

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ МОЛОДЫХ БОЛЬНЫХ С ДИФфуЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ ИЗ КЛЕТОК ГЕРМИНАЛЬНОГО ЦЕНТРА

М.М. Бобкова¹, С.В. Семочкин¹, В.Л. Иванова², О.Г. Агафонова³, Л.А. Антипова¹, Н.Н. Вольченко³, В.В. Дергачева³, О.Д. Захаров³, Ю.А. Кудинов³, С.С. Куликова¹, Ю.Б. Кочкарева³, Н.А. Лобанова², И.Е. Лазарев², Е.В. Ларичева³, Л.А. Магомедова³, Н.В. Малахова², В.Г. Маркарян², Л.А. Муха², С.В. Миненко¹, Т.Ю. Остренкова³, Е.В. Ованесова³, Т.Н. Пересторонина¹, М.Е. Рыбакова², Е.А. Самышина³, В.В. Птушкин¹

¹ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии

Минздравсоцразвития РФ; ²Гематологический центр ГКБ им. С.П. Боткина;

³Поликлиническая гематологическая служба, Москва

Контакты: Мария Михайловна Бобкова bobkova.hematol@mail.ru

В статье представлен анализ результатов лечения 165 первичных взрослых больных с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ), получавших терапию в условиях практического здравоохранения Москвы.

Цель исследования — оценка эффективности разных по дозовой интенсивности режимов химиотерапии в зависимости от молекулярно-генетического варианта заболевания. Педиатрические протоколы BFM-NHL-90m и B-NHL-2004M получили 28 подростков и молодых пациентов (медиана 21,7 года; разброс 15—38 лет), CHOP и R-CHOP — 46 (29; 17—78) и 91 (59,5; 28—80) взрослых соответственно. Исследование носило нерандомизированный характер. Герминальный и постгерминальный варианты ДВККЛ были определены с помощью иммуногистохимической техники для 58 (35%) пациентов. Для молодых больных с герминальной ДВККЛ выявлено преимущество при лечении по интенсивным «блоковым» протоколам BFM-NHL-90m и B-NHL-2004M по отношению к постгерминальному варианту: 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) — $1,0 \pm 0,0$ ($n=6$) против $0,44 \pm 0,15$ ($n=9$) соответственно ($p < 0,05$). На терапии по программе R-CHOP у старших пациентов подобных различий не выявлено: 2-летняя БСВ $0,51 \pm 0,23$ ($n=16$) против $0,58 \pm 0,173$ ($n=27$) соответственно ($p > 0,05$). Данные, полученные в ходе работы, обосновывают целесообразность дифференцированного лечения подростков и молодых взрослых с ДВККЛ из клеток герминального центра с помощью интенсивных BFM-подобных протоколов.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, взрослые, полихимиотерапия

INTENSIVE POLYCHEMOTHERAPY EFFICACY IN YOUNG ADULTS WITH DIFFUSE B-LARGE CELLS LYMPHOMA FROM GERMINAL CENTER CELLS

М.М. Bobkova¹, S.V. Semochkin¹, V.L. Ivanova², O.G. Agafonova³, L.A. Antipova¹, N.N. Volchenko³, V.V. Dergacheva³, O.D. Zacharov³, Yu.A. Kudinov³, S.S. Kulikova¹, Yu.B. Kochkareva³, N.A. Lobanova², I.E. Lazarev², E.V. Laricheva³, L.A. Magomedova³, N.V. Malachova², V.G. Markaryan², L.A. Mucha², S.V. Minenko¹, T.Yu. Ostrenkova³, E.V. Ovanesova³, T.N. Perestoronina¹, M.E. Ribakova², E.A. Samischina³, V.V. Ptushkin¹

¹Federal research center of pediatric hematology, oncology and immunology, Moscow; ²Hematological center of Botkin Municipal clinical hospital, Moscow; ³Outpatient hematological service, Moscow

