

Министерство здравоохранения Московской области
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области
Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского

«Утверждаю»
Заместитель директора по научной работе
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
профессор **В.И. Шумский**

**ЛЕЧЕНИЕ ИНТРАТЕКАЛЬНЫМИ ВВЕДЕНИЯМИ ЦИТОЗАРА
МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ,
ОСЛОЖНЕННОЙ ВНУТРИСПИНАЛЬНЫМ
ОПУХОЛЕВЫМ РОСТОМ**

Пособие для врачей

Москва
2014

В пособии для врачей описана оригинальная методика воздействия на внутриспинальный опухолевый рост интратекальными введениями цитозара, который ранее не применялся при лечении данной нозологической формы.

Пособие предназначено для гематологов, онкологов.

Авторы:

А.К. Голенков, д-р мед. наук, профессор

Е.В. Трифонова, канд. мед. наук

А.В. Кедров, канд. мед. наук

Т.А. Митина, канд. мед. наук

Е.В. Катаева, канд. мед. наук

Т.Д. Луцкая, канд. мед. наук

Г.А. Дудина, канд. мед. наук

Л.Л. Высоцкая

Ю.Б. Черных

С.Г. Захаров

К.В. Седов

К.А. Белоусов

А.Ю. Барышников, д-р мед. наук, профессор

Рецензенты:

С.В. Семочкин, зав. отделом оптимизации подростков и молодежи с гематологическими заболеваниями ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, д-р мед. наук, профессор

В.С. Акатов, зав. лабораторией тканевой инженерии ФГБУН ИТЭБ РАН, профессор



ВВЕДЕНИЕ

Неврологические осложнения при множественной миеломе (ММ), проявляющиеся интенсивными корешковыми болями и нижними парезами или парезиями, являются достаточно трудной и актуальной проблемой для клинической гематологии. Частота неврологических осложнений, рефрактерных к стандартным программам полихимиотерапии, составляет около 10% при проведении лечения и свыше 50% при рецидивах заболевания (А.К. Голенков, Р.А. Мокеева, 1978; С.Т. Зацепин, В.Н. Бурдыгин и соавт., 1981). Это в значительной степени ухудшает качество жизни больных ММ и утяжеляет ее прогноз.

Исследованиями последних лет было установлено, что нижние парезы, рефрактерные корешковые боли, периферическая полинейропатия при ММ являются проявлениями внутриспинального опухолевого роста (А.К. Голенков, В.Н. Шабалин, 1995). Об этом свидетельствуют исследования ликвора, выявляющие лимфоцитарный или плазмоклеточный цитоз, клоновый характер которых доказан иммунофлюоресцентными методами (А.К. Голенков, А.М. Киселев, А.В. Кедров, 1996). Опухолевая инфильтрация спинного мозга, его оболочек и корешков была также подтверждена патоморфологическими исследованиями.

Разработка новых подходов и методов лечения резистентных форм и неврологических осложнений ММ является актуальной задачей для клинической гематологии. В настоящее время решение данной задачи включает в себя несколько направлений: изучается клиническая эффективность новых противоопухолевых препаратов с различными механизмами действия, создаются более эффективные химиотерапевтические программы на основе комбинаций цитостатиков, проводится терапия синдромов ММ, осложняющих течение заболевания.

Важным направлением в преодолении резистентности миеломных клеток к цитостатическим средствам является определение их чувствительности к противоопухолевым препаратам *in vitro* (G.J.L. Kaspers, A.J.P. Veerman, 1997). Функция этого подхода заключается в скрининговом поиске новых противоопухолевых препаратов с высокой активностью против миеломы (Н. Yasui и соавт., С.С. Mitsiades и соавт., 2004) и создании эффективных комбинаций цитостатиков, что значительно результативнее, чем эмпирический подход.

Весьма актуальным представляется пересмотр того химиотерапевтического ресурса, который широко используется в настоящее время в противоопухолевой химиотерапии и редко применяется при ММ, а также переоценка эффективности известных комбинаций противоопухолевых препаратов с учетом теста *in vitro*. При проведении скрининга чувствительности опухолевых плазмоцитов костного мозга 50 больных ММ к 12 цитостатическим препаратам *in vitro* DISC-методом 75,8% пациентов оказались чувствительны к цитозару [2, 3]. Результаты этих исследований являются актуальными при лечении такого осложнения ММ, как изолированный внутриспинальный опухолевый рост.

