

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-132-141>

Опыт применения комбинации циклоспорина и элтромбопага в терапии вторичной несостоятельности трансплантата после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

С. В. Семочкин^{1, 2}, В. В. Лунин¹, И. Б. Капланская¹, А. А. Феденко¹

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Сергей Вячеславович Семочкин semochkin_sv@rsmu.ru

Несостоятельность трансплантата (НТ) – крайне редкое осложнение трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), по частоте не превышающее 3–5 % всех случаев реализации данной технологии. Выделяют первичную НТ, когда восстановление гемопоэза не произошло к +28-му дню после трансфузии гемопоэтических стволовых клеток, и вторичную НТ, подразумевающую возникновение нейтропении $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ после успешного первоначального приживления трансплантата, которое не может быть объяснено рецидивом опухоли, инфекциями или токсическим действием химиопрепаратов.

В данном сообщении представлен клинический случай 57-летней женщины с впервые диагностированной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой с множественным поражением костей скелета и лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы. Особенностью данного случая диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы явились секреция моноклонального иммуноглобулина Gκ (IgGκ) и плазмцитоидная дифференцировка опухолевых клеток. Первая линия терапии в объеме 6 циклов R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон) не имела успеха. Полный метаболический ответ по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), был получен после 2 циклов терапии 2-й линии R-DHAP (ритуксимаб, дексаметазон, высокодозный цитарабин, цисплатин), вслед за которыми были выполнены миелоаблативная консолидация и трансфузия $16,9 \times 10^6/\text{кг}$ CD34⁺-аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Пациентка была выписана из стационара на +15-й день со стабильным восстановлением гемопоэза. Через 3 мес после ауто-ТГСК у пациентки развились панцитопения и аплазия костномозгового кроветворения. По поводу вторичной НТ пациентка получала гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, трансфузии компонентов крови и лечение, подобное таковому при апластической анемии (циклоспорин 5 мг/кг + элтромбопаг). Частичный гематологический ответ получен к 9 мес, полный – к 24 мес терапии. По данным ПЭТ/КТ через 36 мес после ауто-ТГСК у пациентки имело место локальное повышение уровня фиксации ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы (максимальный стандартизированный уровень накопления 3,33) возможно воспалительной природы в теле позвонка L4 на фоне костного цемента после выполненной в дебюте заболевания вертебропластики. Сохранялась моноклональная секреция IgGκ при отсутствии иммуноморфологических доказательств поражения костного мозга.

В заключении статьи обсуждаются возможные причины монотонной секреции моноклонального IgGκ и представлен обзор литературы, посвященной известным методам лечения НТ.

Ключевые слова: трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, несостоятельность трансплантата, циклоспорин, элтромбопаг, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, М-протеин

Для цитирования: Семочкин С. В., Лунин В. В., Капланская И. Б., Феденко А. А. Опыт применения комбинации циклоспорина и элтромбопага в терапии вторичной несостоятельности трансплантата после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Онкогематология 2024;19(3):132–41.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-132-141>

Cyclosporine combined with eltrombopag for treatment of secondary graft failure after autologous hematopoietic stem cell transplantation

S.V. Semochkin^{1,2}, V.V. Lunin¹, I.B. Kaplanskaya¹, A.A. Fedenko¹

¹P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3rd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia

Contacts: Sergey Vyacheslavovich Semochkin semochkin_sv@rsmu.ru

Graft failure (GF) is an extremely rare complication of autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) with a frequency not exceeding 3–5 % of all cases of this technology. Primary graft failure is distinguished when restoration of hematopoiesis has not occurred by day +28 after hematopoietic stem cell transfusion, and secondary GF, implying the occurrence of neutropenia $<0.5 \times 10^9/L$ after successful initial engraftment, which cannot be explained by tumor relapse, infections or chemotherapy toxicity.

In this report, we present a clinical case of a 57-year-old woman with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma with multiple lesions of the skeletal bones and lymph node involvement on both sides of the diaphragm. A feature of this case of diffuse large B-cell lymphoma was the secretion of monoclonal IgGκ and plasmacytoid differentiation of tumor cells. First-line therapy with 6 cycles of R-CHOP was unsuccessful. A complete metabolic response according to positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) was obtained after 2 cycles of second-line R-DHAP therapy, followed by myeloablative consolidation and transfusion of $16.9 \times 10^6/kg$ CD34⁺ autologous hematopoietic stem cells. The patient was discharged from the hospital on day +15 with stable restoration of hematopoiesis. The pancytopenia and aplasia of bone marrow hematopoiesis developed across 3 months after auto-HSCT. For secondary GF, the patient received G-CSF, transfusions of blood components, and treatment similar to that for aplastic anemia (cyclosporine 5 mg/kg plus eltrombopag). A partial hematological response was obtained within 9 months, and a complete response by 24 months of therapy. According to PET/CT data 36 months after auto-HSCT, the patient had a local increase in the level of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose fixation (maximum standardized uptake value 3.33), possibly of an inflammatory nature, in the body of the L4 vertebra on the background of bone cement after vertebroplasty performed at the onset of the disease. In addition, monoclonal secretion of IgGκ persists in the absence of immunomorphological evidence of bone marrow involvement.

In conclusion, the article discusses the possible causes of the monotonous monoclonal IgGκ secretion and presents a literature review of known GF treating methods.

Keywords: autologous hematopoietic stem cell transplantation, graft failure, cyclosporine, eltrombopag, diffuse large B-cell lymphoma, M-protein

For citation: Semochkin S.V., Lunin V.V., Kaplanskaya I.B., Fedenko A.A. Cyclosporine combined with eltrombopag for treatment of secondary graft failure after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Onkohematologiya* = *Oncohematology* 2024;19(3):132–41. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-132-141>

Высокодозная химиотерапия и трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) являются стандартом лечения целого ряда гематологических опухолей. В рандомизированных исследованиях было показано увеличение общей выживаемости при проведении ауто-ТГСК пациентам с первично-рефрактерными неходжкинскими лимфомами, лимфомой Ходжкина, мантийноклеточной лимфомой в 1-й ремиссии и впервые диагностированной множественной миеломой (ММ) [1, 2]. Поскольку большинство протоколов высокодозной химиотерапии, включая схемы BEAM (BCNU, этопозид, цитарабин и мелфалан), SEAM (ломустин, этопозид, цитарабин и мелфалан) и CBV (циклофосфамид, BCNU и этопозид), предполагают введение цитостатических препаратов на протяжении нескольких дней, требуются криоконсервирование и последующее хранение полученного клеточного продукта до момента трансфузии его пациенту [3].

