

Dlhodobá stabilizácia myelómu s kurkumínom

Abbas Zaidi, Maggie Lai, Jamie Cavenagh

Prípad pacienta s pokročilým myelómom, ktorý bez antimyelómovej liečby bol v remisii len s použitím kurkuminu.

Kurkumín je polyfenol pochádzajúci z rastliny kurkuma, použíwanej v staroindických liečivách.

Úvod do prípadu

Myelóm je hematologická malignita, kde sa strieda remisia s relapsom. Liečbou môžeme kontrolovať myelóm a zlepšiť kvalitu života v určitom časovom období, remisia sa však postupne skracaje a pacienti nakoniec vstupujú do finálnej neustupúcej fázy. S cieľom pomôcť kontrolovať príznaky a zlepšovať kvalitu života používajú niektorí pacienti komplementárnu liečbu k ich konvenčnej terapii. Tu popisujeme pacienta s myelómom, ktorý keď sa blížil k tretiemu relapsu, začal denne používať kurkumínový výživový doplnok. Pri absencii ďalšej antimyelómovej liečby zostal pacient počas nasledujúcich piatich rokov v remisii s dobrou kvalitou života.

Pozadie myelómu

Myelóm je malignita B-buniek, ktorá sa vyznačuje monoklonálnou expanziou a akumuláciou abnormálnych plazmatických buniek v kostnej dreni. Klinické prejavy zahŕňajú bolesť kostí, poškodenie funkcie obličiek, anémiu a recidivujúce infekcie. Uplynulé desaťročie viedlo k pokroku v chápaní tohto ochorenia a k vývoju nových liečebných postupov pre zlepšenie celkového prežitia.

Napriek tomu zostáva myelóm nevyliciteľný s mediánom celkového prežívania 5,2 roka od diagnózy.

Prezentácia prípadu (so súhlasom pacienta)

Žene vo veku 57 rokov bola v roku 2007 prvý raz diagnostikovaná monoklonálna gamapatia s neurčeným významom (MGUS) po náhodnom zistení M-proteínu (18g/l) počas vyšetrenia hypertenzie.

V priebehu 15 mesiacov pacientka rýchlo dosiahla štádium 3 myelómu podľa stupnice ISS s M-proteínom 49g/l, proteínom v moči 1,3g/24-hod, Bence-Jones proteínom 1,0g/24hod, Hb 9,7g/dl a nárastom bolesti chrbta. Spočiatku odmietla antimyelómovú liečbu, ale o šesť mesiacov po vertebrálnom kolapse na T5 a T12 začala liečba Cyklofosfamidom, Talidomidom a Dexametazonom (CTD). Po týždni však bola pacientka prijatá s idiosynkratickým syndrómom vrátane hyponatrémie, poklesom albumínu a zhoršením krvného obrazu. Dostala transfúziu červených krviniek a jej elektrolytové abnormality boli starostlivo upravené.

Hoci sa preukázala odpoveď na CTD (M-proteín 34g/l), bola iniciovaná ako alternatívna liečba Bortezomibom a Dexametazonom, ale tato liečba bola prerušená po troch cykloch pre progresiu ochorenia (M-proteín 49g/l). Pacientka bola potom liečená Lenalidomidom a Dexametazonom s cieľom zníženia zaťaženia pacientky pred autológnu transplantáciu kmeňových buniek. Liečba bola často prerušená a dávky upravené, aby zohľadnili neutropéniu, no napriek menšej odpovede po šiestich cykloch (na začiatku M-proteín 47g/l, na konci M-proteín 34g/l) v októbri 2009 pokračovala v mobilizácii kmeňovými bunkami. Avšak ani Cyklofosfamid ani Plerixafor/GCSF nebol úspešný. Biopsia kostnej drene odhalila 50% myelómových buniek a opätovne sa začalo s CTD opatrnou titráciou Talidomidu.

Pacientka dosiahla čiastočnú odpoveď na opätovnú liečbu CTD v priebehu 17 cyklov (M-proteín 13g/l) bez ďalších epizód idiosynkratického syndrómu. Pokusy o zber kmeňových

buniek však vo februári 2011 a opäť o niekoľko mesiacov neskôr zlyhali. Vtedy sa jej M-proteín zvýšil na 24g/l a pacientka bola príliš neutropénna na to, aby sa mohlo zväziť klinické testovanie.