С учетом полученных *in vitro* данных разработан метод лечения больных ММ, осложненной внутриспинальным опухолевым ростом, интратекальной терапией цитозаром¹.

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ МЕТОДА

Разработанный способ рекомендуется применять наряду с классическими схемами системной противоопухолевой терапии:

- установленный диагноз ММ;
- интенсивные корешковые боли, резистентные к проводимой противоопухолевой химио- и лучевой терапии, нижние парезы, осложняющие течение ММ;
- выявление внутриспинального опухолевого роста при МРТ или РКТ позвоночника.

Противопоказаниями для применения метода при непосредственном введении цитозара во время люмбальной пункции являются опухоль и блок ликворных пространств на уровне задней черепной ямки.

МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕТОДА

1. Цитозар (рег. №П 016043/01, Италия).
2. Игла для спинномозговой пункции (рег. №29/01091095/1163-00).

ОПИСАНИЕ МЕТОДА

Поясничным прокол проводится при горизонтальном положении больного на боку с максимально согнутой спиной. Люмбальная игла с мандреном вводится между II и III поясничными позвонками. Кожа в месте прокола анестезируется 2 мл 2% раствора лидокаина. Цито-

зар в дозе 50 мг растворяют в 2 мл 0,9% изотонического раствора натрия хлорида и вводят интратекально, предварительно извлекая равное количество ликвора. После введения цитозара иглу удаляют, на место прокола накладывают повязку. Пациент в течение двух часов должен соблюдать горизонтальное положение для предотвращения вытекания ликвора из места прокола. Чувствительность опухолевых плазмоцитов костного мозга больного к цитозару *in vitro* определяется заранее. Количество интратекальных введений цитозара на курс терапии – от одного до трех с трехдневным интервалом.

ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕТОДА И СПОСОБЫ ИХ УСТРАНЕНИЯ

При проведении люмбальной пункции возможно ранение вен оболочек или венозных сплетений, вследствие чего ликвор будет содержать примесь крови. В этом случае пункцию следует прекратить. Редким осложнением люмбальной пункции является постпункциональный синдром: головная боль, тошнота, головокружение, незначительная ригидность шейных мышц, субфебрилитет. Рекомендован постельный режим, обильное питье, прием анальгетиков и малых транквилизаторов. При интратекальных введениях в редких случаях может возникнуть синдром цитозара, характеризующийся лихорадкой, миалгией, болями в костях, иногда болями в грудной клетке, макулопапулезной сыпью, конъюнктивитом. Для профилактики и лечения этого синдрома эффективны кортикостероиды.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Исследованы 19 больных с опухолевой миелорадикулопатией (7 с опухолевой радикулопатией, 12 с опухолевой миелопатией). Интратекальные введения цитозара начинали после констатации резистентности корешковой боли к проводимым курсам полихимио- или локальной лучевой терапии, а больным ММ, осложненной опухолевой миелопатией, – сразу после установления диагноза.

Корешковый синдром был диагностирован у 6 из 7 больных в момент постановки диагноза ММ. Факт резистентности корешковых болей был установлен после 2-4 неэффективных курсов полихимиотерапии, а у 1 больного – после сочетания полихимио- и локальной лучевой терапии на основании клинической картины и данных МРТ или КТ. В одном наблюдении резистентный корешковый синдром развивался одновременно с рецидивом ММ.

¹Патент РФ №2213563 от 10.10.2003.

У всех больных на МРТ или КТ выявлен внутриспинальный опухолевый рост, из них у 5 – мягкотканый узел, у 1 – диффузный, у 1 – опосредованный рост. Уровни внутриспинальной локализации опухоли соответствовали позвонкам Th₁₂, L₁₋₅, S₁. Разовая доза вводимого цитозара составляла 50 мг. Весь период интратекальной химиотерапии цитозаром можно разделить на две фазы: индукционное и поддерживающее лечение. В индукционную фазу количество введений цитозара составляло около 1 раза в неделю, а в фазу поддерживающего лечения – 1 раз в 2 месяца.

