

Возможность использования высоких доз мелфалана и тиотепы в режиме кондиционирования у пациентов с множественной миеломой

Осипов Ю.С., Салогуб Г.Н., Рыжкова Д.В., Грозов Р.В., Степанова Н.В., Несивкина Е.А., Криницина Т.В., Цындин Д.В., Иванов В.В., Салогуб Е.Д., Шляхто Е.В.

ФГБУ «Северо-западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» , г. Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

Высокие дозы мелфалана до настоящего времени являются стандартом кондиционирования (РК) при аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) у пациентов с множественной миеломой (ММ). Тем не менее, для пациентов с ММ высокого риска, не достигших полного или очень хорошего частичного ответа после первой аутоТГСК, РК перед тандемной аутоТГСК окончательно не определен.

Одной из возможностей является использование миелоаблативного РК с использованием мелфалана и тиотепы. Эффективность и безопасность данного режима кондиционирования были продемонстрированы в результатах II фазы клинических исследований «High-dose melphalan plus thiotepa as conditioning regimen before second autologous stem cell transplantation for “de-novo” multiple myeloma patients: a phase II study» (Maurizio Musso at al., Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2015)

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В нашем центре наблюдалась пациентка 59 лет с ММ (ISS-II, IgG lambda). Особенностью течения заболевания явилось наличие костных плазмоцитом с высокой пролиферативной активностью (рис. 1–4).

Заболевание характеризовалось первичной резистентностью к ингибиторам протеасом, иммуномодулирующим препаратам, частичный ответ был достигнут после терапии «VD-PACE». В качестве интенсификации ответа была выполнена аутоТГСК с режимом кондиционирования «Мелфалан 200 мг/м²», на Д+60 после планировалось выполнение тандемной аутоТГСК в качестве консолидации, однако на Д+50– прогрессирование ММ в виде роста костных плазмоцитом (грудина, 11 ребро слева), распространенность подтверждена ПЭТ-КТ всего тела с 18F-фтордезоксиглюкозой (рис. 7), иммунофиксация отрицательная.

Ввиду отсутствия доступных резервов терапии проведена тандемная аутоТКМ с РК Мелфалан 140 мг/м² (Д-2) + Тиотепа 275 мг/м² (Д-5). Токсичность режима приведена в табл. 1.

ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой на Д+30 тандемной аутоТГСК показала уменьшение активности в ранее выявляемых ФДГ-позитивных очагах, однако появление гиперфиксации РФП в груди (рис. 7). Учитывая вероятность ложноположительных результатов, была выполнена ПЭТ/КТ с C-11-метионином (рис. 8), показавшая сохранение единственного активного фокуса гиперфиксации РФП в области 11 ребра слева и отсутствие метаболической активности в рукоятке грудины, что позволило исключить прогрессирование заболевания.

В последующем пациентка направлена на ДЛТ на зоны с сохраняющейся метаболической активностью, рекомендована поддерживающая терапия иммуномодуляторами.

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

1. Тиотепа, являясь препаратом с широким спектром противоопухолевой активности, представляется потенциально эффективным агентом режима кондиционирования при аутоТГСК у пациентов с рефрактерным / резистентным течением ММ;
2. При наличии костных плазмоцитом, резистентных к стандартной терапии, показано проведение биопсии для уточнения биологии опухоли: наличие плазмобластной морфологии коррелирует с неблагоприятным прогнозом, в том числе, после аутологичной трансплантации костного мозга, и требует более интенсивной терапии;
3. Режим кондиционирования Мелфалан + Тиотепа характеризуется хорошей переносимостью, вероятно, сопоставимой с режимом Мелфалан 200;
4. Полученные результаты позволяют предполагать, что при использовании ПЭТ/КТ с 11С-метионином существует вероятность уменьшения количества ложноположительных результатов по сравнению с 18F-фтордезоксиглюкозой, не обладающей туморспецифичностью, однако, требуются дальнейшие исследования.

Табл. 1. Токсичность РК «Мелфалан + Тиотепа»

Мукозит	2 ст.
Энтеропатия	2 ст.
Инфекционные осложнения	2 ст.
Лейкоциты более 1,0*10^9/л	Д+10
Нейтрофилы более 0,5*10^9/л	Д+10
Тромбоциты более 50*10^9/л	Д+11
Тромбоцитопения	4 ст., 7 дн.
Нейтропения	4 ст., 8 дн.

