

Успешный случай гаплоидентичной трансплантации костного мозга у пациента с рефрактерным течением Лимфомы Ходжкина после терапии препаратом анти-PD1

Бадаев Р.Ш., Петров А.В., Заммоева Д.Б., Алексеева Ю.А., Зарицкий А.Ю., Моторин Д.В.  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург

Результаты лечения пациентов с рефрактерным течением ЛХ остаются неудовлетворительными. В качестве второй линии широко распространено применение платиносодержащих курсов химиотерапии с последующим проведением аутологичной ТКМ. Однако при химиорефрактерном течении заболевания проведение ауто-ТКМ малоэффективно.

Применение иммунотерапии может быть оправданным при химиорефрактерном течении ЛХ. Появление новых препаратов, анти-CD30, ингибиторов контрольных точек, позволяют достигнуть ремиссии заболевания и возможность проведения аллогенной ТКМ. Только для 30% пациентов удастся найти HLA-совместимого донора. В такой ситуации, проведение гаплоидентичной ТКМ является единственным шансом на излечение. Однако безопасность проведения алло-ТКМ после использования анти-PD1 терапии не до конца изучена. В данном обзоре представлен случай успешного проведения гаплоидентичной трансплантации костного мозга с применением инфузий донорских лимфоцитов у пациента с химиорефрактерным течением лимфомы Ходжкина после терапии анти-PD1 моноклональным антителом.

**Пациент мужчина, в возрасте 34 лет**, в декабре 2016 г. отметил увеличение шейного лимфоузла слева, слабость, похудение на 10 кг, потливость в ночное время. По данным рентгенографии грудной клетки: внутригрудная лимфаденопатия. УЗИ периферических лимфоузлов: увеличение лимфоузлов шеи, подмышечной группы с обеих сторон. Гистологическое исследование надключичного лимфоузла справа: структура лимфоузла нарушена, представлена нодулями, состоящими из мелких лимфоидных элементов, эозинофилов, большого числа клеток Ходжкина, Березовского-Штернберга. Опухолевые клетки CD30+, CD15+, EBV+, CD20-, CD45-, PAX5-. Заключение: фенотип лимфомы Ходжкина, NS1. Исследование костного мозга в дебюте заболевания не проводилось.

В качестве первой линии терапии проведено 4 курса ХТ в режиме ABVD, с развитием ранней прогрессии лимфомы. В связи с этим была проведена эскалация ХТ, проведено 4 курса ХТ в режиме BEACOPP. По результатам ПЭТ-КТ после ХТ – прогрессия заболевания до IVB стадии: увеличение размеров, количества л/у шеи, средостения, надключичной области, забрюшинного пространства, паховой области; появление очага в теле поджелудочной железы.

С декабря 2016 г. пациент наблюдался в ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова». В качестве второй линии ХТ проведено 2 курса ПХТ в режиме GDP (гемцитабин, дексаметазон, цисплатин). Наблюдался кратковременный положительный эффект, с прогрессией в ранние сроки после окончания химиотерапии.

В мае 2017 г. госпитализирован в НМИЦ им. В.А. Алмазова. Учитывая химиорефрактерное течение заболевания, выполнение аутологичной трансплантации костного мозга представлялось малоэффективным. Проведение терапии брентуксимабом ведотином было невозможно в связи с недоступностью препарата.

Использование иммунотерапии в случае химиорефрактерного течения лимфомы Ходжкина может быть эффективным и позволяет достигнуть ремиссии у части пациентов. Анти-PD1 моноклональное антитело (ниволумаб) относится к группе check-point ингибиторов. Механизм основан на усилении иммунного ответа за счет блокирования связывания PD1-рецептора с лигандом PD1-L1, PD1-L2, ингибирующими активность Т-лимфоцитов. Однако проведение данной терапии перед аллогенной ТКМ может быть сопряжено с увеличением частоты развития «реакции трансплантат против хозяина» из-за сходного патогенеза.

