

Изменение изотипа парапротеина у больных множественной миеломой после перенесенной высокодозной химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

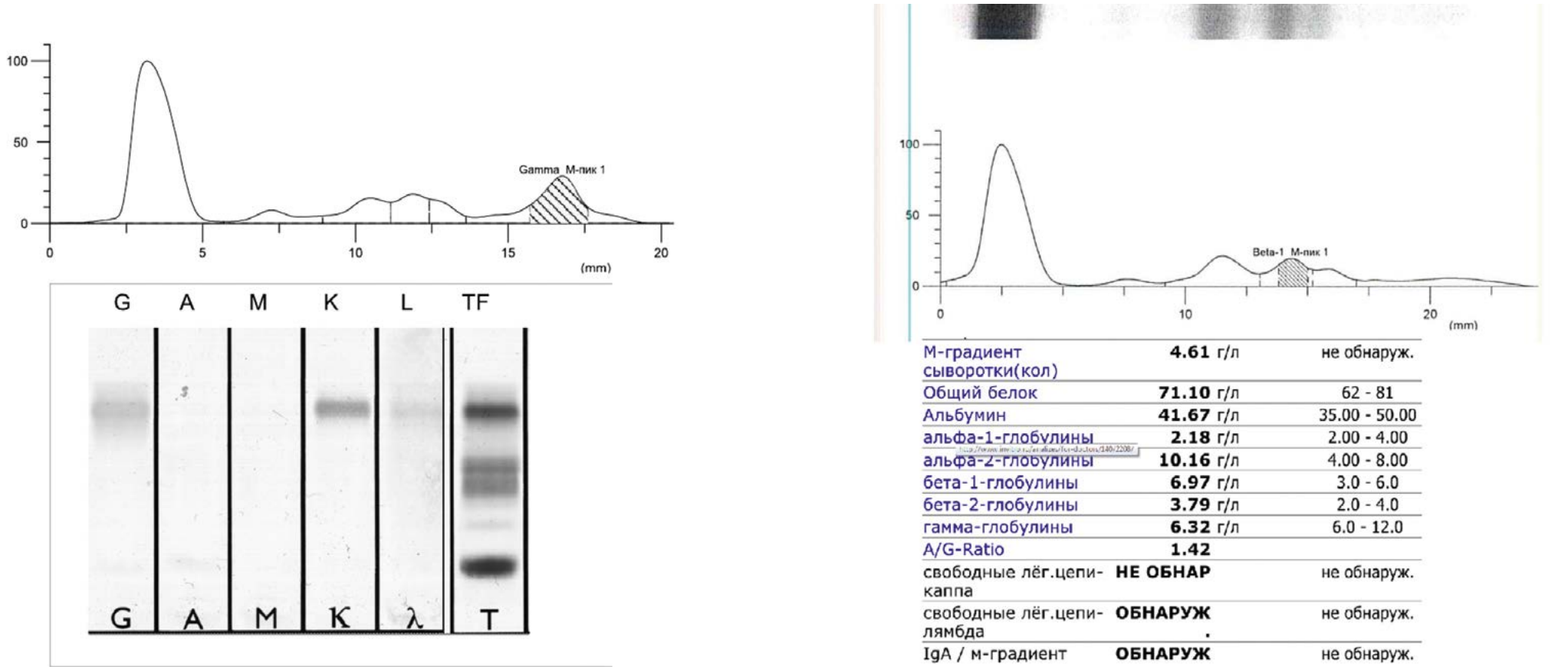
Усанкин И.С. Филатов Л.Б. Семенов В.А.
Центральная городская больница №7, Екатеринбург

