

ли пропорциональных интенсивностей Кокса. Многофакторный регрессионный анализ включал следующие факторы и ковариаты: возраст на дату диагноза, пол, фаза на начало терапии, фаза на дату выявления мутации, терапия после выявления мутации (без алло-ТГСК и с алло-ТГСК), время до выявления мутации от начала терапии.

Результаты

Ме времени наблюдения после выявления мутации Т315I 21 месяц (1-100). 5-летняя ОВ в группе в целом составила 42%. При проведении многофакторного анализа только фаза ХМЛ во время обнаружения мутации значительно влияет на ОВ всей группы. Всего в фазе БК на момент выявления мутации было 7 человек, 3-м из них была выполнена алло-ТГСК. Все больные умерли в течение 1-го года после индикации Т315I с Ме выживаемости 1.3 месяца. 5-летняя ОВ в группе фармакологической терапии (n=59) 42% с Ме выживаемости 2.8 года. ОВ в группе алло-ТГСК (n=20) 37% после 1-го года, Ме выживаемости 5 месяцев. Однако, 7 пациентов прожили более 2 лет после алло-ТГСК, 2 – более 6 лет. У всех пациентов после алло-ТГСК получен глубокий молекулярный ответ. У пациентов во 2-й ХФ ОВ 47% (ДИ 95% 29-53%), $p = 0,46$. В группе фармакологической терапии без ИТК (N=18), включая ИТК (N=41) не было досто-

верных различий в 5-летней ОВ (42% и 47% соответственно, $p=0,5,3$). В группе, получавшей α -интерферон в комбинации с другими препаратами (n=10), 5-летняя ОВ выше, чем в группе, не получавшей интерферонотерапию (n=49), и составляет 72 и 45% соответственно ($p=0,21$).

Выводы

Появление клона с мутацией Т315I у больных ХМЛ с резистентностью изменяет прогноз для данной категории пациентов, особенно в продвинутых фазах. Алло-ТГСК является эффективным методом лечения, приводящим к выздоровлению. Фактором риска, ухудшающим результаты трансплантации является фаза БК на момент алло-ТГСК. Проведение фармакологической терапии в 1-й хронической фазе является эффективным методом лечения, позволяющим контролировать заболевание в течение длительного времени. У пациентов во 2-й ХФ проведение алло-ТГСК позволяет достигнуть 47% (ДИ 95% 29–53%) вероятности 5-летней общей выживаемости.

Ключевые слова

Хронический миелоидный лейкоз, мутация Т315I, алло-ТГСК, лекарственная резистентность.

Case report: effect of Jak-2 kinase inhibitor discontinuation on chronic steroid-refractory graft-versus-host disease in liver

Kseniya P. Yakimovich, Olga V. Pirogova, Oleg V. Goloshchapov, Elena I. Darskaya, Sergey N. Bondarenko, Ivan S. Moiseev, Boris V. Afanasyev

R. M. Gorbacheva Memorial Institute of Hematology, Oncology and Transplantation, Chair of Hematology, Transfusiology and Transplantology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Contact: Dr. Kseniya Yakimovich
E-mail: yakimovichkse@gmail.com

Introduction

The incidence of steroid-refractory graft versus host disease (SR-GVHD) is a one-half of patients with a mortality rate of 70%. Janus kinase (JAK) 1/2 inhibitors might be considered as a salvage therapy. However, there is a scarcity of relevant information about optimal duration and tapering strategy of Jak-2-inhibitors. Our aim was to present a clinical case of a liver SR-GVHD after haploidentical HSCT (haplo-HSCT) in a young patient with Gilbert syndrome who developed decrease of liver function tests following discontinuation of Jak-2 kinase inhibitor therapy. Medical records, laboratory and instrumental data were reviewed when analyzing the results. GVHD severity was scored according to the 2014 NIH Consensus Criteria.

Case report

A 28-year-old male patient with acute myeloid leukemia (AML), FAB-M2, and concurrent Gilbert syndrome under-

went haplo-HSCT on 12 May 2015 from brother, HLA compatibility, 6/10. Conditioning regimen: busulfan 8 mg/kg, fludarabine. Bone marrow was a source of stem cells. GVHD prophylaxis: cyclophosphamide (30 mg/kg, days+3,+4), tacrolimus (from day+5), mycophenolate mofetil (45 mg/kg, days from +5 to +35). On day+90, tacrolimus was discontinued due to early bone marrow recurrence. On day+202, overlap-syndrome of grade 4 was developed, with skin, liver and lower gastrointestinal tract (GIT) lesions (grade 3, 4 and 3 respectively). The first-line therapy: methylprednisolone 2 mg/kg, causing partial response for skin. Etanercept (25 mg twice a day) and tacrolimus were added, followed by complete response for skin and GIT; bilirubin level was >250 $\mu\text{mol/L}$. The immunosuppressive therapy was discontinued on the day+237, due to pulmonary hemorrhage and transfer to intensive care unit. Increased bilirubin level (580 $\mu\text{mol/L}$) and intestinal bleeding were observed. This treatment was replaced by a Jak-2 inhibitor (ruxolitinib, 20 mg per day). The effect: decreased bilirubin level, without any dynam-

ics for intestinal pathology. On day+249, fecal microbiota transplantation was performed, followed by resolution of GI symptoms. Mesenchymal stem cells were infused twice (D+257, D+266) with no response. Cholesterol levels raised over 40 mmol/L, having been treated bi-weekly plasmapheresis. From day+316 to day+426, the patient received 5 infusions of tocilizumab, he underwent 12 courses of extracorporeal photopheresis, sirolimus and low-dose interleukin-2, without any response (bilirubin 520 to 724 $\mu\text{mol/l}$). On day +350, liver biopsy was performed, and GVHD pathology was detected. Sirolimus and ruxolitinib were administered from day+460 to day+738. Ruxolitinib was replaced by a new-generation Jak-2 kinase inhibitor baricitinib (4 mg daily) on day+738. The following effect was observed: bilirubin level 220-420 mmol/L, hypercholesterolemia still persisted. On day+1120, baricitinib was discontinued. Further on, a decrease of bilirubin (213 $\mu\text{mol/L}$) and cholesterol levels (7.7 mmol/l) were documented. The therapy with sirolimus

is going on, and significant improvement in the quality of life is noted.

