

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДОЛГОСРОЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТКИ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ С НАЛИЧИЕМ ДЕЛЕЦИИ 5(q33) С ПРИМЕНЕНИЕМ ДАКОГЕНА И ЛЕНАЛИДОМИДА НА БАЗЕ ГОРОДСКОГО ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ КРАСНОЯРСКА

Кузнецова Е.Ю.¹, Соколова-Попова Т.А.¹, Ольховик Т.И.², Михалев М.А.², Сырцева Е.Б.², Савяк Л.М.²

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России», Красноярск, e-mail: office@krasnil.ru

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

Приведенный опыт лечения больной с миелодиспластическим синдромом высокотехнологичными препаратами, ингибирующим метилирование ДНК – децитабином (Дакоген) и иммуномодулирующим препаратом леналидомидом, представляет собой интерес в связи с тем, что ведение больных с миелодиспластическим синдромом все еще является нерешенной задачей. Подход к лечению МДС должен быть индивидуальным и основываться на группе риска больного, возрасте, соматическом статусе. При выявлении цитогенетических поломок (в частности делеции 5 q хромосомы) преимущество в отношении повышения качества жизни даёт эпигенетическая терапия децитабином. Лечение дакогеном действительно обладает клинической эффективностью, вызывая высокий уровень общего ответа на терапию у больной миелодиспластическим синдромом, так как позволяет исключить потребность в гемотрансфузиях, снизить количество осложнений, связанных с переливанием донорской крови. Но как показала практика, после достаточно продолжительной ремиссии МДС, достигнутой на фоне применения дакогена, возможен рецидив заболевания. Леналидомид был назначен по поводу рецидива заболевания, который развился через 14 месяцев ремиссии. Опыт лечения больной МДС подтверждает высокую эффективность леналидомида в лечении этой патологии. Положительный эффект леналидомида наблюдался через 6 месяцев от начала терапии. У больной исчезла потребность в гемотрансфузиях, нормализовались показатели эритроцитарного и гранулоцитарного ростков, повысились цифры тромбоцитов, уменьшился процент делеции 5q. Это позволило повысить выживаемость больной и тем самым увеличить время до прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: Миелодиспластический синдром, Дакоген, Леналидомид.

LONGTERM CLINICAL CASE OF THE PATIENT WITH MYELODYSPLASTIC SYNDROME WITH the PRESENCE OF DELETIONS 5(q33) WITH THE USE of DACOGEN AND LENALIDOMIDE ON THE BASIS OF THE HEMATOLOGY DEPARTMENT OF CITY HOSPITAL OF KRASNOYARSK

Kuznetsova E.Yu.¹, Sokolova-Popova T.A.¹, Olkhovyk T.I.², Mikhalev M.A.², Syrtseva E.B.², Savyak L.M.²

¹Krasnoyarsk State Medical University n. a. Professor V.F.Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, e-mail: office@krasnil.ru;

²Krasnoyarsk Interdistrict clinical hospital № 7, Krasnoyarsk, e-mail: mbuz@gkb7krsk.ru

The experience of treatment the patient a high-tech drug decitabine (Dacogen) and the immunomodulatory drug lenalidomide, a cause for concern due to the fact that the treatment of patients with myelodysplastic syndrome still remains a challenge. Approach to treatment of MDS should be individualized and based on the risk group of the patient, age, somatic status. The detection of cytogenetic damage (in particular deletions of chromosome 5 q) the advantage of improving the quality of life gives epigenetic therapy decitabine. Treatment with Dacogen really has clinical efficacy, causing a high level of overall response to therapy in a patient with myelodysplastic syndrome. Treatment with Dacogen eliminates the need for blood transfusions, reduce the number of complications associated with donor blood transfusion. But as practice has shown, after a rather prolonged remission of MDS achieved on the background of the use of Dacogen, a relapse occurred. Lenalidomide was prescribed for the relapse of the disease, which developed after 14 months of remission. Experience in the treatment of MDS confirms the high efficacy of lenalidomide in the treatment of this pathology. The positive effect of lenalidomide was observed after 6 months of therapy. The patient disappeared the need for blood transfusions, normalized indicators of erythrocytic and granulocytic components of blood, increased platelet count, decreased percentage removal of 5q. It is possible to increase the survival rate of the patient, and thereby increase the time before relapse of the disease.

