

DOI: 10.31082/1728-452X-2020-221-222-11-12-49-52

УДК 616-006

АУТОЛОГИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОЙ ПЛАЗМОБЛАСТНОЙ ЛИМФОМЕ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Гульжанат Қ. ЖҮНИС, <https://orcid.org/0000-0001-8864-6241>,
Вадим М. КЕМАЙКИН, <https://orcid.org/0000-0001-8470-4344>,
Джамиля Ж. САПАРБАЙ, <https://orcid.org/0000-0002-8748-5452>

ТОО «Национальный научный онкологический центр» Центр онкогематологии и ТКМ с онкогематологической реанимацией, Республика Казахстан, г. Нур-Султан

Плазмобластная лимфома (ПБЛ) - заболевание, которое первоначально было описано в 1997 году как отдельный подтип диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДБККЛ), которая чаще встречается у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Характеризуется экстранодальным поражением, наиболее частыми из которых являются ротовая полость, пищеварительный тракт и кожа. Общепринятого протокола химиотерапии для лечения ВИЧ-ассоциированной - ПБЛ не разработано. Ранняя консолидация с помощью аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (АутоТГСК) может быть опцией в лечении для пациентов в продвинутой стадии, на фоне одновременного использования высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ).

История болезни. Пациент Б., 44 года, с ВИЧ-ассоциированной ПБЛ-IV-стадия по AnnArbor с поражением альвеолярного отростка верхней челюсти, лимфатических узлов шеи слева, бронхопульмональных лимфатических узлов, нижней доли правого легкого, которому после 6 курсов химиотерапии по стандартной схеме СНОР проведена аутооттрансплантация гемопоэтических стволовых клеток в первую ремиссию.

Выводы. Наш клинический опыт коррелирует с немногочисленными исследованиями по данной проблеме. Пациент получил высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с поддержкой стволовыми клетками и его продолжительность жизни 36 месяцев.

Ключевые слова: плазмобластная лимфома, ВИЧ-ассоциированные лимфомы, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Для цитирования: Жүніс Г.Қ., Кемайкин В.М., Сапарбай Д.Ж. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при ВИЧ-ассоциированной плазмобластной лимфоме: клинический случай. Медицина (Алматы). 2020;11-12(221-222):49-52. DOI: 10.31082/1728-452X-2020-221-222-11-12-49-52

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

АИТВ-БАЙЛАНЫСҚАН ПЛАЗМОБЛАСТЫҚ ЛИМФОМА КЕЗІНДЕ ГЕМОПОЭТИКАЛЫҚ ТІН ЖАСУШАЛАРЫНЫҢ АУТОЛОГИЯЛЫҚ ТРАНСПЛАНТАЦИЯСЫ: КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

Гульжанат Қ. ЖҮНИС, <https://orcid.org/0000-0001-8864-6241>,
Вадим М. КЕМАЙКИН, <https://orcid.org/0000-0001-8470-4344>,
Жәмиля Ж. САПАРБАЙ, <https://orcid.org/0000-0002-8748-5452>

ЖШС «Ұлттық ғылыми онкология орталығы» Онкогематологиялық реанимациясы бар онкогематология және ТКМ орталығы Қазақстан Республикасы, Нұр-Сұлтан қ.

Плазмобласты лимфома (ПБЛ)-бастапқыда 1997 жылы АҚТҚ-жұқпасы бар науқастарда жиі кездесетін диффузды ірі - В жасушалы лимфоманың жеке қосалқы түрі ретінде сипатталған ауру. Ол лимфа түйіндерінен тыс зақымданумен сипатталады. Соның ішінде ең жиі зақымдалатын - ауыз қуысы, ас қорыту жолдары және тері қабаттары. АҚТҚ қосарланған - ПБЛ емдеу үшін жалпы қабылданған химиотерапия хаттамасы әзірленбеген. Аутологиялық гемопоэздік бағаналы жасушаларын трансплантациялау белсенділігі жоғары антиретровирустық терапияны бір мезгілде қолдану аясында жоғары топтағы науқастар үшін емдеудің бір нұсқасы болуы мүмкін.