Несостоятельность трансплантата (НТ) — крайне редкое осложнение ауто-ТГСК, характеризующееся

двух- или трехростковой цитопенией и аплазией костного мозга [4]. Выделяют первичную НТ, когда восстановление гемопоэза не произошло к +28-му дню после трансфузии гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), и вторичную НТ. Традиционное определение вторичной НТ подразумевает снижение абсолютного количества нейтрофилов до уровня $<0,5 \times 10^9/l$ после первоначального успешного приживления, которое не может быть объяснено рецидивом опухоли, инфекциями или токсическим действием химиопрепаратов. При адекватной дозе стволовых клеток (CD34⁺ $>2,5 \times 10^6/kg$) риск возникновения НТ после ауто-ТГСК минимален [5]. НТ — опасное для жизни осложнение, при котором большинство пациентов умирают в результате неконтролируемых инфекций или кровотечений. В качестве основных причин НТ выделяют недостаточное количество использованных гемопоэтических клеток-предшественников, инфекции, применение некоторых лекарственных препаратов, дефекты микроокружения костного мозга, предшествующую длительную миелосупрессивную химиотерапию и аутоиммунные нарушения. Однако

следует признать, что в большинстве случаев причина несостоятельности остается невыясненной. Вторичная НТ возникает намного реже первичной. Для лечения НТ применяют повторные инфузии CD34⁺-клеток, ростовые факторы и циклоспорин [6, 7].

В статье мы представляем клинический случай пациентки с первично-рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ) и вторичной НТ, развившейся после ауто-ТГСК и пролеченной циклоsporином в комбинации с агонистом рецептора тромбопоэтина элтромбопагом.

Клинический случай

Женщина, 57 лет, с августа 2019 г. стала предъявлять жалобы на боли в грудной клетке справа. Симптомов интоксикации не было. Диагностический процесс длился около полугода. По данным серии компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии и позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой у пациентки были выявлены множественные очаги остеодеструкции костей черепа, поражение отдельных позвонков (C1, C4 и L4), IV–VII ребер справа с консолидированными переломами и мягкотканым компонентом размером 20 × 80 × 46 мм, вовлечение костей таза, ряда длинных трубчатых костей, а также увеличение подмышечных и внутрибрюшных лимфатических узлов (рис. 1). Селезенка нормальных размеров и структуры.

В гемограмме: уровни эритроцитов $4,43 \times 10^{12}/л$, гемоглобина 132 г/л, лейкоцитов $6,1 \times 10^9/л$ (палочкоядерных нейтрофилов 1 %, сегментоядерных нейтрофилов 58,5 %, лимфоцитов 32,4 %, базофилов 0,4 %, эозинофилов 1,7 %, моноцитов 6 %), тромбоцитов $158 \times 10^9/л$; скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 40 мм/ч. В аспиратах костного мозга, полученных из 2 точек: 1) бластные клетки 1 %, плазматические клетки 8 % с популяцией двоядерных форм, лимфоциты 7,8 %; 2) бластные клетки 0,8 %, плазматические клетки 2,8 %, лимфоциты 27,5 %. При иммунофенотипировании аспирата костного мозга выявлена лишь небольшая популяция поликлональных CD19^κ⁺ (2,0 %) и CD19^λ⁺ (1,6 %) В-клеток.

В феврале 2020 г. пациентке была выполнена чрескожная вертебропластика позвонка L4. При гистологическом исследовании трепанобиоптата этого позвонка обнаружена диффузная лимфоидная инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками средних и крупных размеров с овальными ядрами (рис. 2).

Часть опухолевых клеток с признаками плазматоидной дифференцировки и значительной примесью зрелых плазматических клеток. Клетки лимфоидного инфильтрата экспрессируют CD20⁺ (мономорфная мембранная экспрессия), BCL6⁺ и CD19⁺ (мембранная экспрессия). Зрелые плазматические клетки и опухолевые В-клетки с плазматоидной дифференцировкой экспрессируют CD138⁺ (мембранная реакция), MUM1⁺ (ядерная экспрессия), CD19⁺ (мембранная экспрессия)

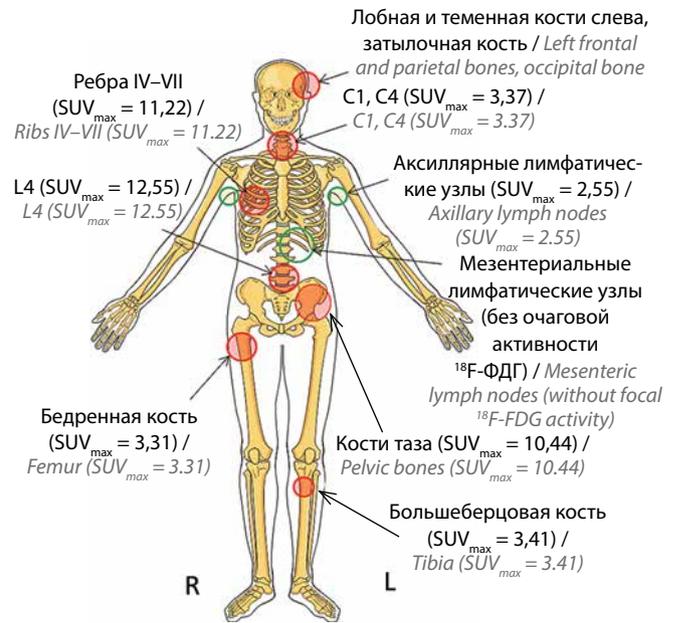


Рис. 1. Распространенность опухолевого процесса по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ) всего тела и компьютерной томографии черепа (февраль 2020 г.). SUV_{max} — максимальный стандартизированный уровень накопления

Fig. 1. Prevalence of the tumor process according to positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) of the whole body and computed tomography of the skull (02.2020). SUV_{max} — maximum standardized uptake value

и характеризуются рестрикцией κ-цепи. Реакция с антителами к циклину D1, CD10, CD23 и CD56 отрицательная. IgM-положительные клетки немногочисленны. Клетки с плазматоидной дифференцировкой IgG-положительны. Интерстициально среди В-клеточного инфильтрата визуализируется инфильтрация Т-клетками (CD3⁺CD5⁺). Транслокации с вовлечением локуса гена IGH/14q32 и del17p13/TP53 не обнаружены.

При иммунохимическом исследовании выявлена моноклональная секреция иммуноглобулина Gκ (IgGκ) 20,6 г/л. Концентрация β2-микроглобулина и лактатдегидрогеназы в пределах нормальных значений. В гистологическом материале биоптата подмышечного лимфатического узла опухолевой ткани нет. Биопсия внутрибрюшных лимфатических узлов не проводилась.