Keywords: Myelodysplastic syndrome, Dacogen, Lenalidomide.

Миелодиспластический синдром (МДС) – гетерогенная группа заболеваний системы крови, сопровождающихся цитопенией, дисмиелопоэзом и трансформацией в острый лейкоз [1]. По сведениям зарубежных гематологов заболеваемость МДС составляет 4-5 случаев на 100 тыс. населения в год. К пожилому возрасту встречаемость МДС увеличивается до 20-50 случаев на 100 тыс. человек в год. Поэтому МДС остается одной из актуальных проблем для врачей всех специальностей [1].

Среди аномалий кариотипа чаще выявляют делецию 5q и трисомию хромосомы 8. Миелодиспластический синдром довольно быстро трансформируется в острый миелобластный лейкоз (ОМЛ), сокращает продолжительность жизни пациента. Риск перехода в острый лейкоз достаточно высок [2, 3, 4]. В случае отказа от лечения срок жизни пациента не более 5,7 года в зависимости от уровня степени прогрессирования заболевания. Срок трансформации в ОМЛ составляет соответственно 0,2 и 9,4 года. Различного рода инфекционные заболевания, тяжелые кровотечения, переход в ОМЛ, как правило, являются причинами летального исхода [3]. Верификация миелодиспластического синдрома сложна, занимает длительный период времени, так как в ходе диагностики приходится исключать заболевания, которые протекают с подобными изменениями в гемограмме и миелограмме. Для подтверждения диагноза Миелодиспластический синдром необходимые исследования это: мазок периферической крови, исследование аспирата костного мозга, трепанобиопсия, цитогенетическое исследование, флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH). В этих исследованиях необходимо оценить дисплазию в клетках миелоидных ростков кроветворения, подсчитать количество бластных клеток и кольцевых сидеробластов, охарактеризовать фиброз, определить особенности кариотипа, выявить определенные хромосомные аномалии.

Убрать зависимость от регулярной процедуры переливания крови, отсрочить перерастание заболевания в ОМЛ, рост выживаемости, нормализация состава клеток крови, привести к нормальному качеству жизни – вот основные цели лечения миелодиспластического синдрома [3].

Терапия МДС в настоящее время зависит от группы риска по IPSS. Терапия Миелодиспластического синдрома включает в себя трансплантацию аллогенных стволовых клеток, применение интенсивной и низкодозной химиотерапии, гипометилирующих препаратов, использование иммуномодулирующих и иммуносупрессивных препаратов, а также гемопоэтических факторов роста. К методам лечения Миелодиспластического синдрома относятся трансфузии тромбоцитов, эритроцитов с хелаторной терапией, а также спленэктомия. В качестве кандидатов на алло-ТГСК должны рассматриваться больные 65-70 лет с МДС промежуточного-2 или высокого риска по IPSS или промежуточного-1 риска с

большим количеством бластных клеток или неблагоприятными цитогенетическими аномалиями [1]. Но смертность пациентов с МДС, связанная с трансплантацией, по данным EBMT, составила от 30 % до 50 % у больных моложе 20 лет и старше 40 лет соответственно. Кроме того, опыт выполнения алло-ТГСК у больных МДС в РФ ограничен возрастом 65 лет [5].

Высокодозная химиотерапия предпочтительна для 2 больных без подходящего донора моложе 65 лет, имеющих в костном мозге 10 % и 2 более бластных клеток, без неблагоприятных цитогенетических aberrаций [5]. Низкодозная химиотерапия (в основном МДЦ) является терапией выбора для пожилых больных, а также у больных с нормальным кариотипом или благоприятными aberrациями. Гипометилирующие препараты (азацидин и децитабин) вызывают ингибирование ДНК-метилтрансферазы, фермента, отвечающего за метилирование вновь синтезируемой ДНК. Эти препараты применяются у больных МДС промежуточного-2 или высокого риска по IPSS, которые не являются кандидатами для интенсивной химиотерапии или алло-ТГСК, или у больных, не входящих в цитогенетическую группу плохого прогноза, но не имеющих потенциального донора стволовых [5].

Препараты, стимулирующие эритропоз (эпоэтин а и b, дарбэпоэтин а), более эффективны у больных МДС низкого и промежуточного-1 риска по IPSS. Применение эритропозитинов позволяет уменьшить анемический синдром, улучшить качество жизни больных, снизить потребность в заместительной терапии эритроцитарной массой. Сочетанное применение эритропозитинов и Г-КСФ наиболее эффективно у больных РА с кольцевыми сидеробластами, при отсутствии ответа на монотерапию ЭПО.