С мая 2017 г. начата терапия анти-PD1 моноклональным антителом Ниволумаб. Проведено суммарно 5 курсов ниволумаба – 3 мг/кг в/в каждые 2 недели. Токсичности не наблюдалось. Получен положительный эффект в виде редукции лимфаденопатии в рамках частичного ответа (Cheson). Появление новых метаболически активных очагов по ПЭТ. Учитывая сроки от проведения иммунотерапии, был констатирован неопределенный ответ по критериям LYRIC. Гистологическое исследование метаболически активных лимфатических узлов не выполнялось в связи с техническими трудностями.

Учитывая высокий риск прогрессии заболевания, было принято решение о проведении в качестве «терапии спасения» аллогенной трансплантации костного мозга. HLA-совместимые доноры отсутствовали.

25.08.2017 выполнена гаплоидентичная родственная трансплантация костного мозга. В качестве донора была выбрана мать, 57 лет. CMV статус донора/реципиента: положительный/

положительный. Смешанная ABO несовместимость. Реципиент: B(III); Rh+. Донор: A(II); Rh-. Режим кондиционирования немиелооблативный Flu/Cy/Mel. Источник ГСК – периферическая кровь. Кол-во CD34+ клеток – 5,08 млн/кг. Профилактика РТПХ: PtCy+MMF+CsA.

В посттрансплантационном периоде наблюдалось развитие фебрильной нейтропении, разрешившейся на фоне терапии меропенем, линезолидом.

Восстановление тромбопоэза на Д+21 (PLT > 50), гранулопоэза на Д+19 (WBC > 1,0). Исследование костного мозга на химеризм на Д+30 – 87% донорского.

При обследовании на +60 дней – снижение химеризма до 66%. При этом наблюдалась смена группы крови на донорскую. По результатам ПЭТ-КТ – разнонаправленная динамика л/у шеи; увеличения количества и активности мезентериальных лимфатических узлов, появление метаболически активного фокуса в паренхиме поджелудочной железы (максимальная активность – 5 баллов по шкале Deauville). Признаков РТПХ не наблюдалось. В связи с высоким риском прогрессии заболевания была отменена иммуносупрессивная терапия циклоспорином.

Обследование на +90 дней: снижение химеризма до 46%, появление двойной химеры по группе крови. ПЭТ-КТ: умеренная положительная динамика, с сохранением метаболической активности ранее выявленных л/у, исчезновения активного фокуса в паренхиме поджелудочной железы. Выполнение биопсии активных л/у было технически затруднено.

Учитывая дальнейшее снижение химеризма, сохранение метаболической активности по ПЭТ-КТ (4 балла по Deauville), было принято решение о необходимости усиления «реакции трансплантат против опухоли». Выполнена инфузия донорских лимфоцитов №1: 1x10<sup>6</sup> млн CD3+ кл/кг.

Обследование на +150 дней: снижение химеризма до 26%, смена группы крови на группу реципиента. ПЭТ-КТ: положительная динамика с сохранением метаболически активных лимфоузлов мезентериальной группы. Проведена инфузия донорских лимфоцитов №2 – 1x10<sup>7</sup> млн CD3+ кл/кг массы тела пациента.

Обследование на Д+210 день. Повышение химеризма до 49%. Группа крови сохранялась реципиента – B(III) Rh+. ПЭТ-КТ – достижение метаболической ремиссии заболевания. Проведена инфузия донорских лимфоцитов №3 – 3, 4x 10<sup>7</sup> млн CD3+ кл/кг.

При обследовании амбулаторно на +270 дней развитие цитопении: Hb 58 г/л; PLT 26 x 10<sup>9</sup>/л; АЧН 0,45 x 10<sup>9</sup>/л. Появление двойной популяции эритроцитов A(II) и B(III), и по резус-фактору. Пациент был госпитализирован, потребовались заместительные трансфузии ЭВ. Также было обнаружено нарастание признаков гепатотоксичности: АЛТ 973 Ед/л; АСТ 634 Ед/л; билирубин 78 мкмоль/л, прямой – 43 мкмоль/л; непрямой 35 мкмоль/л.