V tomto bode pacientka začala denný režim užívania kurkumínu perorálne spolu s biopepinom (na podporu absorpcie) v jednotlivej dávke 8g každý večer nalačno. O niekoľko mesiacov neskôr začala kurz hyperbarickej kyslíkovej terapie raz týždenne (90 minút pri 2 ATA). Jej hladiny paraproteínov sa postupne znižovali až na úroveň 13g/l, jej krvný obraz sa neustále zlepšoval a neexistovali žiadne dôkazy o ďalšej progresii lytickeho ochorenia kosti.

Výsledky a následné kroky

Pacientka pokračuje v užívaní perorálneho kurkumínu 8g denne bez ďalšej antimyelómovej liečby. Počas posledných 60 mesiacov zostal jej myelóm stabilný s minimálnymi výkyvmi hladiny paraproteínu, krvný obraz bol v normálnom rozmedzí a pacientka si udržiavala dobrú kvalitu života. Opakované zobrazenie skeletu v roku 2014 identifikovalo viacero lucencií menej ako 1cm v pravej bedernej kosti a degeneratívne zmeny v oboch bederných kostiach, ale tieto sa pripisovali skôr osteoartróze ako myelómu. Nedávna cytogenetická analýza fluorescenčnou in situ hybridizáciou ukázala, že neobsahuje abnormálnu cytogenetiku.

Diskusia

Malý, ale významný počet pacientov s myelómom konzumuje dietne doplnky v spojení s konvenčnou liečbou hlavne preto, aby si pomohli vyrovnať sa s vedľajšími účinkami liečby, aby zvládli príznaky a zlepšili celkovú pohodu. Je len málo pacientov, ak vôbec existujú takí, ktorí používajú výživový doplnok ako alternatívu k štandardnej liečbe myelómu. Tu popisujeme prípad, pri ktorom kurkumín udržiaval dlhodobú kontrolu ochorenia u pacientky s viacnásobným relapsom myelómu. Podľa nášho najlepšieho vedomia je to prvá správa, v ktorej kurkumín preukázal objektívnu odpoveď v progresívnom ochorení bez konvenčnej liečby.

Kurkumín je polyfenol získaný z viacročnej byliny *Curcuma longa*, ktorá sa po stáročia používa ako tradičný indický liek. Viaceré správy publikované počas dvoch desaťročí tvrdili, že kurkumín má rôzne pozitívne účinky pre zdravie, čo viedlo k jeho rastúcej popularite ako doplnku výživy na prevenciu alebo liečbu mnohých chorôb.

Biologická aktivita kurkumínu je skutočne pozoruhodná. Je to vysoko pleiotropická molekula, ktorá má prirodzené antioxidantné, protizápalové, antiseptické a analgetické vlastnosti. Nedávno preukázal antiproliferačné účinky v širokej škále nádorových buniek vrátane buniek myelómu a vyvíja antiproliferatívne účinky prostredníctvom viacerých bunkových cieľov, ktoré regulujú bunkový rast a ich prežitie.

Kurkumín in vitro zabraňuje rozšíreniu myelómových buniek prostredníctvom inhibície IL-6 indukovanej fosforylácie STAT-3 a moduláciou expície proteínov asociovaných s NF- κ B, ako sú I κ B menej, Bcl-xl, cyklin D1 a IL-6 a molekuly súvisiace s apoptózou vrátane p53 a Bax. V iných štúdiách sa ukázalo, že kurkumín obchádza rezistenciu na Dexametazon, Doxorubicin a Melfalan, ako aj zosilňuje účinky Bortezomibu, Talidomidu a Lenalidomidu. Okrem toho zničenie buniek indukovaných kurkumínom nebolo ovplyvnené molekulárnou heterogenitou myelómu.

