

ДОЛГОСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ РЕЖИМА BR (БЕНДАМУСТИН+РИТУКСИМАБ) У МОЛОДЫХ БОЛЬНЫХ С МАКРОГЛОБУЛИНЕМИЕЙ ВАЛЬДЕНСТРЕМА НА БАЗЕ ГОРОДСКОГО ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА Г. КРАСНОЯРСКА

Кузнецова Е.Ю.¹, Михалев М.А.², Соколова-Попова Т.А.¹

¹ГБОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск, Россия, e-mail: office@krasnil.ru;

²КГБУЗ "Красноярская межрайонная клиническая больница № 7" г. Красноярск, Россия, e-mail: mbuz@gkb7krsk.ru

Макроглобулинемия Вальденстрема - лимфоплазмочитарный лейкоз. Макроглобулинемия Вальденстрема как и множественная миелома относится к числу парапротеинемических гемобластозов. Представлены два случая с заболеванием макроглобулинемией Вальденстрема, когда применялась терапия BR. В двух случаях в ходе терапии были достигнуты частично положительные результаты. Оба пациента имели дополнительную инфекционную соматическую патологию. В первом случае пациентка страдала туберкулезом легких, во втором случае у пациента – мужчины был обнаружен вирусный инфекционный гепатит С. Протокол терапии был предложен с учетом сопутствующей соматической патологии. Переносимость протокола хорошая. Рецидивов имеющихся у больных заболеваний (туберкулез и гепатита С) не было зафиксировано. Оба пациента подвергаются кurationи, находятся под постоянным наблюдением у врача гематолога.

Ключевые слова: Макроглобулинемия Вальденстрема, Бендамустин, Ритуксимаб, гепатит С, туберкулез.

LONG-TERM RESULTS OF APPLICATION OF THE BR MODE (BENDAMUSTINE+ RITUXIMABUM) FOR YOUNG PATIENTS WITH VALDENSTREM'S MACROGLOBULINEMIA ON THE BASIS OF THE CITY HEMATOLOGICAL CENTER OF KRASNOYARSK

Kuznetsova E.Y.¹, Mikhalev M.A.², Sokolova-Popova T.A.¹

¹Krasnoyarsk State Medical University n.a. Professor V.F. Vojno-Jasenetsky, Krasnoyarsk, Russia, e-mail: office@krasnil.ru

²Krasnoyarsk interdistrict hospital No. 7. Krasnoyarsk, Russia, e-mail: mbuz@gkb7krsk.ru

Valdenstrem's macroglobulinemia is a lymphoid leukosis. Valdenstrem's macroglobulinemia, as well as a multiple myeloma, falls into to number of paraproteinemic hemoblastoses. Two cases with a disease of Valdenstrem's macroglobulinemia where therapy of BR was applied are presented. In two cases during therapy partially positive takes were reached. Both patients had padding infectious somatic pathology. In case of the former the patient suffered from a pulmonary tuberculosis. In the second case the patient the man had viral infectious hepatitis C. The Protocol of therapy was offered taking into account the accompanying somatic pathology. Both patients had padding infectious somatic pathology. Acceptability of the protocol the good. The recurrence which is available for sick diseases (tuberculosis and hepatitis C) it was not recorded. Both patients are exposed to a kuration, are under continuous supervision at the hematologist.

Keywords: Valdenstrem's macroglobulinemia, Bendamustin, Rituksimab, hepatitis C, tuberculosis.

Макроглобулинемия Вальденстрема (MW) (лимфоплазмочитарный лейкоз) – хронический лейкоз/лимфома В-клеточной природы, морфологически представленный лимфоцитами, плазмочитами с продукцией PIgM в любой концентрации. Ее морфологическим субстратом являются лимфоциты, плазмочиты и все промежуточные формы клеток в различной пропорции [1, 4, 5]. Макроглобулинемия Вальденстрема (MB) как и множественная миелома (MM) относится к числу так называемых парапротеинемических

гемобластозов. Частота MW в 10 раз ниже частоты MM. MW составляет около 2 % всех гемобластозов. Средний возраст больных составляет 63 года. MW встречается редко у пациентов моложе 40 лет. Мужчины составляют 70%. Соотношение М/Ж равняется 2,3:1 [1, 2]. При этом заболевании имеет место выраженная экспрессия таких В-клеточных антигенов, как CD19, CD29, CD22, CD79a. Клетки слабо положительны на наличие CD21, CD25, CD38, CD11c. Экспрессия CD5 не характерна.

