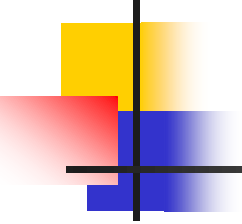


Миеломная нефропатия и лечение больных множественной миеломой в диализных центрах Санкт-Петербурга

Л.И. Аниконова,
А.Ю. Земченков, К.А. Вишневский

Юбилейная Научно-практическая конференция
СПб ГБУЗ «Городская больница №15»
10-11 сентября 2015



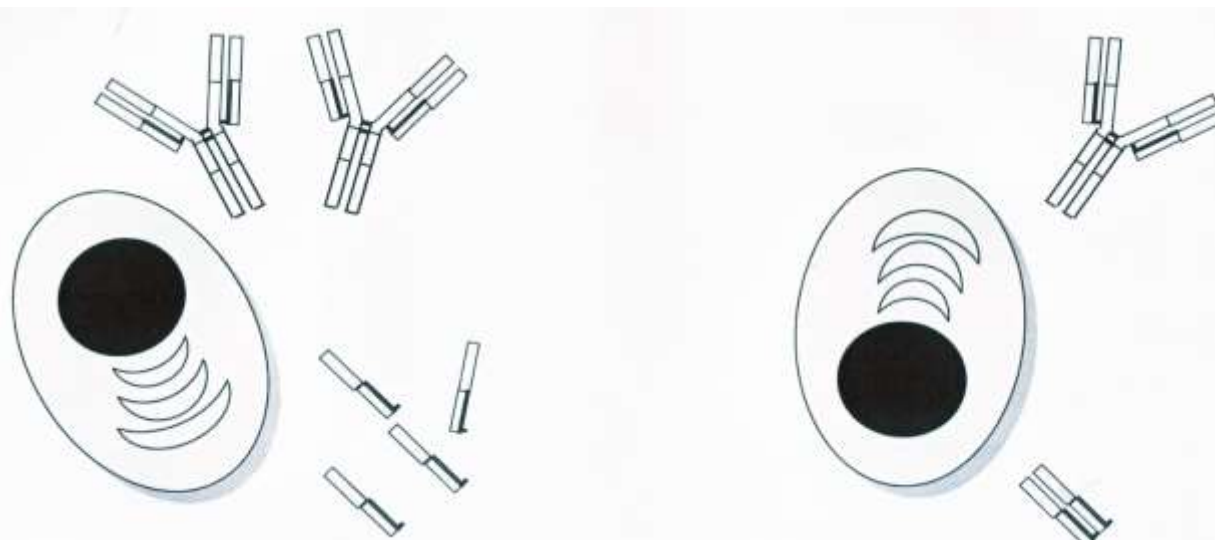
Множественная миелома (ММ) - злокачественная опухоль плазматических клеток

Заболеваемость

- В Европе - 60 случаев/млн нас/год
- В РФ в 2011 году - 20 случаев/млн нас/год
- 13% среди гемопоэтических опухолей, 2% всех случаев от злокачественных образований
- Средний возраст – 63-70 лет (медиана 65 лет)
- Соотношение М:Ж = 1:1,4

Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы, 2014
Tsakiris DJ, et al: An ERA-EDTA Registry study. NDT 2010; 25

Моноклон плазматических клеток продуцирует интактный Ig и свободные легкие цепи (СЛЦ)



Каппа

- Мономерные
- 25 кДа
- 40% выводится почками
- период полужизни 2-3 ч

Лямбда

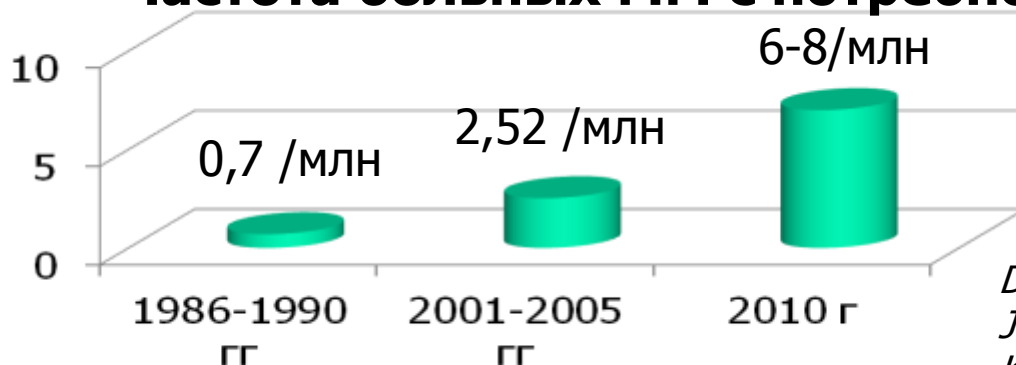
- Димерные
- 50 кДа
- 20% выводится почками
- период полужизни 4-6 ч

(для сравнения: альбумин -68 кДа)

Поражение почек при ММ

- ❑ ~ у 50% больных СЛЦ вызывают поражение почек
- ❑ В 6-8 случаях/млн нас/год при выявлении ММ необходим диализ; раннее начало ХТ позволяет получить почечный ответ и прекратить ГД ~ у 25%.
- ❑ Больные ММ составляют ~ 2% общей диализной популяции; риск смерти в 2.8 раз выше у больных с ММ.
- ❑ Отмечается рост почечной патологии, связанной с ММ

Частота больных ММ с потребностью в ЗПТ



Dimopoulos M, et al. On behalf of the IMWG. J Clin Oncol 2010; 28

Kyle RA, et al: Mayo Clin Proc 2003; 78

Tsakiris DJ, et al: An ERA-EDTA Registry study. NDT 2010; 25

Структура поражения почек при ММ

Поражение почек при ММ определяется как:

острая декомпенсация почечной функции, которая проявляется повышением sCr >0,176 ммоль/л (IMWG, 2010)

