	IgG	IgA	IgG	IgA	IgG	IgA
Гематологическая токсичность						
Анемия 1–2 степени	2	1	1	–	–	2
Анемия 3–4 степени	–	–	–	–	–	–
Нейтропения 1–2 степени	1	1	1	2	1	–
Нейтропения 3–4 степени	–	–	–	–	–	–
Тромбоцитопения 1–2 степени	1	–	2	2	–	–
Тромбоцитопения 3–4 степени	–	–	–	–	–	–
Негематологическая токсичность						
Нейропатия 1–2 степени	–	–	3	1	–	–
Нейропатия 3–4 степени	–	–	–	–	–	–
Инфекции	1	–	1	1	–	–

При анализе ответа на терапию в зависимости от пола пациентов общий ответ был установлен у 10 (90,9%) женщин и 10 (83,3%) мужчин, прогрессия заболевания наблюдалась у 1 (9,1%) женщины и 2 (16,6%) мужчин (рис. 2).

Среди больных женщин, получавших бортезомиб-содержащий режим терапии, у 1 пациентки установлен полный ответ, у 1 – частичный ответ, у 2 – стабилизация процесса. Среди мужчин, получавших тот же режим химиотерапии, полного ответа на лечение не наблюдалось, у 2 больных был отмечен частичный ответ, у 1 – стабилизация. Среди больных, получавших леналидомид, частичный ответ был у 3 женщин и 2 мужчин (табл. 3). В группе больных, пролеченных по плану M2, частичный ответ был получен только у 2 мужчин, стабилизация процесса отмечена у 2 мужчин и 3 женщин. Согласно полученным данным, лучшие результаты в достижении полного и частичного ответа на ПХТ отмечены у мужчин, получавших бортезомиб и M2-подобный режим химиотерапии. Однако отмеченная тенденция в результатах терапии требует более длительного наблюдения.

Среди больных с секрецией IgG класса парапротеина у 3 больных отмечалась анемия 1-2 степени, у 3 – нейтропения 1-2 степени, у 3 – тромбоцитопения 1-2 степени. Гематологических осложнений 3-4 степени не отмечалось (табл. 4). Среди пациентов с секрецией IgA класса парапротеина

и у 1 больного с секрецией IgA класса ПП и получавших бортезомиб.

Заключение

Таким образом, среди проанализированных клинических наблюдений в большинстве случаев у больных множественной миеломой определялся патологический парапротеин класса IgG. Отмечены различия в достижении клинического ответа на полихимиотерапию в различных комбинациях в зависимости от класса секретируемого патологического белка и пола больных. Число токсических реакций сопоставимо с применяемой схемой терапии.

Список литературы

1. Гуськова Н.К., Лысенко И.Б., Ноздричева А.С. Оценка значимости исследования уровня и типа секретируемого парапротеина в мониторинге больных множественной миеломой// Журнал «Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований» № 10 (часть 2), 2015 год. URL: <http://www.rae.ru/upfs/> (дата обращения 18.08.2015)
2. Blade J., Samson D., Reece D., Apperley J., et al. Criteria for evaluation disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant.// Br.J. Haematol. 1998.102(5):1115-23.
3. Drach J. Clinical implication of genetic abnormalities in multiple myeloma. Hematology Education the education program for the annual congress of the Europ. Hematol. Association. 2008. P. 262–265.
4. Greipp P.R., San Miguel J., Durie B.G.M., et al. International Staging System for multiple myeloma//J. Clin. Oncol. 2005.V.23. P. 3412–3420.
5. Smith A., Wisloff F., Samson D. UK Myeloma Forum, Nordic Myeloma Study Group and British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma//Br. J. Haematol. 2006. V.132. P. 410–451.