По результатам обследования был сформулирован диагноз: ДВКЛ с плазматоидной дифференцировкой (возможно в исходе трансформации мелкоклеточной В-клеточной лимфомы), IVA стадия по классификации Ann Arbor, с множественным поражением костей скелета и лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы, низкая промежуточная категория риска по международному прогностическому (IPI) и возраст-адаптированному (aaIPI) индексам.

В рамках инициальной терапии пациентке было проведено 6 циклов иммунохимиотерапии R-СНОР (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) с 26.02.2020 по 31.07.2020 и остеомодифицирующая терапия золедроновой кислотой. Лечение проводилось

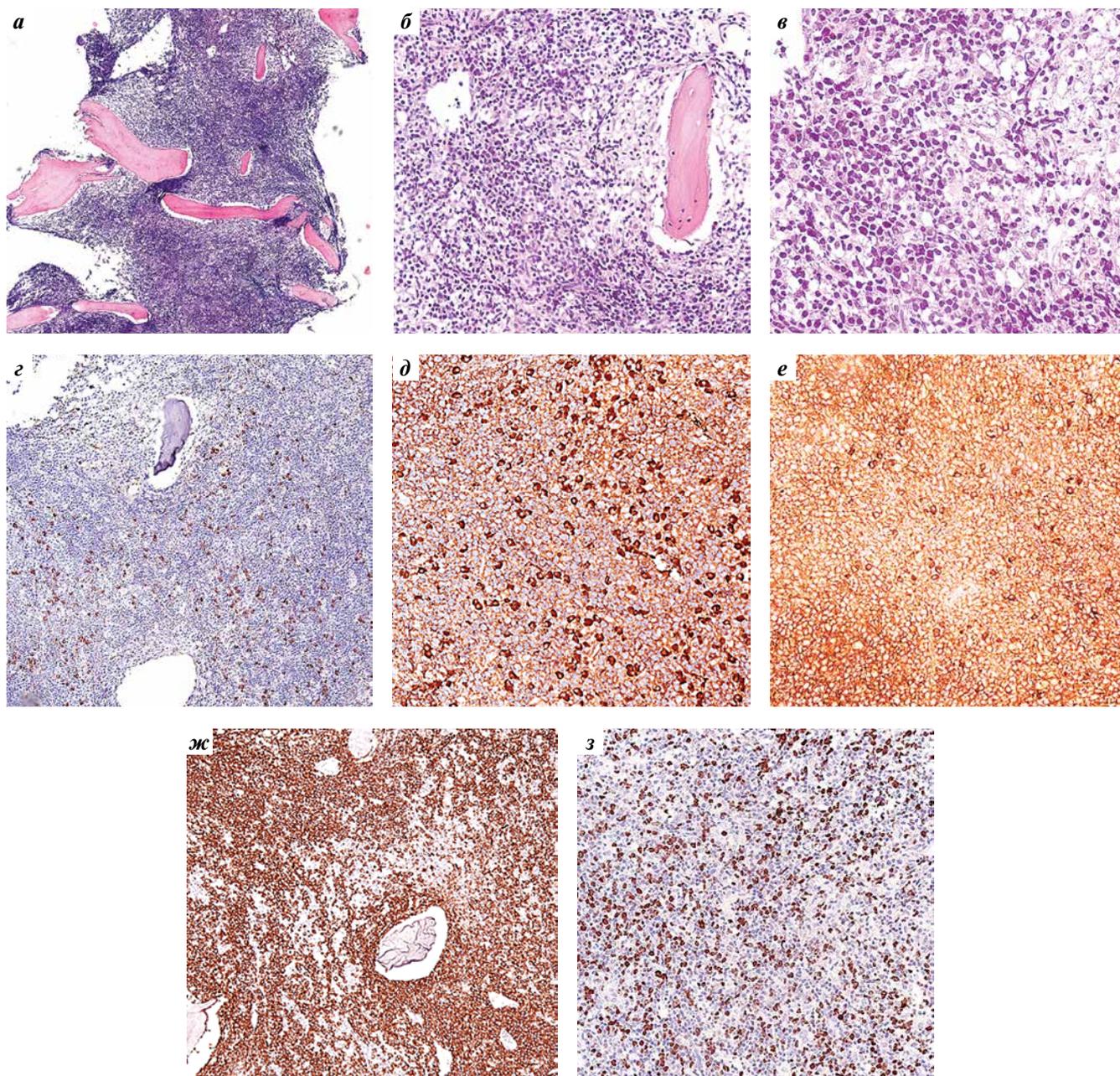


Рис. 2. Диффузная В-крупноклеточная лимфома с плазматоидной дифференцировкой: а – трепанобиоптат костного мозга большой по объему. Костные балки истощены вследствие гладкой резорбции кости (окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$); б – костномозговые полости широкие с резким преобладанием ядросодержащих элементов костного мозга над жировыми клетками. Элементы гранулоцитарного и эритроидного ростков редуцированы. Мегакариоциты единичные, небольших размеров (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$); в – массивная пролиферация лимфоидных клеток среднего и крупного размеров с диффузным характером роста (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$); г – рассеяны немногочисленные плазматические клетки (VS38+, $\times 100$); д – рестрикция к-цепи иммуноглобулина (Ig) ($\times 200$); е – лимфоидные клетки IgG-положительны ($\times 200$); ж – клетки лимфоидного инфильтрата экспрессируют CD20⁺ (мономорфная мембранная экспрессия ($\times 100$); з – индекс пролиферативной активности Ki-67 около 40 % ($\times 200$)

Fig. 2. Diffuse large B-cell lymphoma with plasmacytoid differentiation: a – bone marrow trephine biopsy is large in volume. The bone beams are depleted due to smooth bone resorption (hematoxylin and eosin staining, $\times 50$); б – the bone marrow cavities are wide with a sharp predominance of nucleated bone marrow elements over fat cells. Granulocytic and erythroid lineages are reduced. Megakaryocytes are single, small in size (hematoxylin and eosin staining, $\times 200$); в – massive proliferation of lymphoid cells of medium and large sizes with a diffuse growth pattern (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$); г – a few plasma cells (VS38+, $\times 100$) are scattered; д – immunoglobulin kappa chain restriction ($\times 200$); е – lymphoid cells are IgG positive ($\times 200$); ж – cells of the lymphoid infiltrate express CD20⁺ (monomorphic membrane expression ($\times 100$); з – Ki-67 proliferative activity index is about 40 % ($\times 200$)

в одной из клиник г. Москвы. После 2 циклов R-CHOP получен частичный метаболический ответ. Сохранялся единственный метаболически активный очаг в теле позвонка L4 ($SUV_{max} = 4,70$; исходно 12,55). Моноклональная

секреция IgGκ снизилась с 20,6 до 16,5 г/л. После 4 циклов R-CHOP значимых изменений не было (SUV_{max} в позвонке L4 = 5,20). IgGκ в сыворотке 17,3 г/л. После завершения 6 циклов терапии R-CHOP полного метаболического

ответа получено не было (SUV_{max} для позвонка L4 достигал 8,50). Секрция IgGκ сохранялась на прежнем уровне – 16,9 г/л.