- **Миеломная цилиндр-нефропатия** (*син.:* cast-нефропатия, миеломная почка) – основная причина ОПП при ММ - до 80%.
- AL амилоидоз встречается при ММ в 10-20% случаев
- Болезнь депозитов легких цепей ~ в 5%

Редкие варианты:

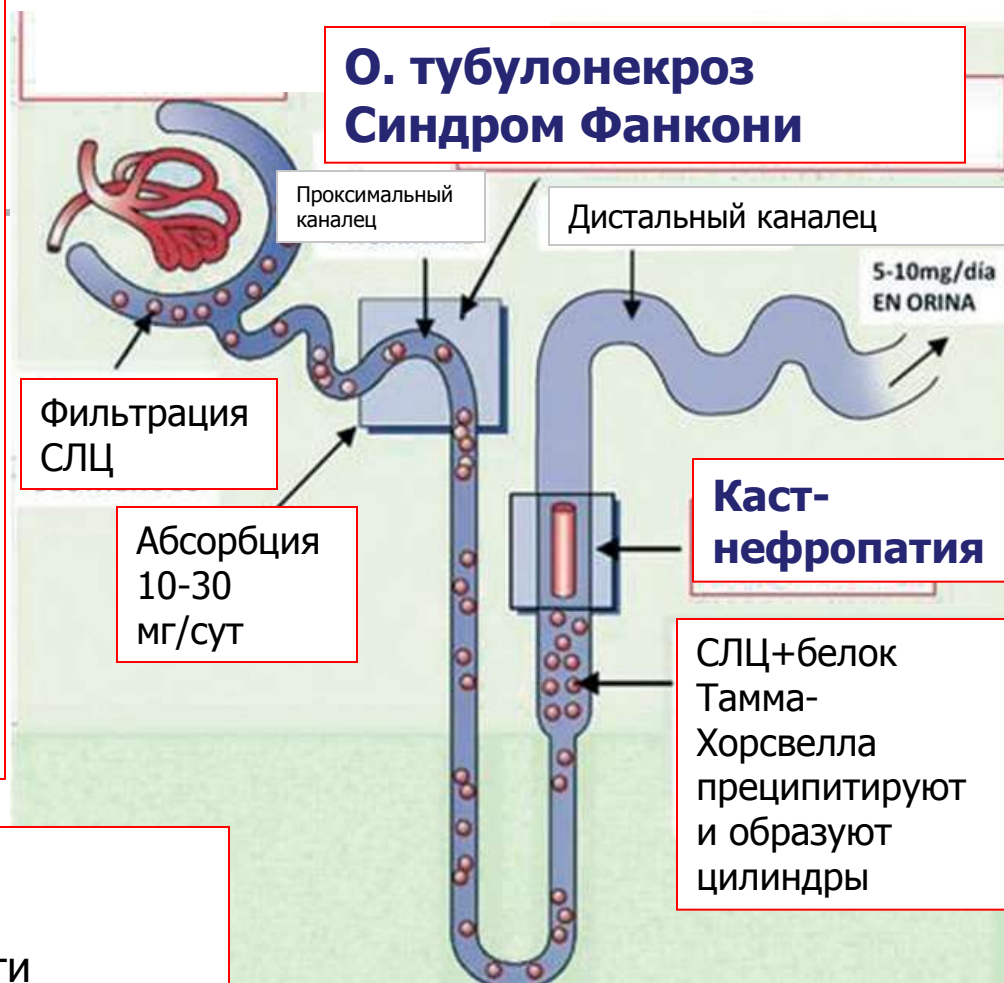
- Парапротейн-ассоциированный ГН,
- Иммунотактоидная нефропатия,
- Синдром Фанкони
- Плазмоклеточная инфильтрация.

Патогенез миеломной нефропатии

- **Дистальные канальца**
- ЛЦ взаимодействуют с ТНР,
- Провоцирующие факторы:
 - ✓ дегидратация,
 - ✓ низкое РН мочи,
 - ✓ высокий Са,
 - ✓ инфекция,
 - ✓ фуросемид,
 - ✓ НПВП, рентгеноконтрасты
- образование цилиндров, обструкция канальцев, тубулорексис
- Морфологические изменения:
атрофия канальцев, интерстициальное воспаление, фиброз

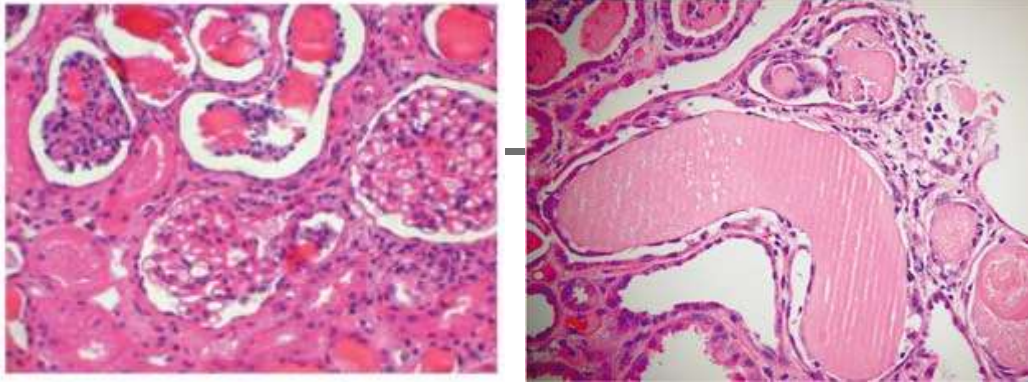
Проксимальные канальца

- Чрезмерный эндоцитоз СЛЦ,
– СЛЦ активируют редокс-сигнальные пути апоптоза
– Увеличивают экспрессию NF-κB, что
– Индуцирует синтез провоспалительных цитокинов
- Морфологические изменения: **тубулонекроз, воспаление, фиброз**

