

Миеломная каст-нефропатия. Взгляд гематолога.

Рехтина И.Г.

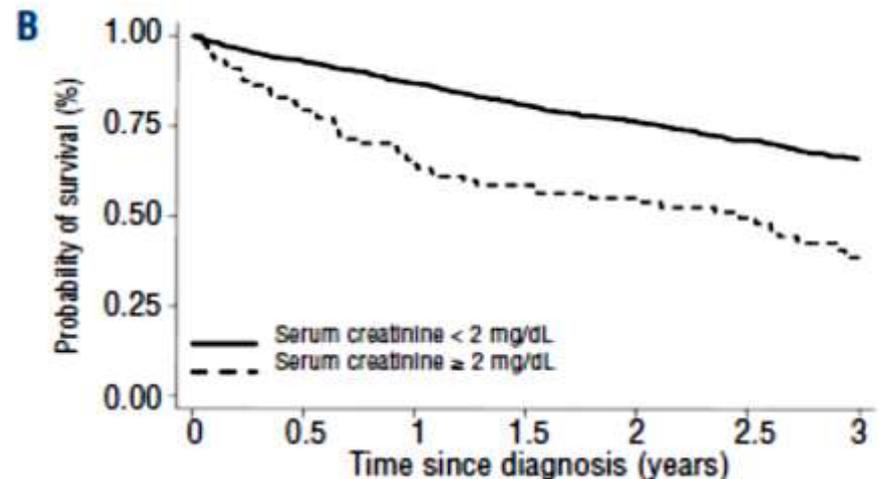
д.м.н., заведующий отделением химиотерапии плазмноклеточных дискразий
ФГБУ НМИЦ гематологии МЗ

Данные Российского регистра (2017 г. -2992 пациента)

- В соответствии с критериями СРАВ миеломная каст нефропатия - 22% пациентов.
- Из них:
 - 42% - диализзависимая ПН (СКФ < 15 мл/мин), в т.ч. 23% пациентов - на программном гемодиализе

Поражение почек при ММ

- Ранняя летальность (в первые 6 мес) - 13%
- Снижение общей выживаемости
Мета-анализ 4-х исследований
n=1435



Множественная миелома с острым повреждением почек

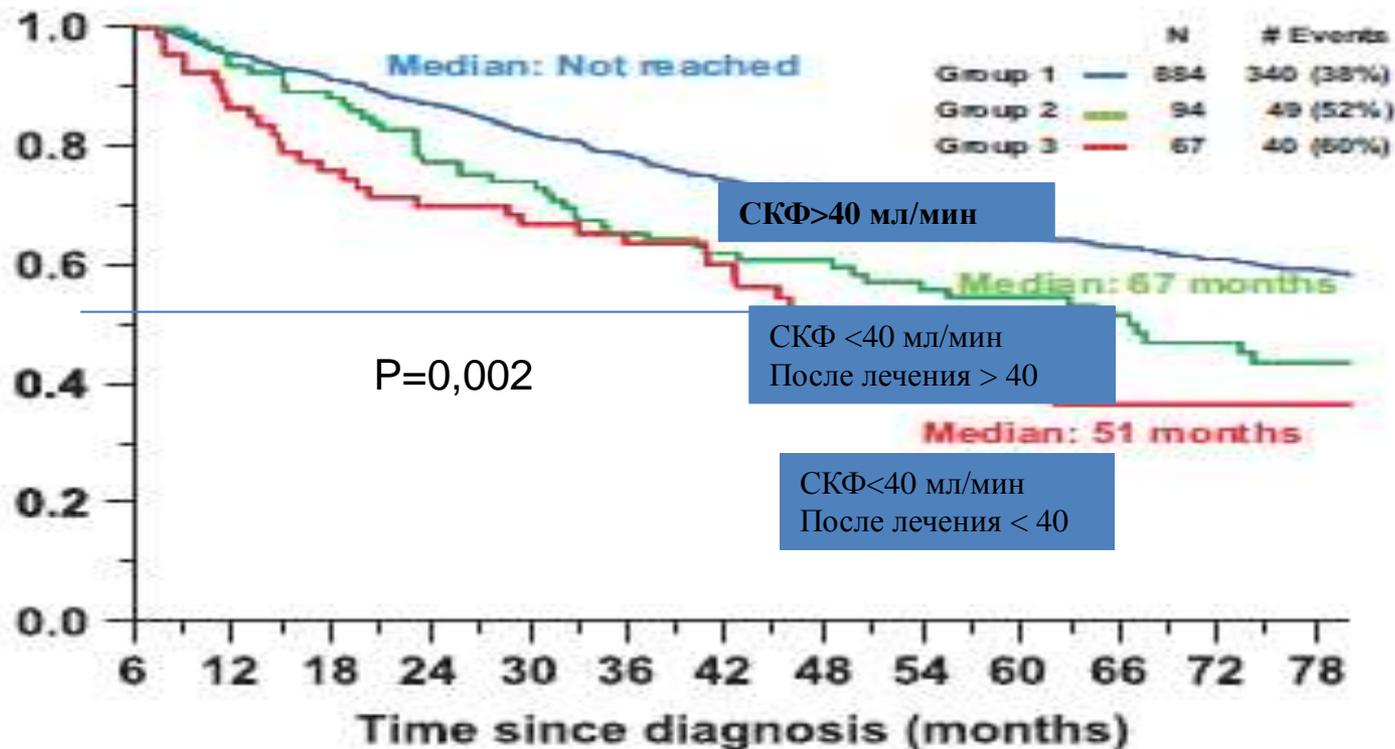
Цель лечения ММ с острым повреждением почек – достижение как гематологического, так и почечного ответа

