

Опыт лечения пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной диализзависимой почечной недостаточностью

Семочкин С.В.^{1,2}, Желнова Е.И.¹, Мисюрина Е.Н.¹, Ушакова А.И.¹, Котенко О.Н.¹, Толстых Т.Н.¹, Барях Е.А.^{1,2}, Буланов А.Ю.¹, Гришина Е.Ю.¹, Каримова Е.А.¹, Кочнева О.Л.¹, Маврина Е.С.¹, Поляков Ю.Ю.¹, Юрова Е.В.², Яськова Е.А.¹, Яцков К.В.¹, Лысенко М.А.¹

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» ДЗМ, Москва, ²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Около 2–4% пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой (ММ) дебютируют с тяжелой диализзависимой почечной недостаточности (ПН), которая ассоциируется с высокой частотой осложнений и ранней летальностью. Целью данной работы явился анализ собственного опыта лечения данной категории пациентов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование в период с ноября 2014 по декабрь 2017 г. было включено 62 пациента с ПН со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73м² по формуле CKD-EPI. Пациенты получали индукционную и высокодозную химиотерапию, аутологичную трансплантацию стволовых гемопоэтических клеток (ауто-ТГСК) и заместительную почечную терапию в условиях ГКБ №52, г. Москва. В работе использовались стандартные высокопоточные гемодиализаторы с модифицированными полисульфоновыми мембранами площадью 1,5–2,0 м² (B.Braun Avitum и Fresenius Medical Care, Германия). Для оценки почечного ответа использовали критерии IMWG, 2010. Полный почечный ответ (ПО почечный) диагностировали при значительном увеличении СКФ по сравнению с базовым уровнем до > 60 мл/мин/1,73м²; частичный почечный ответ (ЧО почечный) как увеличение СКФ с <15 до 30–50 мл/мин/1,73м² и минимальный почечный ответ (МО почечный) в случае улучшения базового уровня СКФ с < 15 до 15–29 мл/мин/1,73м² или если исходное значение составляло 15–29, то улучшение до 30–59 мл/мин/ 1,73м². Противоопухолевый ответ оценивали по стандартным критериям IMWG, 2006.

Для целей анализа выделены две группы пациентов: (I) не нуждающиеся в проведении гемодиализа (n = 16) и (II) зависимые от данной процедуры (n = 48).

Сравнения категориальных переменных между группами выполняли с помощью теста хи-квадрат. Общая выживаемость (ОВ) оценена от даты начала терапии до даты смерти или даты последнего контакта с пациентом с помощью метода Каплан-Майер. Сравнение между группами было сделано с помощью теста log-rank. Для статистического анализа использовано программное обеспечение IBM SPSS v23.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Инициальные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Табл. 1. Инициальные характеристики пациентов с впервые диагностированной ММ

Параметры	Группа I (n = 16)	Группа II (n = 46)	Всего (n = 62)
Медиана возраста (разброс), лет • ≥ 65 лет	62 (42–76) 5 (31,3%)	62 (46–78) 16 (34,8%)	62 (42–78) 21 (33,9%)
Мужской пол	7 (43,8%)	27 (58,7%)	34 (54,8%)
Скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI)*, мл/мин/1,73м ²	22,8 (16,4–29,2)	6,0 (4,4–7,6)**	10,5 (7,8–13,2)
Креатинин крови*, мкмоль/л	273 (195–351)	902 (782–1021)**	734 (619–849)
Потребность в диализе	0 (0%)	46 (100%)	46 (74,2%)
Свободные легкие цепи (СЛЦ)*: • Кровь, мг/л • Моча, г/сутки	2900 (780–5020) 3,7 (0,7–6,6)	7400 (3440–10840) 2,4 (1,5–3,3)	5600 (2290–8910) 2,7 (1,7–3,8)
Тип секретируемой ЛЦ: • Лямбда • Каппа • Лямбда и каппа • Не оценено	5 (31,2%) 11 (68,8%) 0 (0%) 0 (0%)	13 (28,3%) 29 (62,6%) 1 (2,2%) 3 (6,5%)	18 (29,0%) 40 (64,6%) 1 (1,6%) 3 (4,8%)
β2-микроглобулин в сыворотке крови*, мг/л	19,3 (10,5–28,1)	16,8 (15,1–18,4)	17,6 (14,8–20,4)
Кальций крови > 2,65 ммоль/л	2 (12,5%)	6 (13,0%)	8 (12,9%)
Гемоглобин*, г/л • < 100 г/л	88 (82–95) 14 (87,5%)	79 (72–85) 41 (89,1%)	82 (77–86) 55 (88,7%)
Остеодеструктивный синдром • Экстрамедуллярные плазмоцитомы • Плазмоцитомы кости	10 (66,7%) 0 (0%) 3 (18,8%)	32 (72,7%) 3 (6,8%) 5 (11,1%)	42 (71,2%) 3 (5,1%) 8 (13,1%)
Группа высокого цитогенетического риска (n = 18)***	2 (33,3%) из 6	4 (33,3%) из 12	6 (33,3%) из 18

