

Брентуксимаб ведотин в лечении пациентки с рефрактерной лимфомой Ходжкина и синдромом Протея

(собственное клиническое наблюдение и обзор литературы)

Н.В.Мякова, Н.В.Смирнова, Д.А.Евстратов, Ю.Г.Абугова, Д.Н.Балашов,
Ю.Ю.Дьяконова, Д.М.Коновалов, Л.А.Потапенко, Ю.В.Скворцова, А.А.Масчан

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии
им. Дмитрия Рогачева, Москва, Российская Федерация

Несмотря на хороший прогноз в целом, лечение пациентов с рефрактерным течением лимфомы Ходжкина остается большой проблемой в настоящее время. Мы описали клинический случай непрерывно-рецидивирующей лимфомы Ходжкина у пациентки с синдромом Протея. Пациентка получила несколько линий химиотерапии и аутологичную, а затем гаплоидентичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Кроме редкого сочетания синдрома Протея и лимфомы Ходжкина, интерес представляет успешное применение у данной пациентки брентуксимаба ведотина в качестве терапии 3-й линии.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, синдром Протея, рефрактерность к терапии, брентуксимаб ведотин

Brentuximab vedotin in therapy of a patient with refractory Hodgkin's lymphoma and Proteus syndrome

(A clinical case and review of literature)

N.V.Myakova, N.V.Smirnova, D.A.Evstratov, Yu.G.Abugova, D.N.Balashov,
Yu.Yu.Dyakonova, D.M.Konovalov, L.A.Potapenko, Yu.V.Skvortsova, A.A.Maschan

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev,
Moscow, Russian Federation

Despite the generally favorable prognosis, therapy of patients with refractory Hodgkin's lymphoma remains a great problem today. A clinical case is presented: continuously relapsing Hodgkin's lymphoma in a patient (female) with Proteus syndrome. The patient received several lines of chemotherapy and autologous and then haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. In addition to the rare combination of Proteus syndrome and Hodgkin's lymphoma, this case is interesting as it presents brentuximab vedotin as effective third-line therapy.

Key words: Hodgkin's lymphoma, Proteus syndrome, drug resistance, brentuximab vedotin

Синдром Протея (СП) – редкое заболевание, связанное с соматическим мозаицизмом мутации гена *AKT1*. Мы представляем клинический случай СП в сочетании с рефрактерной лимфомой Ходжкина (ЛХ) с последующим обсуждением возможных терапевтических методов.

Клиническое наблюдение

Девочка, 14 лет, поступила в отделение онкогематологии Российской детской клинической больницы (РДКБ) Минздрава России (Москва) в июле 2010 г. с увеличением шей-

ных, подмышечных и медиастинальных лимфатических узлов, лихорадкой до 37,5°C. Из анамнеза известно, что на 1-м году жизни отмечались асимметрия костей свода черепа и лицевого скелета, гиперплазия десен. С 11 лет девочка наблюдалась у гинеколога с диагнозом полименорея, гиперплазия эндометрия, длительно получала гормональную терапию (марвелон). Диагноз СП был поставлен только по клиническим данным – изменения костей черепа, деформация ротовой полости, антимонголоидный разрез глаз, кифоз грудного отдела позвоночника. При стандартном цитогенетическом исследовании не выявлено никаких аномалий, а ДНК-секвенирование не проводили.

После поступления в отделение онкогематологии РДКБ Минздрава России ребенку была проведена биопсия шейного лимфатического узла, компьютерная томография всего тела, после чего был поставлен окончательный диагноз: лимфома Ходжкина, нодулярный склероз (рис. 1), стадия IIB. Было назначено лечение по протоколу DAL-HD-GPON для

Для корреспонденции:

Мякова Наталья Валерьевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением онкогематологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России

Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Телефон: (495) 287-6570, доб. 7330

E-mail: nmiakova@mail.ru

Статья поступила 09.02.2015 г., принята к печати 22.06.2015 г.