Цель

Представить для обозрения два случая с заболеванием макроглобулинемией Вальденстрема, которым применялась терапия BR.

I случай.

Больная Ф., 27 лет.

В июле 2012г. диагностирован инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого. Проводилась специфическая терапия, с положительной динамикой.

С марта 2013г стала отмечать общую слабость, заметила увеличение всех групп периферических лимфоузлов (шейные, подмышечные, паховые).

В апреле 2013г, учитывая изменения крови в гемограмме (умеренный лейкоцитоз 11,1 тыс., с абсолютным лимфоцитозом 74%), консультирована гематологом, в миелограмме лимфоцитов 57%. Диагностирован: хронический лимфолейкоз.

В мае 2013г впервые была госпитализирована в гематологическое отделение ГKB №7 г. Красноярска, с целью дообследования и инициации лечения.

При обследовании в клинике: синдром лимфоаденопатии (увеличение передне- и заднешейных лимфоузлов до 1 см, подмышечных до 2-3 см с обеих сторон, паховых – конгломератами до 4 см, мягко-эластической консистенции, не спаяны с окружающими тканями, подвижны, безболезненны); интоксикационный синдром (общая слабость, потливость); синдром гепатоспленомегалии (печень +2 см из- под края правой реберной дуги, селезенка +1см).

В гемограмме: Hb 121 г/л, эритроциты $4,08 \cdot 10^{12}$, лейкоциты $18,6 \cdot 10^9$ (палочкоядерные — 1%, сегментоядерные — 10%, моноциты — 1%, пролимфоциты — 9%, лимфоциты — 78%), тромбоциты $241 \cdot 10^9$, СОЭ 46 мм/ч.

ВИЧ, сумм а/т Hbscor, Hbs-Ag, HCV а/т сумм. — отрицательно.

В миелограмме: тотальная лимфоидная метаплазия (лимфоцитов 80%), с редукцией нормальных ростков миелопоэза; плазматических клеток 9%. УЗИ органов брюшной полости: спленомегалия (селезенка 14,3*4,6см, S= 66см²). Признаки лимфоаденопатии (в воротах печени определяются увеличенные лимфоузлы d 0,9 — 3,3 см с тенденцией к слиянию). КТ органов грудной полости: КТ картина остаточных изменений перенесенного

туберкулеза. Плотные очаги в S1-S2 справа, локальный пневмофиброз в S3 и S5 справа, язычковых сегментах слева.

ИГХ лимфоузла: опухолевые клетки с морфологическими чертами малого лимфоцита экспрессируют мембранно гетерогенно CD20 (90%), интенсивно цитоплазматически bcl2 (100%), TCL1 (90%), IgG (90%); клетки с плазмцитоподобными чертами экспрессируют CD38, CD138, MUM1; индекс пролиферативной активности Ki67 — до 20%. Иммуноморфологическая картина соответствует лимфоплазмочитарной лимфоме с вовлечением лимфатического узла.

ИГХ трепанобиоптата: опухолевые клетки с морфологическими чертами малого лимфоцита экспрессируют мембранно гетерогенно CD 20 (90%), интенсивно цитоплазматически bcl2 (100%), TCL1 (90%), IgG (90%), интенсивно ядерно PAX5; клетки с плазмцитоподобными чертами экспрессируют CD38, CD138, MUM1; индекс пролиферативной активности Ki67 — до 20%. Иммуноморфологическая картина соответствует лимфоплазмочитарной лимфоме с вовлечением костного мозга.

Иммунохимия (использовались система клинического электрофореза SAS-1plus/SAS-2 и готовые наборы реактивов фирмы Helena Biosciences Europe (Великобритания): выявлен M-градиент в гамма-фракции, который составляет 15,23% от общего белка. При иммунофиксации обнаружен парапротеин G-каппа.

Консультация фтизиатра: Инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе рассасывания. МБТ (-) отр. 3 АБП. Лечение продолжать амбулаторно.