- Гематологический ответ: ПР (сПР), ОхЧР, ЧР
- Почечный ответ: полный, частичный, минимальный

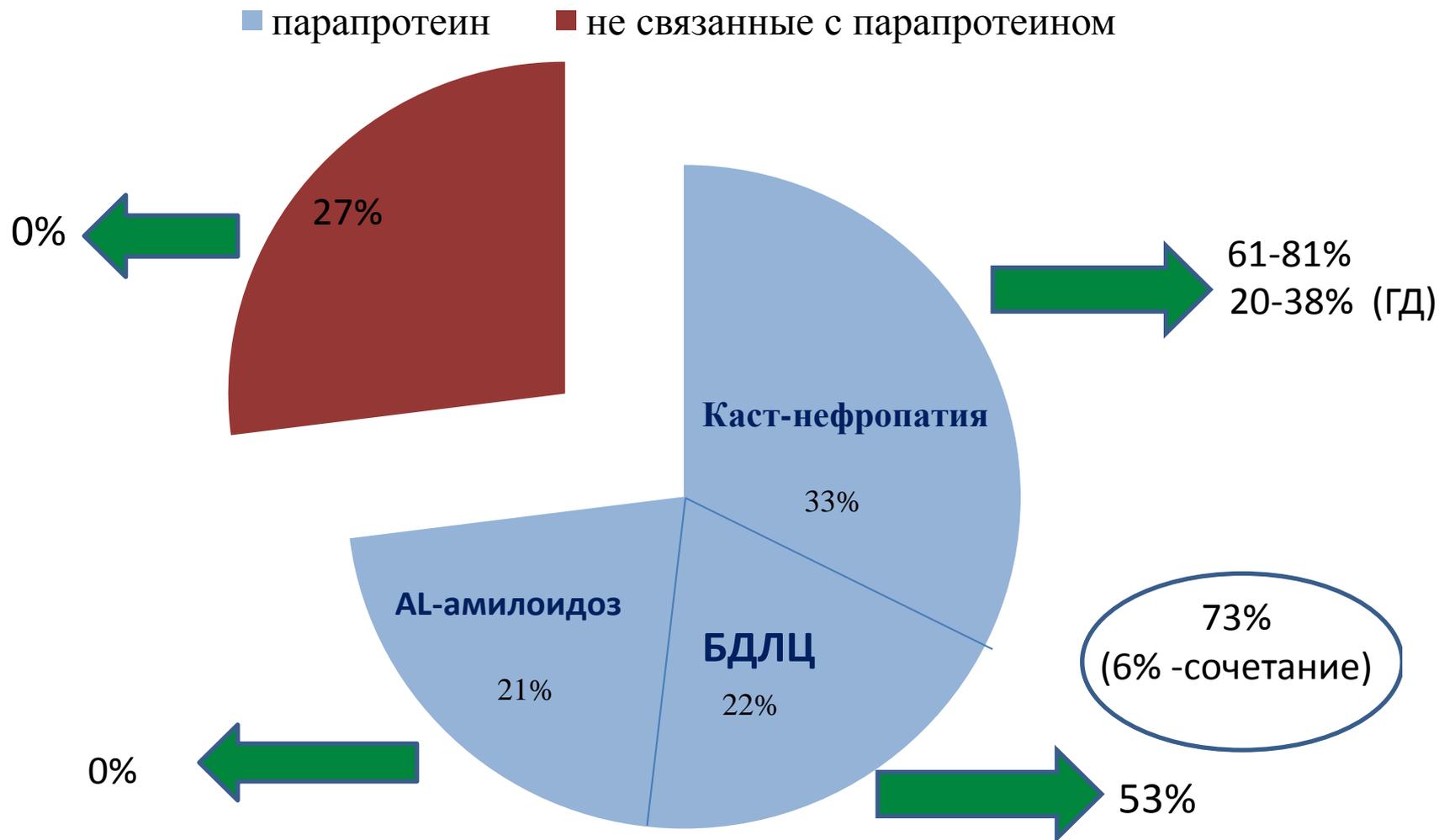
КРИТЕРИИ ПОЧЕЧНОГО ОТВЕТА НА ХИМИОТЕРАПИЮ