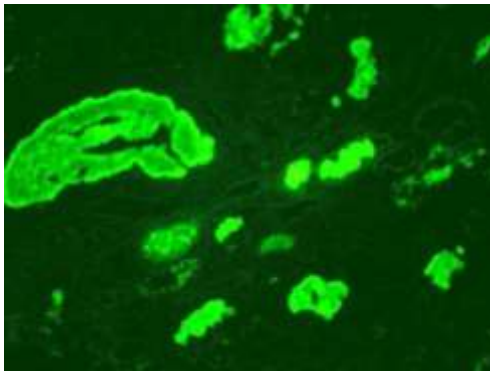


*Sanders P. J Am Soc Nephrol 2012; 23
Campos ML. Nefrologia 2012; 32(1)*

Миеломная cast-нефропатия



Световая микроскопия. Клубочки мало изменены, канальцы расширены, содержат большие, плотные цилиндры, окруженные эпителиальными клетками, лимфоцитами, нейтрофилами. Инфильтрация интерстиция (гематоксилин-эозин x250)



Иммунофлуоресценция. Свечение λ -ЛЦ в составе цилиндров. ИФ с антителами к λ -ЛЦ x400

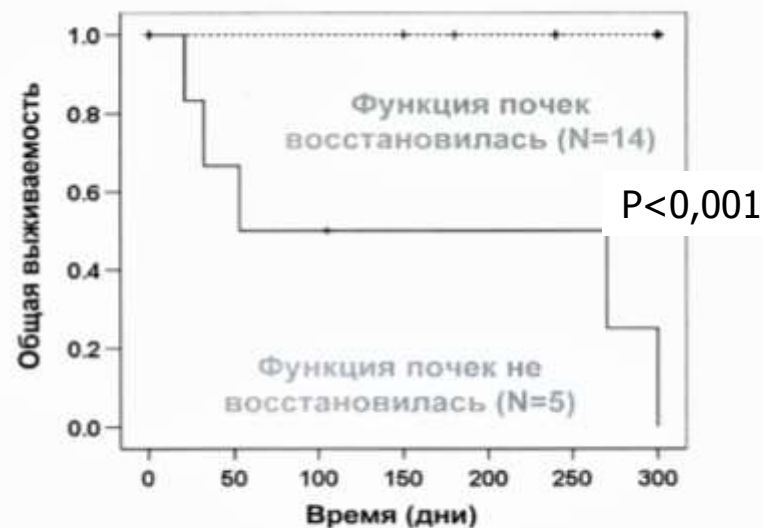
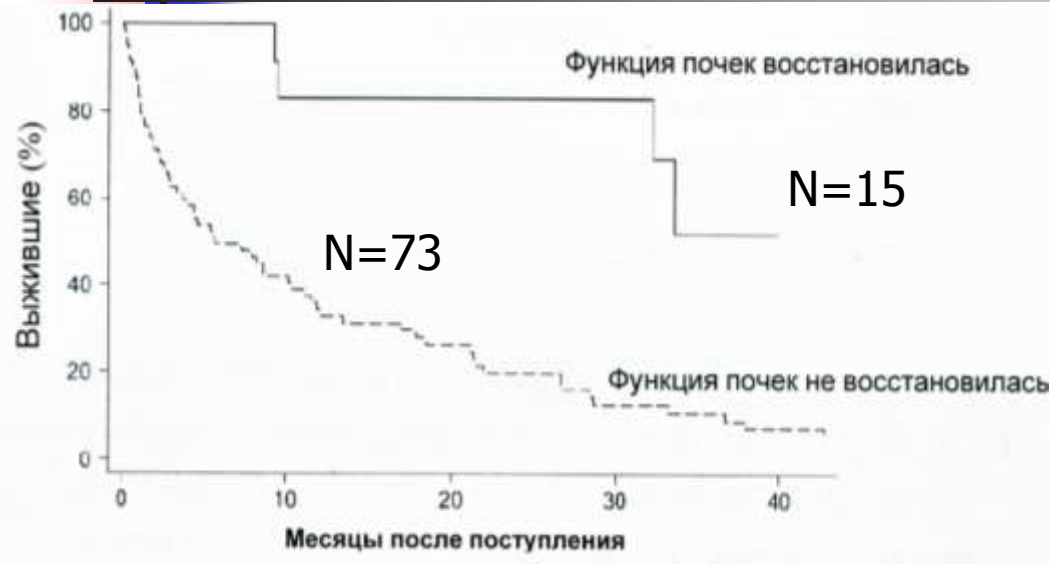
- Основная причина ОПП при ММ (до 90%)
- Большая масса опухоли, высокая концентрация СЛЦ (>700 мг/л)
- Не коррелирует с уровнем цельного Мi γ , и чаще встречается при ММ легких цепей.
- Канальцевый характер протеинурии (преобладает белок Бенс-Джонса, альбумин <10%)
- Провоцирующие факторы
- Может сочетаться с другими нефропатиями
- **Почечное выздоровление - 50% (<20%, если ОПП диализ-зависимое)**

Моноклональные СЛЦ способствуют быстрому склерозированию, через 1,5-2,5 мес формируется интерстициальный фиброз и ХПН.



При редукции ЛЦ (под влиянием химиотерапии) белковые цилиндры регрессируют, что приводит к улучшению функции почек.