Analysis of treatment results of 165 primary adult patients with diffuse B large-cells lymphoma (DBLCL) treating in Moscow municipal clinics is presented. Study aimed on analysis of efficacy of various dose intensity chemotherapy schedule according to disease molecular genetics variants. 28 adolescents and young adults (median age — 21.7 years) have received treatment according to pediatric BFM-NHL 90m and BFM-NHL 2004M protocols, 46 (median age — 29.0 years) and 91 (median age — 59.5) adults according to courses CHOP and R-CHOP, respectively. It was not randomized study. Germinal and postgerminal variants DBLCL were determined using immunohistochemical technique for 58 (35%) patients with appropriate primary samples. For young patients with germinal DBLCL therapy superiority of intensive BFM-NHL 90m and B-NHL 2004M protocols in relation to postgerminal variants was revealed: 5-years event-free survival (EFS) was 1.0 ± 0.0 ($n = 6$) versus 0.44 ± 0.15 ($n = 9$), respectively ($p < 0.05$). In advanced age patients treated according R-CHOP similar differences was not revealed: 2-years EFS - 0.51 ± 0.23 ($n = 16$) versus 0.58 ± 0.13 ($n = 27$), respectively ($p > 0.05$). Data receiving proves expediency of treatment adolescents and young adults with DBLCL from germinal center cells according to intensive BFM-like protocols.

Key words: diffuse B large-cells lymphoma (DBLCL), adults, polychemotherapy

Введение

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) — наиболее часто встречающийся (30—40% случаев) вариант агрессивных неходжкинских лимфом (НХЛ) у взрослых [1]. В детском и подростковом возрасте ДВККЛ диагностируется реже — 8—10 и 25% случаев соответственно [2]. ДВККЛ — гетерогенное в клиническом и биологическом отношении заболевание. В зависимости от профиля молекулярно-генетических событий его можно разделить по крайней мере на 2 различающихся по прогнозу и ответу на терапию варианта: подобный клеткам герминального центра (ГЦ), основным механизмом которого служит активация *c-myc* (данный вариант чаще встречается у детей) и подобный активированным В-клеткам (АВК), или постгерминальный, чаще возникающий у взрослых, ключевым нарушением которого является конститутивная активация NF-κB [3]. Эффективность стандартной химиотерапии (ХТ) всегда ниже для АВК, чем для ГЦ ДВККЛ [4].

В педиатрической гематологии для лечения ДВККЛ используют интенсивные протоколы, аналогичные таковым для лимфомы Беркитта. Большинство случаев ДВККЛ у детей в основном представлены ГЦ-вариантом [2, 5], чем частично объясняются хорошие результаты лечения по этим протоколам: 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) — до 95% [5, 6]. Результаты лечения взрослых с ДВККЛ на режимах, подобных СНОР (циклофосфан, доксорубин, винкристин, преднизолон), исторически всегда уступали таковым у детей: 5-летняя общая выживаемость (ОВ) для продвинутых стадий не превышала 30—40% [7].

Мы предположили, что для молодых пациентов с герминальной ДВККЛ возможно улучшение результатов терапии за счет ее интенсификации с помощью режимов, применяемых в педиатрической практике [8].

Цель исследования — оценка клинической эффективности применения разных по дозовой интенсивности режимов ХТ в лечении ДВККЛ у взрослых в зависимости от молекулярно-генетического варианта заболевания.

Материалы и методы

В исследование включены 165 больных с ДВККЛ, не имевших в анамнезе других онкологических заболеваний и не получавших никакой

предшествующей ХТ и/или лучевой терапии (ЛТ) по поводу настоящего заболевания (табл. 1). В работе оценена эффективность 4 протоколов лечения: BFM-NHL-90m для В-НХЛ; В-НХЛ-2004М; R-СНОР-21 и СНОР-21. Исследование носило нерандомизированный характер.

Двадцать восемь (14 мужчин и 14 женщин) молодых пациентов получили интенсивную «блоковую» терапию. Лечение проводилось в период с августа 2006 г. по апрель 2009 г. в отделении подростковой и возрастной гематологии ФНКЦ ДГОИ на клинической базе ГКБ им. С.П. Боткина. До 2006 г. больные ($n=18$) получали модифицированные блоки терапии BFM-NHL-90m для В-НХЛ с редуцированным режимом введения метотрексата (1 г/м² в течение 36 ч вместо оригинальных 5 г/м² в течение 24 ч) [8]. После 2006 г. ($n=10$) терапия проводилась по отечественному протоколу В-НХЛ-2004М, отличающемуся от NHL-BFM-90m введением ритуксимаба в первый день первых 4 блоков в дозе 375 мг/м² и ограничением дозы метотрексата только в первых 2 блоках (1 вместо 5 г/м² в течение 24 ч) [9].