Почечный ответ	СКФ до лечения	СКФ после лечения
Полный	менее 50 мл/мин	более 60 мл/мин
Частичный	менее 15 мл/мин	30-59 мл/мин
Минимальный	менее 15 мл/мин 15-29 мл/мин	15-29 мл/мин 30-59 мл/мин

Почечный ответ на противомиеломную терапию улучшает общую выживаемость



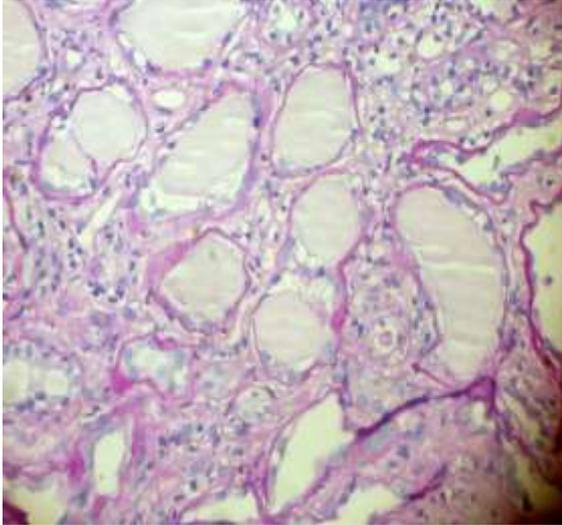
Частота различных вариантов нефропатий при множественной миеломе (по результатам нефробиопсий 190 больных ММ)



КРИТЕРИИ МИЕЛОМНОЙ НЕФРОПАТИИ (ОСТРОЕ ПОЧЕЧНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ)

1. Креатинин >177 мкмоль/л (2 мг/дл) или СКФ <40 мл/мин
2. Высокий уровень секреции моноклональных ЛЦ
(СЛЦ сыворотки более 500-1500 мг/л)
3. Канальцевый характер протеинурии
(α 1-микроглобулин, ретинолсвязывающий белок, β 2- микроглобулин, цистатин С), альбумин в моче менее 25% от всех белков
4. Быстро прогрессирующее течение ПН

Миеломная каст -нефропатия



- *канальцевые цилиндры* – обратимый компонент ОПП, не влияет на почечный прогноз
- *интерстициальная инфильтрация* – обратимый компонент , не влияет на почечный прогноз
- *острое повреждение канальцев*- обратимый компонент, не влияет на почечный прогноз
- ***тубулярная атрофия и интерстициальный фиброз***- признак ХБП, определяет почечный прогноз

Признак терминальной стадии ХБП при миеломной нефропатии - ИФТА 40% и более от площади интерстиция. Почечный ответ на противомиеломную терапию не возможен.

**Острое повреждение
почек**

2-3 мес

**Терминальная
стадия ХБП**

при миеломной каст-нефропатии



Больная М.Е.П., 60 лет.

Апрель 2012 г. - анемия,	креатинин 80 мкмоль/л
Июнь 2012 г.	креатинин 247 мкмоль/л
Июнь (через 2 недели)	креатинин 478 мкмоль/л
Июль	креатинин 1010 мкмоль/л - ГД



3 мес

Биопсия почки: каст-нефропатия. Интерстициальный фиброз -50% от площади коркового вещества.