По результатам обследования наблюдалось повышение донорского химеризма до 100%. Было исключено инфекционное поражение печени: отрицательные ПЦР на гепатит В, С, ЦМВ. Гепатотоксичность была расценена в рамках развития острой РТПХ 3 ст (кожа 0, печень 0, кишечник 0), DLI-индуцированной, гепатитоподобная форма. Начата терапия метилпреднизолоном 2 мг/кг с положительным эффектом в виде редукции трансаминаз, нормализации билирубина. На фоне снижения дозы метилпреднизолона до 1 мг/кг, возникло повторное повышение трансаминаз, в связи с чем к терапии был добавлен циклоспорин.

Последнее обследование на +330 дней после ТКМ. Уровень донорского химеризма 100%. Сохранение ремиссии Лимфомы Ходжкина по результатам ПЭТ-КТ. Повышение показателей гемограммы: Hb 101 г/л; PLT 39 x 10<sup>9</sup>/л; АЧН 1,3 x 10<sup>9</sup>/л. Без потребности в гемотрансфузиях. Смена группы крови на реципиента: A(II) Rh(-). Разрешение РТПХ печени: АЛТ 91 Ед/л; АСТ 43 Ед/л; билирубин 23,6 мкмоль/л. Отменены глюкокортикостероиды, проводится снижение дозы циклоспорина.

Выводы

Аллогенная гапло-ТКМ – эффективный метод лечения ЛХ с химиорефрактерным течением. Применение анти-PD1 возможно в качестве «bridge»-терапии перед алло-ТКМ. В случае утраты донорского химеризма после гапло-ТКМ, возможно введение ИДЛ в стандартных дозах, что позволяет восстановить донорский химеризм.

Рис. 1. Режим кондиционирования RIC Cy/Flu/Mel& Профилактика РТПХ: РТСУ + Циклоспорин А + Микофенолата мофетил

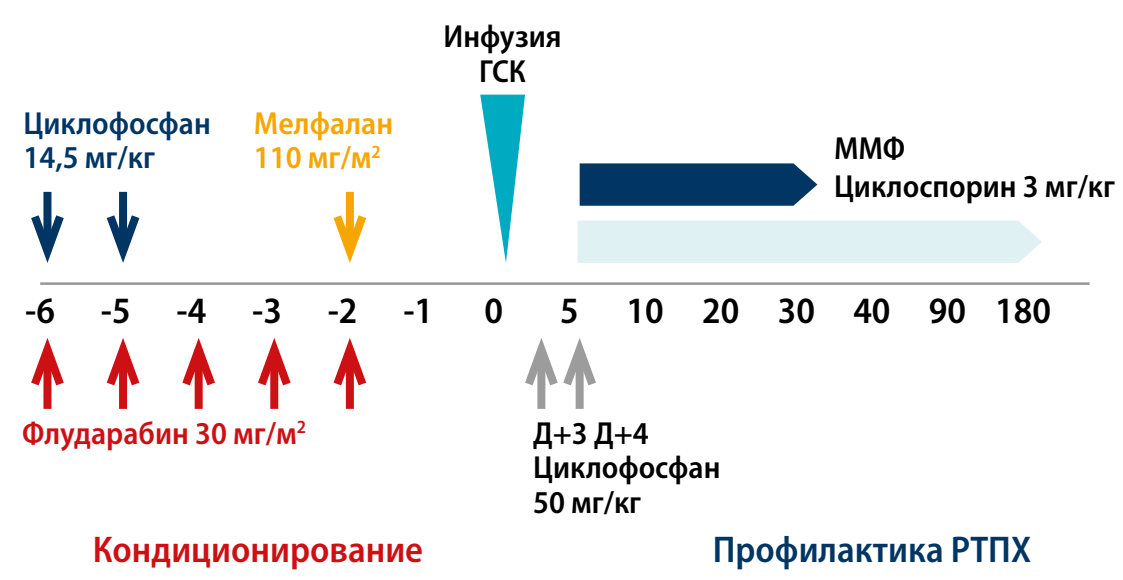


Рис. 2.