Ауру тарихы. Науқас Б., 44 жаста, АҚТҚ -мен қосарланған, AnnArbor нұсқасы бойынша IV сатыдағы ПБЛ – жоғары жақтың альвеолярлы өсіндісінің, сол жақ мойын, өкпе лимфа түйіндерінің және оң өкпенің төменгі бөлігі зақымдалуымен сипатталған. СНОР - стандартты схемасы бойынша 6-химиотерапия курсынан кейін бірінші ремиссияда аутологиялық гемопоэздік бағаналы жасушаларының трансплантациясы жасалынды.

Қорытынды. Біздің клиникалық тәжірибеміз осы мәселе бойынша бірнеше зерттеулермен сәйкес келеді. Науқасқа жоғары дозалы химиотерапиядан кейін аутологиялық гемопоэздік бағаналы жасушалары трансплантацияланды. Оның өмір сүру ұзақтығы 36 ай.

Негізгі сөздер: плазмобластық лимфома, АИТВ-байланысқан лимфомалар, гемопоэтикалық тін жасушаларының аутологиялық трансплантациясы.

Контакты: Сапарбаева
Джамиля, врач-трансплантолог,
PhD, ТОО «Национальный
научный онкологический центр»
Центр онкогематологии и ТКМ
с онкогематологической
реанимацией РК, г. Нур-Султан,
e-mail: dzhamilyasaparbay@gmail.
com

Contacts: Jamilya Saparbay,
National Research Oncology
Center, Department of
Oncohematology and Bone Marrow
Transplantation, Nur-Sultan, e-mail:
dzhamilyasaparbay@gmail.com

Поступила: 19.01.2021

Рецензент: Туякова Нурлыгуль Сапарбековна, кандидат медицинских наук, врач-организатор высшей категории, ученый секретарь «Научно-производственный центр трансфузиологии» МЗ РК, г. Нур-Султан, e-mail: nurtu@mail.ru

Негізгі сөздер: плазмобластық лимфома, АИТВ-байланысқан лимфомалар, гемопоэтикалық тін жасушалараның аутологиялық трансплантациясы.

SUMMARY

AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN HIV-ASSOCIATED PLASMABLASTIC LYMPHOMA: A CASE REPORT

Guljanat K ZHUNIS, <https://orcid.org/0000-0001-8864-6241>

Vadim M KEMAYKIN, <https://orcid.org/0000-0001-8470-4344>

Jamilya J SAPARBAY, <https://orcid.org/0000-0002-8748-5452>

National Research Oncology Center, Department of Oncohematology and Bone Marrow Transplantation, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

Plasmablastic lymphoma (PBL) is a disease that was originally described in 1997 as a distinct subtype of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), which is more common in patients with HIV infection. It is characterized by extranodal lesions, the most common of which are the oral cavity, digestive tract, and skin³. No generally accepted chemotherapy protocol for the treatment of HIV-associated PBL has been developed. Early consolidation through autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) may be a treatment option for advanced patients with concurrent use of highly active antiretroviral therapy (HAART).

Disease history. Patient B., 44 years old, with HIV-associated PBL-IV-stage according to AnnArbor with lesions of the alveolar process of the upper jaw, lymph nodes of the neck on the left, bronchopulmonary lymph nodes, and the lower lobe of the right lung, who after 6 courses of chemotherapy according to the standard CHOP regimen, autotransplantation of hematopoietic stem cells was performed in the first remission.

Conclusion. Our clinical experience correlates with the few studies on this issue. The patient received stem cell-supported high-dose chemotherapy (HDCT) and his life expectancy is 36 months.

Keywords: plasmablastic lymphoma, HIV-associated lymphomas, autologous hematopoietic stem cell transplantation.

For reference: Zhunis GK, Kemaykin VM, Saparbaj JJ. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in HIV-associated plasmablastic lymphoma: a case report. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2020;11-12(221-222): 49-52. (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2020-221-222-11-12-49-52

Плазмобластная лимфома (ПБЛ) - заболевание, которое первоначально было описано в 1997 году как отдельный подтип диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДБККЛ), которая чаще встречается у пациентов с ВИЧ-инфекцией [1].