Секреция белка ВЖк (в сыворотке 5,7 г/л, в моче 4 г/л), 47% плазм. кл.

После ХТ (после 2-го курса ХТ достигнута ЧР, после 4-го ОхЧР)

Почечного ответа нет.

Время начала химиотерапии имеет решающее значение в достижении почечного ответа

- Почечный ответ наблюдался в 83% против 17% случаев при начале лечения до и позже 4-х недель от диагностики ОПП ($p < 0,05$).
- В реальной клинической практике Ме времени от начала ГД до начала химиотерапии 40 дней (6-83).



ЛЕЧЕНИЕ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ С ОСТРЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК

ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Гидратация 2 л/м² /сутки (при отсутствии олигурии)

- Коррекция гиперкальциемии
 - при СКФ > 30 мл/мин - золендроновая кислота
 - при СКФ < 30 мл/мин - паминдронат, денозумаб
- Исключить фуросемид, аминогликозиды, в/в введение рентгеноконтрастных веществ

СУММАРНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МЕТААНАЛИЗА ПО ПРИМЕНЕНИЮ БОРТЕЗОМИБСОДЕРЖАЩИХ ПРОГРАММ ТЕРАПИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ С ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

	Бортезомибсодержащие режимы (n=413)	Терапия без бортезомиба (n=540)
Общий гематологический ответ	71%	48,3%
Полный гематологический ответ	21%	5,7%
Почечный ответ	60,5%	44,5%
Полный почечный ответ	54,5%	37,45

Трехкомпонентные бортезомибсодержащие программы с высокими дозами дексаметазона – стандарт в лечении ММ с ОПН

ИНДУКЦИОННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПОЧЕК

- Возраст до 65-70 лет при отсутствии тяжелой сопутствующей патологии
трехкомпонентные бортезомибсодержащие программы
(бортезомиб, циклофосфамид (доксорубицин) , дексаметазон)
доза дексаметазона 320 мг во время первого курса, далее 160 мг
- Возраст старше 70 лет, коморбидность
СКФ < 30 мл/мин (дексаметазон 20-40 мг/неделю)
СКФ > 30 мл/мин V_{Cd}, V_{MP}, V_d

Общие принципы химиотерапии ММ с острым почечным повреждением

- Содержание СЛЦ должно снижаться после каждого курса ХТ
(При ПН период полужизни ЛЦ = 2-3 дня)
- Если динамики нет, необходима смена терапии
- Концентрацию СЛЦ необходимо снизить до безопасного значения (менее 500 мг/л) быстро за 1-2 курса терапии
- критерий каст-нефропатии (СЛЦ = 500-1500 мг/л) [IMWG]

На гемодиализе:

- на 60% за 1-й курс [Hutchison C, et al. JASN.2011. 22(6)]
- на 90% за 1-й курс [Рехтина И.Г. Собственные данные]

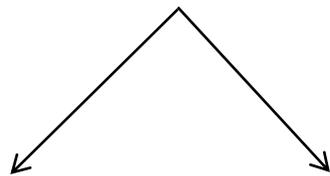
Механическое удаление свободных легких цепей

Эффективность плазмафереза (результаты метаанализа)

	Независимость от ГД	
Химиотерапия (n=63)	15,6%	P=0,04
Плазмаферез + химиотерапия (n=84)	37,2%	

Гемодиализ с high cutoff фильтрами

MYRE trial (n =98)
(VD+Су 3-й цикл)

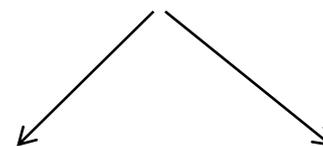


High- Cutoff
гемодиализ

стандартный
гемодиализ

Поч О 3 мес	43,3%	p>0.05	33,3%
Поч О 6 мес	56,5%	p=0,04	35,4%
Поч О 12 мес	60,9%	p=0,02	37,5%

EuLITE trial (n=90)
(PAD)



High- Cutoff
гемодиализ

стандартный
гемодиализ

58,1%

66%

[Bridoux F., et al. JAMA. 2017.318(21)]

[Hutchison C.A. et al. Nephrol.Dial.Transplant. 2012.
27(10)]