В мировой литературе описан феномен изменения изотипа парапротеина (англ. *Isotype class switching*), обнаруживаемого методом иммунофиксации сыворотки у больных множественной миеломой (ММ) после перенесенной высокодозной химиотерапии (ВДХТ) и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Частота этого явления, по данным исследований, проведенных в европейских и азиатских странах, различается, и составляет от 9% (Южная Корея) до 43% (Чехия) пациентов. В проведенных ретроспективных исследованиях появление парапротеина, отличного от исходного, наблюдалось в диапазоне от 1 месяца до 8 лет от проведенной ТГСК (наиболее часто – в диапазоне 6–8 месяцев), чаще встречалось после аллогенной ТГСК. [1,3] Установлена благоприятная прогностическая значимость данного феномена при исследовании общей выживаемости (54 месяца у пациентов со сменой типа продукции против 38,3 месяцев без такового). [3] Развитие данного явления связано с проявлением интраклональной гетерогенности в популяции клеток множественной миеломы, претерпевающих значительные генетические изменения в локусе иммуноглобулинов (14q32) при воздействии на них неблагоприятного фактора (например, кондиционирования). [2, 4, 5]

В городском гематологическом центре г. Екатеринбурга наблюдалось 3 пациента, у которых иммунохимическим методом выявлено изменение типа продукции после ауто-ТГСК (что составило 21,4% пациентов, перенесших ТГСК в 2016–2018 гг.):

Пациентка Г., 60 лет, по поводу множественной миеломы IIIA ст (Durie-Salmon) в период с 27.09.2013 по 20.02.2016 получила 3 курса химиотерапии (ХТ) по схеме VD, 3 курса VCD и 3 курса PAD. Достигнута частичная ремиссия. Далее, после кондиционирования высокими дозами мелфалана выполнена аутоТГСК от 03.2016 г. Смена изотипа парапротеина с IgGкаппа на IgAlambda отмечена через 17 месяцев после ТГСК. В дальнейшем у пациентки отмечена прогрессия заболевания, рефрактерная к проводимым курсам химиотерапии 2 линии по схеме RVD. Через 24 месяца после перенесенной ТГСК зафиксирована смерть.

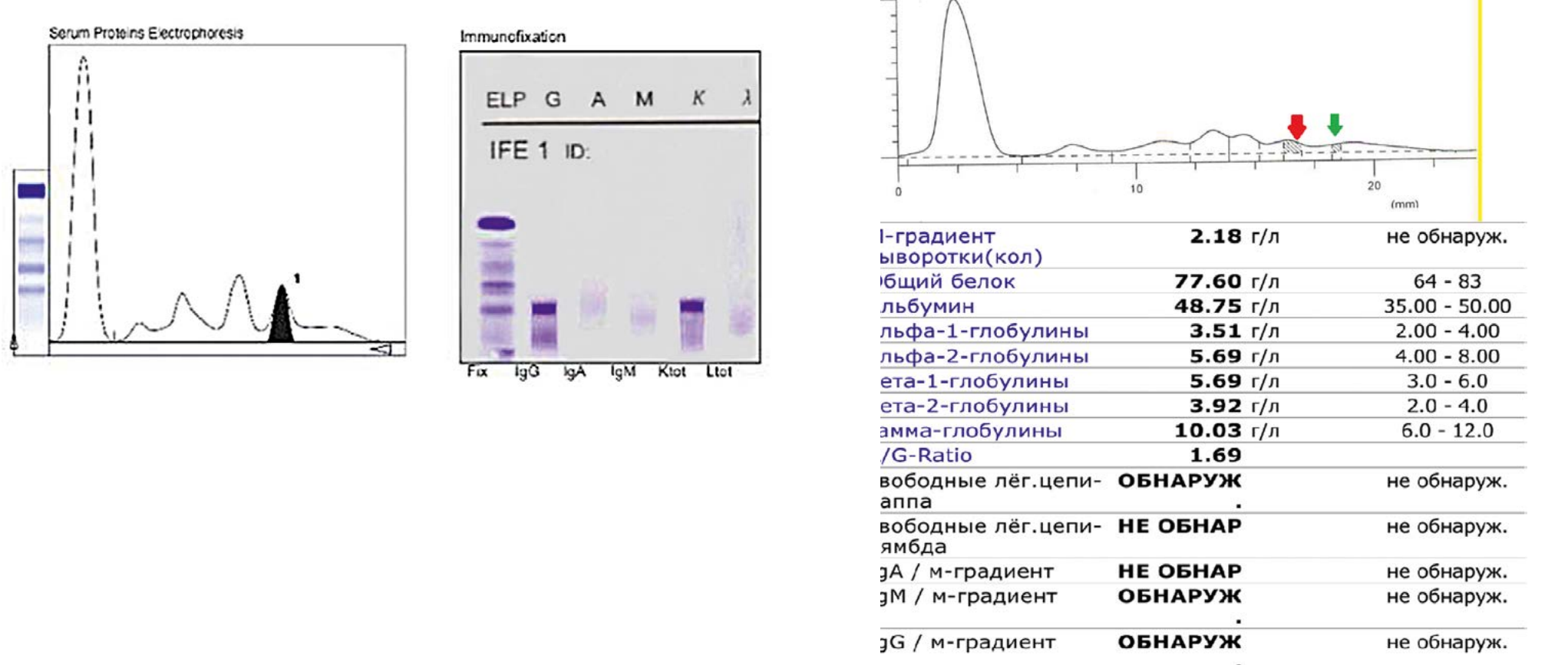
Рис. 1. Иммунохимическое исследование белков сыворотки пациентки Г. от 27.02.2017 (слева) и 22.08.2017 (справа)