Лечение 91 (47 мужчин и 44 женщины) пациента по программе R-СНОР осуществлялось врачами-гематологами поликлиник Москвы в период с февраля 2005 г. по октябрь 2008 г. Ретроспективно проанализированы данные по 46 (24 мужчины и 22 женщины) пациентам, пролеченным в период с декабря 1994 г. по август 2007 г. по программе СНОР в гематологических отделениях ГКБ им. С.П. Боткина.

Для разделения случаев ДВККЛ на молекулярные варианты (ГЦ или АВК) использована оригинальная методика С.Р. Hans и соавт. [3], основанная на иммуногистохимической технике (рис. 1).

Эффективность «блоковой» терапии по протоколам оценивали в соответствии с определенными протоколами BFM-NHL-90m для В-НХЛ и В-НХЛ 2004М критериями и формулировками [5, 9]. Не ответившими на терапию (non-responders) считали пациентов, у которых не было получено полной (ПР) и продолжительной полной (ППР) ремиссии после проведения 3-го блока терапии (СС, CCz). На программах СНОР и R-СНОР эффективность терапии оценивали после 2, 4, 6 и 8-го циклов. Неответившими считали пациентов, не достигших ремис-

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Показатель	Протокол лечения				Всего
	BFM-NHL-90m	В-НХЛ-2004М	СНОР	R-СНОР	
Период включения	08.1990—09.2008	11.2006—04.2009	12.1994—08.2007	02.2005—10.2008	08.1990—04.2009
Число больных (%)	18 (11)	10 (6)	46 (28)	91 (55)	165 (100)

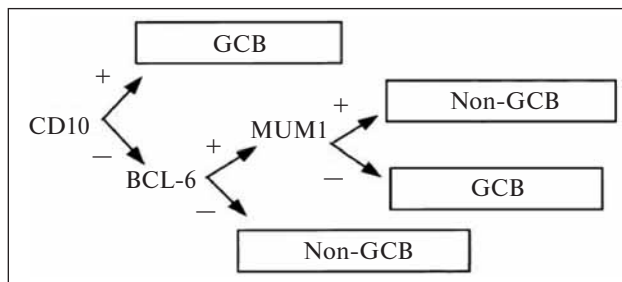


Рис. 1. Алгоритм для выделения герминального и постгерминального вариантов ДВККЛ с помощью иммуногистохимической техники [3].
GCB — герминальный вариант,
non-GCB — постгерминальный вариант

сии после проведения 4 циклов СНОР или R-СНОР, а также имевших признаки прогрессии на любом этапе лечения. Рецидивы классифицировали по времени возникновения следующим образом: ранними считали рецидивы, развившиеся через 3 (но не позднее 12) мес после окончания терапии, поздними — диагностированные через 12 мес. Потерянными из-под наблюдения считали пациентов, по которым не было сведений в течение > 12 мес.

Международный прогностический индекс (МПИ) оценен для 109 (66%) пациентов, по которым имелись соответствующие данные в полном объеме. МПИ определяли по 5-балльной шкале, учитывающей следующие прогностические факторы: 1) возраст ≤ 60 лет против > 60 лет; 2) активность ЛДГ в норме или повышена; 3) общий статус пациента по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group — Восточная онкологическая группа) 0—1 против 2—4; 4) клиническая стадия по классификации Энн-Арбор I—II против III—IV; 5) наличие экстранодальных поражений ≤ 1 или > 1 локализации [10].

Расчет ОВ и БСВ проводили по методу Каплана — Майера. Статистические различия между показателями выживаемости определяли с помощью непараметрического критерия Log-rank. Сравнительный анализ признаков между группами пациентов проводили с помощью непараметрического критерия χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Математическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью статистического пакета SPSS 16.0.

Результаты

Характеристики включенных в исследование больных представлены в табл. 2.

В группе В-НХЛ-2004М медиана возраста на момент начала терапии составила 22,4 года (разброс 15—38 лет), в группе NHL-BFM-90 для В-НХЛ — 20,5 года (разброс 15—37 лет). Общий соматический статус по шкале ECOG ≥ 2 зафиксирован в 9 (90%) и 13 (72%) случаях соответственно. Половина пациентов на момент включения в исследование имели IV стадию заболевания по классификации Энн-Арбор: 5 (50%) и 9 (50%) соответственно. В-симптомы присутствовали у большинства больных: 8 (80%) и 10 (71%) соответственно. К группе промежуточного высокого и высокого риска (МПИ ≥ 3) были отнесены 4 (40%) и 3 (17%) больных.