Режим cut-off ГД

- первые 12 дней ежедневно по 6 - 8 часов
- если к 21 дню СЛЦ снизились на 60% и нет восстановления функции почек, то cut-off ГД прекращают и больной переводится на обычный ГД
- cut-off ГД прекращают при восстановлении функции почек

**MANAGEMENT OF RENAL DISEASE IN MULTIPLE MYELOMA^a****Tests**

- Serum creatinine, electrolytes, and uric acid
- Urinalysis, electrolytes, and sediment
- 24-h urine collection for protein and UPEP/UIFE
- SPEP/SIFE and serum FLCs
- Consider renal ultrasound, renal biopsy

Treatment Options

- Pulse dexamethasone
- Bortezomib-based regimen
- Consider third drug: cyclophosphamide, thalidomide, anthracycline, or daratumumab
- Can switch to other regimen once renal function has improved
- Use other plasma cell-directed therapy with caution
- [See Response Criteria for Multiple Myeloma \(MYEL-E\)](#)
- [See Myeloma Therapy \(MYEL-F\)](#)

Supportive Care

- Provide hydration to dilute tubular light chains; goal urine output is 100–150 cc/h
- Monitor fluid status
- Treat hypercalcemia, hyperuricemia, and other metabolic abnormalities
- Discontinue nephrotoxic medications
- Dialysis
 - ▶ Refractory electrolyte disturbances, uremia, and fluid overload
- Mechanical removal of serum FLCs; goal removal of 50%
 - ▶ High cutoff dialysis filters
 - ▶ Plasmapheresis
- Renal dosing of all medications

Recommendations for Lenalidomide Dosing in Patients with Multiple Myeloma Who Have Renal Impairment

Category	Renal Function (Cockcroft-Gault CL_{Cr})	Lenalidomide Dosing in Multiple Myeloma
Moderate renal impairment	$CL_{Cr} \geq 30$ mL/min to <60 mL/min	10 mg every 24 h
Severe renal impairment	$CL_{Cr} < 30$ mL/min (not requiring dialysis)	15 mg every 48 h
End-stage renal disease	$CL_{Cr} < 30$ mL/min (requiring dialysis)	5 mg once daily; on dialysis days, dose should be administered after dialysis

CL_{Cr} = creatinine clearance

Pamidronate and Zoledronic Acid Dosing in Patients with Multiple Myeloma Who Have Renal Impairment

Degree of Renal Impairment	Pamidronate (focal segmental glomerulosclerosis)	Zoledronic Acid (tubular cell toxicity)
None	90 mg IV over >2 h every 3–4 wks	4 mg IV over >5 min every 3–4 wks
Mild/moderate renal impairment	Use standard dose	Reduce dose
Severe renal impairment	60–90 mg over 4–6 h	Not recommended

^a Defined as serum creatinine >2 mg/dL or established glomerular filtration rate (eGFR) <60 mL/min/1.73 sqm.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