Выживаемость больных ММ в зависимости от восстановления функции почек



**Медиана выживаемости больных на ГД
10,2 месяцев**

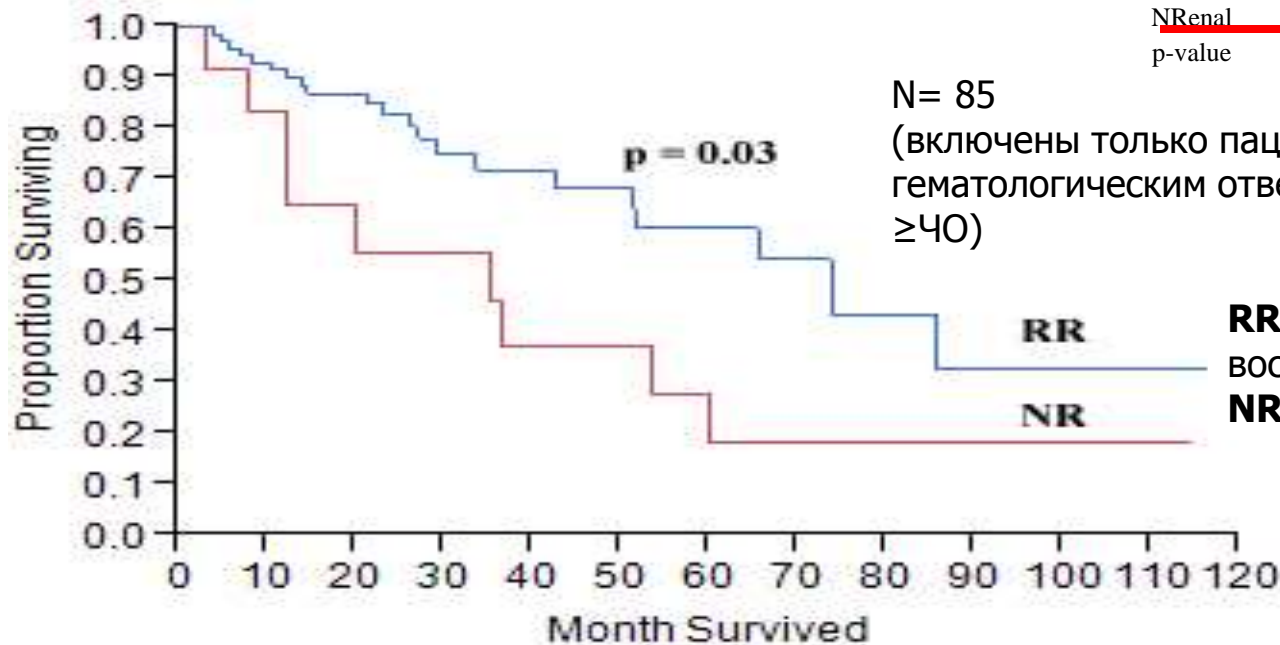
Hutchison et al, JASN 2009

R. J. Haynes, et al. NDT 2009

**Клиническое исследование выживаемости больных
ММ с тяжелой почечной недостаточностью (Cr>0,5
ммоль/л, N=88)
Oxford Radcliffe Hospital, UK**

Влияние ТПН на общую выживаемость больных с cast-нефропатией

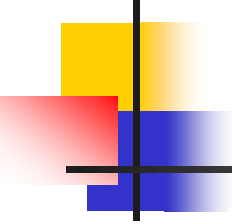
| Previously Treated | N | Median Survival | N | Median Survival (>PR) |
|--------------------|----|-----------------|----|-----------------------|
| CRenal | 3 | 23.7 m | 3 | 23.7 m |
| PRenal | 4 | 13.1 m | 3 | 12.8 m |
| MRenal | 5 | 12.0 m | 1 | 19.2 m |
| NRenal | 16 | 6.0 m | 5 | 6.0 m |
| p-value | | 0.34 | | 0.85 |
| Newly Diagnosed | | | | |
| CRenal | 22 | 73.8 m | 22 | 73.8 m |
| PRenal | 27 | Not Reached | 23 | Not Reached |
| MRenal | 22 | 65.6 m | 19 | 65.6 m |
| NRenal | 43 | 31.4 m | 21 | 36.6 m |
| p-value | | 0.08 | | 0.73 |



Leung N, Bridoux F, Kumar S, et al. ASH 2011, abstract

Пациенты без диализа имели лучшую общую выживаемость, чем у больные на диализе. Почечный ответ был независимым от гематологическое ответа, если он был «ЧО» или лучше (всего 158 пациентов из центров в США, Великобритании, Франции и Австрии).


Лечение больных с миеломной cast-нефропатией: симптоматическая терапия



- Интенсивное лечение дегидратации солевыми, щелочными растворами
- Поддерживать pH мочи $\geq 7,0$
- Коррекция гиперкальциемии: регидратация (исключить петлевые диуретики), бифосфонаты (памидронат)
- Исключить НПВП, блокаторы PАС
- Лечение сопутствующей инфекции не нефротоксическими антибиотиками

Лечение больных с cast-нефропатией:

Химиотерапия

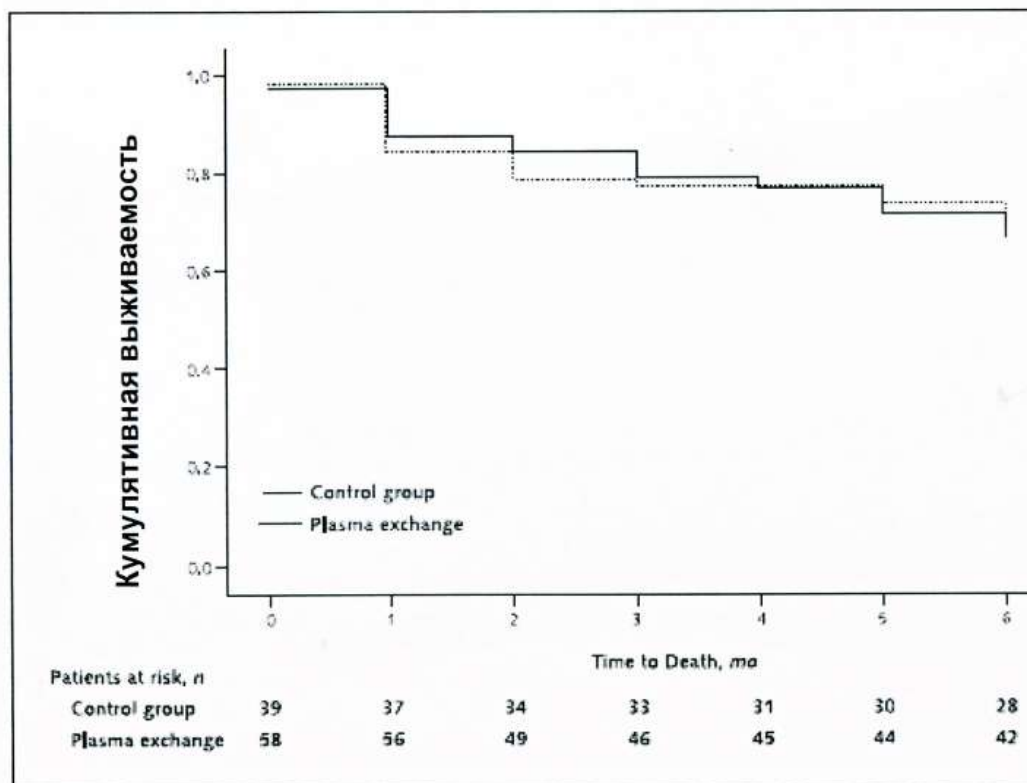
- 
- **Высокие дозы стероидов (HD-Dex):** немедленно начать индукционную ХТ высокими дозами дексаметазона - по 40 мг/сут в течение 4-х дней
 - **+ препараты, не требующие коррекции дозы при низкой СКФ:**
 - Циклофосфамид
 - Талидомид
 - Бортезомид
 - Бендамустин
 - Адриамицин
 - **Исключить препараты с почечной элиминацией: мелфалан, леналидомид**
 - **К настоящему времени 1 рандомизированное исследование по лечению миеломы с почечным повреждением**

Лечение миеломной кост-нефропатии: удаление СЛЦ

Плазмаферез при ОПП, обусловленной ММ

Рандомизированное контролируемое исследование
Clark et al: *Ann Intern Med.* 2005;143:777-784.

Анализ выживаемости (конечная точка – смерть) с помощью метода Каплана-Мейера



Достоверных различий между сравниваемыми группами не наблюдалось

После плазмафереза общий уровень СЛЦ снижается в среднем на 7%

Лечение миеломной каст-нефропатии: Бортезомиб и почечный ответ (клинические исследования)

| | N | Regimen | ≥ PR | Renal response | Dialysis withdrawal | OS 2 yrs | Toxicity |
|-----------------|-----|------------|------|----------------|---------------------|----------|-----------------------|
| Dimopoulos 2009 | 46 | BD various | | 59% (CR 30%) | 2/9 | | Такая же, как без ОПП |
| Morabito 2010 | 117 | BD various | 73% | 41% | 3/14 | 51% | Такая же, как без ОПП |
| Ludwig 2010 | 68 | BD + doxo. | 66% | 62% (CR 31%) | | 58% | Такая же, как без ОПП |

При схеме Vel-Dex

- почечный ответ в 41-62% случаев,
- прекращение ГД в 21-22%
- 2-летняя выживаемость **51-58%**

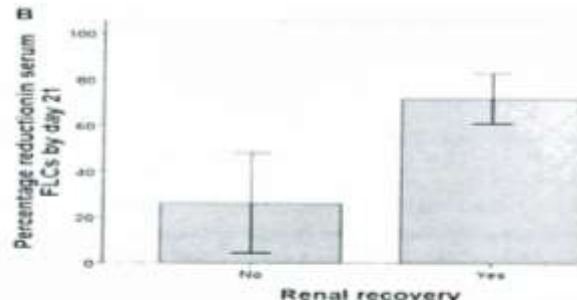
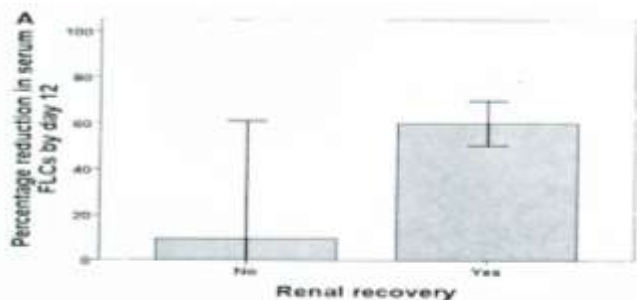
Выживаемость при ММ
(для сравнения)

| Regimen | 2-yr Survival rate |
|-----------------------------|--------------------|
| MP | 60% |
| MPT | >75% |
| Thal/Dex or VAD, Transplant | >80% |
| VMP, Rev/Dex, MPR | >85% |

*Lacy et al. 88% survival at 3 years

Лечение миеломной каст-нефропатии: удаление СЛЦ (клинические исследования)

- Использование диализатора Gambro HCO/Theralite (обладает наибольшей проницаемостью для белков среди современных)
 - Эффективное удаление СЛЦ (30-70% после 2 ч)
 - Потеря альбумина
- «НСО продленный диализ» и миеломная каст-нефропатия
 - Режим: 8 час x 5дн, затем ч/день, затем 6 час 3р/нед
 - +химиотерапия HD-Dex + талидомид/бортезомиб
 - Прекращение диализа: ~60% (м.б. >75%)
- Предикторы почечного ответа:
 - Уменьшение СЛЦ в сыворотке $\geq 60\%$ на 12 и 21 день
 - Время начала НСО диализа на 3,5 vs 7 день



Исследования
EuLITE
MYRE

Hutchison CA et al.
JASN 2007, 2011
cJASN 2009
NDT 2012

Рандомизированное исследование EuLITE в Великобритании и Германии (07.2008-02.2015).

