

*Л.В. Филатова^{1,2}, Е.В. Харченко¹, С.М. Алексеев¹, И.С. Зюзгин¹, А.С. Артемьева¹,
М.С. Моталкина¹, И.В. Ишиматова¹, П.С. Шило¹, Т.Ю. Семглазова^{1,2}*

Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в лечении прогностически неблагоприятных форм диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы

¹ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,
²ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России,
Санкт-Петербург

В настоящее время единого подхода в лечении агрессивной диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (Double-НIT и Triple-НIT) не существует. Накопленные мировые данные остаются противоречивыми и, учитывая неблагоприятный прогноз в данной подгруппе, высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных стволовых клеток в 1 линии лечения является терапевтической опцией.

Ключевые слова: В-клеточная лимфома, химиотерапия, трансплантация

Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДККЛ) представляет собой гетерогенную группу злокачественных лимфом, различающихся по биологическим свойствам, морфологическому строению, клиническим проявлениям, ответу на терапию и прогнозу [1,3]. ДККЛ характеризуется агрессивным течением, высокой частотой выявления на III-IV стадиях заболевания, низкой эффективностью стандартной химиотерапии, быстрым прогрессированием, неудовлетворительными показателями многолетней выживаемости.

Чувствительность к химиотерапии и прогноз зависят от ряда факторов, в том числе от наличия или отсутствия экспрессии белков с-тус и bcl-2 и/или bcl-6, а также транслокации одноименных генов [2].

Новая классификация опухолей лимфатической ткани выделяет в рамках ДККЛ отдельную подгруппу лимфом высокой степени злокачественности: диффузные В-клеточные крупноклеточные лимфомы с перестройками в генах MYC, BCL-2 или BCL-6, получившие название “Double-НIT” лимфом, при перестройках во всех трех генах MYC, BCL-2 и BCL-6 – “Triple-НIT” лимфомы.

Группа с перестройкой гена MYC отличается высокой пролиферативной активностью, резистентным течением; 2-летняя общая выживаемость пациентов в этой группе составляет 35%

в сравнении с 61% в FISH-негативной группе [10]. Ген BCL2 угнетает апоптоз, и при его дисрегуляции повышается длительность клеточного цикла [11]. Гиперэкспрессия BCL6 приводит к дисрегуляции других генов, таких как P53, что, в свою очередь, приводит к угнетению апоптоза клеток с поврежденной ДНК [12].

В то же время, наличие экспрессии белков с-тус, bcl-2 и/или bcl-6 не всегда ассоциировано с наличием транслокации одноименных генов, что определяет лучший прогноз по сравнению с подгруппой Double-НIT и Triple-НIT лимфом [13].

В настоящее время результаты лечения лимфопротеративных заболеваний значительно улучшились, однако 30-40% больных ДККЛ остаются резистентными к проводимой терапии и быстро прогрессируют. В попытке увеличить показатели безрецидивной (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) были предложены новые стратегии, в том числе ранняя интенсификация лечения в виде проведения курса высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых кровяных клеток в первой линии терапии у определенной категории больных с прогностически неблагоприятными подвариантами неходжкинских лимфом [2, 3].

Цель исследования: оценка эффективности применения высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в лечении прогностически неблагоприятных форм диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы.

Материалы и методы

В отделении онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в период с января 2014 по декабрь 2016 года проведено лечение 23 пациентов с диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой.

Диагноз диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы был установлен на основании иммуногистохимического исследования гистологического материала. Всем пациентам было выполнено FISH-исследование.

По результатам FISH-исследования с зондами c-мус, bcl-2, bcl-6 (break-apart) пациенты были разделены на следующие группы:

- Triple-HIT — 2 пациента
- Double-HIT – 21 пациент, из них
 - c-мус, bcl-2 (+) – 11 пациентов;
 - c-мус, bcl-6 (+) – 10 пациентов.

Группу сравнения составили пациенты с установленным диагнозом ДККЛ, которые получали лечение в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в период 2010 – 2013 год. FISH-исследование было выполнено ретроспективно по архивным материалам с использованием тканевых матриц:

- Triple-HIT — 2 пациента
- Double-HIT — 9 пациентов, из них:
 - c-мус, bcl-2 (+) – 5 пациента;
 - c-мус, bcl-6 (+) – 4 пациента.

Анализ медицинской документации показал, что всем пациентам в группе сравнения проводились СНОР-подобные схемы.

С целью индукции ремиссии заболевания в качестве терапии первой линии использовались стандартные схемы химиотерапии в сочетании с препаратом моноклональных антител к CD20 ритуксимабом:

- EPOCH-R (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон, этопозид).

Каждому пациенту было проведено по 6 курсов химиотерапии с 21-дневным интервалом.

Анализ медицинской документации показал, что всем пациентам в группе сравнения проводилась в качестве первой СНОР-подобная химиотерапия.