В группе R-СНОР медиана возраста на момент начала терапии составила 59,5 года (разброс 28—80 лет), в группе СНОР — 29 (разброс 17—78) лет. Старше 60 лет было 46 (51%) и 6 (13%) больных соответственно. Статус по ECOG ≥ 2 имели 61 (67%) и 26 (63%) пациентов. В обеих группах у большинства пациентов диагностирована IV стадия заболевания: 68 (75%) и 32 (70%) соответственно. МПИ определен у 56 (61,5%) больных, получавших режим R-СНОР, и у 25 (54,6%) — СНОР.

Таблица 2. Инициальные клинические и биологические характеристики больных в зависимости от протокола лечения

Показатель	BFM-NHL-90m (n=18)		В-НХЛ-2004М (n=10)		R-СНОР (n=91)		СНОР (n=46)	
	абс.	%	абс.	Число больных %	абс.	%	абс.	%
Медиана возраста, годы	20,5 (15—38)		22,4 (15—38)		59,5 (28—80)		29 (17—78)	
Мужской пол	7	38,9	7	70	47	49	24	54
ECOG ≥ 2	13	72	9	90	61	67	26	63
IV стадия по Энн-Арбор	9	50	5	50	68	75	32	70
Поражение костного мозга	2	11	1	10	21	24	14	33
В-симптомы	10	71	8	80	37	49	24	55
Повышение ЛДГ*	13	72	6	60	24/57	42	15/21	56
МПИ ≥ 3	3	17	4	40	32/56	57	14/25	56

*ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

Таблица 3. Характеристика пациентов по иммуногистохимическим вариантам ДВККЛ в зависимости от протокола лечения

Показатель	В-НХЛ-2004М/BFM-NHL-90m				R-CHOP			
	ГЦ (n=6)		ABK (n=9)		ГЦ (n=16)		ABK (n=27)	
	абс.	%	абс.	Число больных %	абс.	%	абс.	%
Медиана возраста, годы	23,5 (16—38)		27,5 (16—50)		64 (28—79)		54 (29—76)	
ECOG ≥ 2	6	100	6	67	12	75	14	52
IV стадия по Энн-Арбор	4	67	5	83	9	56	14	52
Поражение костного мозга	1	17	2	22	0	0	5	19
МПИ ≥ 3	3	50	4	44	4	36	1	10*
В-симптомы	5	83	5	56	4	31	13	54*

* $p < 0,05$ между ГЦ и АВК.

К группе промежуточного высокого и высокого риска (МПИ ≥ 3) отнесено 32 (57%) и 14 (56%) пациентов соответственно.

Никаких статистически значимых различий в отношении инициальных клинических и биологических признаков между анализируемыми «парными» протоколами BFM-NHL-90m для В-НХЛ и В-НХЛ-2004М и, соответственно, R-CHOP и CHOP не выявлено ($p > 0,05$).

Молекулярный вариант ДВКЛЛ удалось выделить в 15 (54%) случаях у пациентов на протоколах В-НХЛ-2004М и NHL-BFM-90 для В-НХЛ и у 43 (47,2%) пациентов, получивших лечение по программе R-CHOP. К ГЦ ДВККЛ было отнесено 6 (40%) и 16 (37,2%), а к АВК — 9 (60%) и 27 (62,8%) случаев соответственно.

Инициальные характеристики больных, проанализированные в зависимости от молекулярного варианта ДВККЛ, представлены в табл. 3.

Среди всех обследованных пациентов было диагностировано в 1,5 раза больше случаев

постгерминальной ДВККЛ. Среди больных, получивших терапию по протоколам В-НХЛ-2004М или NHL-BFM-90, отмечено 6 (40%) случаев ГЦ и 9 (60%) — АВК соответственно. Между этими подгруппами не выявлено различий по возрасту пациентов, распределению по основным клиническим и биологическим характеристикам и величине МПИ ($p > 0,05$). В группе R-CHOP зафиксировано 16 (37%) случаев ГЦ и 27 (63%) — АВК. В этой терапевтической группе среди пациентов с ГЦ ДВККЛ было больше пациентов промежуточного высокого и высокого риска (МПИ ≥ 3), чем среди АВК: 4 (36%) против 1 (10%) соответственно ($p < 0,05$).