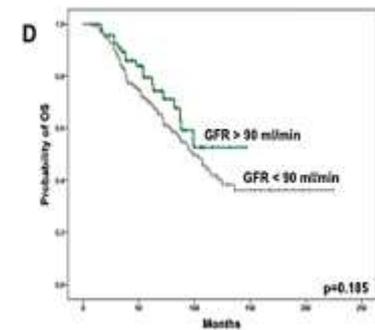
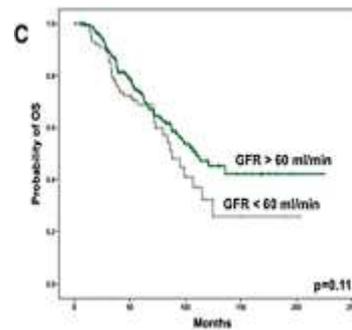
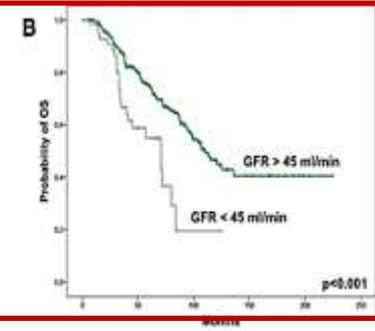
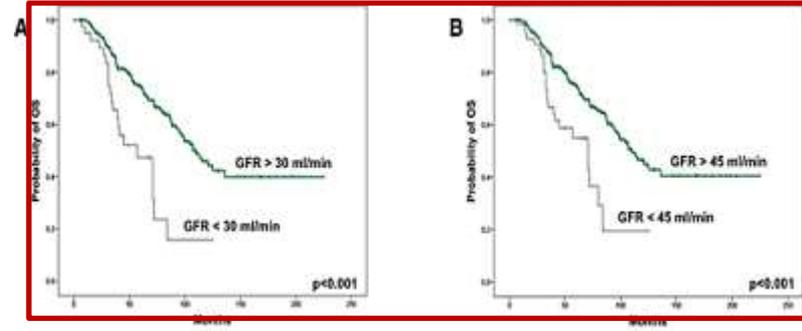
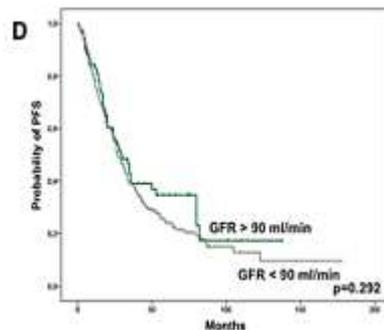
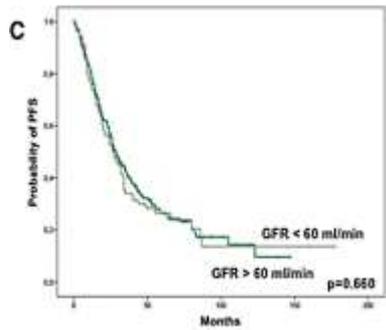
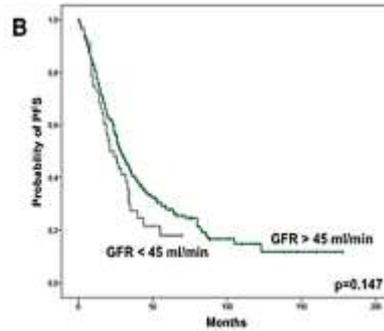
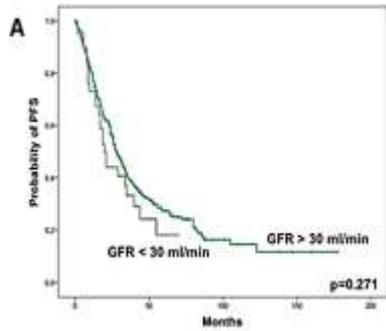
Почему не у всех пациентов с ОПП достигается почечный ответ ?

1. В момент диагностики у 30% больных с каст-нефропатией и ПН длительностью до 3-х месяцев по результатам нефробиопсии - терминальная ХБП (а не ОПП)
2. Интерстициальный фиброз прогрессирует при каст-нефропатии очень быстро и продолжается в процессе терапии, пока не достигнут гематологический ответ
3. Терапия по бортезомибсодержащим программам не эффективна у 30% пациентов, ответ на второй линии достигается в поздние сроки
4. Для почечного ответа при диализзависимом ОПП необходимо достижение ОхЧР (по критериям для белка ВJ), который достигается лишь в 50%
5. У части пациентов поражение почек обусловлено не каст-нефропатией, а AL-амилоидозом, БДЛЦ или сочетанными вариантами. Почечный ответ наблюдается существенно реже при сочетании каст-нефропатии и сопутствующей патологии, приводящей к ОПП (т.е. ОПП развивается на фоне ХБП)

РЕЗУЛЬТАТЫ АУТО - ТГСК ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ С ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

ВБП

ОВ



Почечный ответ не определяет показания и противопоказания к ауто-ТГСК

N=374, из них 117 СКФ<60 мл/мин

Antlanger M, Dust T, Reiter T, et al. Impact of renal impairment on outcomes after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a multi-center, retrospective cohort study. BMC Cancer (2018).