Для мобилизации стволовых кроветворных клеток (СКК) в периферическую кровь использовались различные мобилизационные режимы [7]:

- ДНАР (цитарабин, цисплатин, дексаметазон) + Г-КСФ (5 мкг/кг/сут);
- пэгфилгастрим (6 мг/сут) + мозобил (0,24 мг/кг/сут).

Аферез СКК проводился клеточными сепараторами Cobe Spectra, Spectra Optia. Мобилизация и аферез СКК были успешными у 100% пациентов. Среднее количество стволовых клеток, собранных в исследуемой группе, составило $9,1 \times 10^6$ CD34+ клеток/кг массы тела пациента.

Высокодозная химиотерапия проводилась по схеме LEAM(-R), включавшей ломустин, цитарабин, этопозид, мелфалан. Реинфузия стволовых клеток проводилась на 7 день от начала высокодозной химиотерапии (день 0 — трансплантации костного мозга).

Основным методом оценки эффективности терапии была компьютерная томография, которая проводилась через 3 недели после окончания стандартной химиотерапии (перед ВДХТ), через 3 недели после химиотерапии ДНАР-R и через 3 месяца после высокодозной химиотерапии [5].

После проведения стандартных курсов химиотерапии полный ответ был достигнут у 50% пациентов; частичный ответ у 33% пациентов; стабилизация процесса у 17% пациентов.

После проведения высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток количество пациентов с полным ответом увеличилось до 83% пациентов.

Общая двухлетняя выживаемость в группе пациентов, получивших ВДХТ, составила 67%, в группе пациентов, пролеченных в стандартном режиме – 17%. Двухлетняя безрецидивная выживаемость в исследуемой группе составила 54%, в группе пациентов, получивших стандартную терапию – 9%.

Токсичность стандартной и высокодозной химиотерапии оценивалась по влиянию на клеточный состав крови (агранулоцитоз, анемия, тромбоцитопения) и наличие инфекционных осложнений (нейтропеническая лихорадка, пневмония, сепсис).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, получивших ВДХТ

Клиническая характеристика	Пациенты (n)	(%)
Общее число пациентов	23	100
мужчин	11	48
женщин	12	52
Возраст в годах	18 — 62 (среднее 39,5)	
Молекулярно-генетический подтип:		
Double-HIT	21	91
Triple-HIT	2	9
Стадия (Ann Arbor):		
I	1	4
II	1	4
III	1	4
IV	17	88
Экстранодальное поражение: без поражения	5	22
1 экстранодальное поражение	3	13
> 1 экстранодального поражения	15	62
Наличие образований >10 см («bulky»):		
≥ 10 см	8	35
< 10 см	15	65
Наличие В-симптомов:		
есть	13	56
нет	10	44
Нодальные поражения: внутригрудные лимфатические узлы	16	70
абдоминальные лимфатические узлы	11	48
лимфатические узлы шеи	17	88
тазовые лимфатические узлы	9	39
Наличие повышения уровня ЛДГ		
есть	20	87
нет	4	13
Общее состояние (ECOG):		
<2	11	48
≥ 2	13	52

Таблица 2. Эффективность стандартной и последующей ВДХТ (%)

	Полный ответ	Частичный ответ	Стабилизация
Стандартная химиотерапия	50%	33%	17%
ВДХТ	83%	17%	-

При проведении стандартных курсов химиотерапии агранулоцитоз наблюдался у 50% пациентов, тромбоцитопения тяжелой степени у 33%, анемия тяжелой степени у 17% пациентов.

В двух случаях были отмечены эпизоды нейтропенической лихорадки, средней продолжительностью 3 суток.

В 20% случаев лечение осложнилось развитием пневмонии.

При проведении высокодозной химиотерапии у всех пациентов выявлена гематологическая токсичность различной степени: нейтропения и тромбоцитопения тяжелой степени в 100% случаях, тяжелая анемия у 50% пациентов.

Средняя продолжительность нейтропении IV степени при проведении высокодозной химиотерапии (соответствует среднему времени до приживления трансплантата) составила 8 дней, продолжительность тромбоцитопении — 10 дней.

Увеличилась частота инфекционных осложнений: нейтропеническая лихорадка была выявлена у 11 пациентов. У 6 пациентов диагностирована пневмония.

Сроки восстановления гемопоэза после трансплантации аутологичных стволовых клеточных клеток:

Лейкоциты $>1,0 \times 10^9/\text{л}$ – день +10

Нейтрофильные гранулоциты (палочкоядерные + сегментоядерные) $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$ – день +10

Тромбоциты $>20^* \times 10^9/\text{л}$ – 13/10/2015, день +14

Тромбоциты $>50^* \times 10^9/\text{л}$ – 21/10/2015, день +16

*не в результате трансфузии.

Значимой нефротоксичности при проведении ВДХТ не наблюдалось. У 2 пациентов было выявлено повышение уровня креатинина до 110-120 мкмоль/л.