Для дальнейшего лечения пациентка обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал НМИЦ радиологии. В качестве 2-й линии терапии с 18.08.2020 по 26.12.2020 было проведено 4 цикла по программе R-DHAP (ритуксимаб, дексаметазон, высокодозный цитарабин, цисплатин). Полный метаболический ответ был верифицирован после первых 2 циклов R-DHAP (13.10.2020). На этапе консолидации было выполнено миелоаблативное кондиционирование по схеме SEAM (CCNU 200 мг/м² внутрь в –3-й день; этопозид 1000 мг/м² внутривенно в –3-й и –2-й дни; цитарабин 1000 мг/м² внутривенно в –3-й и –2-й дни; мелфалан 140 мг/м² внутривенно в –1-й день). В день 0 выполнена инфузия $16,9 \times 10^6$ /кг CD34⁺-аутологичных ГСК (09.03.2021). Весь этап ауто-ТГСК до момента приживления трансплантата пациентка находилась в изолированной палате с HEPA-фильтром. На протяжении периода нейтропении с профилактической целью назначали ципрофлоксацин, валацикловир и флуконазол. Суммарно перелито 6 доз тромбоконцентрата, полученного тромбоцитаферезом. Трансфузии донорских эритроцитов не потребовались. Все компоненты крови предварительно облучались. Приживление трансплантата произошло на +11-й день. Пациентка была выписана из стационара на +15-й день со стабильными гематологическими показателями: уровни эритроцитов $3,29 \times 10^{12}$ /л, гемоглобина 107 г/л, лейкоцитов $3,5 \times 10^9$ /л (палочкоядерных нейтрофилов 1 %, сегментоядерных нейтрофилов 47 %, лимфоцитов 14 %, моноцитов 38 %), тромбоцитов 76×10^9 /л; СОЭ 78 мм/ч.

Через 3 мес после ауто-ТГСК пациентка стала жаловаться на общую слабость и появление геморрагических высыпаний на коже. В гемограмме признаки трехростковой цитопении: уровни эритроцитов $1,59 \times 10^{12}$ /л, гемоглобина 62 г/л, лейкоцитов $0,93 \times 10^9$ /л, тромбоцитов 9×10^9 /л; абсолютное количество нейтрофилов $0,06 \times 10^9$ /л; СОЭ 8 мм/ч. Пунктат костного мозга крайне беден миеокариоцитами (по 1 клетке в редких полях зрения) и представлен в основном лимфоцитами со зрелой морфологией. Мегакариоциты не встречаются. При гистологическом исследовании трепанобиоптата картина резко выраженной гладкой резорбции костной ткани со значительным истончением костных балок (рис. 3).

По результатам обследования у пациентки верифицирована **вторичная НТ после ауто-ТГСК**. Исключены инфекции цитомегаловируса и вируса Эпштейна–Барр. Проводилась заместительная терапия препаратами крови, гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) и иницирована иммуносупрессивная терапия циклоспорином А в стартовой дозе 5 мг/кг в соответствии с протоколом лечения апластической анемии. Первые 6 мес циклоспорин комбинировали с элтромбопагом. Доза элтромбопага была редуцирована до 75 мг/сут в связи с повышением уровня печеночных ферментов. Общая продолжительность иммуносупрессивной терапии

составила 24 мес. Суточная доза циклоспорина на всем протяжении лечения поддерживалась в пределах 250–350 мг и ограничивалась проявлениями нефрологической токсичности. Медиана концентрации циклоспорина в сыворотке за весь период лечения была на уровне 129,5 нг/мл (25-й квартиль 102,3; 75-й квартиль 170,7). Частичный гематологический ответ получен к 9 мес, полный – к 24 мес терапии.

По данным контрольной ПЭТ/КТ через 36 мес после ауто-ТГСК (февраль 2024 г.) сохраняются единичные мезентериальные лимфатические узлы без динамики количества и размеров до 4–5 мм в диаметре с $SUV_{max} = 1,28$ (ранее 0,70–1,44). Селезенка нормального размера. Определяется локальное повышение уровня фиксации ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы до $SUV_{max} = 3,33$ (ранее 4,54) в теле позвонка L4 на фоне костного цемента после вертебропластики 2020 г. вероятнее всего воспалительного характера (рис. 4). Накопление радиофармацевтического препарата в других костях отсутствует.

При иммунохимическом исследовании в сыворотке по-прежнему сохраняется секрция моноклонального IgGκ 21,3 г/л.

Динамика изменения некоторых показателей представлена в табл. 1.

С учетом сохраняющейся секрции моноклонального парапротеина пациентке была выполнена повторная трепанобиопсия костного мозга (рис. 5).

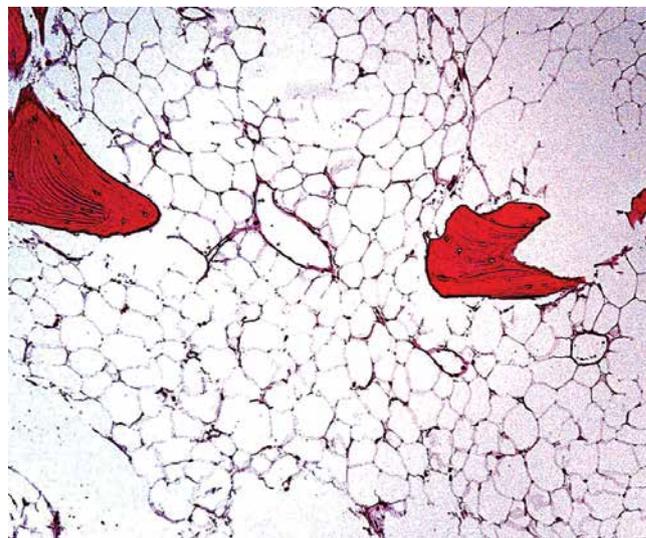


Рис. 3. Трепанобиоптат костного мозга (июнь 2021 г.). Широкие костномозговые полости практически полностью выполнены жировой тканью. В редких участках видны островки ядродержащих элементов костного мозга, представленных эритрокариоцитами. Клетки мегакариоцитарного и гранулоцитарного ростков не определяются. Рассеяны единичные плазматические и лимфоцитарные клетки. Строма костного мозга отекая, огрубевшая (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$)

