

*К.В. Летик, А.Ю. Полушин, Е.В. Кондакова, К.П. Якимович, И.В. Цыганков,
А.Н. Гавриленко, Ю.Р. Залялов, Н.Б. Михайлова, Б.В. Афанасьев*

Ингибитор иммунных контрольных точек в качестве терапии спасения у пациента с рефрактерным течением первичной лимфомы центральной нервной системы

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский Университет имени академика И.П. Павлова, институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург

Несмотря на прогресс в области терапии первичной лимфомы центральной нервной системы (ПЛЦНС), в значительном числе случаев заболевание имеет рецидивирующее и рефрактерное течение. Актуальной задачей является разработка новых эффективных схем терапии. Одним из ключевых механизмов патогенеза ПЛЦНС является нарушение противоопухолевого иммунного ответа. Имеющиеся сведения о повышенной экспрессии PD-L1 на клетках данной опухоли указывают на возможную эффективность PD-1 ингибиторов в терапии ПЛЦНС. В данной статье впервые в отечественной литературе представлено описание случая успешного применения ингибитора PD-1 ниволумаба в монорежиме у тяжело предлеченного пациента молодого возраста с рефрактерным течением ПЛЦНС

Ключевые слова: первичная лимфома центральной нервной системы, иммунотерапия, ниволумаб

Описание клинического случая

Пациент С., 35 лет, в феврале 2013 года отметил развитие слабости мышц правых конечностей. В марте 2013 года обратился за медицинской помощью, проведено комплексное обследование. Объективно определялся правосторонний центральный гемипарез, умеренно выраженная афазия, асимметрия лица, сглаженность носогубной складки и симптом ресниц справа. По данным МРТ головного мозга с контрастированием было обнаружено мультифокальное поражение левого таламуса, медиобазальных отделов левой височной доли, левых отделов среднего мозга, передних отделов Варолиева моста, правой и левой лобных долей (рис. 1). В ликворограмме определялся цитоз 2/3 за счёт лимфоцитов, незначительное повышение уровня глюкозы. Содержание белка в ликворе соответствовало нормальным показателям. Была выполнена стереотаксическая биопсия образования левого полушария головного мозга с проведением гистологического исследования, по

результатам которого выявлены диффузные инфильтраты из атипичных клеток с базофильной цитоплазмой. По данным иммуногистохимического исследования во всех клетках опухоли обнаружена интенсивная мембранная экспрессия CD20, цитоплазматическая — BCL-2. В части атипичных клеток — слабая ядерная экспрессия с-тум. Антигены CD3, CD10, CD30 не были экспрессированы. Экспрессия Ki-67 обнаруживалась в 60% клеток. По результатам компьютерной томографии всего тела очагов поражения вне головного мозга выявлено не было, костный мозг по данным трепан-биопсии был интактен. Таким образом, на основании проведенных исследований был установлен диагноз первичной лимфомы ЦНС с мультифокальным поражением левого таламуса, медиобазальных отделов левой височной доли, левых отделов среднего мозга, передних отделов Варолиева моста, правой и левой лобных долей. Морфологически новообразование соответствовало диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме. Уровень ЛДГ крови до начала терапии был выше нормы. Учитывая имеющиеся данные, можно заключить, что на момент постановки диагноза ПЛЦНС у пациента был промежуточный риск (3 фактора) по прогностической шкале IELGS [3].

Первой линией терапии, стало лечение высокими дозами метотрексата (3 г/м^2) в сочетании с цитарабином и ритуксимабом с ответом в виде частичной ремиссии по данным контрольной МРТ после четвертого курса терапии. С целью консолидации ремиссии в сентябре 2013 года пациенту была выполнена высокодозная химиотерапия кармустин/тиотепа с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Однако в течение 4 мес. после трансплантации было констатировано прогрессирование заболевания (продолженный рост образований по данным МРТ, нарастание слабости в правых конечностях). В связи с этим в январе-феврале была выполнена краниальная лучевая терапия (СОД-32,0 Гр). При оценке динамики в феврале 2014 года, наряду с последствиями проводимой терапии (наличие лизирующейся

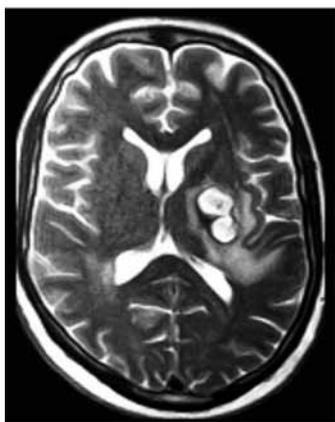


Рис. 1. Дебют заболевания (2013 г.) до постановки окончательного диагноза и выполнения биопсии. Выявлено множество очагов поражения белого вещества головного мозга с наиболее крупным очагом в области базальных ядер слева (изначально очаги расценены как признаки энцефалита)