Trials

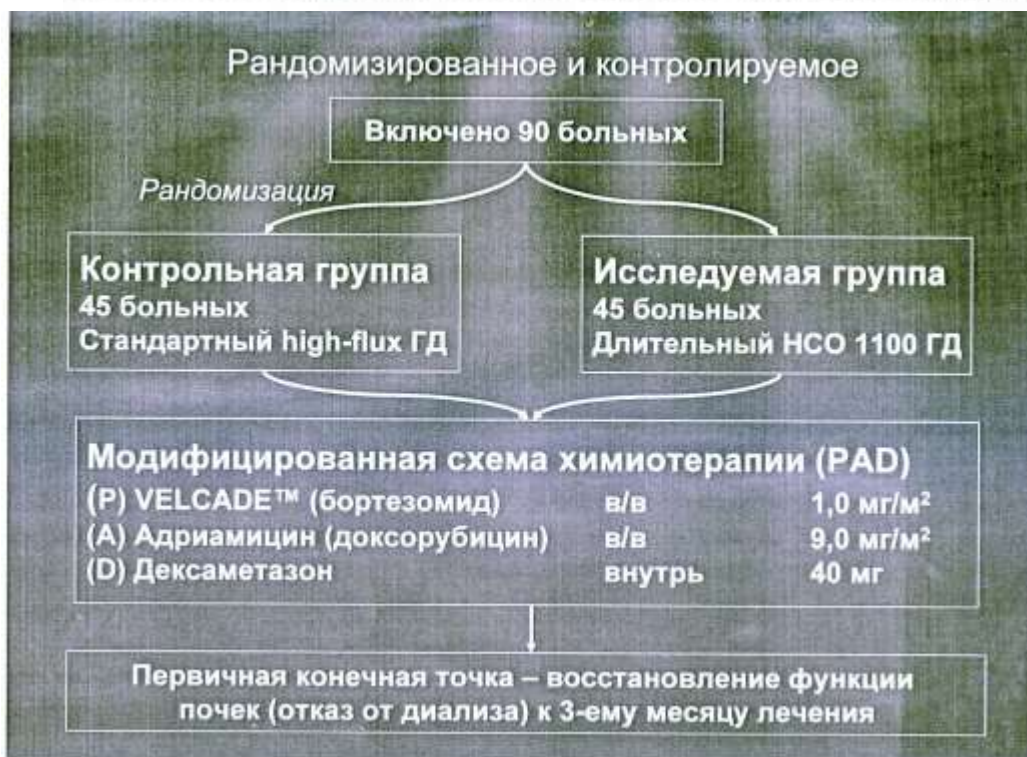
BioMed Central

Study protocol

Open Access

European trial of free light chain removal by extended haemodialysis in cast nephropathy (EuLITE): A randomised control trial

Colin A Hutchison^{*1,2}, Mark Cook³, Nils Heyne⁴, Katja Weisel⁵, Lucinda Billingham⁶, Arthur Bradwell⁷ and Paul Cockwell^{1,2}



Рандомизированное исследование во Франции MYRE (NCT 01208815)



Цели исследования

1. Эпидемиология

Частота каст-нефропатии и других почечных поражений среди больных с моноклональными гаммапатиями и почечным поражением

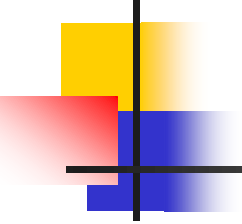
2. Лечение каст-нефропатии у больных с впервые диагностированной ММ и ОПП

Больные без диализа, сравнение лечения:

- ✓ Vel-Dex
- ✓ Vel-Dex + циклофосфан (VCD)

Больные на диализе + Vel-Dex, сравнение с 2 интенсивными диализными режимами

- ✓ High cut-off Gambro Theralite
- ✓ Обычный высокопоточный диализ

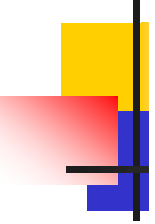


**Лечение больных
множественной миеломой
в диализных центрах
Санкт-Петербурга в период
01.2010- 0.4. 2015**

Пациенты и методы

- Согласно городскому регистру за последние 5 лет получали диализ 39 пациентов с ММ
- Информация о пациентах собиралась в центрах диализа (большая часть пациентов - в центрах при городских больницах №15 и №31)
- 2/3 больных изначально поступали в нефрологические стационары с диагнозом ОПП
- Диагноз ММ устанавливался согласно существующим критериям (моноклональный протеин в сыворотке/моче, литические очаги в костях на Rg-грамме, количество плазмочитов костного мозга $>10\%$, фрилайт тест)
- При неэффективности консервативной терапии (регидратация и т.п.), введения дексаметазона по 20-40 мг № 4, значительном снижении функции начинали ГД на временном доступе, далее больных переводили в гематологические отделения больницы №15 и №31 для уточнения диагноза и начала химиотерапии.
- Нефробиопсия выполнялась редко из-за тяжести пациентов и нецелесообразности, т.к. все поражения почек при моноклональных гаммапатиях лечатся одинаково

Пациенты и методы (2)

- 
- Мужчины - 18 чел (46,1%);
 - Средний возраст больных – 61,8±6,4 лет.
 - ММ легких цепей – у 31 больных (79,5%)
 - ММ IgG - 8 больных (20,5%)
 - Встречаемость кЛЦ = λЛЦ
 - В 87,5% случаев диагностирована ММ IIIB ст., 12,5% - IIB ст. (Durie, Salmon),
 - Классификация ISS использовалась редко
 - Биопсия выполнена 2 пациентам. Всего диагностировали:
 - AL-амилоидоз-1 (2,6%)
 - Миеломная почка (цилиндрическая нефропатия), ОПП 3ст.- 4,
 - Миеломная нефропатия с исходом в ХБП ст.V – 34.
 - 12 пациентов, умершие в сроки до 2 мес были исключены из дальнейшего анализа (умерли до начала химиотерапии, прогрессирование опухоли при отсутствии ответа, ССО)