Fig. 3. Bone marrow trephine biopsy (06.2021). Wide bone marrow cavities are almost completely filled with adipose tissue. In rare areas, islands of nucleated bone marrow elements represented by erythrocytes are visible. Cells of megakaryocytic and granulocytic lineages are not detected. Single plasma cells and lymphocytes are scattered. The bone marrow stroma is edematous and rough (hematoxylin and eosin staining, $\times 100$)

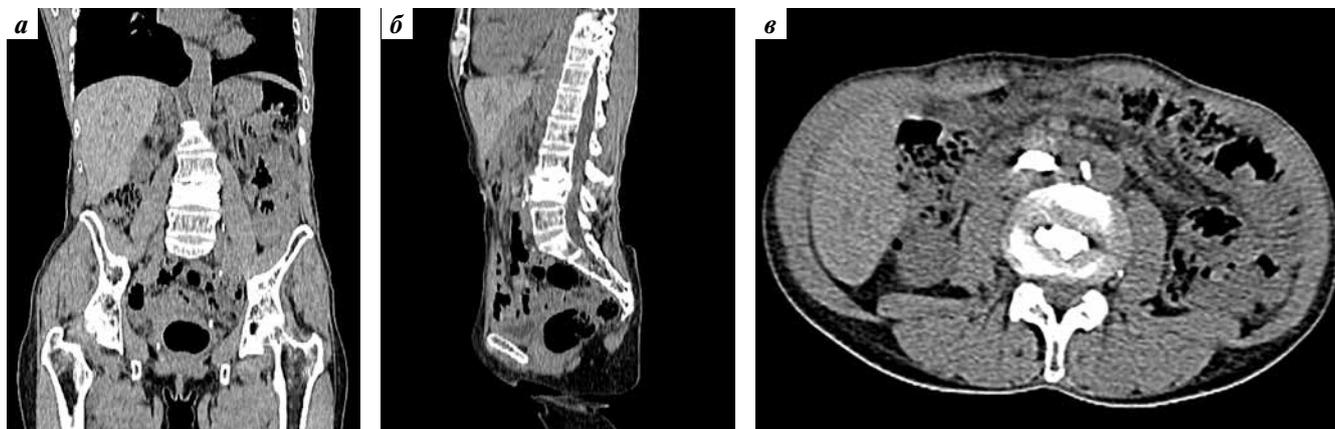


Рис. 4. Визуализация состояния позвонка L4 по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (февраль 2024 г.): фронтальный (а), сагиттальный (б) и горизонтальный (в) срезы

Fig. 4. Visualization of the L4 vertebra according to positron emission tomography combined with computed tomography (02.2024): frontal (a), sagittal (б), and horizontal (в) slices

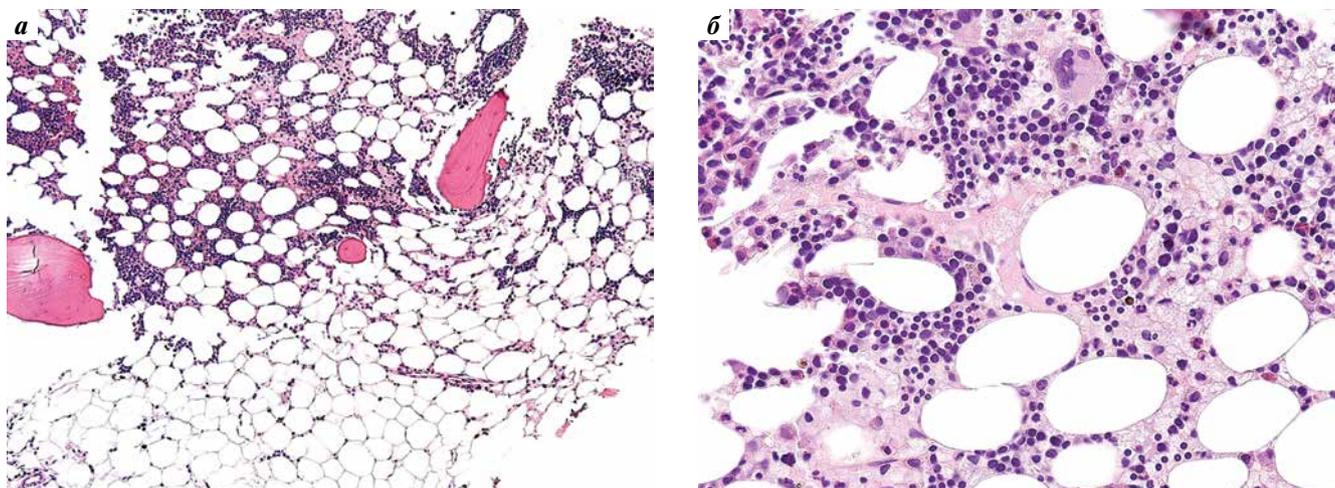


Рис. 5. Трепанобиоптат костного мозга (февраль 2024 г.). Соотношение между кроветворной и жировой тканью неравномерное. Часть полостей выполнена жировой тканью, в единичных выявляются островки кроветворной ткани. Ядросодержащие элементы костного мозга представлены клетками всех 3 ростков нормального гемопоэза. Признаков лимфоидной опухоли нет (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$ (а), $\times 400$ (б))

Fig. 5. Bone marrow trephine biopsy (02.2024). The ratio between hematopoietic and adipose tissue is uneven. Some of the cavities are filled with adipose tissue; in a few, islands of hematopoietic tissue are detected. The nucleated elements of the bone marrow are represented by cells of all three lineages of normal hematopoiesis. There are no signs of a lymphoid tumor (hematoxylin and eosin staining, $\times 100$ (a), $\times 400$ (б))

Мутации в генах *MYD88* (L265P) и *CXCR4* не выявлены. Методом флуоресцентной гибридизации *in situ* перестройки в генах *BCL6* (3q27), *IRF4* (6p25), *IGH* (14q32), *MYC* (8q24) и *TP53* (17p13) не обнаружены. Также не выявлено ни одной хромосомной aberrации, характерной для ММ, включая *t* (11;14), *1q21/1p32*, *del13q*, *del16q*, *del17p*, *t* (14;16) и *t* (4;14). В целом природа клеточной популяции, отвечающей за продолжающуюся секрецию моноклонального IgGκ, остается не выясненной. Получение материала непосредственно из тела позвонка L4 сопряжено с техническими трудностями и не проводилось.