В среднем длительность интратекальной химиотерапии при резистентной опухолевой радикулопатии составила 4 месяца с колебаниями от 1 до 8. Количество интратекальных введений цитозара равнялось в среднем 4 с колебаниями от 1 до 8. Клинический эффект достигался после 1-3 введений в режиме индукции и сохранялся или усиливался при поддерживающем введении. При этом интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале (VAS) снижалась в среднем на 4,5 ед. (с 10 до 5,5), подвижность по шкале Karnofsky возрастала в среднем на 25 баллов (с 45 до 70). Полностью отказались от многократных инъекций и приема внутрь анальгетиков 6 из 7 больных. Оценка динамики МРТ- и КТ-данных показала, что у 5 больных с узловым внутриспинальным ростом объем опухоли уменьшился в среднем на 70% (20-100%), причем в двух наблюдениях опухоль лизировалась полностью. У двух пациентов с диффузным и опосредованным ростом внутриспинальной опухоли при динамических МРТ- и КТ-исследованиях не было выявлено изменений при наличии клинического эффекта. В среднем динамику данных оценивали через 4 месяца.

Опухолевая миелопатия у 10 больных была диагностирована в начале болезни, а у двух – в рецидиве. Уровни поражения включали кости основания черепа, Th₃₋₆, Th₉₋₁₀, L₁₋₅, S₁. Лечение внутриспинальными введениями цитозара без предшествующей и одновременной полихимиотерапии было предпринято у 10 больных. Остальным цитозар вводили интратекально после отсутствия неврологического эффекта или нарастания неврологической симптоматики. Разовая доза препарата составляла 50 мг, количество введений – в среднем 6 (2-14). Длительность лечения составила в среднем 7 месяцев с колебаниями от 1 до 18. Выделяли периоды индукции и поддерживающего лечения. В периоде индукции препарат вводили 1-2 раза в

неделю, в поддерживающем – 1 раз в 1,5 месяца. Оценка динамики МРТ- и КТ-данных показала, что у 6 больных с узловым внутриспинальным ростом объем опухоли уменьшился в среднем на 46% (0-100%). У одного пациента с диффузным ростом внутриспинальной опухоли, у трех с опосредованным и у двух с сочетанием диффузного и опосредованного при проведении динамических исследований не было выявлено изменений в случае наличия клинического эффекта. В среднем динамику МРТ- и КТ-данных оценивали через 4 месяца.

Клиническую эффективность оценивали по динамике неврологического статуса. У 7 больных из 12 наряду с нижними парезами были отмечены корешковые боли, интенсивность которых снизилась в среднем на 5 пунктов (с 9,5 до 4,5). Это позволило всем пациентам отказаться от приема обезболивающих препаратов.

Важным фактором эффективности предложенного лечения является положительная динамика клинического статуса (шкала Karnofsky). В исследуемой группе больных тяжесть данного статуса определялась в основном степенью нарушения их двигательной активности. За счет улучшения подвижности пациентов вследствие регресса неврологической симптоматики показатели клинического статуса улучшились в среднем на 35 баллов (10-50) (рис. 1).

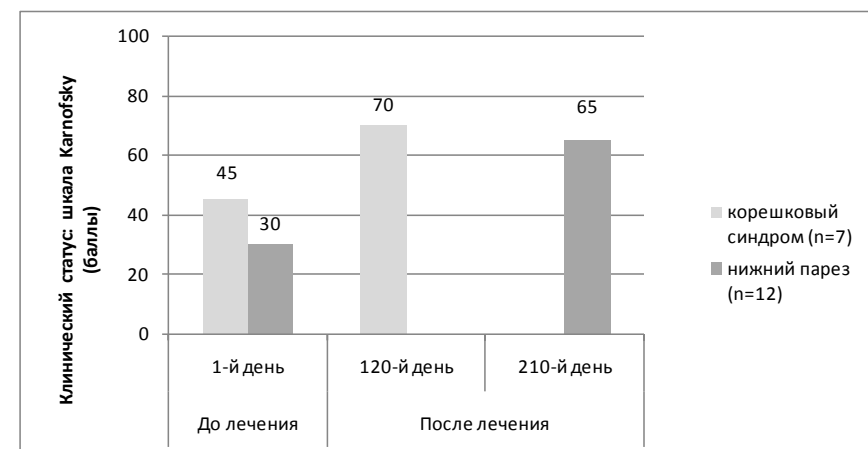


Рис. 1. Динамика клинического статуса (шкала Karnofsky) у 19 больных ММ, осложненной опухолевой радикулопатией и миелопатией, в процессе интратекальной химиотерапии цитозаром

Как показано на рис. 1, в результате интратекальной химиотерапии цитозаром двух групп больных клинический эффект, связанный с уменьшением объема внутриспинальной опухоли, характеризовался значительным увеличением подвижности пациентов. Это соответствовало положительной динамике оценки клинического статуса с 30 и 45 баллов до 65-70. Если числа 30 и 45 по шкале Karnofsky означают нахождение больных только в постели, то 65-70 баллов свидетельствуют о возможности обслуживать себя самостоятельно.