Заболеваемость ВИЧ-ассоциированными ПБЛ оценивается примерно в 2,6% от всех ВИЧ-ассоциированных лимфом [2]. ПБЛ наиболее часто встречается среди мужчин (75%). Характеризуется экстранодальным поражением, наиболее частыми из которых являются ротовая полость, пищеварительный тракт и кожа [3]. Время от постановки диагноза ВИЧ до постановки диагноза ПБЛ в среднем составляет 8,9 года [4].

ПБЛ характеризуется потерей маркеров зрелых В-клеток, включая CD20, повышенным индексом пролиферации, связана с вирусом Эпштейн-Барра и в 50% случаев имеет транслокацию с-МУС, что может иметь негативный прогноз [5].

Стандартного протокола химиотерапии для лечения ВИЧ-ассоциированной - ПБЛ не разработано. СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон) или схемы, подобные СНОР, являются общепринятыми. Возможными вариантами лечения является использование высокодозных курсов, таких как CODOX-M / IVAC (метотрексат/ифосфамид, этопозид, цитарабин) или DA-EPOCH (этопозид, преднизолон, винкристин, циклофосфамид и доксорубин) [6]. Ранняя консолидация с помощью ау-

тологической трансплантации гемопоэтических стволовых клеток может быть опцией в лечении для пациентов на поздней стадии, на фоне одновременного использования высокоактивной антиретровирусной терапии.

Клинический случай

Пациенту, в возрасте 36-ти лет была диагностирована ВИЧ-инфекция, с вирусной нагрузкой ВИЧ-РНК-91,5 тыс. копий/мкл. Он получал антиретровирусную терапию препаратами зидовудин и невирапин. Спустя 7 лет, в возрасте 44 лет, развилась лимфома, которая дебютировала с образования на верхней челюсти, которое увеличивалось в размере. «Неходжкинская лимфома с изъязвлениями» - заключение, данное при первичном гистологическом исследовании образования, иммуногистохимическое исследование (ИГХ) не проводилось. С целью оценки распространённости процесса была проведена Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ/КТ), которая выявила высокоактивное образование верхней челюсти слева с деструкцией костной ткани, а также метаболически низкоактивные лимфоузлы шеи слева и бронхопульмональных групп с обеих сторон, и метаболически низко активное образование нижней доли правого легкого, Deauville 5 баллов (рис. 1).

На момент установления диагноза лимфомы, вирусная нагрузка ВИЧ-РНК составляла 998 тыс. копий/мкл, а количество клеток CD4 – 94 клетки/мкл. Пациент продолжал прием антиретровирусных препаратов – зидовудин и невирапин. По поводу лимфомы получил 6 курсов химиоте-

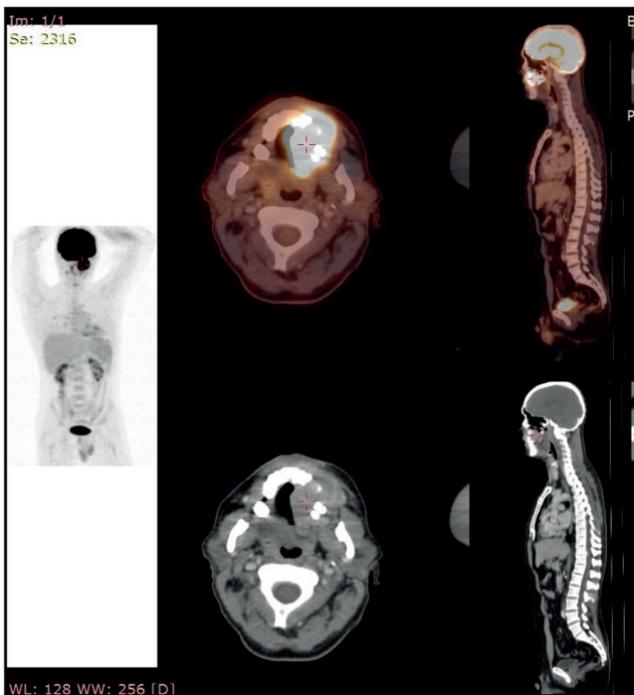


Рисунок 1 - Позитронно-эмиссионная томография всего тела (до начала инициальной терапии)

рапии по схеме СНОР – циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон в стандартных дозах.