Представленный случай может рассматриваться как первичная ДВКЛ с секрецией моноклонального Ig или как крупноклеточная трансформация неутонченной индолентной В-клеточной опухоли, например лимфоплазмочитарной лимфомы. В настоящее время

у пациентки нет очевидных признаков прогрессии ДВКЛ, а ответ длится уже более 3 лет. Сохраняющаяся моноклональная секреция IgGκ при отсутствии признаков поражения лимфатических узлов и/или селезенки позволяет предполагать остаточную инфильтрацию костного мозга индолентной В-клеточной лимфомой, которую, однако, нам идентифицировать не удалось. Возможно, что опухолевая ткань сохраняется только в теле позвонка L4, подвергшегося в свое время реконструктивной операции. Версия сопутствующей моноклональной гаммапатии неясного значения менее вероятна ввиду того, что часть опухолевых клеток имела очевидную плазмцитоподобную дифференцировку, позитивность по IgG и рестрицию κ-цепи.

В итальянском ретроспективном многоцентровом исследовании были собраны данные 650 пациентов

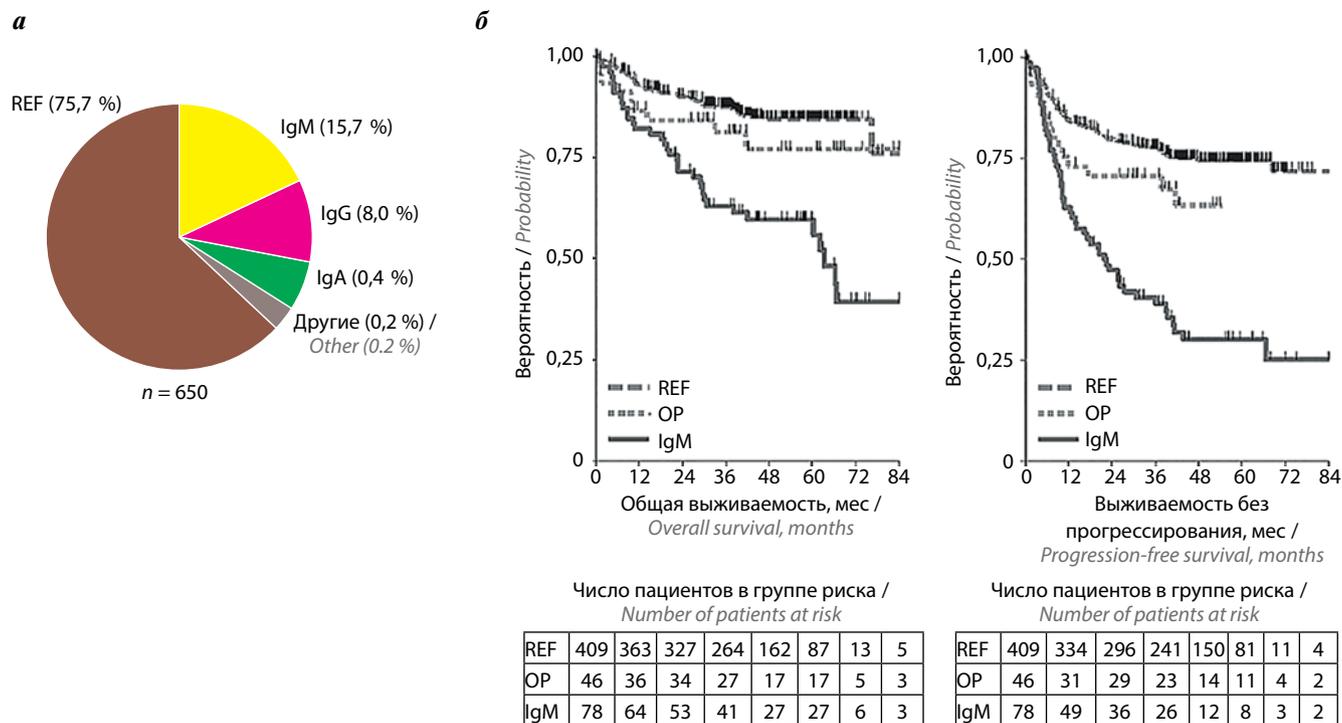


Рис. 6. Частотная характеристика диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) (а), общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования в зависимости от типа иммунохимической секреции (б). Ig – иммуноглобулин; OP (other proteins) – другие варианты M-протеина, отличные от IgM; REF (reference group) – контрольная группа случаев ДВКЛ без сопутствующей секреции M-протеина

Fig. 6. Frequency characteristics of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) (a), overall and progression-free survival depending on the type of immunohistochemical secretion (b). Ig – immunoglobulin; OP (other proteins) – other variants of M protein other than IgM; REF (reference group) – control group of DLBCL cases without M-protein secretion

Таблица 1. Контроль противоопухолевого ответа

Table 1. Monitoring of antitumor response

Показатель Parameter	Февраль 2020 г. February 2020	Сентябрь 2021 г. September 2021	Октябрь 2022 г. October 2022	Октябрь 2023 г. October 2023	Апрель 2024 г. April 2024
Максимальный стандартизированный уровень накопления (SUV_{max}) (тело позвонка L4) Maximum standardized uptake value (SUV_{max}) (L4 vertebral body)	12,55	3,35	3,15	4,54	3,33
Иммуноглобулин Gк (IgGк), г/л Immunoglobulin Gк (IgGк), g/L	20,6	17,4	–	21,3	21,3

с ДВКЛ, которым выполнен иммунохимический анализ белков крови [8]. Случаи с трансформацией В-клеточных индолентных лимфом в качестве препятствия для включения в исследование не рассматривались. Моноклональная секреция была выявлена у 158 (24 %) пациентов, в том числе у 102 (64,6 %) больных с парапротеином IgM, у 52 (32,9 %) – с IgG, у 3 (1,9 %) – с IgA и у 1 (0,6 %) – с другим вариантом, отличным от IgM (рис. 6, а). Показатели 5-летней общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования пациентов с не-IgM (IgG, IgA) вариантом парапротеина не отличались от таковых при отсутствии моноклональной секреции ($p = 0,216$ и $p = 0,124$ соответственно), в то время как секреция IgM ассоциировалась с неблагоприятным

прогнозом (отношение рисков 2,32; $p = 0,019$ и отношение рисков 2,55; $p = 0,004$ соответственно) (рис. 6, б).

Для ДВКЛ с протеинемией IgM были характерны наличие повторяющихся мутаций генов *TP53*, *MYD88* и *CD79B*, превалирование non-GCB-подтипа и гиперэкспрессия *BCL2*. В условиях многофакторного анализа негативно влияли на общую выживаемость секреция IgM, IPI ≥ 2 и В-симптомы.