Результаты высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных периферических стволовых клеток крови у больных множественной миеломой на гемодиализе



n= 15

5 лет

- выживаемость без прогрессирования 71%
- общая выживаемость 92%

Лечение множественной миеломы с хронической болезнью почек

Revised myeloma comorbidity index (R-MCI)

- возраст 60- 69 лет 1 балл, 70 лет и старше 2 балла
- индекс Карновского 80-90% 2 балла, < 70% 3 балла
- функция почек СКФ < 60 мл/мин 1 балл
- нарушение функции легких (средней степени тяжести, тяжелое) 1 балл
- гериатрический статус (средний, плохой) 1 балл
- неблагоприятные цитогенетические изменения 1 балл

FIT	0-3 балла
INTERMEDIATE	4-6 баллов
FRAIL	7-9 баллов

Индекс Карновского	Активность, %	Шкала ECOG-ВОЗ	Балл
Состояние нормальное, жалоб нет	100	Нормальная активность	0
Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания	90	Есть симптомы заболевания, но ближе к нормальному состоянию	1
Нормальная активность с усилием	80		
Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе	70	Больше 50% дневного времени проводит не в постели, но иногда нуждается в отдыхе лёжа	2
Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей	60		
Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании	50	Нуждается в пребывании в постели более 50% дневного времени	3
Инвалид, нуждается в специальной помощи, в т.ч. медицинской	40		
Тяжелая инвалидность, показана госпитализация	30	Не способен обслуживать себя, прикован к постели	4
Тяжелый больной. Необходимы госпитализация и активное лечение	20		
Умиравший	10		

Индекс коморбидности (R- MCI)



Fit (0-3 балла) - активные, энергичные пациенты, которые регулярно или периодически занимаются физическими упражнениями



Intermediate-fitness (4-6 баллов) ограниченная активность, но не зависят от других людей

Frail (7-9 баллов)
нуждаются в постороннем уходе



Степени редукции доз препаратов в зависимости от статуса пациента и почечной недостаточности (

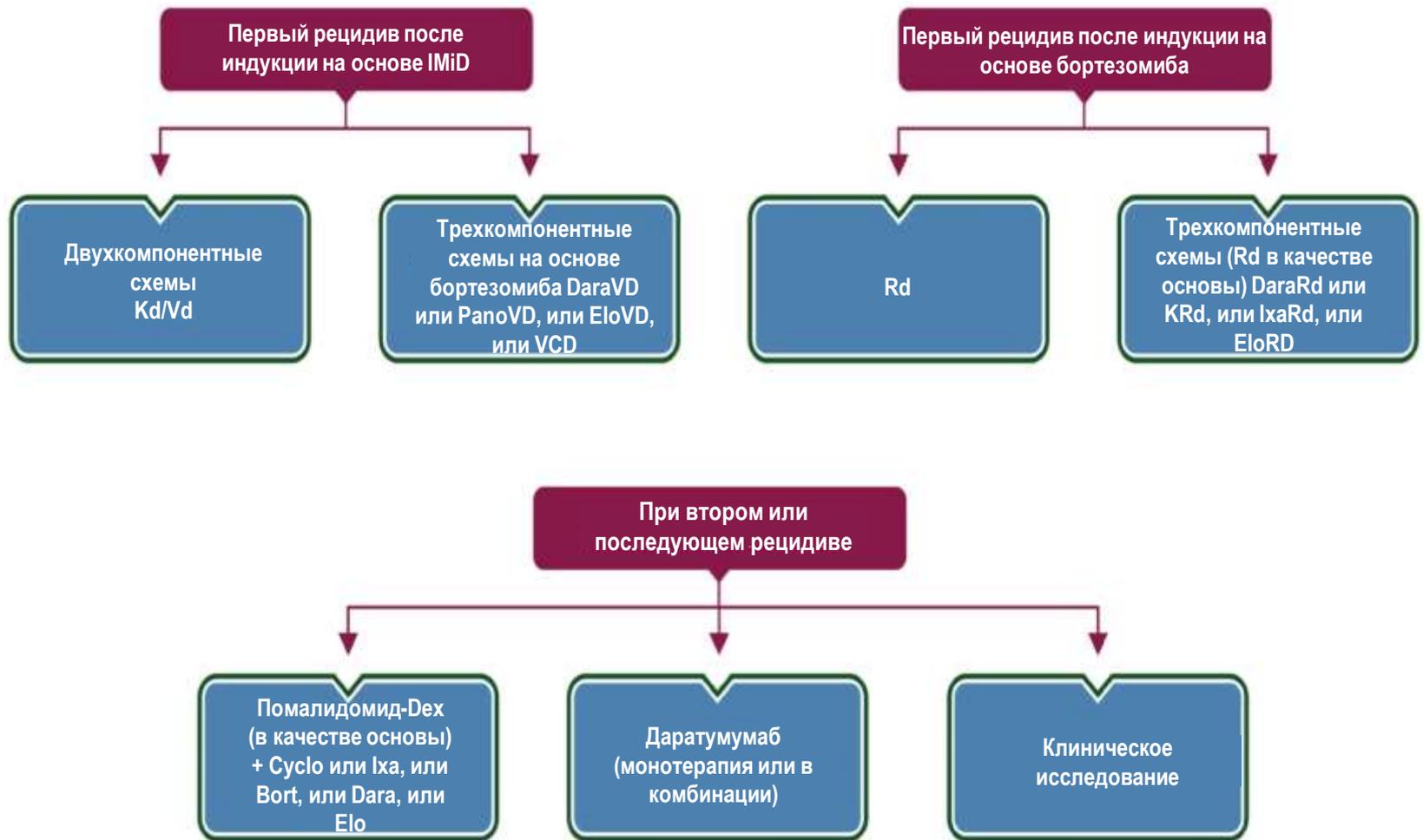
	FIT	INTERMEDIATE	FRAIL
Препарат	Полная доза	Уровень -1	Уровень -2
преднизолон	2 мг/кг (1-4 дни каждые 4-6 недель)	1 мг/кг	0,5 мг/кг
дексаметазон	40 мг в неделю	20 мг в неделю	10 мг в неделю
мелфалан	0,25 мг/кг 1-4 дни	0,18 мг/кг	0,13 мг/кг
бортезомиб	1,3 мг/м ² 2 раза в неделю	1,3 мг/м ² 1 раз в неделю каждые 5 недель	1 мг/м ² 1 раз в неделю каждые 5 недель
карфилзомиб	20 мг/м ² 1,2,8,9,15,16 цикла 1, 27 мг/м ² со 2-го цикла	20 мг/м ² цикл 1, 27 мг/м ² цикл2, 1,8,15 дни каждые 4 недели	20 мг/м ² цикл 1,8,15 дни каждые 4-5 недель
иксазомиб *	4 мг 1,8,15 дни каждые 4 недели	4 мг 1,8,15 дни каждые 4 нед.	3-4 мг 1,8,15 дни каждые 4 недели
леналидомид	25 мг 1-21 дни (28 дней цикл)	15 мг	10 мг
помалидомид	4 мг 1-21 дни (28 дней цикл)	3-4 мг	2-3 мг
даратумумаб	16 мг/кг	16 мг/кг	16 мг/кг
элотузумаб	10 мг/кг	10 мг/кг	10 мг/кг