Результаты динамики корешковых болей, оцениваемых по визуально-аналоговой шкале, приведены на рис. 2.

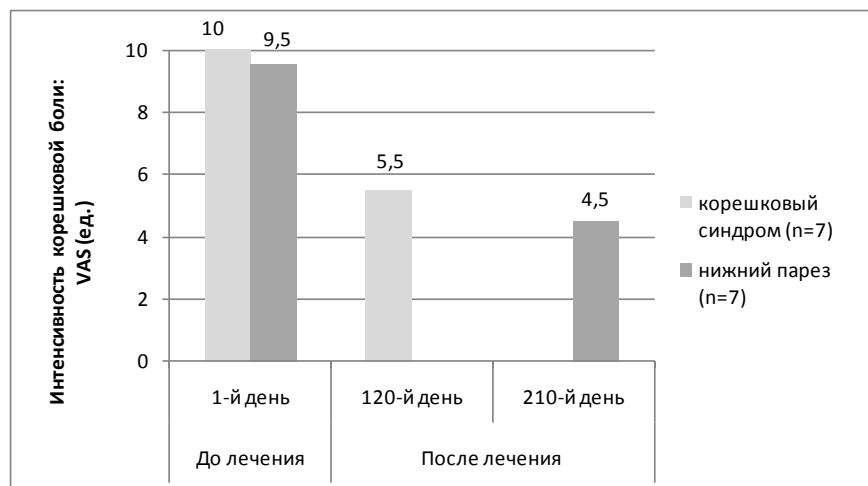


Рис. 2. Динамика корешковой боли у 14 больных ММ, осложненной опухолевой радикулопатией и миелопатией

Как видно из рис. 2, в результате проведенного интратекального лечения двух групп больных клинический эффект, характеризующийся уменьшением внутриспинального опухолевого роста, подтвердился снижением интенсивности корешковых болей с 10 и 9,5 ед. до 5,5 и 4,5 ед. соответственно по визуально-аналоговой шкале. Это означает, что в начале терапии цитозаром больные нуждались в многократном обезболивающем лечении, включающем не только пероральный прием анальгетиков, но и их инъекции. После проведенных индукционных курсов пациенты отказывались от обезболивания либо нуждались в пероральном приеме анальгетиков раз в сутки.

На рис. 3 представлена МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника больного Ш.В.И. с диагнозом ММ ВJ каппа III стадии.

При поступлении предъявлял жалобы на ноющую боль в пояснично-крестцовом отделе с иррадиацией по задней поверхности обеих ног, требующую обезболивания до трех раз в сутки. Интенсивность корешковой боли по визуально-аналоговой шкале соответствовала 9 ед. Двигательная активность по шкале Karnofsky, связанная с нижним парапарезом, составила 40 баллов. Больному было проведено 3 интратекальных введения цитозара с интервалом в 3 дня. В результате проведенного лечения был практически полностью купирован синдром нижней параплегии, интенсивность корешковых болей снизилась с 9 до 4,5 ед. по визуально-аналоговой шкале, больной отказался от обезболивания. Двигательная активность по шкале Karnofsky увеличилась с 40 до 60 баллов на 7-й день после начала терапии.

При контрольном МРТ-исследовании через 24 дня от начала интратекального лечения деформации дурального мешка опухолевым образованием не выявлено, контуры эпиконуса и конского хвоста спинного мозга четкие, ровные (см. рис. 3).