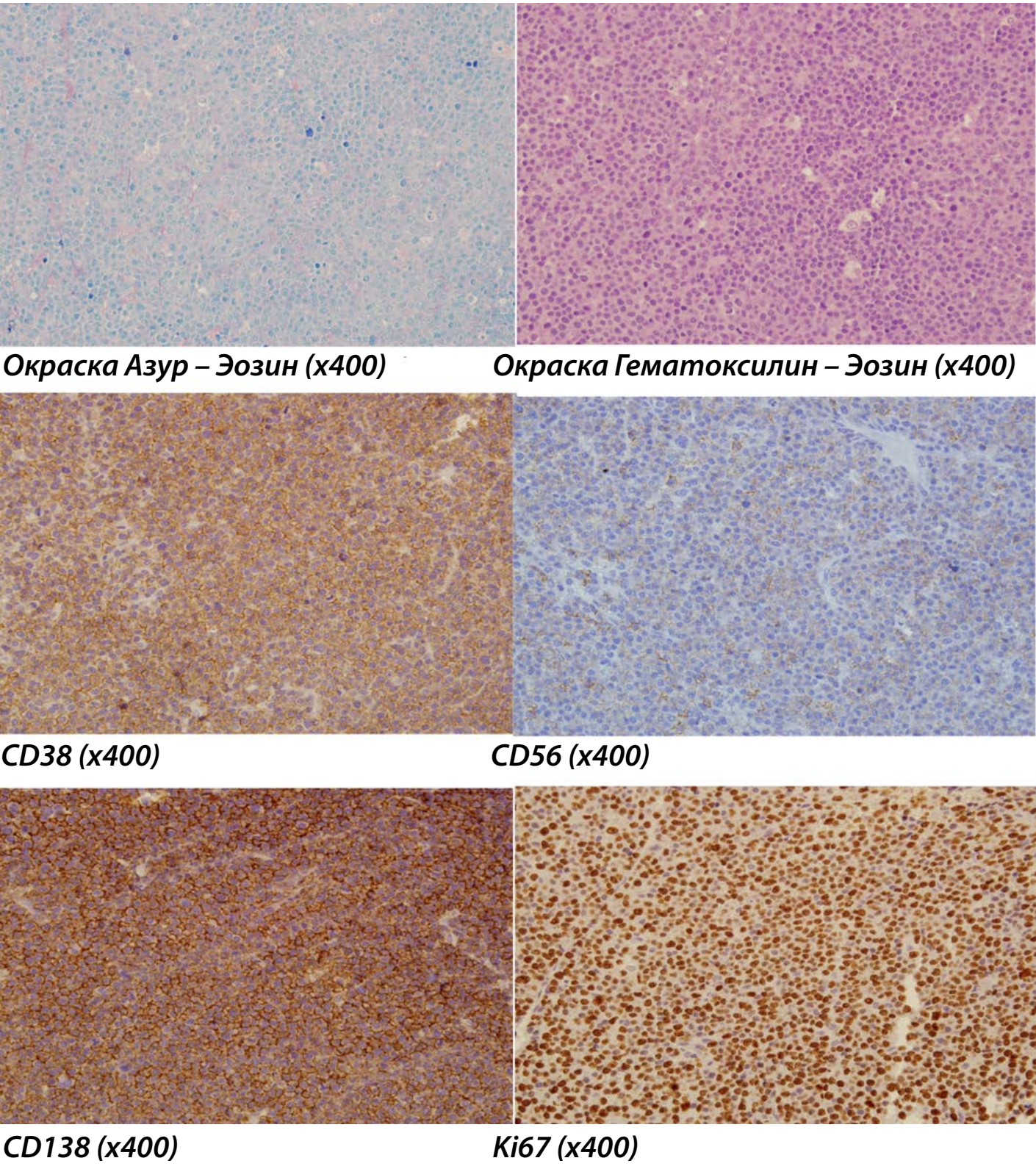


Рис. 1–6. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптата плазмоцитомы

В опухолевых клетках не выявлена экспрессия CD20, CD30, PAX5, EMA. В клетках опухоли обнаружена экспрессия CD138, CD38, MUM1, CD79a, слабая экспрессия CD56. В абсолютном большинстве опухолевых клеток выявлена рестрикция легких цепей иммуноглобулинов каппа. Ki67+ превышает 90% (Грозов Р. В.)



Рис. 7. ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ на момент прогрессирования (слева) и на Д+30 тандемной аутоТГСК (справа): метаболически активный мягкотканый компонент в области 10 ребра слева не визуализируется. Сохраняется умеренная диффузная аккумуляция РФП в области деформированного ребра. Отмечается более высокая аккумуляция РФП рукоятке грудины.

Рис. 8. отсутствие гиперфиксации РФП в рукоятке грудины при выполнении ПЭТ/КТ с 11С-метионином (справа), что отражает ложноположительные результаты ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ (слева), Д+30, +35