По данным рестадирования по ПЭТ/КТ после 6-ти курсов химиотерапии был достигнут полный метаболический ответ. В консолидации использован курс лучевой терапии СОД 36 Гр. Контрольное ПЭТ/КТ не выявило признаков прогрессии заболевания.

Обследования

В августе 2017 года пациент впервые поступает в Национальный научный онкологический центр (ННОЦ) для определения статуса заболевания и дальнейшей терапевтической тактики. Проведен пересмотр первичных гистологических блоков с ИГХ-исследованием. Гистологическое исследование показало частицы опухоли, представленные диффузным пролифератом из крупных клеток с округло-овальными ядрами преимущественно с морфологией иммунобластов, наличием отдельных многоядерных крупных полиморфных форм, высокой митотической активностью (до 8 митозов в поле зрения $\times 400$). Морфологическая картина крупноклеточной лимфомы. ИГХ-исследование проводилось с использованием антител к CD19, CD20, CD30, CD38, CD138, MUM.1, VS38c, CD45, CD56, CD20, EBER (in situ hybridization), c-MYC, ALK. Клетки опухолевого субстрата экспрессировали VS38c, CD138, EBER (ISH), MUM.1 (ядерная реакция), c-MYC (>80% позитивных опухолевых клеток, интенсивная ядерная реакция). Гибридизация in situ показала раннюю РНК вируса Эпштейна-Барра (EBER). Заключение: Морфологическая картина и иммунофенотип характеризуют субстрат плазмобластной лимфомы, EBER+, с экстраанодальной локализацией.

Лечение

Принимая во внимание достижение полного метаболиче-

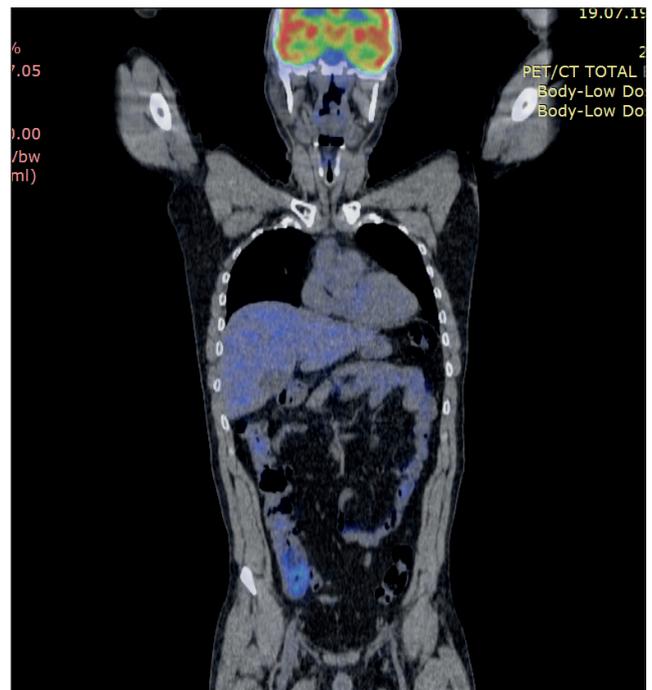


Рисунок 2 - Позитронно-эмиссионная томография всего тела (спустя 2 года от аутоТКМ)

ского ответа, IVE стадию заболевания по AnnArbor, высокий риск по IPI (3 балла), принято решение о проведении высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с поддержкой аутологичными гемопоэтическими стволовыми клетками (АутоГСК). Учитывая локализацию опухолевого процесса и гистологический вариант заболевания, проводилась профилактика нейтролейкоза интратекальным введением цитостатиков: цитарабин 30 мг, метотрексат 15 мг, дексаметазон 4 мг.