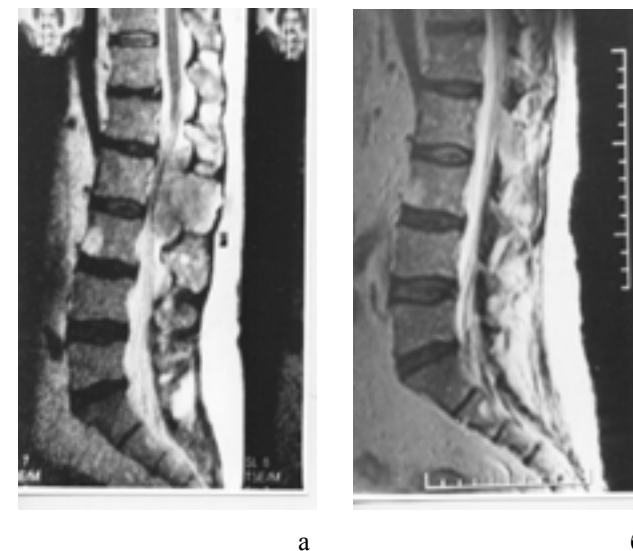


Рис. 3. МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника больного Ш.В.И.: а – до интратекальной химиотерапии цитозаром; б – после трех введений цитозара

Таким образом, клинические результаты интратекальных введений цитозара, который ранее не использовался в терапии ММ, осложненной внутриспинальным опухолевым ростом, показали его высокую противоопухолевую эффективность при лечении этой категории

больных и подтвердили данные, полученные при исследованиях *in vitro*.

Разработанный метод лечения больных ММ, осложненной внутриспинальным опухолевым ростом, интратекальной терапией цитозаром, представленный в настоящем пособии для врачей, позволяет добиться неврологической ремиссии, что способствует улучшению качества жизни и уменьшению продолжительности стационарного лечения на 20%.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Голенков А.К., Трифонова Е.В., Барышников А.Ю.* и др. Интратекальное введение цитозара по чувствительности *in vitro* при множественной миеломе, осложненной внутриспинальным опухолевым ростом // Актуал. вопр. гематол. трансфузиол. СПб., 2004. С. 20.
2. *Голенков А.К., Трифонова Е.В., Катаева Е.В.* и др. Характеристика лекарственной устойчивости опухолевых клеток *in vitro* у больных множественной миеломой и хроническим лимфолейкозом с различным ответом на химиотерапию / Материалы Российской научно-практической конференции «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии». СПб., 2000. С. 95-96.
3. *Голенков А.К., Трифонова Е.В., Катаева Е.В.* и др. Характеристика лекарственной устойчивости опухолевых плазмочитов *in vitro* у больных множественной миеломой с различным ответом на химиотерапию // Тер. арх. 2000. №8. С. 38-41.
4. *Катаева Е.В., Голенков А.К., Трифонова Е.В.* и др. Сравнительный анализ данных МТТ-пробы у больных хроническим лимфолейкозом с различным ответом на химиотерапию // Рос. биотерапевт. журн. 2002. №1. С. 65-67.
5. *Кедров А.В., Голенков А.К., Биктимиров Р.Г.* и др. Имплантация люмбального порта в комбинированном лечении солитарной плазмочитомы / VII Международный симпозиум «Новые технологии в нейрохирургии». СПб., 2004. С. 155.
6. *Трифопова Е.В., Катаева Е.В., Дудина Г.А.* и др. Клинический ответ рефрактерных больных множественной миеломой, получающих монотерапию с учетом чувствительности опухолевых плазмочитов *in vitro* / II симпозиум «Биологические основы терапии онкогематологических заболеваний». М., 2001. С. 32.
7. *Golenkov A.K., Kataeva E.V., Trifonova E.V.* et al. Clinical response and chemosensitivity tumor cells *in vitro* at the patients with lymphoproliferative diseases. Poster 38 / 4th International Symposium of Drug Resistance in Leukemia and Lymphoma // Leukemia. 2001. V. 15, No.3. P. 504.
8. *Golenkov A.K., Trifonova E.V., Baryshnikov A.Yu.* et al. *In vitro* sensitivity-based intrathecal cytozar therapy of multiple myeloma complicated by intraspinal tumor growth // Hematol. J. 2004. V. 5, Suppl. 2. Abstr. 991.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области
Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского
(129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2)

ЛЕЧЕНИЕ ИНТРАТЕКАЛЬНЫМИ ВВЕДЕНИЯМИ ЦИТОЗАРА
МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ,
ОСЛОЖНЕННОЙ ВНУТРИСПИНАЛЬНЫМ
ОПУХОЛЕВЫМ РОСТОМ

Пособие для врачей

Редактор: Л.Ю. Заранкина
Оригинал-макет: Ю.Н. Мачульская

Подписано в печать 29.04.2014 г. Тираж 100 экз. Заказ №17/14

Отпечатано в МОНИКИ