Antimyelómové účinky kurkumínu v klinickom prostredí sú však menej jasné. Iba jedna fáza I/II štúdie hodnotila liečbu kurkumínom u pacientov s myelómom. Títo pacienti boli buď asymptomatickí, recidivujú alebo mali plošné fázové ochorenie. Liečba kurkumínom odregulovala expresiu NF κ B, COX-2 a STAT3 v monoklonálnych bunkách periférnej krvi, avšak v žiadnej podskupine pacientov nebola pozorovaná žiadna objektívna odpoveď. To môže byť dôsledkom malej veľkosti vzorky pacientov v tejto štúdii, tým, že sledovanie bolo obmedzené na 3 mesiace a klinické reakcie sa môžu pozorovať až dlhším sledovaním. Avšak nižšia

regulácia expresie NFκB, COX-2 a STAT3 nemusí korelovať s klinickou aktivitou kurkumínu a môžu existovať ďalšie mechanizmy účinku, ktoré zostávajú nejasné, možno prostredníctvom modulácie iného cieľa. V tejto prípadovej štúdií by sme neboli schopní identifikovať žiadne mechanizmy, aktivity špecifické pre pacienta, pretože pacient už dávno užíva kurkumín a východiskové vzorky kostnej drene alebo periférnej krvi nie sú v dispozícii. Avšak pri stanovení klinického pokusu mohlo by byť možné použiť sekvenčnú metódu novej generácie na identifikáciu mutácie, ktorá môže byť potenciálnym cieľom kurkumínu.

Ďalšia štúdia skúmala jeho účinky v prevencii progresie MGUS a tlejúceho myelómu na myelóm. Výsledky ukázali, že kurkumín vykazuje stopu biologickej aktivity s miernym poklesom hladín voľného reťazca a paraproteínu a zníženie markeru kostnej resorpcie pri liečbe kurkumínom, čo naznačuje terapeutický potenciál kurkumínu v MGUS a tlejúcom myelóme. Na ďalšie objasnenie tejto problematiky je však potrebných viac štúdií.

Skutočnosť, že náš pacient, ktorý mal chorobu v pokročilom štádiu, bol účinne vyliečený výlučne kurkumínom, naznačuje potenciálny antimyelómový účinok kurkumínu. Pokračuje v dennom užívaní kurkumínu a zostáva vo veľmi uspokojivom stave s dobrou kvalitou života. Tento prípad poskytuje ďalší dôkaz potenciálneho prínosu kurkumínu pri liečení myelómu. Odporúčali by sme ďalšie hodnotenia kurkumínu u pacientov s myelómom v kontexte klinického skúšania.

Poznámky

Spoluautori, ktorí sa podieľali na liečbe popísaného pacienta dodávajú, že plánovanie a popísanie tohto prípadu sa uskutočnilo pomocou ML Myeloma UK. Každý z nich vykonal prehľad literatúry. Záverečný príspevok bol editovaný AZ a preskúmaný a upravený JC.

Toto je článok o otvorenom prístupe, ktorý je distribuovaný v súlade s licenciou Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0), ktorá umožňuje iným používateľom distribuovať, remixovať, upravovať, stavať sa k tejto práci neobchodne a licencovať svoje odvodené diela za predpokladu správnej citácie pôvodného diela a za predpokladu, že použitie je nekomerčné.

Komentár odborného konzultanta:

Prípravky typu kurkumínu v kombinácii s biopiperínom patria medzi tzv. výživové doplnky. Sú to len výživové doplnky, nie lieky. Liečba onkologických ochorení, vrátane aj onkohematologických, je veľmi citlivá a špecifická problematika, patrí do rúk špecialistov. Do aktuálnych odporúčaných odborných liečebných postupov nie sú zahrnuté uvedené prípravky, chýbajú relevantné dáta, bezpečnostný profil a klinické skúšania potrebné pre klinickú prax.

Pacient má právo aj na informácie o alternatívnych liečebných možnostiach, niektorí pacienti vsadia na prírodnú medicínu, čo je len ich individuálne rozhodnutie a zváženie správneho smeru liečby. Odporúčame však konzultáciu s lekárom.

<http://casereports.bmj.com/content/2017/bcr-2016-218148.full.pdf>

Pre SMyS voľne preložil M.Petrovič 08.12.2017

Odborný konzultant: MUDr.Eva Králiková