Проведена мобилизация Этопозидом 200 мг/м²/сут, в течение 3-х дней, далее стимуляция колониестимулирующим фактором – Филграстим 30 млн. ЕД*3 раза в сутки. В результате сбора заготовлено CD 34+клеток - 8,49 млн. кл/кг реципиента.

После проведенного режима кондиционирования по схеме ВеЕАМ (Бендамустин 200 мг/м²/сут в день -7 и -6, Этопозид 100 мг/м²/сут в день -5 по день -2; цитарабин 200 мг/м²/сут в день -5 по день -2, мелфалан 140 мг/м²/сут в день -2) в день -0 проведена инфузия гемопоэтических стволовых клеток в количестве 5,67 млн/кл/кг реципиента.

Исход и наблюдение

Нейтрофильное приживление зафиксировано на +10 день. Ранний посттрансплантационный период осложнился развитием грамтрицательного сепсиса с положительным ответом на антибактериальную терапию пиперацillin/тазобактамом. На момент трансплантации количество CD4 клеток составило 214 клеток/мкл, а вирусная нагрузка ВИЧ-РНК - 34 копии/мкл.

Спустя 3 года после проведенной АутоТКМ у пациента сохраняется полный метаболический ответ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Плазмобластная лимфома (ПБЛ) - заболевание, которое первоначально было описано в 1997 году как отдельный

подтип диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДБК-КЛ), которая чаще встречается у пациентов с ВИЧ-инфекцией. У большинства наблюдается быстрорастущее, иногда деструктивное заболевание на поздней клинической стадии (стадия 3 или 4 по Анн-Арбор) [6].

ПБЛ характеризуется потерей маркеров зрелых В-клеток, включая CD20, повышенным индексом пролиферации, связан с вирусом Эпштейн-Барра и в 50% случаев имеет транслокацию с-МУС, что может иметь негативный прогноз [5].

Было показано, что наличие реаранжировок генов МУС связано с более коротким временем ОБ у пациентов с ПБЛ. В систематическом обзоре, в котором оценивали 57 пациентов с ПБЛ, у ВИЧ-инфицированных пациентов с ПБЛ реаранжировки гена МУС были связаны с шестикратным повышением риска смерти от любой причины. ПБЛ наиболее часто встречается среди мужчин (75% случаев в различных анализируемых сериях). Характеризуется экстранодальным поражением, наиболее частыми из которых являются ротовая полость, пищеварительный тракт и кожа. Средняя продолжительность от постановки диагноза ВИЧ до постановки диагноза ПБЛ составляет 8, 9 лет.

Прогноз для пациентов с плазмобластной лимфомой неблагоприятный. Систематический обзор 112-ти ВИЧ-положительных пациентов с ПБЛ показал медиану общей выживаемости (ОВ) 15 месяцев и 3-летнюю выживаемость 25%.

Никаких проспективных исследований у пациентов с ПБЛ не проводилось, а в большинстве случаев в исследованиях сообщается о плохой общей выживаемости (5-17 месяцев) при использовании различных схем, включая СНОР, схемы, подобные СНОР, ЕРОСН, CDE, CODOX-M/IVAC.

Кастилло и др. сообщили об отсутствии положительного эффекта на общую выживаемость при использовании интенсивных режимов, таких как CODOX-M/IVAC, по сравнению с режимами СНОР или СНОР-подобными курсами.

Каттано и др. сообщили о своем опыте в одном учреждении, показав 67% 3-летнюю ОБ у 13 пациентов с ПБЛ, получавших лечение в эпоху ВААРТ. В этой серии стратегия лечения включала режим СНОР-14 и широкое использование лучевой терапии (ЛТ); кроме того, пять пациентов получили АутоТГСК в качестве консолидации, подход, который кажется многообещающим в этой ситуации. Ранняя консолидация с помощью АутоТГСК может быть вариантом для пациентов на поздней стадии, на фоне одновременного использования ВААРТ.