Пациент Б., 54 года, по поводу множественной миеломы IIIA ст (Durie-Salmon) в период с 06.03.2015 по 22.01.2016 получил 8 курсов ХТ по схеме VCD + 6 курсов PAD. Достигнут минимальный ответ. В качестве терапии 2 линии в период с 15.05.2016 по 05.04.2017 проведено 9 курсов ХТ RD, достигнута очень хорошая частичная ремиссия. Далее, после кондиционирования высокими дозами мелфалана выполнена аутоТГСК от 05.2017 г. В последующем – 2 консолидирующих курса RD. Появление совместно с продукцией ранее выявленного парапротеина IgGкаппа дополнительного М-пика, представленного IgMlambda

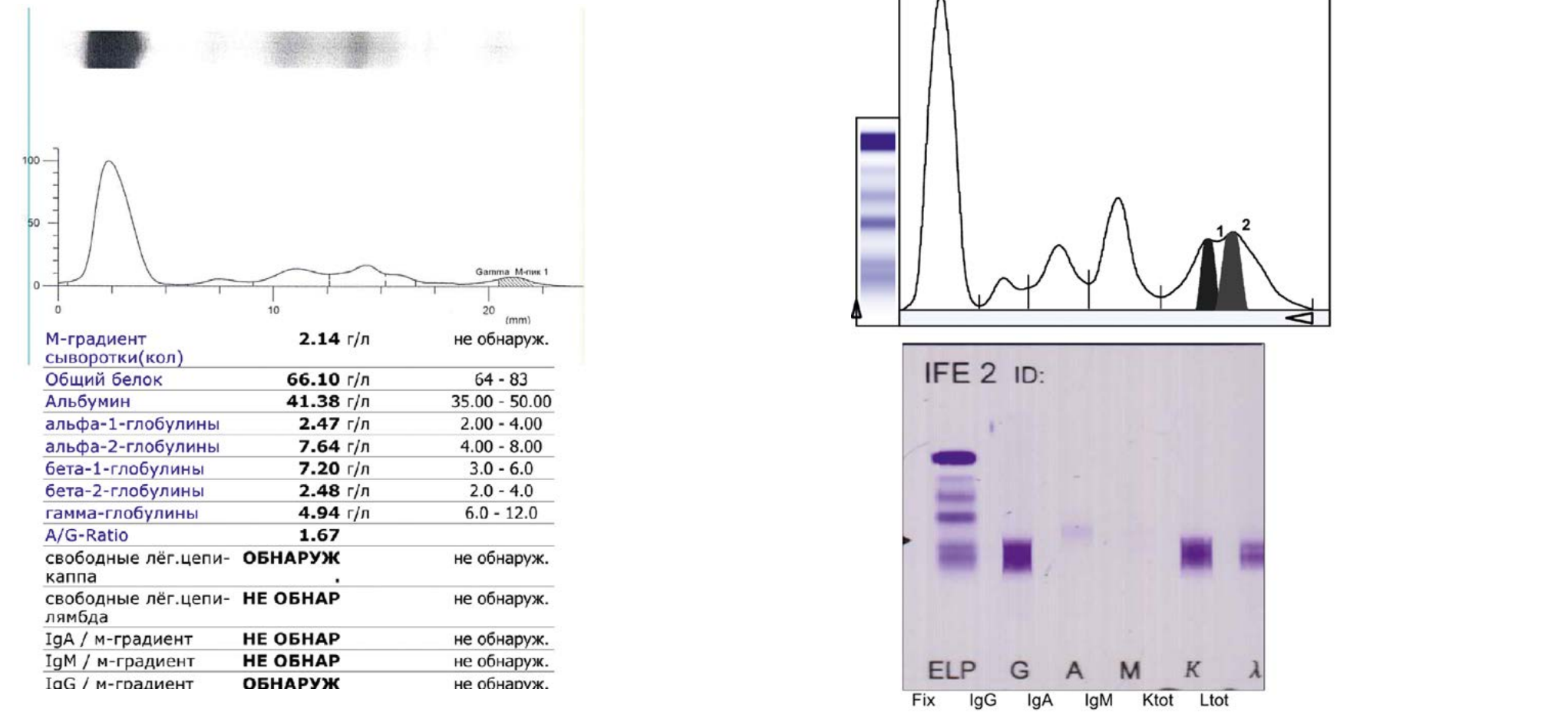
отмечено через 4 месяца после ТГСК. В настоящее время пациент получает поддерживающую терапию леналидомидом 10 мг/сут.