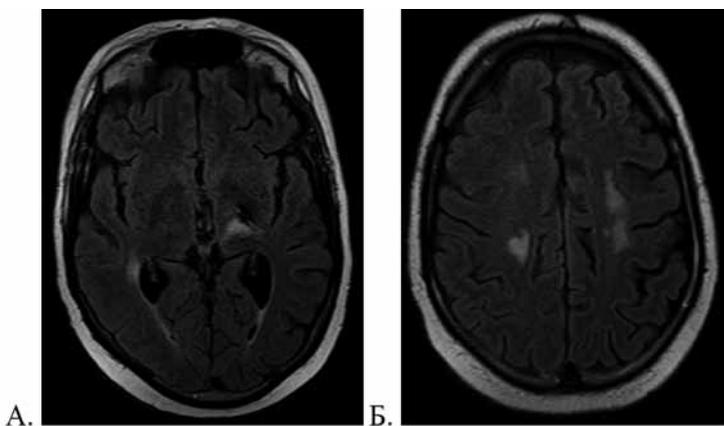


Рис. 2. Февраль 2014 г.: МР-признаки состояния после стереотаксической биопсии, курсов химиотерапии. МР-картина лизирующейся гематомы в области базальных ядер слева (по ходу задней ножки внутренней капсулы) и таламуса (рис. 2А), множественных очаговых изменений головного мозга, наиболее вероятно дисциркуляторного характера. Валлеровская дегенерация по ходу волокон кортико-спинального тракта слева. Умеренная смешанная гидроцефалия. Зафиксировано прогрессирование лимфомы в виде появления нового очага в правой теменной доле (рис. 2Б)

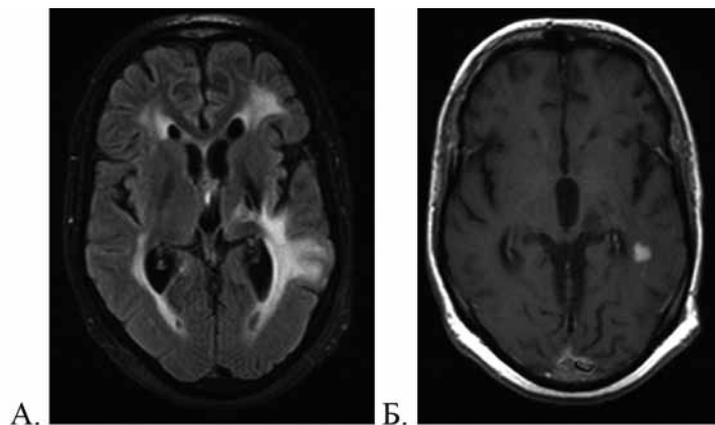


Рис. 3. Февраль 2017 г. МР-признаки увеличения размеров диффузной зоны отеочноглиозных изменений в веществе левой височной доли (рис. 3а), накопление контраста в левой затылочной доле (рис. 3б)

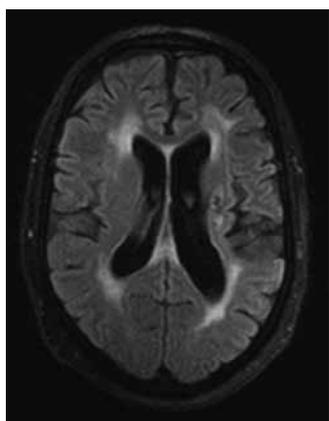


Рис. 4. Июнь 2017 г.: МР-признаки постлучевых глиозно-атрофических изменений обоих полушарий. МР-картина лизированной гематомы на уровне левых базальных ядер, сохраняется лизирующаяся гематома щелевидной формы с признаками Валлеровской дегенерации левого кортикоспинального тракта, формирования аналогичных изменений по ходу правого кортикоспинального тракта. МР-признаки тривентрикулярной гидроцефалии. Наблюдающиеся глиозно-атрофические изменения не являются характерными проявлениями токсичности ниволумаба и наиболее вероятно не связаны с применением данного препарата

гематомы области левых базальных ядер, а также МР-признаки внутренней тривентрикулярной гидроцефалии), было зафиксировано прогрессирование лимфомы в виде появления нового очага в правой теменной доле (рис. 2).