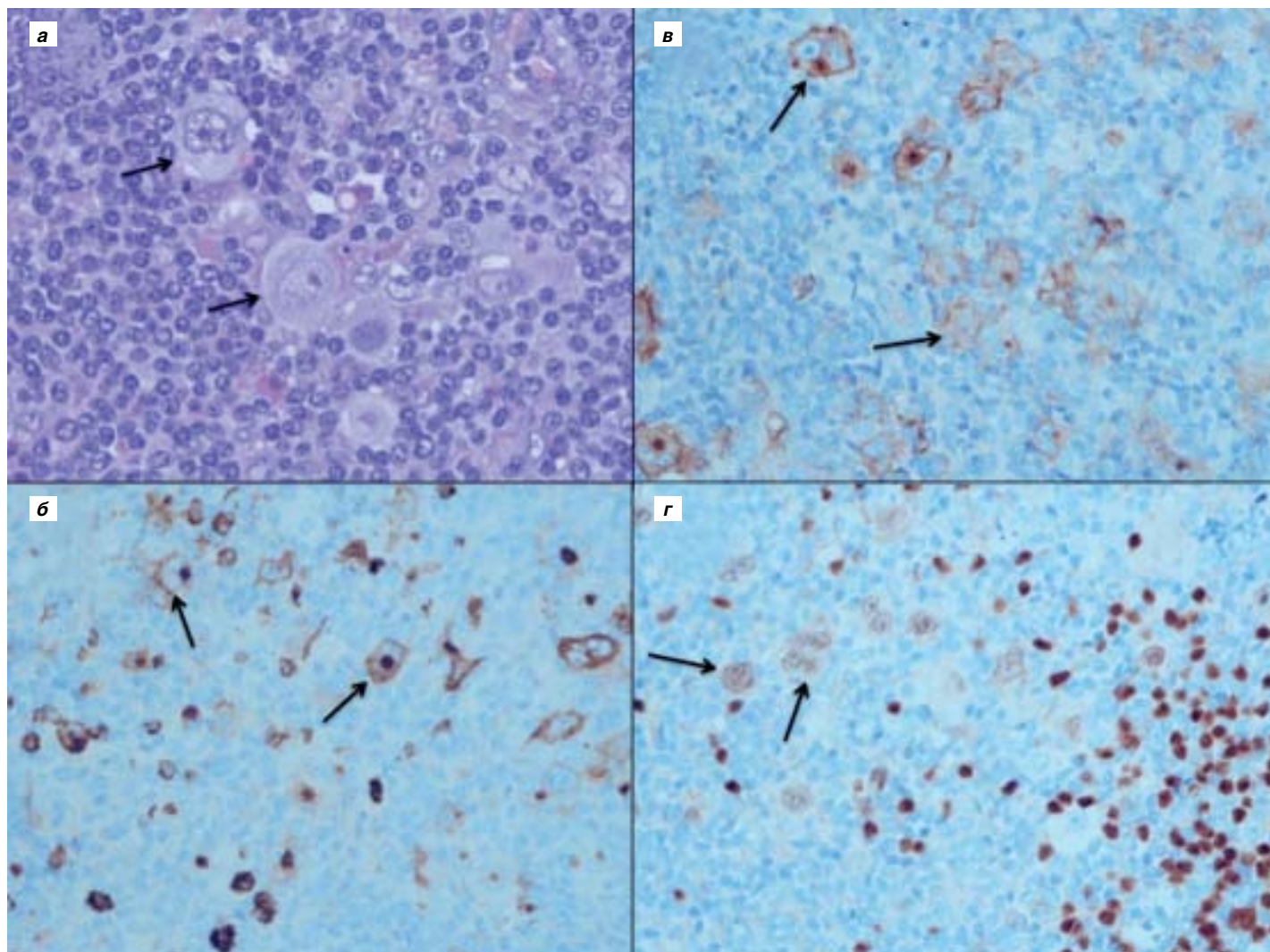


Рис. 1. Гистологическая и иммуногистохимическая характеристика ЛХ, нодулярный склероз: а – при большом увеличении видны клетки Штернберга–Рида (показаны стрелками, окраска гематоксилином и эозином, ув. 600). Эти большие клетки (показаны стрелками) экспрессируют **CD15** (б, ув. 400), **CD30** (в, ув. 400), **PAX-5** (г, ув. 400).