Эффективность протоколов В-НХЛ-2004М и NHL-BFM-90m. Результаты терапии представлены в табл. 4. ПР достигли 13 (72%) из 18 пациентов на терапии по протоколу NHL-BFM-90 и 8 (80%) из 10 больных, лечившихся по протоколу В-НХЛ-2004М ($p > 0,05$). Рефрактерными оказались 4 (22,2%) и 2 (20%) пациента соответствен-

Таблица 4. Результаты терапии

Показатель	BFM-NHL-90m (n=18)		В-NHL-2004М (n=10)		CHOP (n=46)		R-CHOP (n=91)	
	абс.	%	абс.	Число больных %	абс.	%	абс.	%
Рефрактерность к терапии	4	22	2	20	10	22	13	14
Смерть в индукции	1	6	0	0	0	0	0	0
ПР	13	72	8	80	34	74	78	86
Рецидив	2	11	2	20	11	24	12	13
Смерть в ремиссии	1	6	0	0	11	24	0	0
Потерины из-под наблюдения	0	0	0	0	2	4	1	1
ОВ	0,67 $\pm$ 0,11 (5-летняя)		0,65 $\pm$ 0,17 (2-летняя)		0,53 $\pm$ 0,08 (5-летняя)		0,82 $\pm$ 0,06 (2-летняя)	
БСВ	0,62 $\pm$ 0,12 (5-летняя)		0,6 $\pm$ 0,18 (2-летняя)		0,2 $\pm$ 0,07 (5-летняя)		0,61 $\pm$ 0,07 (2-летняя)	
Медиана наблюдения, годы	3,9 (0,4—8)		0,9 (0,2—2,2)		4,1 (1,1—13,4)		1,5 (0,2—8,4)	

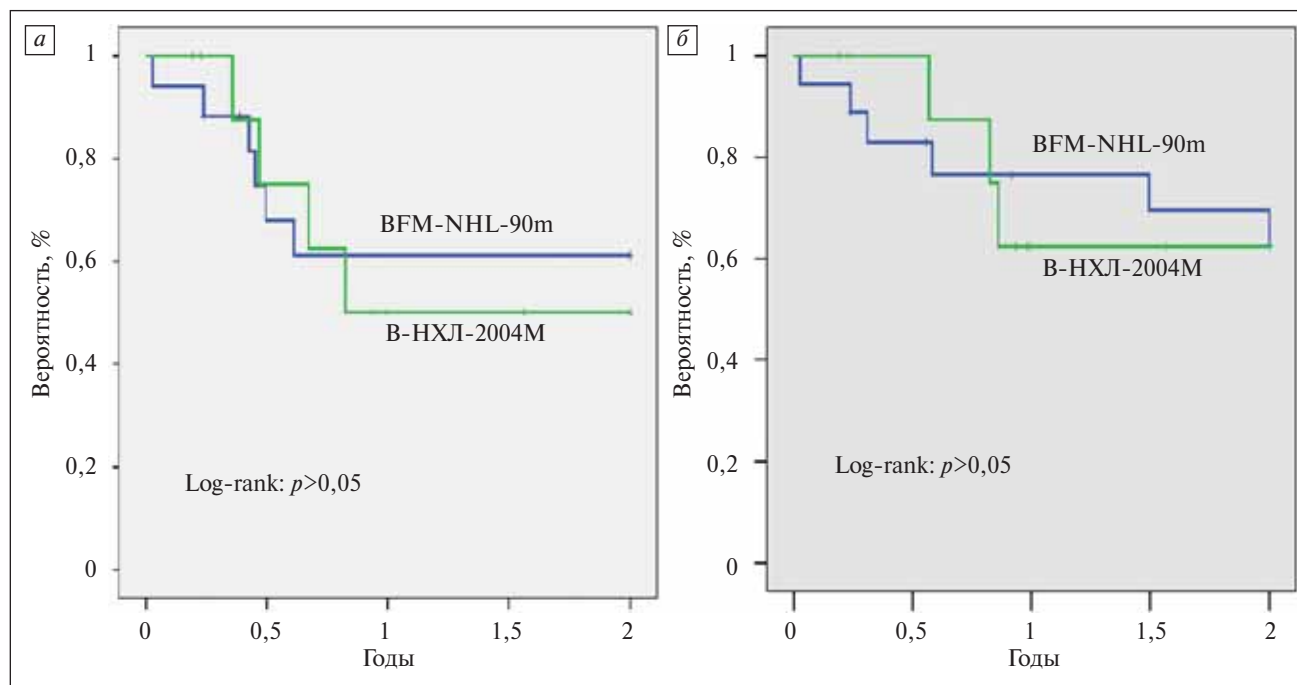


Рис. 2. Показатели ОВ (а) и БСВ (б) пациентов, получавших терапию по протоколам BFM-NHL-90m и B-HXL-2004M