Результаты

Double-hit/Triple-hit лимфомы являются редким подтипом ДККЛ с неблагоприятным прогнозом. Распространенная стадия, поражение костного мозга, высокий уровень ЛДГ часто ассоциированы с агрессивным течением заболевания. По-прежнему клинические подходы в лечении данной подгруппы остаются неоднозначными, но очевидной является необходимость в ранней интенсификации лечения. У пациентов с рецидивом/первично-резистентными ДККЛ высокодозная химиотерапия с последующей аутоТГСК входит в стандарт терапии [4, 5, 8]. Ряд авторов указывает на эффективность проведения высокодозной химиотерапии с последующей аутоТГСК в группе пациентов с первичными ДККЛ, стратифицированных в группу высокого риска, в частности DOUBLE-HIT и TRIPLE-HIT лимфом [14].

Полученные нами предварительные данные частоты полного ответа демонстрируют возможность улучшения результатов лечения этой прогностически неблагоприятной подгруппы больных за счет широкого внедрения в программы терапии высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеточных клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bolanos-Meade J., Garrett-Mayer E., Luznik L. et al. Induction of autologous graft-versus-host disease: results of a randomized prospective clinical trial in patients with poor risk lymphoma // *Biol. Blood. Marrow Transplant.* – 2007. – Vol. 10. – №13. – P. 1185 – 1191.
2. Greb A., Bohlius J., Schiefer D. et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the first line treatment of aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) in adults // *PubMed Health.* – 2010.
3. Linch D. C., Yung L., Smith P. et al. Final analysis of the UKLG LY02 trial comparing 6-8 cycles of CHOP with 3 cycles of CHOP followed by a BEAM autograft in patients <65 years with poor prognosis histologically aggressive NHL: research paper // *British Journal of Haematology.* – 2010. – Vol. 149. – № 2. – P. 237– 243.
4. Gunnellini M., Emili R., Coaccioli S. et al. The Role of Autologous Stem Cell Transplantation in the Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma // *Advances in Hematology.* – 2011. – Vol. 2012.

5. Philip T., Guglielmi C., Hagenbeek A. et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma // *New England Journal of Medicine.* – 1995. – Vol. 333. – № 23. – P. 1540 – 1545.
6. Shipp M.A., Harrington D. P., Andersen J.R. et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma // *New England Journal of Medicine.* – 1993. – Vol. 329. – № 14. – P. 987–994.
7. Tilly H., Dreyling M. Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals of Oncology.* – 2010. – Vol. 21. – № 5. – P. 172–174.
8. Ulrich J.M. Mey, Vandana Jha, John W. Strehl et al. // High dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in diffuse large B-cell lymphoma // *GMS German Medical Science.* – 2007. – Vol. 5. – P. 1612.
9. Yin J., Wei J., Xu J.H. et al. Autologous stem cell transplantation as the first-line treatment for peripheral T cell lymphoma: results of a comprehensive meta-analysis // *Acta Haematol.* – 2014. – Vol. 2. – № 131. – P. 114 – 125.
10. Adhikary S., Eilers M. Transcriptional regulation and transformation by Myc proteins // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2005. – Vol. 6. – P. 635-645.
11. Korsmeyer S.J. Bcl-2 initiates a new category of oncogenes: regulators of cell death // *Blood.* – 1992. – Vol. 80. – P. 879-886.
12. Phan R.T., Dalla-Favera R. The BCL6 proto-oncogene suppresses p53 expression in germinal-centre B cells // *Nature.* – 2004. – Vol. 432. – P. 635-639.
13. Deborah M. Stephens, John W. Sweetenham. Clinical Controversies of Double-Hit Lymphoma // *AJHO.* – 2015. – Vol. 11. – № 4. – P. 10-16.
14. Sarkozy C., Traverse-Glehen A., Coiffier B. Double-hit and double-protein expressor lymphomas: aggressive and refractory lymphomas // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16 (15). – e555-67. – doi: 10.1016/S1470-2045(15)00005-4.

Поступила в редакцию 20.01.2017 г.

L.V. Filatova^{1,2}, E.V. Kharchenko¹, S.M. Alekseev¹, I.S. Zyuzgin¹, A.S. Artemieva¹, M.S. Motalkina¹, I.V. Ishmatova¹, P.S. Shilo¹, T.Yu. Semiglazova^{1,2}

Prospects for high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in the first line of therapy for aggressive non-Hodgkin's lymphomas

¹N.N. Petrov Research Institute of Oncology,
²I.I. Mechnikov North-West State Medical University, St. Petersburg

Currently there is no single approach to treatment for aggressive diffuse large-cell B-cell lymphoma (Double-HIT and Triple-HIT). Accumulated world data remain controversial and, given the unfavorable prognosis in this subgroup, high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the first line of treatment is a therapeutic option.

Key words: B-cell lymphoma, chemotherapy, transplantation