2-й группы риска, состоящее из 4 курсов химиотерапии – ХТ (2 курса по схеме ОЕРА и 2 курса по схеме COPDac), а затем облучение вовлеченных полей (involved field irradiation) в дозе 20 Гр, согласно протоколу [1]. В результате лечения была достигнута полная ремиссия, ребенок был выписан по месту жительства с рекомендациями проведения контрольного обследования в установленные сроки.

Через 6 мес от момента окончания терапии был диагностирован 1-й ранний рецидив с поражением надключичных, подмышечных лимфатических узлов, средостения (рис. 2) и легких, подозрение на поражение облученных полей. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования биопсийного материала подтвердили установленный ранее вариант ЛХ. Были проведены 4 курса ХТ 2-й линии (2 курса по схеме IEP и 2 курса по схеме DHAP), согласно рекомендациям по лечению рефрактерных форм ЛХ [2, 3], с частичным эффектом, аферез гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) периферической крови, однако к окончанию 4-го курса ХТ вновь увеличились в размерах лимфатические узлы средостения.

Пациентка получила дополнительно еще 2 курса ХТ по схеме VGP (винорельбин 25 мг/м², гемцитабин 1000 мг/м², преднизолон 100 мг/м²) с хорошим ответом с последующей



Рис. 2. КТ органов грудной клетки. Стрелкой показаны большие медиастинальные массы.

аутологичной трансплантацией ГСК – ТГСК (режим кондиционирования проводили по схеме BEAM – кармустин, этопозид, цитозар, мелфалан). После этого было проведено повторное облучение вовлеченных полей в дозе 27 Гр. Терапию проводили в соответствии с имеющимися в литературе данными по лечению пациентов с рефрактерной или рецидивирующей ЛХ [3, 4].

При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки через 4 мес от окончания лучевой терапии вновь было обнаружено увеличение средостения и очаги в обоих легких. При позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) были выявлены очаги повышенной метаболической активности в этих областях. В связи с крайне неблагоприятным прогнозом и предлеченностью пациентки консилиум врачей принял решение о проведении терапии брентуксимабом ведотином (Adcetris®, «Такеда», США) в дозе 1,8 мг/кг каждые 3 нед. Препарат в России не зарегистрирован и был закуплен фондом «Подари жизнь» с разрешения Минздрава России. Единственными нежелательными явлениями были лихорадка и слабость после 1-го введения препарата, в ходе дальнейшего лечения нежелательных явлений, в том числе нейтропатии, не отмечалось.

При контрольной КТ органов грудной клетки после трех курсов брентуксимаба ведотина была отмечена значительная положительная динамика, а после 6 курсов констатирована парциальная ремиссия – сокращение размеров опухолевых очагов, незначительное накопление контрастного вещества, кальцификаты.

В связи с отсутствием совместимых родственного и неродственного доноров в мае 2013 г. было принято решение о выполнении гаплоидентичной ТГСК от отца ребенка с проведением $\alpha\beta$ T-клеточной деплеции. Режим кондиционирования включал бендамустин, треосульфат, флударабин и Атгам [5, 6]. Приживление трансплантата было зафиксировано на 19-й день после ТГСК.

В раннем и позднем посттрансплантационном периодах пациентка перенесла различные осложнения, включая кожную форму острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), кишечную форму хронической РТПХ, кровотечения, связанные с гиперплазией эндометрия, бактериальную пневмонию и пневмонию, вызванную респираторно-синцитиальным вирусом, перикардит, хроническую сердечную недостаточность, гломерулонефрит и аваскулярный некроз коленных суставов. В течение длительного времени ребенок получал мультимодальную терапию.