Характеристика пациентов

| | Min | Max | Mean | SD |
|-----------------------------|------|------|---------------|--------|
| Время от д-за ММ до ГД, мес | 0 | 60 | 14,3 | 20,6 |
| Длительность ГД, мес | 1 | 70 | 23,35 | 18,0 |
| Нв до начала ХТ+ГД, г/л | 40 | 104 | 64,9 | 17,8 |
| НВ после начала ХТ+ГД, г/л | 72 | 152 | 111,75 | 20,0 |
| О.белок сыворотки, г/л | 66 | 111 | 80,75 | 12,6 |
| Са крови, ммоль/л | 2,26 | 3,3 | 2,6 | 0,33 |
| Доля плазм.кл. КМ, % | 1,8 | 96 | 43,7 | 31,0 |
| М-протеин крови, г/л | 0 | 22,5 | 9,3 | 6,8 |
| СЛЦ сыв, мкг/мл | 3,1 | >100 | 65,2 | 43,0 |
| СЛЦ мочи, мкг/мл | 3,6 | >25 | 20,4 | 17,3 |
| Протеинурия, г/сут | 0,05 | 9,9 | 2,6 | 3,2 |
| СОЭ, мм/час | 40 | 92 | 69,58 | 14,731 |




Индукционная терапия

Для индукционной терапии препаратами 1 линии были **бортезомиб**, содержащие схемы:

- **бортезомиб+дексаметазон (VD),**
3-хкомпонентные схемы с бортезомибом:
- **VCD**
(бортезомиб+циклофосфамид+дексаметазон)
ИЛИ
- **PAD (бортезомиб, адриабластин, дексаметазон).**

Индукционная терапия



При неэффективности после 2-х курсов ХТ (белок Бенс-Джонса в моче >200 мг/сутки или белок Бенс-Джонса в сыворотке при электрофорезе/иммунофиксации),

Переход на вторую линию терапии:

- схемы с талидомидом, ленолидомидом (Rd – ривелид+Dex), бендумастином (BP - бендумастин+преднизолон).

Формирование постоянного сосудистого доступа – AVF (в межкурсовом перерыве).

- При достижении полной ремиссии или охЧО больных в возрасте до 65 лет **независимо от функции почек** (при отсутствии противопоказаний) направляли в трансплантационный центр (в фазу индукции избегали схем, содержащих мелфалан).

Поддерживающая терапия:

- Леналидомид (в дозе 10-15 мг/сут до прогрессии)
- Бортезомиб (в дозе 1,3 мг/м² каждые 2 недели) в течение 2-х лет или до прогрессии

Лечение рецидивов ММ

- Бортезомиб в монорежиме или в сочетании с дексаметазоном и химиопрепаратами.
- Комбинированная терапия леналидомидом
 - RD (Ревлимид+Dex),
 - VRD (бортезомиб+ Ревлимид+Dex),
 - ВР (Бендамустин+Преднизолон)

Критерии эффективности лечения ММ

| <i>Категории ответа</i> | <i>Критерии ответа</i> |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Строгий полный ответ | Полный ответ + нормальное соотношение к/л СЛЦ в сыворотке крови + отсутствие фенотипически aberrантных плазматических клеток в костном мозге |
| Полный (ПО)* | Отрицательный результат иммунофиксации в сыворотке и моче + <5% костномозговых плазматических клеток |
| Очень хороший частичный ответ (охЧО)* | М-протеин в сыворотке и моче не определяется при электрофорезе, но выявляется при иммунофиксации <i>или</i> уменьшение М-протеина в сыворотке >90% <i>и</i> уменьшение М-протеина в моче, собранной за 24 ч >90% <i>или</i> его экскреция <100 мг/24 ч |
| Частичный ответ (ЧО) | уменьшение М-протеина в сыворотке ≥50% <i>и</i> уменьшение М-протеина в моче, собранной за 24 ч ≥50% <i>или</i> его экскреция <200 мг/24 ч |
| Стабилизация болезни | •Отсутствие критериев ПО, ОХЧО, ЧО |

*У пациентов с изолированной ММ легких цепей и несекретирующей ММ в критерии ответа на лечение включен тест на уровень сывороточных СЛЦ с оценкой соотношения к/л

Rajkumar, SV, et al. Blood 2011; 117 (18).

Durie, et al. Leukemia 2006; 20: 1467–1473.