* данные представлены как среднее (95% доверительный интервал для среднего значения);
** P < 0,001; *** t(4;14), t(14;16), del(17p) и/или +1q21.

Сведения по особенностям проведения первой линии терапии ММ представлены в табл. 2.

Табл. 2. Сведения по индукционной терапии множественной миеломы

Параметры	Группа I (n = 16)	Группа II (n = 46)	Всего (n = 62)
Период набора больных	11.2014–10.2017	12.2014–12.2017	11.2014–12.2017
Медиана времени от диагностики ПН до начала химиотерапии ММ (разброс), дни	21 (1–287)	39 (1–940)	25 (1–940)
Медиана времени от 1-й процедуры гемодиализа до начала химиотерапии ММ (разброс), дни	–	12 (1–318)	12 (1–318)
Индукционная терапия: • VCD • PAD • VD • VMP	12 (75,0%) 0 (0%) 2 (12,5%) 2 (12,5%)	29 (63,0%) 2 (4,3%) 10 (21,7%) 5 (10,9%)	41 (66,1%) 2 (3,2%) 12 (19,4%) 7 (11,3%)
Смена индукционного режима в случае недостаточного ответа: • VRD • BBD	3 (18,8%) 0 (0%)	5 (10,9%) 1 (2,2%)	8 (12,9%) 1 (1,6%)
Медиана количества циклов индукционной терапии (разброс)	4 (1–6)	5 (1–8)	5 (1–8)
ВДТ и ауто-ТГСК	1 (6,3%)	6 (13,0%)	7 (11,3%)
Индукционная летальность (первые 60 дней)	0 (0%)	6 (13,0%)	6 (9,7%)
Выбили из исследования в пределах первых 6 мес. (смерть или неприемлемая токсичность)	2 (12,5%)	12 (26,1%)	14 (22,6%)
2-летняя ОВ, %	67,8 ± 14,0	67,1 ± 7,4	67,8 ± 6,4

В качестве индукции программу VD (бортезомиб, дексаметазон) получили 12 (19,4%), VCD (VD плюс циклофосфамид) – 41 (66,1%), PAD (VD плюс доксорубин) – 2 (3,2%) и VMP (бортезомиб, мелфалан, преднизолон) – 7 (11,3%) пациентов. Медиана времени от момента диагностики почечной недостаточности до начала противомиеломной терапии для диализзависимых пациентов составила 39 дней против 21 дня для не нуждающихся в гемодиализе, среднее время – 93,4 (95% ДИ 41,7–145,1) дня против 45,7 (2,7–88,7) дня соответственно (P = 0,004). Медиана времени от первой процедуры гемодиализа для старта химиотерапии – 12 дней. При медиане наблюдения 22,7 мес. ожидаемая 2-летняя ОВ составила 67,8 ± 6,4% без различий между терапевтическими группами. Медианы ОВ при текущем сроке наблюдения не достигнуты.

Данные по ответу на противомиеломную терапию представлены на рис. 1.

Полной ремиссии (ПР) и строгой ПР достигли 14,3% и 14,7% пациентов, как минимум очень хорошей частичной ремиссии (≥ ОХЧР) – 42,9% и 58,8% пациентов соответственно. В целом частота общего противоопухолевого ответа (≥ ЧР) была выше в группе пациентов, получающих гемодиализ по сравнению с независимыми от диализа (64,3% против 85,3%; P < 0,05). Почечного ответа по всем группам достигли 16 (33,3%) пациентов (рис. 2).

В группе I почечный ответ был получен у 8 (57,1%) пациентов, включая 28,6% полных ответов. В группе II в результате проведения противоопухолевой терапии стали независимыми от процедур гемодиализа 8 (23,5%) пациентов, достигнут полного в 2,9% случаев. При длительности анамнеза ПН до начала химиотерапии более одного месяца ни один диализзависимый пациент не восстановил функцию почек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Миеломная нефропатия является потенциально обратимым осложнением, что определяет важность ранней диагностики и начала противоопухолевой терапии.