С марта 2014 года по август 2016 года пациенту были проведены 3 линии не структурной сдерживающей терапии. Наилучшим ответом было достижение частичного ответа на фоне терапии темодалом и ритуксимабом (1000 мг/м^2) с параллельным интратекальным введением препаратов метотрексат, цитарабин, дексаметазон.

В августе 2016 года пациент обратился в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. На момент обращения общее состояние пациента по Карновскому составляло 40%, статус ECOG-3 в связи с неврологической симптоматикой. Обращали на себя внимание слабость, снижение чувствительности правых конечностей. На фоне приема дексаметазона продолжалось прогрессирование заболевания. В связи с наличием эффекта на предшествующих этапах лечения повторно проведена терапия в сочетании темодал-ритуксимаб с последующим сеансом стереотаксической радиохирургии с использованием аппарата «гамма-нож». На контрольной МРТ от декабря 2016 года определялся сохраняющийся патологический очаг в правой лобной доле, а также постлучевые изменения белого вещества больших полушарий, наличие хронической гематомы в проекции базальных ядер, расширение желудочков головного мозга. В целом отмечена стабилизация заболевания.

В качестве терапии спасения в декабре 2016 года проведена терапия по схеме R-ICE. После завершения лечения по протоколу в неврологическом статусе положительной динамики не выявлено; отмечалась глубокая аплазия кровотока ограничивающая дальнейшее применение химиотерапии. Учитывая молодой возраст пациента, резистентное течение заболевания, крайне неблагоприятный прогноз, было принято решение о проведении терапии препаратом ниволумаб в монорежиме. Первое введение препарата выполнено в январе 2017 года. Препарат вводился внутривенно капельно в дозе 1 мг/кг 1 раз в 2 недели. Состояние пациента на фоне лечения было удовлетворительным, осложнений не наблюдалось. По данным МРТ от февраля 2017 года определялось увеличение размеров диффузной зоны отечноглиозных изменений в веществе левой височной доли, накопление контраста в левой затылочной доле (Рис. 3). Создавалось впечатление о вероятном прогрессировании заболевания, однако терапия ниволумабом была продолжена. После 4-го введения препарата определялось значительное улучшение в неврологическом статусе. Статус

по Карновскому составил 60% (ECOG-2). Показатели клинического анализа крови достигли нормальных значений. По данным контрольного МРТ головного мозга после 6 введений ниволумаба определялось улучшение по основному заболеванию. В июне 2017 года, после 12-ти введений препарата, была зафиксирована полная ремиссия ПЛЦНС (рис. 4). Терапия ниволумабом была остановлена. Среди осложнений терапии ниволумабом стоит отметить развитие полиартрита через 4 месяца после последнего введения препарата. В настоящее время по данным МРТ у пациента сохраняются характерные изменения вещества головного мозга, являющиеся следствием перенесенных лучевой терапии и химиотерапии; сохраняется полная ремиссия заболевания.

Обсуждение

ПЛЦНС является крайне агрессивной экстра-нодальной лимфомой с тенденцией к увеличению частоты встречаемости среди иммунокомпетентных пациентов [9]. Более 90% случаев ПЛЦНС представлены В-клеточными лимфомами. В классификации опухолей гемопоэтической и лимфатической систем (ВОЗ, 2016) выделена отдельная нозологическая форма — первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома ЦНС. Доля Т-клеточных лимфом составляет около 2% от всех случаев ПЛЦНС [1]. В настоящий момент продолжается поиск оптимального протокола лечения ПЛЦНС. Наиболее эффективным вариантом терапии ПЛЦНС в настоящее время является комбинированная химиотерапия на основе высокодозного метотрексата [4] в сочетании препаратами, проникающими через ГЭБ: цитарабином, винкристином, прокарбазином, ифосфамидом с последующей высокодозной полихимиотерапией и аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в случае достижения полной ремиссии заболевания. Золотой стандарт терапии ПЛЦНС отсутствует как для первой линии, так и для лечения рецидивов, возникающих примерно в 50% случаев после комбинированной химиотерапии. Случаи рецидивирующего и резистентного течения ПЛЦНС составляют тяжелую группу пациентов с неблагоприятным прогнозом. Использование стандартных интенсифицированных режимов химиотерапии второй линии сомнительно по причине неодинаковой проницаемости гематоэнцефалического барьера для лекарственных препаратов разных групп. Имеются сообщения об успешном использовании вепезида, карбоплатина, темозоломида, повторного назначения метотрексата [5]. Одной из возможных опций является проведение кра-

ниального облучения, однако, ограничением является значительная нейротоксичность данного метода лечения [4, 6, 8].

