

Ключевые слова

T-клетки памяти, реконституция иммунной системы, трансплантация аллогенных гемопоэтических клеток, профилактика острой РТПХ.

A clinical case of the successful use of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as a "salvage treatment" in a patient with multiple myeloma

Valentina V. Porunova, Olga V. Pirogova, Olga V. Kudyasheva, Elena I. Darskaya, Boris V. Afanasyev

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Valentina V. Porunova

E-mail: porunovavv@gmail.com

Introduction

Despite recent advances, multiple myeloma remains an incurable disease. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is considered a potentially curative therapeutic option, but remains controversial, due to a significant toxicity associated with the treatment. With this clinical case, we have demonstrated successful application of this therapeutic approach.

Case description

The 44-year old patient was diagnosed with multiple myeloma in August 2013 on the basis of multiple osteolytic lesions, pathological fractures of ribs, left humerus; monoclonal secretion of IgG/kappa (12 g/L); subtotal bone marrow infiltration by plasma cells (92%). According to international prognostic indices, stage II was confirmed; according to II – ISS, II-R-ISS (del13 by FISH). 1st line therapy: induction treatment, PAB №5, tandem syngeneic transplantation conditioned by melphalan (160 mg/m²), maintenance therapy (bortezomib). Complete response was achieved, with minimal residual disease (MRD+). In February 2016, the relapse was noted: 11% of plasma cells in the bone marrow, lack of M-protein secretion (transformation into a non-secretory form). 2nd line of therapy was based on lenalidomide/prednisolone. In October 2016, a complete response was observed, MRD (+). In May 2017, the second relapse occurred: 18.6% of plasma cells in the bone marrow, the development of new focal lesions, local plasmacytomas (L3, right iliac bone). 3rd line therapy included ixazomib/lenalidomide/ prednisolone, radiation therapy to the plasmacytoma region. This treatment resulted into clinical stabilization (23% of plasma cells in the bone marrow, 50% reduction of plasmacytomas in the right iliac bone and decrease by 25% of L3 plasmacytomas).

As a "salvage treatment", allogeneic HSCT was performed from a full HLA-matched sibling (sister) on 24 January 2019. Clinical condition of the disease was stabilized by this time (28% of plasma cells in the bone marrow). Non-myeloablative conditioning regimen was as follows: fludarabine 30 mg/m², busulfan 8 mg/kg; GVHD prophylaxis regimen: cyclophosphamide 50 mg/kg D+3, D+4, tacrolimus 0.03 mg/kg, MMF 30 mg/kg. Peripheral blood stem cells were used as a graft source. Engraftment was achieved by the D+19, with 46% of plasma cells in the bone marrow, donor chimerism levels

were 60-70%. At D+29, a reduction of plasmacytosis (32%), and chimerism 70-79% were also revealed, as well as deletion of chromosome 13 was found in 15% of cells. Immunomodulating therapy with lenalidomide (5 mg per day) was started with D+32, against the background of continued immunosuppressive therapy with tacrolimus. Complete response was revealed on D+60: decrease of plasma cells to 2%, MRD (-), the absence of del13; donor chimerism of 99%. At D+100, we documented a complete PET-negative response, plasmacytomas were not detectable, and immunosuppressive therapy has been canceled. At the present time, more than 6 months after allo-HSCT, we observe chronic GVHD of the skin (1st stage) which does not require systemic immunosuppressive therapy. The immunomodulating therapy with lenalidomide is continued. The quality of life is good.

Discussion

This clinical case demonstrates successful use of allo-HSCT as a "salvage treatment" in a young patient with relapsed form of multiple myeloma. The use of a non-myeloablative conditioning regimen, GVHD prophylaxis with post-transplant cyclophosphamide, as well as immunomodulatory maintenance therapy with lenalidomide in the early post-transplant period, allowed us to achieve a strict complete response by inducing a graft-versus-myeloma reaction (GVM), and to minimize complications associated with transplantation, while maintaining a good quality of life.

Conclusion

Allo-HSCT can be considered a therapeutic option in young patients with a resistant-relapsing form of the disease, when the risk of progression may outweigh the risks associated with transplantation.

Keywords

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, multiple myeloma, graft-versus-myeloma effect.