В клиническом исследовании LNH03-В французской группы GELA иммунохимический анализ белков крови и мочи был выполнен 409 пациентам с ДВКЛ [9]. М-протеин в сыворотке выявлен у 154 (37,6 %) пациентов, включая секрецию IgM – 51,6 %, IgG – 17 %, IgA – 8 % и только свободные легкие цепи – 24,5 %

случаев. Для ДВКЛ с секрецией IgM также был более характерен non-GCB-подтип. У пациентов с аномальным соотношением IgMк/IgMλ на фоне терапии R-СНОР получены худшие показатели 5-летней выживаемости по сравнению с другими пациентами: выживаемость без прогрессирования – 44,9 % против 69,3 % ($p = 0,0003$), ОВ – 50,8 % против 78,1 % ($p = 0,0003$).

В многоцентровом исследовании PETAL (США, Европа) участвовали 108 пациентов с ДВКЛ, получавших терапию по схеме R-СНОР [10]. В условиях многофакторного анализа неблагоприятное значение в отношении общей выживаемости продемонстрировали позитивность по данным промежуточной ПЭТ/КТ после 2 циклов R-СНОР – 9 (8 %) случаев (отношение рисков 5,47; $p = 0,013$) и секреция IgM – 19 (18 %) случаев (отношение рисков 8,15; $p < 0,001$).

Данных литературы по прогностической роли других иммунохимических вариантов секреции при ДВКЛ, помимо IgM, практически нет [11].

Возможной опцией в ситуации сохраняющейся секреции моноклонального парапротеина могло бы быть назначение леналидомида [12], однако дальнейшее развитие ситуации пошло совершенно по другому сценарию. Проведение высокодозной химиотерапии и ауто-ТГСК у представленной пациентки осложнилось вторичной НТ, развившейся приблизительно через 3 мес после успешного первичного приживления. Эффективность терапии циклоспорином указывает на иммунологические механизмы патогенеза данного осложнения.

Частота НТ после ауто-ТГСК в целом невелика и, по обобщенным данным публикаций, не превышает 3–5 % [4]. При этом, за исключением очевидной необходимости в заместительной терапии препаратами крови, лечения инфекций и попыток использования ростовых факторов, не существует какой-либо ясно очерченной практики ведения пациентов с этим жизнеугрожающим осложнением. Чаще всего обсуждается возможность дополнительного введения аутологичных ГСК или даже выполнение аллогенной трансплантации ГСК тем пациентам, у которых после ауто-ТГСК в криобанке не осталось собственных клеток, или проведение иммуносупрессивной терапии циклоспорином [13].

Так, исследователи из клиники Мейо (США; 2002–2020 гг.) опубликовали ретроспективный анализ 22 (0,7 %) случаев НТ в когорте из 3358 пациентов с MM и/или AL-амилоидозом, получивших высокодозную химиотерапию и ауто-ТГСК [14]. Большая часть случаев трактовалась как первичная НТ (20/22), меньшая – как вторичная (2/22). Обсуждаемой лечебной тактикой в этой работе была повторная трансфузия аутологичных ГСК без предшествующей миелоаблативной химиотерапии. Ни у одного из представленных пациентов при исследовании костного мозга перед ауто-ТГСК не было выявлено морфологических изме-

нений, отличных от MM и/или AL-амилоидоза. В качестве консолидации в основном использовался мелфалан в высоких дозах (19/22; 86,3 %). Медиана количества CD34⁺-клеток на одну трансфузию при ауто-ТГСК составила 5,23 (3,2–11,44) × 10⁶/кг. Риск развития НТ не зависел от длительности хранения криоконсервированных клеток и сроков проведения ауто-ТГСК.

В случае констатации НТ все пациенты получали поддержку колониестимулирующими факторами (Г-КСФ, гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором), 6 человек – глюкокортикоиды. Медиана времени от момента проведения ауто-ТГСК до повторной трансфузии CD34⁺-клеток у 20 больных с первичной НТ составила 31,5 (18–62) дня, а у 2 пациентов с вторичной НТ – 35 и 36 дней. Медиана количества CD34⁺-клеток при повторной трансфузии – 4,3 (1,5–10,8) × 10⁶/кг. Реализация данной опции оказалась эффективной у всех пациентов. В случае первичной НТ время до восстановления количества нейтрофилов составило 8 (1–60) дней, тромбоцитов – 8 (1–89) дней. У 2 пациентов со вторичной НТ ответ получен к 9-му и 10-му дню соответственно. Скорость восстановления гемопоэза не зависела от количества дополнительно введенных CD34⁺-клеток.

По данным исследователей из больницы «12 октября» в Мадриде (Испания; 2010–2021 гг.) у 4 (0,71 %) из 706 пациентов, которым была выполнена ауто-ТГСК, была констатирована первичная и у 1 – вторичная НТ [15]. Источником ГСК во всех случаях была периферическая кровь. Количество введенных CD34⁺-клеток колебалось от 2,2 до 3,4 × 10⁶/кг со средним содержанием жизнеспособных клеток 96 (92–99,7) %. На момент проведения ауто-ТГСК ни у одного пациента не было признаков спленомегалии или опухолевой инфильтрации костного мозга. В этой когорте 3 пациента страдали MM, 1 – комбинированной лимфомой и 1 – первичной лимфомой центральной нервной системы. В случае MM в качестве режима кондиционирования была применена комбинация бусульфана с мелфаланом (BuMel; $n = 2$) или высокие дозы мелфалана (Mel200; $n = 1$), схемы VEAM и BCNU/тиотепы реализованы для 2 случаев лимфом соответственно. Все пациенты получали Г-КСФ начиная с +5-го дня после трансфузии ГСК.

После констатации НТ рутинно назначали Г-КСФ в повышенных дозах, помимо этого у 4 пациентов использовались глюкокортикоиды и 2 больным было введено дополнительное количество аутологичных CD34⁺-клеток. По заключению авторов ни одна из использованных опций не имела эффекта. Далее все пациенты стали получать циклоспорин внутрь в стартовой дозе 1,5 мг/кг 2 раза в день. Среднее время до повышения абсолютного количества нейтрофилов $\geq 0,5 \times 10^9$ /л составило 5 (4–9) дней. Трое из 5 больных прекратили лечение циклоспорином через 30 дней в точке восстановления уровня нейтрофилов и тромбоцитов.

Еще 1 пациент завершил прием препарата через 150 дней. Один пациент на момент подготовки публикации продолжал прием циклоспорина в течение 2 мес. При медиане наблюдения 90 (2–91) мес все пациенты были живы и имели признаки успешного восстановления гемопоэза.