В настоящее время прошло более одного года после ТГСК, девочка находится в ремиссии, учится в вузе.

СП – редкое спорадическое заболевание, которое сопровождается мозаичным разрастанием ткани, представленной всеми зародышевыми ростками, в постнатальном периоде. Наиболее часто задействованы кости, кожа, жировая и нервная ткань. Впервые заболевание было описано М.Сохен и Р.Нейден в 1979 г. [7], в 1983 г. получило свое название [8]. Точные показатели заболеваемости определить невозможно, приблизительные составляют 0,1 : 100 000–1 000 000 населения [9, 10].

Причиной СП считают соматическую активирующую мутацию в гене *AKT1*, что подтверждает гипотезу о вовлечении активации сигнального пути PI3K-AKT в процесс разрастания

тканей и повышенной заболеваемости опухолями у пациентов с этим синдромом. Более чем в 90% случаев СП обнаруживают соматический мозаицизм мутации в гене *AKT1* (с.49G>A [p. Glu17Lys]), находящейся в локусе 14q32.33 [9–11].

Клинические проявления СП весьма разнообразны. Одним из основных клинических критериев является разрастание костной ткани, которое, как правило, начинается в возрасте от 6 до 18 мес. Для СП характерно нарушение архитектоники кости, что отличает это заболевание от других синдромов, сопровождающихся гигантизмом. Кроме этого, существуют и другие проявления заболевания: церебриформные соединительно-тканые невусы, линейные эпидермальные бородавчатые невусы, липоматоз, сочетающийся с липодистрофией, сосудистые мальформации, органомегалия, характерно возникновение билатеральной цистаденомы яичников, мономорфной аденомы слюнной железы [9, 10].

Поскольку клинические проявления достаточно разнообразны, лечение пациентов с СП должно носить мультидисциплинарный характер. Терапия в основном сводится к хирургической коррекции аномалий опорно-двигательного аппарата, буллезных изменений в легких. Прогноз заболевания, прежде всего, определяется локализацией поражений. Большинство проявлений не является угрожающими жизни и при адекватной хирургической коррекции не снижает продолжительность жизни. Наиболее угрожающими являются тромбозы глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, буллезные изменения в легких [9, 10].

СП может сочетаться с онкологическими заболеваниями. На 2-м десятилетии жизни наиболее характерно возникновение билатеральной цистаденомы яичников и мономорфной аденомы слюнной железы. Описаны случаи сочетания СП с менингиомой, опухолью яичка, астроцитомой, опухолью зрительного нерва, внутрипротоковой папилломой молочной железы, а также с несколькими опухолями [9–11].

ЛХ – злокачественная опухоль лимфоидной ткани со специфической гранулематозной гистологической структурой; занимает 5-е место по частоте встречаемости среди всех злокачественных новообразований у детей. Заболеваемость составляет 0,7–0,9 на 100 000 детского населения. Для ЛХ характерны 2 пика заболеваемости: 15–34 года и старше 50 лет. Прогноз при ЛХ относительно благоприятный. По данным исследования DAL-HD-95, 5-летняя бессобытийная выживаемость больных ЛХ составляет 88%, общая выживаемость – 97% [12, 13].

Классическая ЛХ составляет 95% от всех случаев ЛХ. Выделяют следующие гистологические варианты классической ЛХ: нодулярный склероз, смешанно-клеточный вариант, лимфоидное истощение и классический вариант лимфоидного преобладания. Основной иммуногистологической характеристикой клеток Штернберга–Рида при классической ЛХ является положительная реакция с CD30, CD15 и PAX-5. ЛХ чувствительна к химиолучевой терапии. При рецидиве или прогрессии ЛХ обычно проводят ХТ 2-й линии, возможно проведение ТГСК. Для улучшения результатов лечения пациентов с рефрактерной ЛХ в последнее время стали применять новые методы терапии – моноклональные антитела, ингибиторы гистон-деацетилазы, ингибиторы mTOR и другие [14, 15]. Одним из наиболее многообещающих препаратов стал брентуксимаб ведотин, конъюгат анти-