Клинический случай успешного применения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в качестве «терапии спасения» у пациента с множественной миеломой

Валентина В. Порунова, Ольга В. Пирогова, Ольга В. Кудяшева, Елена И. Дарская, Борис В. Афанасьев

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Несмотря на последние достижения, множественная миелома остается неизлечимым заболеванием. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) рассматривается, как потенциально излечивающая терапевтическая опция, но остается спорной из-за значительной токсичности, связанной с лечением. Данным клиническим случаем мы продемонстрировали успешное применение этого метода терапии.

Описание клинического случая

Диагноз множественной миеломы установлен пациенту в августе 2013 г. в возрасте 49 лет на основании: множественных остеолитических очагов, патологических переломов ребер, левой плечевой кости; моноклональной секреции IgG/каппа – 12 г/л; субтотальной инфильтрации плазматическими клетками (92%) костного мозга. По международным прогностическим индексам – II – по ISS, II-R-ISS (del13 по данным FISH). Терапия 1-й линии включала индукционную терапию по схеме PAD №5, тандемную сингенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (мелфалан 160 мг/м²), поддерживающая терапия бортезомибом. Эффект: полный ответ, МОБ (+). В феврале 2016 г. выявлен рецидив заболевания: 11% плазматических клеток в костном мозге, отсутствие секреции М-протеина (трансформация в несекретирующую форму). Терапия 2 линии – леналидомид/преднизолон. В октябре 2016 г. – полный ответ, МОБ (+). В мае 2017 г. выявлен второй рецидив: в костном мозге – 18,6% плазматических клеток, появление новых очагов деструкций, плазмоцитом (L3 позвонка, правая подвздошная кость). Терапия 3-ей линии – иксазомиб/леналидомид/преднизолон (IRP), лучевая терапия на область плазмоцитом. Эффект: стабилизации (в костном мозге 23% плазматических клеток, редукция на 50% плазмоцитомы правой подвздошной кости и на 25% – плазмоцитомы позвонка L3). 24.01.2019 в качестве «терапии спасения» выполнена алло-ТГСК от полностью HLA-совместимого сиблинга (сестры). Статус заболевания на момент трансплантации – стабилизация (в костном мозге – 28% плазматических клеток). Режим кондиционирования немиелоаблативный: флударабин – 30 мг/м², бусульфан – 8 мг/кг; режим профилактики РТПХ: циклофосфан – 50 мг/кг Д+3, Д+4, такролимус – 0,03 мг/кг, ММФ – 30 мг/кг. Источник трансплантата: периферические стволовые клетки. Приживление трансплантата достигнуто на Д+19: в костном мозге 46% плазматических клеток, химеризм 60-70% донорский. На Д+29 – редукция плазмоцитоза (32%), химеризм 70-79%, также выявлена del13 в 15% клеток. С Д+32 начата иммуномодулирующая терапия леналидомидом 5 мг в

сутки на фоне продолженной иммуносупрессивной терапии такролимусом. На Д+60 – полный ответ: 2% плазматических клеток, МОБ(-), отсутствие del13; химеризм 99% донорский. На Д+100 – полный ПЭТ-негативный ответ, плазмоцитомы не выявляются. Отменена иммуносупрессивная терапия. На данный момент прошло более 6 месяцев после алло-ТГСК. Имеет место хроническая РТПХ кожи 1-й степени без потребности в системной иммуносупрессивной терапии. Продолжается прием леналидомида. Качество жизни – удовлетворительное.

Обсуждение

Данный клинический случай демонстрирует успешное применение алло-ТГСК в качестве «терапии спасения» у молодого пациента с рецидивирующим течением множественной миеломы. Использование немиелоаблативного режима кондиционирования, профилактики РТПХ с использованием посттрансплантационного циклофосфида, а также иммуномодулирующей поддерживающей терапии леналидомидом в раннем посттрансплантационном периоде позволили добиться строго полного ответа за счет индуцирования «реакции трансплантат против миеломы» (РТПМ), минимизировать осложнения, связанные с трансплантацией, а также сохранить удовлетворительное качество жизни.

Заключение

Алло-ТГСК может рассматриваться как терапевтическая опция у молодых пациентов с резистентно-рецидивирующим течением заболевания, когда риск прогрессирования может перевесить риски, связанные с трансплантацией.

Ключевые слова

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, множественная миелома, реакция «трансплантат против миеломы».