В результате исследования молекулярно-генетических механизмов патогенеза ПЛЦНС было установлено, что при данном типе лимфомы отмечаются увеличение числа копий 9p24.1/PD-L1/PD-L2 и генетические реаранжировки с вовлечением данного локуса, что ведет к увеличению экспрессии лиганда программированной клеточной гибели 1 (PD-L1) и сопряженного с ним рецептора PD-1. Увеличение экспрессии лигандов и рецепторов иммунных контрольных точек указывают на роль иммуносупрессивного микроокружения в патогенезе ПЛЦНС [2]. Данное наблюдение позволило сделать предположения относительно возможной эффективности препаратов ингибиторов иммунных контрольных точек в терапии ПЛЦНС. В пилотном исследовании [7] для лечения 4 пациентов с резистентной/рецидивирующей первичной лимфомой ЦНС был применен ниволумаб. Несмотря на значительную предлеченность, объективный ответ был получен у всех пациентов, с достижением полной ремиссии у 3 из 4 пациентов. Стоит отметить, что на момент сообщения у всех пациентов ответ сохранялся более года.

Представленный нами клинический случай достижения полной ремиссии у пациента с рефрактерной ПЛЦНС после множества линий терапии указывает на потенциал PD-1 ингибиторов в терапии данного вида лимфом даже у тяжело предлеченных пациентов с неблагоприятным прогнозом. Данные наблюдения должны быть подтверждены в рамках контролируемых клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Комратова К.А. Абугова Ю.Г. Озеров С.С. и др. Первичная диффузная в-крупноклеточная лимфома центральной нервной системы (клинический случай и обзор литературы) // Онкогематология. — 2017. — Т. 12. — № 1. — С. 10–16.
2. Chapuy B., Roemer M.G.M., Stewart C. et al. Targetable genetic features of primary testicular and primary central nervous system lymphomas // Blood. — 2016. — Т. 127. — № 7. — С. 869–881.
3. Ferreri A.J.M., Blay J.Y., Reni M. et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: The International Extranodal Lymphoma Study Group experience // J. Clin. Oncol. — 2003. — Т. 21. — № 2. — С. 266–272.
4. Ferreri A.J., Reni M., Foppoli M. et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial // Lancet. — 2009. — Т. 374. — № 9700. — С. 1512–1520.
5. Ferreri J.M., Ferreri A.J.M. How I treat primary CNS lymphoma // Blood. — 2011. — Т. 118. — № 3. — С. 510–522.
6. Harder H., Holtel H., Bromberg J.E.C. et al. Cognitive status and quality of life after treatment for primary CNS lymphoma. // Neurology. — 2004. — Т. 62. — № 4. — С. 544–547.
7. Nayak L., Iwamoto F.M., Lacasce A. et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma // Blood. — 2017. — Т. 129. — № 23. — С. 3071–3073.
8. Nguyen P. L., Chakravarti A., Finkelstein D.M. et al. Results of whole-brain radiation as salvage of methotrexate failure for immunocompetent patients with primary CNS lymphoma // J. Clin. Oncol. — 2005. — Т. 23. — № 7. — С. 1507–1513.
9. O'Neill B.P., Decker P.A., Tieu C. et al. The changing incidence of primary central nervous system lymphoma is driven primarily by the changing incidence in young and middle-aged men and differs from time trends in systemic diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma // Am. J. Hematol. — 2013. — Т. 88. — № 12. — С. 997–1000.

Поступила в редакцию 22.10.2018 г.

*K.V. Lepik, A.Yu. Polushin, E.V. Kondakova,
K.P. Yakimovich, I.V. Tsygankov, A.N. Gavrilenko,
Yu.R. Zalyalov, N.B. Mikhailova, B.V. Afanasyev*

Immune checkpoint inhibitor salvage therapy in patient with refractory primary central nervous system lymphoma

Pavlov First St. Petersburg State Medical University,
R.M. Gorbacheva Memorial Institute of Hematology,
Oncology and Transplantation, Saint-Petersburg

Despite the progress in the therapy of a primary central nervous system lymphoma (PCNSL) the rates of disease relapse and resistance to therapy are high. Development of new effective therapeutic strategies is needed. One of the key mechanisms in the pathogenesis of PCNSL is the suppression of the immune response in the tumor microenvironment. Recent studies have demonstrated the increased expression of PD-L1 in the tumor cells of PCNSL and therefore the use of PD-1 blockade might be effective. This report includes the description of a case of the successful use of PD-1 inhibitor nivolumab as monotherapy in a severely pretreated young patient with refractory PCNSL.

Keywords: primary central nervous system lymphoma, immunotherapy, nivolumab