тел к CD30 и антитубулинового агента монометилауристатина Е (ММАЕ). При соединении антитела с CD30-рецепторами на клетках опухоли происходит высвобождение ММАЕ, который разрушает микротубулярную сеть клеток опухоли и приводит к их гибели. Основным нежелательным явлением брентуксимаба ведотина является нейропатия [16, 17]. Брентуксимаб ведотин представляет прекрасную терапевтическую опцию для предлеченных пациентов, нуждающихся в последующей ТГСК [18–20].

До сих пор нет четкого понимания, какие прогностические факторы играют ведущую роль в развитии рефрактерности при ЛХ – возраст, объем опухоли, СОЭ, симптомы биологической активности и диспротеинемия, характеристика микроокружения опухолевых клеток, не изученные пока молекулярные механизмы. В представленном клиническом наблюдении, возможно, наличие СП также обусловило рефрактерность к проводимой терапии. Сигнальный путь PI3K-AKT играет роль в развитии СП, однако хорошо известно, что ЛХ характеризуется высокой активностью mTOR в 93% случаев, а экспрессия Bcl-xL и NF-κappa B коррелирует с этой активностью [21]. Наличие mTOR активности делает возможным включение ингибиторов mTOR в терапию рефрактерных случаев ЛХ, особенно при неэффективности стандартных протоколов лечения и необходимости снижения токсичности ХТ. Наиболее эффективным представляется сочетание mTOR ингибиторов с другими препаратами [21].

Появление лекарственных средств с механизмом действия, альтернативным тому, которым обладают химиопрепараты, входящие в стандартные протоколы лечения ЛХ, позволяет надеяться на излечение тех пациентов с рефрактерной ЛХ, которым не помогли многочисленные режимы ХТ. Проблема сочетания ЛХ с синдромами, предрасполагающими к развитию онкологических заболеваний, требует дальнейшего изучения.

Литература/References

1. Mauz-Körholz C, Hasenclever D, Dörffel W, Ruschke K, Pelz T, Voigt A, et al. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. *J Clin Oncol*. 2010;28(23):3680-6.
2. Schellong G, Dörffel W, Claviez A, Körholz D, Mann G, Scheel-Walter HG, et al. Salvage therapy of progressive and recurrent Hodgkin's disease: results from a multicenter study of the pediatric DAL/GPOH-HD study group. *J Clin Oncol*. 2005;23(25):6181-9.
3. Isidori A, Piccaluga PP, Loscocco F, Guiducci B, Barulli S, Ricciardi T, et al. High-dose therapy followed by stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma: past and future. *Expert Rev Hematol*. 2013;6(4):451-64.
4. Cole PD, Schwartz CL, Drachtman RA, deAlarcon PA, Chen L, Trippett TM. Phase II study of weekly gemcitabine and vinorelbine for children with recurrent or refractory Hodgkin's disease: a children's oncology group report. *J Clin Oncol*. 2009;27(9):1456-61.
5. Ghesquière H, Stamatoullas A, Casasnovas O, Morschhauser F, Gyan E, Gabarre J, et al. Clinical experience of bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a retrospective analysis of the French compassionate use program in 28 patients. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(11):2399-404.
6. Moskowitz AJ, Hamlin PA Jr, Perales MA, Gerecitano J, Horwitz SM, Matasar MJ, et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(4):456-60.