Larocca A. et al. Patient-centered practice in elderly myeloma patients: an overview and consensus from the European Myeloma Network (EMN) Leukemia (2018) 32:1697–1712.

*Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Нинларо® (иксазомиб). Регистрационное удостоверение ЛП-004500 от 19.10.2017, Изм. №2 от 30.12.2019

КОРРЕКЦИЯ ДОЗ ПРОТИВОМИЕЛОМНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Препарат	СКФ>50 мл/мин	СКФ 30-50 мл/мин	СКФ 15-29 мл/мин	СКФ<15 мл/мин	диализ
Иксазомиб	4 мг	4 мг	3 мг	3 мг	3 мг
Леналидомид	25 мг	10 мг	15 мг ч/день	5 мг	5 мг
Мелфалан		Снизить на 25%	Снизить на 25%	Снизить на 50%	Снизить на 50%



Множественная миелома: руководство ESMO по диагностике, лечению и последующему наблюдению для клинической практики[†]

Ann Oncol. Опубликовано в интернете 27.04.2017 г. doi:10.1093/annonc/mdx096

Ann Oncol | © The Author 2017. Опубликовано издательством Oxford University Press от лица Европейского общества специалистов-онкологов. Все права защищены. Для получения разрешений просьба писать на электронную почту: journals.permissions@oup.com.

Заключение

1. При выборе терапии следует разграничивать острое почечное повреждение и хроническую болезнь почек. Интенсификация терапии оправдана только при остром повреждении почек.
2. Ранняя диагностика и начало терапии – определяющие факторы сохранения функции почек как в дебюте ММ, так и в рецидиве
3. Необходимы исследования по эффективности и безопасности новых противомиеломных препаратов при остром повреждении почек, что может повысить частоту гематологического и почечного ответов