Иммуносупрессивная терапия (комбинация анти timоцитарного глобулина и циклоспорина А или монотерапия любым из этих препаратов) считается наиболее эффективной у больных с Миелодиспластическим синдромом младше 60 лет, низкого риска по IPSS с гипоклеточной морфологией костного мозга и небольшим периодом предшествующей трансфузионной терапии [5].

Спленэктомия проводится у больных МДС с гипоплазией кроветворения в любом возрасте, после не эффективной комбинированной иммуносупрессивной терапии и при отсутствии признаков прогрессии МДС.

В настоящее время имеются клинические данные по применению иммуномодулирующих препаратов (талидомид и леналидомид) при лечении МДС. Леналидомид – модифицированное производное талидомида, обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным, цитостатическим и антиангиогенным действием. В исследованиях была доказана высокая эффективность леналидомида у больных

МДС с del (5q). Препарат обладает прямым цитостатическим действием на патологический клон клеток с del (5q) и стимулирующим на нормальные клетки эритропоэза. В 2011 г. в исследованиях было установлено, что при назначении леналидомида 10 мг/сутки с 1 по 21 день каждые 28 дней у больных с МДС в 56 % случаев наблюдалась полная независимость от гемотрансфузий, а цитогенетический ответ был получен у половины больных [5]. В настоящее время считается, что лечение леналидомидом рекомендуется трансфузионнозависимым больным МДС с del (5q) или с увеличением числа бластных клеток, из группы низкого или промежуточного-1 риска по IPSS, которые не являются кандидатами на терапию эритропоэтинами или не получили эффекта от их применения.

В 2011 году мы опубликовали статью [1] о собственном опыте лечения больной с МДС препаратом, ингибирующим метилирование ДНК – децитабином (дакогеном). В настоящей статье мы хотим рассказать о дальнейшей судьбе этой больной и нашем опыте лечения ее в последующем иммуномодулирующим препаратом – леналидомидом.

Больная Л., 1952 г.р., наблюдалась в поликлинике у гематолога с 2002 по 2008 год. Впервые в 2002 году у пациента выявилась анемия (в пределах 100-90 г/л). До 2005 г. пациент принимала препараты железа, витамины группы В. В 2005 году анемия усугубилась, гемоглобин стойко снизился до 70-80 г/л, без каких либо изменений на фоне лечения. В пунктате костного мозга выявлены умеренные изменения – гиперклеточный пунктат, в котором были равномерно увеличены все ростки миелопоэза с нарушением вызревания. В мазке бластов 1,6 %, с равномерным выраженным мегалобластоидным компонентом. В ходе дифференциальной диагностики причин анемического синдрома (онкопатология, аутоиммунный процесс и т.д.), причин упорной рефрактерной анемии, не выявлено.

В апреле 2008 года для уточнения диагноза и лечения больная была госпитализирована в гематологическое отделение ГКБ №7, где при повторном исследовании костного мозга на фоне сужения красного ростка найдено 30 % сидеробластов, кольцевидные формы 18 %. Проведена трепанобиопсия – жировая ткань и костномозговые элементы в соотношении 2:1, 3:1, т.е. отмечалось уменьшение кроветворных элементов. Данных за миело- и лимфопролиферацию не обнаружено. В ходе полученных данных у пациента диагностирован миелодиспластический синдром по типу рефрактерной анемии с кольцевидными сидеробластами, с промежуточной группой, с риском 1. Больной в связи с выраженным анемическим синдромом неоднократно проводились переливания эритроцитарной взвеси, в терапии использовался эпоэтин альфа из расчета 10 000 млн. МЕ 3 раза в неделю длительным курсом, в том числе в составе амбулаторной терапии.

В сентябре 2009 г. впервые проведено цитогенетическое исследование костного мозга, выявлен кариотип женщины, мозаичный вариант со структурными перестройками по

типу делеции 5 q –del (5) (q31; q35). В миелограмме белый росток несколько угнетен, бластов 4,1 %. Красный росток представлен нормобластами 30,2 %; мегалобластами 1 %; соотношение белого и красного ростков 2,2:1; индекс созревания эритробластов 0,93; полихромазия, мегакариоцитов 8 на 100 полей зрения.