Таким образом, установлен окончательный диагноз: В-клеточная лимфоплазмочитарная лимфома (Макроглобулинемия Вальденстрема), с секрецией G- парапротеина, генерализованная форма с поражением костного мозга, периферических, абдоминальных лимфоузлов, селезенки, ст. III ES по Ann Arbor.

Начата терапия по программе BR (ритуксимаб + бендамустин).

Режим BR включает комбинацию следующих препаратов: Ритуксимаб 375мг/м² 1-е сутки; Бендамустин 90мг/м² в 1 и 2 сутки.

Учитывая то, что у больной имелась тяжелая сопутствующая патология инфекционной природы (Инфильтративный туберкулез), наряду с химиотерапией, больная продолжала получать противотуберкулезную терапию.

С июля 2013 года по октябрь 2014 года проведено 8 курсов по программе BR. Практически после каждого курса у больной развивался миелотоксический агранулоцитоз (что требовало введение стимуляторов гранулоцитопоеза) с присоединением инфекционных осложнений (паропроктит, гайморит, пневмония), что не позволяло выдерживать рекомендуемые сроки ПХТ. Тем не менее, у больной после 8-ми курсов BR была достигнута

частичная ремиссия (исчезли периферические лимфоузлы, исчез лимфоцитоз в миелограмме, селезенка сократилась до нормальных размеров). Больная с ноября по апрель 2015 года лечение не получала, наблюдалась амбулаторно. Ухудшение состояния с апреля 2015 года: вновь увеличились все группы периферических лимфоузлов, стал нарастать анемический синдром, тромбоцитопения лимфоцитоз в анализе крови. Констатирован ранний рецидив. Больной проведено 2 курса RFC, но эффекта не наблюдалось, в анализе крови появился бластоз 58%, по цитохимии диагностирован лимфобластный вариант острого лейкоза, как исход В-клеточной лимфоплазмочитарной лимфомы. Начат курс RACOP, но состояние больной прогрессивно ухудшалось, присоединился токсический гепатит, выраженный геморрагический синдром, ПОН и больная умерла.

II случай.

Больной Б., 39 лет.

В феврале 2012 года в гемограмме впервые обнаружено повышенное СОЭ до 70 мм/час, снижение гемоглобина до 91 г/л.

При обследовании выявлен хронический вирусный гепатит С с минимальной биохимической активностью.

Больному проводился онкопоиск, данных за онкопатологию не обнаружено, но в биохимическом анализе крови выявлена гиперпротеинемия до 127 г/л.

22.03.2012г. сыворотка крови и моча больного направлены на иммунохимическое исследование в гематологический научный центр МЗСР РФ, где выявлена моноклональная секрция Мк (44,3г/л), умеренно снижен уровень поликлонального иммуноглобулина G; секрции белка Бенс - Джонса не выявлено; в сыворотке повышено содержание $\beta 2$ микроглобулина.

У больного диагностирован парапротеинемический гемобластоз с секрецией парапротеина Мк, в связи с чем больной был госпитализирован в гематологическое отделение.

При обследовании в клинике: синдром интоксикации (периодически общая слабость, снижение трудоспособности, быстрая утомляемость); синдром гипервязкости: периодические носовые кровотечения, головная боль, головокружения.

В гемограмме: Нб 95 г/л, эритроциты $3,28 \cdot 10^{12}$, лейкоциты $5,6 \cdot 10^9$ (сегментоядерные — 59%, моноциты — 14%, лимфоциты — 27%), тромбоциты $105 \cdot 10^9$, СОЭ 65 мм/ч.

ВИЧ, суммарные а/т Hbcor, Hbs-Ag – отрицательно, HCV а/т суммарные — положительно.

В миелограмме: количество клеточных элементов в пунктате значительно уменьшено с выраженной лимфоидной пролиферацией – 40%, гранулоцитарный ряд и эритропорез

относительно сужены, плазматических клеток 6 %. УЗИ органов брюшной полости: спленомегалия 128*72мм, одиночные увеличенные лимфоузлы (в воротах печени 12-13 мм, 23мм, в панкреато-дуоденальной зоне 15мм). Рентгенография позвоночника: компрессия Th9.

Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи: высокое содержание общего белка – 128,5 г/л; выявлен М-градиент в гамма-зоне, при иммунофиксации обнаружен моноклональный Ig М каппа, который составляет 55,97 г/л от общего белка.

Иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата: иммуноморфологическая картина с учетом данных лабораторных исследований соответствует поражению костного мозга при болезни Вальденстрема IgM Каппа+ [ICD-O Code- 9671/3] с секрецией М-парапротеина.

На основании вышеперечисленных данных проведенных исследований, у больного выставлен диагноз: В-клеточная лимфоплазмочитарная лимфома (Макроглобулинемия Вальденстрема) с секрецией М-каппа-парапротеина, генерализованная форма с поражением костного мозга, абдоминальных лимфоузлов, ст. I по Ann Arbor.

Учитывая наличие синдрома гипервязкости (периодические носовые кровотечения, головные боли, головокружения), больному проведено 3 сеанса плазмафереза, перенес удовлетворительно.

С мая по сентябрь 2012 г. проведено 4 курса ПХТ по программе FC (веро-флударабин 50 мг/сут. №3, циклофосфан 400 мг/сут. №3).

После проведенных 4-х курсов ПХТ по программе FC ремиссии не достигнуто: сохранялся высокий М-градиент в сыворотке крови (39,2% от общего белка сыворотки или 38,2 г/л), гиперпротеинемия (общий белок 97,5 г/л), в гемограмме сохранялась ускоренная СОЭ до 70 мм/ч; за время межкурсового перерыва вновь нарастал синдром гипервязкости, анемический синдром.

С октября 2012 г. начата терапия по программе BR (ритуксимаб + бендамустин).

Режим BR включает комбинацию следующих препаратов: Ритуксимаб 375 мг/м² 1-е сутки; Бендамустин 90 мг/м² в 1 и 2 сутки.

После 3-го курса терапии отмечено значительное улучшение показателей общего и биохимического анализов крови (нормализовались показатели гемоглобина до 134 г/л, СОЭ до 59мм/ч; общий белок снизился до 81,3 гл; уменьшилось количество патологического белка до 29,4 г/л); по УЗИ нормализовались размеры селезенки, абдоминальные лимфоузлы не определялись.

Всего проведено 6 курсов лечения, химиотерапию перенес удовлетворительно, осложнений не наблюдалось. Терапия закончена в марте 2013 г. Реактивации вирусного гепатита С не определяется. На фоне проведенного лечения у больного зарегистрирована частичная ремиссия заболевания: общий и биохимический анализы крови, размеры печени и селезенки в пределах нормы, абдоминальные лимфоузлы не определяются.

Уровень парапротеина 17,6 г/л (снижение более чем на 50%).

До настоящего времени сохраняется частичная ремиссия.

Выводы

Результаты лечения свидетельствуют о частичной эффективности протокола BR.

У одного больного отмечается хороший клинико-лабораторный ответ, достигнута стойкая ремиссия, которая длится 29 месяцев. У второй больной ремиссия была только частичной и длилась только 7 месяцев. Переносимость протокола хорошая. Рецидивов имеющихся заболеваний у больных (туберкулеза и гепатита С) не зафиксировано.

Список литературы

1. Балакирева Т.В., Андреева Н.Е. Макроглобулинемия Вальденстрема // Клиническая онкогематология. 2009. Т. 2. № 2. С. 121-136.
2. Ailawadhi S., Kardosh A., Yang D. Outcome disparities among ethnic subgroups of Waldenström's macroglobulinemia: a population-based study // Oncology. 2014;86(5-6):253-62.
3. Budimir I., Nikolić M., Pusić M.S., Hrabar D. Waldenströms macroglobulinemia as a diagnostic challenge: case report // Acta Clin Croat. 2014 Mar; 53(1):94-7.
4. Castillo J.J., Olszewski A.J., Cronin A.M. Survival trends in Waldenström macroglobulinemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database // Blood. 2014 Jun 19; 123(25):3999-4000.
5. Treon, S.P., Hunter, Z.R., Castillo, J.J., Merlini, G. Waldenström Macroglobulinemi // Hematol Oncol Clin North Am. 2014 Oct; 28(5):945-970.

Рецензенты:

Никулина С.Ю., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 1 КрасГМУ, г. Красноярск;

Черкашина И.И., д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней № 1 КрасГМУ, г. Красноярск.