Рис. 2. Иммунохимическое исследование белков сыворотки пациента Б. от 03.04.2017 (слева) и 06.09.2017 (справа)



Пациентка С., 56 лет, по поводу множественной миеломы IIA ст (Durie-Salmon) в период с 20.03.2017 по 06.12.2017 получила 8 курсов ХТ VCD, достигнута очень хорошая частичная ремиссия. Далее, после кондиционирования высокими дозами мелфалана - аутоТГСК от 01.2018. В последующем – 2 консолидирующих курса VCD. Смена изотипа парапротеина с IgGкаппа на IgGlambda отмечена через 4 месяца после ТГСК. В настоящее время получает поддерживающую терапию бортезомибом в монорежиме 1 раз в 14 дней.

Рис. 3. Иммунохимическое исследование белков сыворотки пациентки С. от 22.08.2017 (слева) и 05.05.2018 (справа)



Наблюдение пациентов продолжается. Изучение данного явления на более многочисленной группе пациентов позволит более эффективно оценить его прогностическую значимость и влияние на течение и исходы заболевания.

1. Maisnar V, Tichý M, Smolej L, Zák P, Radocha J, Palicka V, Malý J, Bláha V. Isotype class switching after transplantation in multiple myeloma. Neoplasma. 2007;54(3):225-8.
2. Fenton JA, Pratt G, Rawstron AC, Morgan GJ. Isotype class switching and the pathogenesis of multiple myeloma. Hematol Oncol. 2002 Jun;20(2):75-85.
3. Jo JC, Yoon DH, Kim S, Lee K, Kang EH, Jang S, Park CJ, Chi HS, Huh J, Park CS, Suh C. Clinical significance of the appearance of abnormal protein band in patients with multiple myeloma. Ann Hematol. 2014 Mar;93(3):463-9. doi: 10.1007/s00277-013-1890-2.
4. Hajek R, Okubote SA, Svachova H. Myeloma stem cell concepts, heterogeneity and plasticity of multiple myeloma. Br J Haematol. 2013 Dec;163(5):551-64. doi: 10.1111/bjh.12563.
5. Keats JJ, Chesi M, Egan JB, Garbitt VM, Palmer SE, Braggio E, et al. Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma. Blood. 2012; 120:1067-76