Диагноз был скорректирован как миелодиспластический синдром по типу рефрактерной анемии с изолированной делецией 5q, промежуточная группа риска -1 (по IPSS), тяжёлое течение.

При отсутствии эффекта от проводимой терапии, привязанность к частым переливаниям крови и ее компонентов, наличие хромосомной абберации -del(5), больной была назначена терапия новым высокотехнологичным препаратом для эпигенетической терапии миелодиспластического синдрома – децитабином.

С октября 2009 по март 2010 года проведены 5 курсов лечения Дакогеном 50 мг № 5 в вену на фоне сопроводительной терапии.

Было проведено 5 курсов лечения дакогеном, получена клинко-гематологическая ремиссия, нормализовались показатели крови, пациентке удалось отказаться от частых трансфузий крови. Ремиссия продолжилась 14 месяцев. В течение этого времени пациент находился на учете у врача гематолога в поликлинике. Терапия заболевания полностью отсутствовала. Удалось добиться стабилизации показателей красной крови: гемоглобин оставался в пределах 120 г/л, но при проведении контрольного исследования кариотипа костного мозга хромосомная аномалия клеток стабильно обнаруживалась (del (5) (q31; q35).

С весны 2011 года началось снижение гемоглобина до 105 г/л. В контрольной гемограмме в июне 2011 г. снижение гемоглобина до 85 г/л.

С 2011 по 2013 г. госпитализации в гематологическое отделение 1 раз в 2-3 месяца, с проведением гемотрансфузий эритроцитарной взвеси № 3-4, введением стимуляторов эритропоэза.

В октябре 2013 г. при контрольном цитогенетическом исследовании костного мозга делеция 5q сохраняется.

С 2014 г. госпитализируется практически ежемесячно для проведения гемотрансфузий № 3-4 на фоне введения стимуляторов эритропоэза.

С декабря 2015 года, согласно национальным клиническим рекомендациям, пациентке было начато лечение леналидомидом 25 мг 2 раза в неделю. На фоне приема отмечала периодически кожные реакции (уртикарные высыпания по телу, «летучие», разной интенсивности, без строгой связи с приемом препарата, купирующиеся приемом антигистаминных средств). В последующем больная госпитализировалась в отделение еще дважды (в январе и апреле 2016 г.) с клинко-гематологическим ухудшением (анемические

жалобы, в гемограмме гемоглобин 59 г/л, лейкоциты 1,69 тыс., тромбоциты 64 тыс., сегментоядерные 43 %, моноциты 6 %, лимфоциты 4 %, эозинофилы 5 %, бласты 1 %, ретикулоциты 3 ‰, СОЭ 41 мм/ч). Проводилась гемокомпонетная терапия на фоне стимуляторов эритропоэза.

В июне 2016 г. – в гемограмме лейкоцитов 1,9 тыс., гемоглобин 113 г/л, эритроцитов 2,88 млн, тромбоцитов 40 тыс., палочкоядерных лейкоцитов 2 %, сегментоядерных 31 %, эозинофилов 3 %, лимфоцитов 56 %, моноцитов 8 %, ретикулоцитов 56 ‰, СОЭ 13 мм/ч. Очагов инфекции, геморрагического синдрома нет.

В июле 2016 г. – лейкоцитов 3,6 тыс, гемоглобин 133 г/л, эритроцитов 3,30 млн, тромбоцитов 52 тыс., сегментоядерных 46 %, эозинофилов 2 %, лимфоцитов 46 %, моноцитов 6 %, ретикулоцитов 34 ‰, СОЭ 9 мм/ч.

В августе 2016г. проведено рестадирирование, констатирована ремиссия (нормализация гемоглобина и эритроцитов, увеличение числа лейкоцитов, отсутствие анемического и геморрагического синдромов). В миелограмме (15.08.2016) – бластов 1,4 %, эритробластов 0,8 ‰; пунктат гиперклеточный, преобладает эритропоэз, в гранулопоэзе присутствует тенденция к нарушению вызревания. Мегакариоцитов 4-6 в поле зрения. Цитогенетическое исследование 18.08.2016 г. – при стандартном кариотипировании обнаружена делеция 5q(q13q33) в 1 метафазе из 20. При исследовании FISH делеция 5(q33) обнаружена в 20 % ядер.