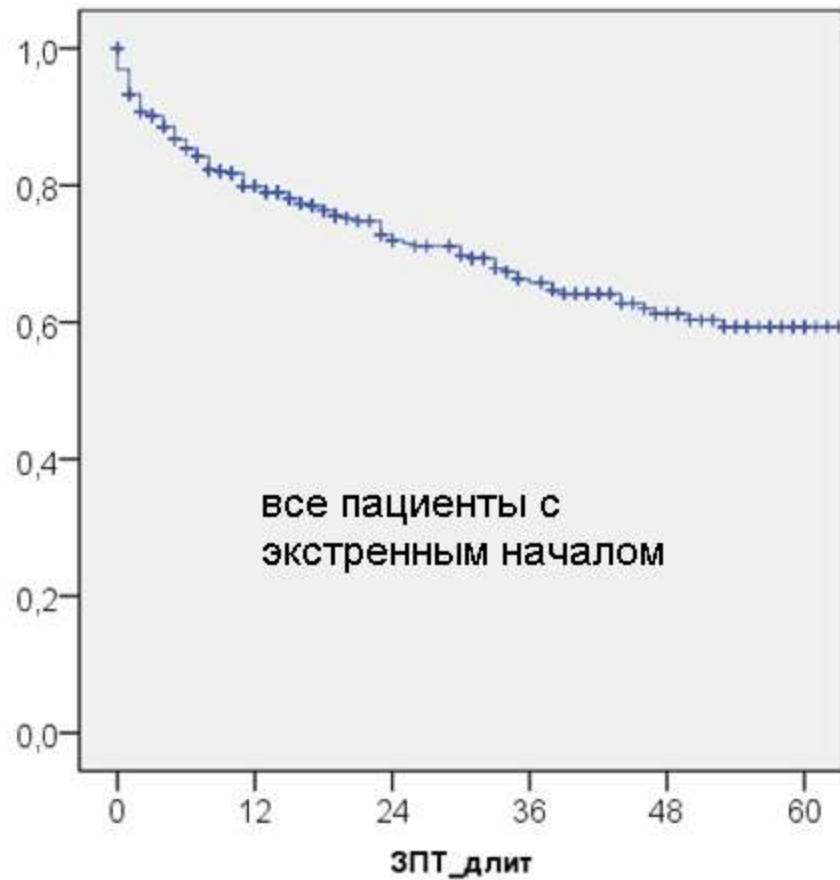
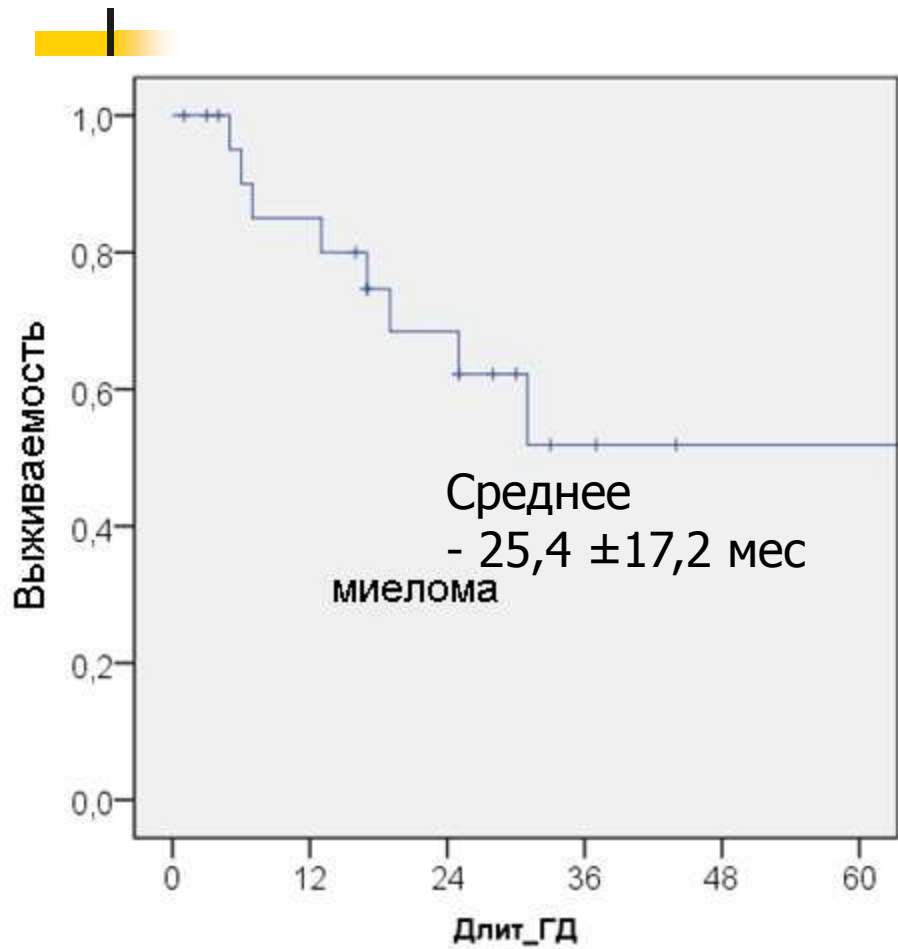
Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы, 2014

Категории иммунного ответа:

- ПО -2
- сПО -
- охЧР - 5,
- ЧР - 20
- отсутствие ответа/прогрессия
опухоли -12

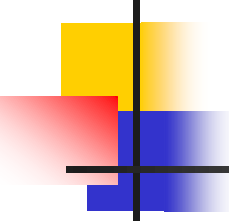
Результаты

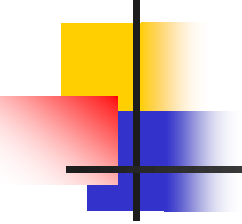
- ОПП с восстановлением функции отмечена у 4-х больных (10,2%)
- Выживаемость пациентов, за исключением пациентов, у которых не получена гематологическая ремиссия (умершие в течение до 2 мес от прогрессирования) - $25,4 \pm 18,0$ (колебания 2-70)
- Общая выживаемость – $15,7 \pm 17,8$ мес
- Максимальная -70 мес (5,8 года)
- 25% пациентов пережили 3 года.
- При использовании метода регрессии Кокса – не выявлено влияния исследуемых факторов на выживаемость, *за исключением*
- длительности фазы плато (времени до наступления прогрессии опухоли).
- Коэфф. линейной корреляции r-Пирсона 0,87 ($p < 0,01$)



Выживаемость пациентов с миеломной нефропатией на диализе (кривая Каплана-Майера) в сравнении с выживаемостью при диабетической нефропатии, экстренное начало

Выводы

- 
- Выживаемость пациентов ММ на диализе зависит от гематологической (иммунохимической) ремиссии.
 - Существующие режимы полихимиотерапии, использование аутоТГСК позволяет подлить жизнь даже тем пациентам, у которых не удалось добиться восстановления почечной функции.
 - Решающее значение имеет совместное ведение пациента гематологами и нефрологами



**Благодарность заведующим
отделений гемодиализа и
гематологическими отделениями,
обеспечивших получение
информации по больным с ММ!**

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!