Conclusion

Steroid-refractory severe chronic liver GVHD is a condition that might require prolonged immunosuppressive treatment with absence of complete response to current treatments. Despite high efficacy of JAK-2-inhibitors, they might be associated with serious adverse effects, like severe hypercholesterolemia. Gilbert syndrome may complicate the assessment of GVHD response and require liver biopsy to guide a therapy.

Keywords

Steroid-refractory graft-versus-host disease (SR-GVHD), overlap syndrome, Jak-2-inhibitors, Gilbert syndrome, fecal microbiota transplantation

Клинический случай: эффект отмены терапии ингибитором Jak-2-киназы на стероид-рефрактерную реакцию трансплантат против хозяина с поражением печени

Ксения П. Якимович, Ольга В. Пирогова, Олег В. Голощапов, Елена И. Дарская, Сергей Н. Бондаренко, Иван С. Моисеев, Борис В. Афанасьев

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, кафедра гематологии, трансфузиологии и трансплантологии, Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение

Стероид-рефрактерная РТПХ (срРТПХ) развивается в половине случаев РТПХ, с вероятностью летального исхода 70%. В качестве терапии спасения могут выступать ингибиторы Jak-2-киназы. Однако нет достоверных данных об оптимальной продолжительности терапии и стратегии отмены данных препаратов. Целью работы стало представление случая срРТПХ печени после гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (гапло-ТГСК) у молодого пациента с синдромом Жильбера с улучшением показателей функции печени после отмены терапии ингибитором Jak-2-киназы. При анализе результатов были использованы данные медицинской документации, результаты лабораторных и инструментальных исследований. Стадии РТПХ оценивались согласно критериям NIH-2014.

Описание клинического случая

Пациент, 28 лет, с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), FAB-M2, и сопутствующим синдромом Жильбера 12.05.2015 перенес гапло-ТГСК от брата, 6/10. Режим кондиционирования: бусульфан (8 мг/кг), флударабин. Источник трансплантата: костный мозг. Профилактика РТПХ: циклофосфан (30 мг/кг, Д+3,+4), такролимус (с Д+5), микофенолата мофетил (45 мг/кг с Д+5 по Д+35). На Д+90 по причине развития раннего костно-мозгового рецидива – отмена такролимуса. На Д+202 развился overlap-синдром РТПХ 4 степени с поражением кожи,

печени и нижних отделов ЖКТ (стадии 3, 4 и 3, соответственно). Терапия I линии: метилпреднизолон 2 мг/кг; эффект: частичный ответ по РТПХ кожи. К терапии были добавлены этанерцепт 25 мг 2 р/нед и такролимус. Эффект: уровень билирубина более 250 мкмоль/л, полный ответ по коже и ЖКТ. На Д+237 в связи с развитием легочного кровотечения и переводом в ОРИТ – отмена базовой иммуносупрессивной терапии. На этом фоне наблюдались рост уровня билирубина до 580 мкмоль/л, кишечное кровотечение. Смена терапии на руксолитиниб, ингибитор Jak-2-киназы (20 мг/сут). Эффект: снижение уровня билирубина, РТПХ кишечника без динамики. На Д+249 трансплантация фекальной микробиоты, эффект: разрешение симптомов поражения ЖКТ. Повторные введения мезенхимальных стволовых клеток (Д+257,+266), без достижения ответа. Нарастание уровня холестерина более 40 ммоль/л с попытками терапии плазмаферезом дважды в неделю. На Д+350 выполнена биопсия печени с выявлением признаков РТПХ. С Д+316 по Д+426 пациент получил 5 введений тоцилизумаба, 12 сеансов экстракорпорального фотофереза, лечение сиролимусом и низкими дозами интерлейкина-2, без достижения эффекта (уровень билирубина 520-724 мкмоль/л). Терапия сиролимусом и руксолитинибом с Д+460 по Д+738. Смена руксолитиниба на ингибитор Jak-2 киназы нового поколения барицитиниб (4мг/сут) с Д+738. Эффект: уровень билирубина 220-420 мкмоль/л, однако, сохранялась гиперхолестеринемия. С Д+1120 барицитиниб был отменен. Эффект: снижение уровня

билирубина (213 мкмоль/л) и холестерина (7,7 ммоль/л). Продолжается терапия сиролimusом, отмечается значимое улучшение качества жизни пациента.

Заключение

Тяжелая срРТПХ печени – состояние, которое может потребовать применения длительной иммуносупрессивной терапии с невысокой вероятностью достижения полного ответа. Несмотря на доказанную эффективность ингибиторов Jak-2-киназ, данная терапия ассоциирована с серьезными неблагоприятными явлениями, в том числе, развитием тяжелой гиперхолестеринемии. Наличие синдрома Жильбера может затруднять оценку эффективности терапии, а также требовать проведения биопсии печени с целью возможного изменения подходов к лечению.

Ключевые слова

Стероид-рефрактерная реакция «трансплантат против хозяина» (срРТПХ), overlap-синдром, ингибиторы Jak-2-киназ, синдром Жильбера, трансплантация фекальной микробиоты.