Стимуляторы эритропоэза были отменены. Ленолидомид 25мг х 2 раза в неделю, больная получала до декабря 2016 года. Последнее цитогенетическое исследование проведено в марте 2017 года: делеция 5q(q13q33) в 3 метафазах из 20. При исследовании FISH делеция 5(q33) выявлена в 11 % ядер. В апреле 2017 г. в анализе крови гемоглобин 146 г/л, эритроциты 49 млн, лейкоциты 31тыс., тромбоциты 47 тыс.

Больная продолжает наблюдаться амбулаторно, она активна, жалоб не предъявляет, анемического, геморрагического синдромов, очагов инфекции нет. В последнем анализе крови от августа 2017 года со стороны эритроцитарного и лейкоцитарного ростков отклонений от нормы не наблюдается, остается умеренная тромбоцитопения (гемоглобин 138 г/л, эритроциты 4,01 млн, лейкоциты 6,4 тыс., тромбоциты 74 тыс., лейкоцитарная формула без патологии, СОЭ 12 мм/час). В миелограмме пунктата клеточный дисморфизм представлен преимущественно за счет гранулоцитопоза, эритробластов 1,8 ‰, мегакариоцитов 1-2 в препарате.

Обсуждение

МДС остается одной из актуальных проблем в гематологии, так как характеризуется низкой продолжительностью жизни пациентов и быстрой трансформацией в острый лейкоз.

В последнее время разрабатываются новые подходы к лечению этого заболевания с целью увеличения продолжительности и улучшения качества жизни пациентов. В частности, была выявлена высокая эффективность гипометелирующих препаратов, а в последствие иммуномодулирующего препарата (леналидомида) у больных МДС с делецией 5q. Но клинических наблюдений по назначению леналидомида у больных МДС на сегодняшний день недостаточно, не ясной, например, остается оптимальная продолжительность терапии леналидомидом, нет достаточной информации, касающейся безопасности этого метода лечения. Наш опыт лечения больной МДС с делецией 5q также подтверждает высокую эффективность леналидомида в лечении этой патологии. Наша пациентка получала леналидомид 25 мг x 2 раза в неделю в течение года. Препарат был назначен по поводу рецидива заболевания, который развился через 14 месяцев ремиссии, достигнутой на терапии дакогеном. Положительный эффект леналидомида наблюдался через 6 месяцев от начала терапии. У больной исчезла потребность в гемотрансфузиях, нормализовались показатели эритроцитарного и гранулоцитарного ростков, повысились цифры тромбоцитов, уменьшился процент делеции 5q. Нежелательных явлений в процессе лечения леналидомидом у больной не наблюдалось, за исключением появления легких кожных реакций (уртикарные высыпания без строгой связи с приемом препарата, купирующиеся приемом антигистаминных средств). Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что метод лечения леналидомидом больных МДС с делецией 5q обладает высокой эффективностью и безопасностью.

Список литературы

1. Кузнецова Е.Ю., Соколова Т.А, Ольховик Т.И. Опыт лечения больной с миелодиспластическим синдромом высокотехнологичным препаратом, ингибирующим метилирование ДНК, – децитабином (Дакоген) на базе городского гематологического отделения Красноярска / Е.Ю. Кузнецова, Т.А. Соколова, Т.И. Ольховик // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 3.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=4656> (дата обращения: 15.10.2017).
2. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при миелодиспластических синдромах и клиническое значение гиперэкспрессии гена WT1 / Н.Н. Мамаев, А.В. Горбунова, Т.Л. Гиндина [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2014. – № 7 (4). – С. 550-562.
3. Трансформация вторичного миелодиспластического синдрома в атипичный хронический миелолейкоз у больной острым миелоидным лейкозом / С.В. Грицаев, И.И. Кострома, И.М. Запreeва [и др.] // Журнал Терапевтический архив. – 2016. – № 7

[Электронный ресурс]. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2016/7/1004036602016071104/annotation> (дата обращения: 14.10.2017).

4. Makishima H. Sequential acquisition of mutations in myelodysplastic syndromes // Rinsho Ketsueki. – 2017. – vol. 58, №. 10. – P. 1828-1837.

5. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Кохно А.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению миелодиспластических синдромов взрослых (2015г.) / В.Г.Савченко, Е.Н. Паровичникова, А.В. Кохно // Гематология и трансфузиология. – М.: Медицина, 2016. –Т. 61. – № 51(4). – 32 с.