Роль трансплантации гемопоэтических стволовых кле-

ток (ТГСК) у пациентов с ПБЛ описана в итальянском исследовании. Пять ВИЧ-положительных пациентов с ПБЛ, которые получали высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с последующей аутологичной ТСК в первой ремиссии, достигли более продолжительного времени общей выживаемости (ОВ). Alvarnas et al. обследовали 40 пациентов с химиочувствительной ВИЧ-ассоциированной лимфомой (ЛХ-15; ДБККЛ - 16; другие агрессивные В-клеточные лимфомы - 9), которым была проведена аутоТГСК в период с 2010 по 2013 годы. Использовался режим кондиционирования по схеме ВЕАМ, и все пациенты продолжали ВААРТ после восстановления кроветворения. Двухлетняя беспрогрессивная (БПВ) и общая выживаемость (ОВ) были 80% и 82% соответственно [7]. Согласно предварительному отчету Центра международных исследований по трансплантации крови и костного мозга (СИБМТР), были зарегистрированы 20 пациентов, которые впервые прошли АутоТГСК для ПБЛ в первой или во второй ремиссии в период с 2001 по 2012 годы. Средний возраст при трансплантации составил 55 лет (от 32 до 76). Одиннадцать из 20 (55%) пациентов перенесли трансплантацию в первой ремиссии. Данных о рецидивах не сообщалось, но показатели ОБ через 1 и 3 года составили 69% и 45% соответственно [8].

ВЫВОДЫ

Наш клинический опыт коррелирует с немногочисленными исследованиями по данной проблеме. Пациент получил ВДХТ с поддержкой стволовыми клетками и его продолжительность жизни 36 месяцев.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы не получали гонорар за исследование.

Вклад авторов

Жүніс Г.Қ. – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, написание манускрипта.

Кемайкин В.М. – концепция и дизайн исследования, интерпретация данных.

Сапарбай Д.Ж. – коррекция манускрипта, окончательное утверждение версии для печати.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

- 1 Jorge J. Castillo, Michele Bibas, Roberto N. Miranda. The biology and treatment of plasmablastic lymphoma. *Blood*. 2015 Apr 9;125(15):2323-30. PMID: 25636338. DOI: 10.1182/blood-2014-10-567479
- 2 Carbone A. AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas: from pathology and molecular pathogenesis to treatment. *Hum Pathol*. 2002; 33(4):392-404. PMID: 12055673. DOI: 10.1053/hupa.2002.124723
- 3 Andres Lopez, Pau Abrisqueta. Plasmablastic lymphoma: current perspectives. *Blood Lymphat Cancer*. 2018 Oct 4;:8 63-70. PMID: 31360094. PMID: PMC6467349. DOI: 10.2147/BLCTT.S142814
- 4 Bibas M, Castillo JJ. Current knowledge on HIV-associated Plasmablastic Lymphoma. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014 Nov 1;6(1):e2014064. PMID: 25408850. PMID: PMC4235470. DOI: 10.4084/MJHID.2014.064
- 5 Alessandro Re, Chiara Cattaneo, Giuseppe Rossi. Hiv and Lymphoma: from Epidemiology to Clinical Management. *Mediterr J*

- Hematol Infect Dis. 2019 Jan 1;11(1):e2019004. PMID: 30671210. PMID: PMC6328036. DOI: 10.4084/MJHID.2019.004
- 6 Elyamany G, Mussaed E. Al, Alzahrani AM. Plasmablastic lymphoma: a review of current knowledge and future directions. *Adv Hematol*. 2015;2015:315289. PMID: 26357515. PMID: PMC4555447. DOI: 10.1155/2015/315289
- 7 Kai Hübel, Alessandro Re, Ariane Boumendil, Herve Finel, et al. Autologous stem cell transplantation for HIV-associated lymphoma in the antiretroviral and rituximab era: a retrospective study by the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant*. 2019 Oct;51(10):1625-1631. PMID: 30804486. DOI: 10.1038/s41409-019-0480-x
- 8 Monzr M Al-Malki, Jorge J Castillo, J Mark Sloan, Alessandro Re. Hematopoietic Cell Transplantation for Plasmablastic Lymphoma: a review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Dec;20(12):1877-84. PMID: 24946718. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.06.009