Циклоспорин А – иммуносупрессивный препарат, широко применяемый в терапии апластической анемии и других синдромов костномозговой недостаточности, обусловленных подавлением гемопоэза аутореактивными Т-лимфоцитами [16]. Оптимальная доза циклоспорина и длительность его применения в случае НТ после ауто-ТГСК не ясны ввиду отсутствия соответствующих исследований и ограниченности имеющихся сообщений. Так, авторы из Оклахомы (США) назначили циклоспорин в дозе 150 мг 2 раза в день 44-летней пациентке с анапластической крупноклеточной лимфомой на +28-й день после ауто-ТГСК в связи с первичной НТ [17]. Восстановление уровня нейтрофилов произошло в пределах 1 нед. В этой публикации не указана масса тела пациентки, но доза циклоспорина 300 мг/сут явно больше 1,5 мг/кг, выбран-

ных в качестве стартовой врачами испанской клиники «12 октября».

В представленном нами случае у пациентки не было дополнительного количества ГСК для повторной трансфузии. Мы использовали циклоспорин в стартовой дозе 5 мг/кг, в дальнейшем поддерживая суточную дозу 250–350 мг в соответствии с концентрацией препарата в сыворотке и проявлениями нефротоксичности. При проведении терапии мы ориентировались на рекомендации по лечению апластической анемии, предусматривающие терапию циклоспорином на протяжении 2 лет. В отличие от процитированных работ мы увидели частичный гематологический ответ достаточно поздно, лишь к 9 мес иммуносупрессивной терапии. Интересно, что ни в одной из найденных в свободном доступе работ мы не встретили упоминания о применении агонистов рецептора тромбопоэтина при НТ после ауто-ТГСК.

Подводя итоги анализа данного клинического случая, можно заключить, что опыт применения комбинации циклоспорина и элтромбопага при вторичной НТ в целом можно расценивать как успешный.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Snowden J.A., Sánchez-Ortega I., Corbacioglu S. et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant* 2022;57(8):1217–39. DOI: 10.1038/s41409-022-01691-w
2. Zubarovskaya L.S., Moiseev I.S., Vladovskaya M.D. et al. Trends in outcome of hematopoietic stem cell transplantation: 5000 transplantations and 30 years of single-center experience. *Cancers (Basel)* 2023;15(19):4758. DOI: 10.3390/cancers15194758
3. Epperla N., Kumar A., Abutalib S.A. et al. ASTCT clinical practice recommendations for transplantation and cellular therapies in diffuse large B cell lymphoma. *Transplant Cell Ther* 2023;29(9):548–55. DOI: 10.1016/j.jtct.2023.06.012
4. Kharfan-Dabaja M.A., Kumar A., Ayala E. et al. Standardizing definitions of hematopoietic recovery, graft rejection, graft failure, poor graft function, and donor chimerism in allogeneic hematopoietic cell transplantation: a report on behalf of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Transplant Cell Ther* 2021;27(8):642–9. DOI: 10.1016/j.jtct.2021.04.007
5. Allan D.S., Keeney M., Howson-Jan K. et al. Number of viable CD34(+) cells reinfused predicts engraftment in autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;29(12):967–72. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703575
6. Pottinger B., Walker M., Campbell M. et al. The storage and re-infusion of autologous blood and BM as back-up following failed primary hematopoietic stem-cell transplantation: a survey of European practice. *Cytotherapy* 2002;4(2):127–35. DOI: 10.1080/146532402317381839
7. Kondo Y., Mollidrem J.J. Immune-induced cytopenia: bone marrow failure syndrome. *Curr Hematol Rep* 2004;3(3):178–83.
8. Cox M.C., Marcheselli L., Scafetta G. et al. IgM-secreting diffuse large B-cell lymphoma: results of a multicentre clinicopathological and molecular study. *Leukemia* 2022;36(11):2719–23. DOI: 10.1038/s41375-022-01706-x
9. Jardin F., Delfau-Larue M.H., Molina T.J. et al. Immunoglobulin heavy chain/light chain pair measurement is associated with survival in diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2013;54(9):1898–907. DOI: 10.3109/10428194.2013.767456
10. Johansson P., Alig S., Richter J. et al. Outcome prediction by interim positron emission tomography and IgM monoclonal gammopathy in diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Hematol* 2023;102(12):3445–55. DOI: 10.1007/s00277-023-05393-1
11. Cox M.C., Esposito F., Postorino M. et al. Serum paraprotein is associated with adverse prognostic factors and outcome, across different subtypes of mature B-cell malignancies – a systematic review. *Cancers (Basel)* 2023;15(18):4440. DOI: 10.3390/cancers15184440
12. Mondello P., Pitini V., Barresi V. et al. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma with monoclonal gammopathy: an aggressive and primary refractory disease responding to an immunomodulatory agent. *Exp Hematol Oncol* 2016;5:1. DOI: 10.1186/s40164-015-0030-1
13. Wannesson L., Panzarella T., Mikhael J., Keating A. Feasibility and safety of autotransplants with noncryopreserved marrow or peripheral blood stem cells: a systematic review. *Ann Oncol* 2007;18(4):623–32. DOI: 10.1093/annonc/mdm069
14. Cook J., Gonsalves W.I., Gertz M.A. et al. Success of the autologous stem cell boost after autologous graft failure in multiple myeloma and AL amyloidosis. *Bone Marrow Transplant* 2022;57(6):1007–9. DOI: 10.1038/s41409-022-01659-w
15. Cubillas D., Quesada Sanchez M., Martinez Sanchez P. et al. Successful treatment of graft failure in autologous stem cell transplantation with cyclosporine. *Hemasphere* 2022;6(Suppl):1213–4. DOI: 10.1097/01.HS9.0000848176.34514.00
16. Patel D., Waikar S. Recent advances in cyclosporine drug delivery: challenges and opportunities. *Drug Deliv Transl Res* 2019;9(6):1067–81. DOI: 10.1007/s13346-019-00650-1
17. Kamble R.T., Sethi S., Selby G.B. Failure to engraft after autologous stem cell transplantation: possible therapeutic role of cyclosporine. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11(1):74. DOI: 10.1016/j.bbmt.2004.10.003

Вклад авторов

С.В. Семочкин: разработка концепции и дизайна статьи, подготовка статьи, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение рукописи;

В.В. Лунин, И.Б. Капланская: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение рукописи;

А.А. Феденко: разработка концепции и дизайна статьи, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

S.V. Semochkin: concept and design development, article writing, data analysis and interpretation, final article approval;

V.V. Lunin, I.B. Kaplanskaya: data collection and processing, data analysis and interpretation, final article approval;

A.A. Fedenko: concept and design development, data analysis and interpretation, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Семочкин / S.V. Semochkin: <https://orcid.org/0000-0002-8129-8114>

В.В. Лунин / V.V. Lunin: <https://orcid.org/0000-0001-8689-1227>

И.Б. Капланская / I.B. Kaplanskaya: <https://orcid.org/0000-0003-4312-0312>

А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.