но. Зафиксирован лишь 1 (6%) случай индукционной летальности на терапии NHL-BFM-90m. Рецидивы ДВККЛ развились у 2 (11,1%) пациентов на протоколе NHL-BFM-90m и у 2 (20,0%) — на B-HXL-2004M. В ПР от развития инфекционных осложнений, связанных с проведением протокола NHL-BFM-90m, умер 1 (5,6%) пациент. В ППР находятся 10 (55,5%; медиана наблюдения — 3,9 года) и 6 (60%; 0,9 года) больных соответственно ($p > 0,05$). Пятилетняя БСВ для пациентов, пролеченных по протоколу NHL-BFM-90m, составила $0,62 \pm 0,12$; ОВ — $0,67 \pm 0,11$. Двух-

летняя БСВ для больных, получивших терапию по протоколу B-HXL 2004-M, равнялась $0,6 \pm 0,18$; ОВ — $0,65 \pm 0,17$ (рис. 2).

Эффективность протоколов CHOP и R-CHOP. Добавление ритуксимаба к режиму CHOP позволяет повысить частоту достижения ПР: 34 (74%) — CHOP против 78 (86%) — R-CHOP ($p > 0,05$). Рефрактерными к терапии оказались 10 (22%) и 13 (14%) пациентов соответственно ($p < 0,05$). На протяжении проведения индукционной терапии в данном исследовании не умер ни один больной. Рецидивы ДВККЛ развились в 11

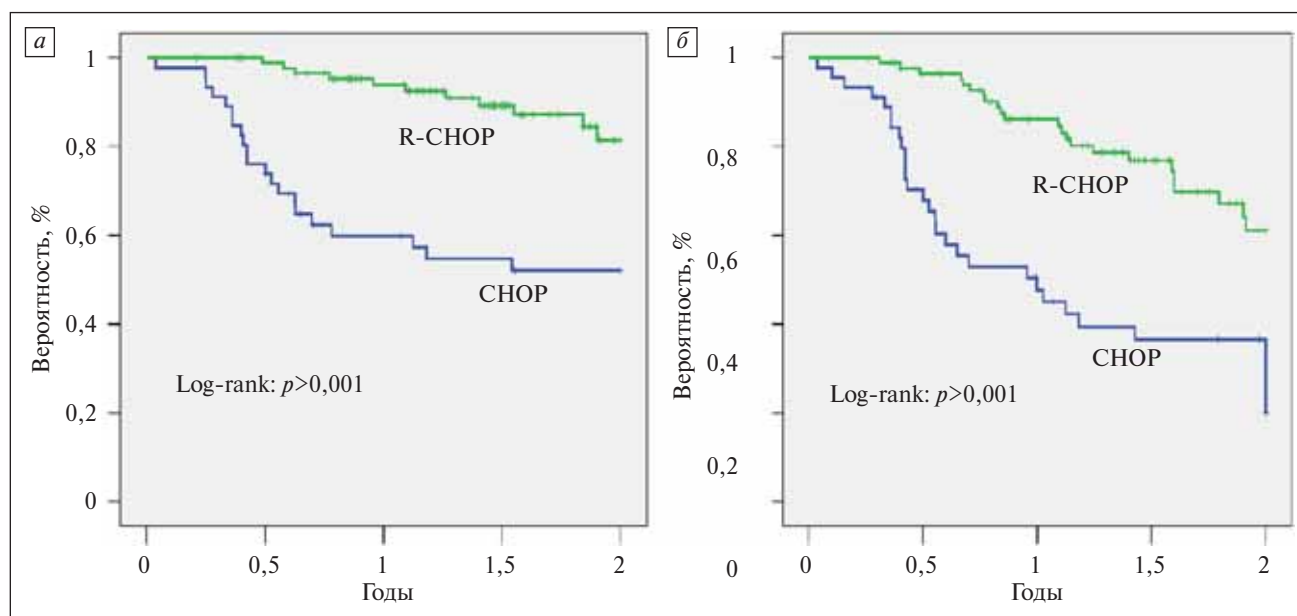


Рис. 3. Показатели ОВ (а) и БСВ (б) пациентов, получавших терапию по программам CHOP и R-CHOP