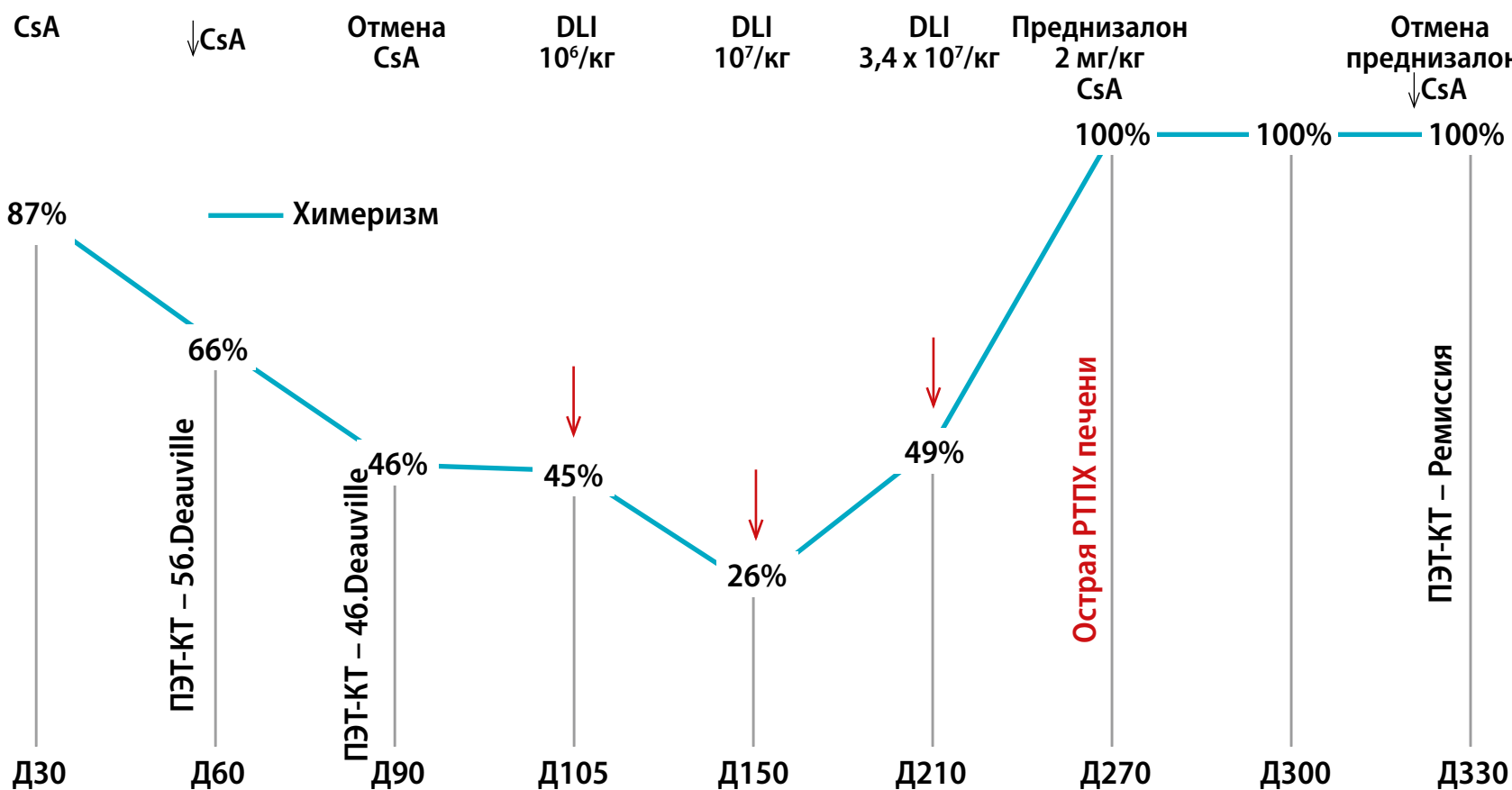


Рис. 3.