7. Cohen MM Jr, Hayden PW. A newly recognized hamartomatous syndrome. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1979;15(5B):291-6.
8. Wiedemann HR, Burgio GR, Aldenhoff P, Kunze J, Kaufmann HJ, Schirg E. The Proteus syndrome. Partial gigantism of the hands and/or feet, nevi, hemihypertrophy, subcutaneous tumors, macrocephaly or other skull anomalies and possible accelerated growth and visceral affections. *Eur J Pediatr*. 1983;140(1):5-12.
9. Angurana SK, Angurana RS, Panigrahi I, Marwaha RK. Proteus syndrome: clinical profile of six patients and review of literature. *Indian J Hum Genet*. 2013;19(2):202-6.
10. Cohen MM Jr. Proteus syndrome review: molecular, clinical, and pathologic features. *Clin Genet*. 2014;85(2):111-9.
11. Lindhurst MJ, Wang JA, Bloomhardt HM, Witkowski AM, Singh LN, Bick DP, et al. AKT1 gene mutation levels are correlated with the type of dermatologic lesions in patients with Proteus syndrome. *J Invest Dermatol*. 2014;134(2):543-6.
12. Connors J. Hodgkin's lymphoma. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders; 2011:ch.192,1228-33.
13. Hematology. In: Bope ET, Kellerman RD, eds. *Conn's Current Therapy* 2014. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders; 2014;Sect.12:820-4.
14. Batlevi CL, Younes A. Novel therapy for Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:394-9.
15. von Tresckow B, Engert A. Refractory Hodgkin lymphoma. *Curr Opin Oncol*. 2013;25(5):463-9.
16. Zinzani PL, Viviani S, Anastasia A, Vitolo U, Luminari S, Zaja F, et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: the Italian experience and results of its use in daily clinical practice outside clinical trials. *Haematologica*. 2013;98(8):1232-6.
17. Newland AM, Li JX, Wasco LE, Aziz MT, Lowe DK. Brentuximab vedotin: a CD30-directed antibody-cytotoxic drug conjugate. *Pharmacotherapy*. 2013;33(1):93-104.
18. Gibb A, Jones C, Bloor A, Kulkarni S, Illidge T, Linton K, et al. Brentuximab vedotin in refractory CD30+ lymphomas: a bridge to allogeneic transplantation in approximately one quarter of patients treated on a Named Patient Programme at a single UK center. *Haematologica*. 2013;98(4):611-4.
19. Iqbal N, Kumar L, Iqbal N. Update on salvage options in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma after autotransplant. *ISRN Oncol*. 2014;2014:605691.
20. Illidge T, Bouabdallah R, Chen R, Gopal AK, Moskowitz CH, Ramchandren R, et al. Allogeneic transplant following brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(3):703-10.
21. Márk Á, Hajdu M, Váradi Z, Sticz TB, Nagy N, Csomor J, et al. Characteristic mTOR activity in Hodgkin-lymphomas offers a potential therapeutic target in high risk disease—a combined tissue microarray, in vitro and in vivo study. *BMC Cancer*. 2013;13:250.

Информация о соавторах:

Смирнова Надежда Владимировна, врач-гематолог отделения онкогематологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 7332
E-mail: nadin-dok@mail.ru

Евстратов Дмитрий Андреевич, врач-гематолог отделения онкогематологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 7333
E-mail: saifpunk@mail.ru

Абугова Юлия Георгиевна, врач-гематолог отделения онкогематологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 7333
E-mail: abugova_y@mail.ru

Балашов Дмитрий Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток №2 Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 6534
E-mail: bala8@yandex.ru

Дьяконова Юлия Юрьевна, врач-гематолог отделения онкогематологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 7332
E-mail: diakonova80@mail.ru

Коновалов Дмитрий Михайлович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением патологической анатомии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 4918
E-mail: dmk_nadf@mail.ru

Потапенко Людмила Арнельевна, врач-гематолог отделения онкогематологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 7333
E-mail: potapenko-l@mail.ru

Скворцова Юлия Валериевна, кандидат медицинских наук, врач-гематолог отделения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток №2 Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 6537
E-mail: yuscvo@mail.ru

Масчан Алексей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по науке Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, директор Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, улица Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6595
E-mail: amaschan@mail.ru