Таблица 5. Результаты терапии пациентов с герминальным и постгерминальным вариантами на интенсивных протоколах В-НХЛ-2004М/BFM-NHL-90т и режиме R-CHOP

Показатель	В-НХЛ-2004М/BFM-NHL-90т				R-CHOP			
	ГЦ (n=6)		АВК (n=9)		ГЦ (n=16)		АВК (n=27)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Рефрактерность к терапии	0	0	1	11	2	13	4	15
Смерть в индукции	0	0	0	0	0	0	0	0
ПР	6	100	8	89	14	88	23	85
Рецидив	0	0	3	33*	1	6	4	15
Смерть в ремиссии	0	0	1	11	0	0	0	0
Потерины из-под наблюдения	0	0	0	0	0	0	0	0
БСВ	1,0±0,0 (5-летняя)		0,44±0,17*		0,51±0,23 (2-летняя)		0,58±0,13 (2-летняя)	
ОВ	1,0±0,0 (5-летняя)		0,58±0,2*		0,92±0,07 (2-летняя)		0,59±0,14 (2-летняя)	
Медиана наблюдения, годы	5,2 (2,1—8,4)		1,5 (0,9—5,9)		1,4 (0,4—2,1)		1,5 (0,2—2)	

* $p < 0,05$.

(24%) и 12 (13%) случаях соответственно. Вследствие различных причин в ПР ДВККЛ умерли 10 (21,7%) пациентов, получавших поли-ХТ по программе СНОР, в то время как на R-CHOP подобных событий не зарегистрировано — 0 (0%; $p < 0,05$). На момент подготовки данной публикации были потерины из-под наблюдения 2 (4%) и 1 (1%) больной соответственно. В ППР находятся 15 (33%; медиана наблюдения — 4,1 года) и 65 (71%; 1,5 года) больных соответственно ($p < 0,05$). Пятилетняя БСВ для пациентов, пролеченных с помощью режима СНОР, составила $0,2 \pm 0,07$; ОВ — $0,53 \pm 0,08$. Двухлетняя БСВ на программе R-CHOP равнялась $0,61 \pm 0,07$; ОВ — $0,82 \pm 0,06$ (рис. 3).

Анализ результатов в соответствии с иммуногистохимическими вариантами ДВККЛ. Результаты терапии по протоколам В-НХЛ-2004М/NHL-BFM-90т и R-CHOP в зависимости от иммуногистохимического варианта заболевания представлены в табл. 5.

На интенсивных «блоковых» протоколах лечения ПР достигли 6 (100%) пациентов с ГЦ и 8 (89%) — с АВК ДВККЛ. Среди пациентов с ГЦ не отмечено случаев первичной рефрактерности или рецидивов заболевания. Все пациенты пребывают в ППР (медиана наблюдения — 5,2 года). Пятилетняя БСВ и ОВ составили $1,0 \pm 0,0$. Напротив, в группе АВК зарегистрированы 1 (11%) случай рефрактерности к терапии, 3 (33%) рецидива ($p < 0,05$) и 1 (11%) случай смерти вследствие развития осложнений терапии. В ППР находятся лишь 4 (44%) пациента с медианой наблюдения 1,5 года. Пятилетняя БСВ составила $0,44 \pm 0,17$ ($p < 0,05$); ОВ — $0,58 \pm 0,2$.

В отличие от «блоковой» терапии значимых различий в результатах лечения по протоколу R-CHOP в зависимости от иммуногистохимического варианта не получено. ПР достигли 8 (62%) пациентов с вариантом ГЦ ДВККЛ и 13 (57%) — с АВК ($p > 0,05$). Рефрактерными к терапии оказались 2 (15%) и 3 (13%) больных соответственно ($p > 0,05$). Рецидивы возникли в 1 (8%) и 3 (13%) случаях ($p > 0,05$). Двухлетняя БСВ составила $0,51 \pm 0,23$ и $0,58 \pm 0,13$ ($p > 0,05$), ОВ — $0,92 \pm 0,07$ и $0,59 \pm 0,14$ ($p > 0,05$) при медиане наблюдения 1,4 и 1,5 года соответственно (рис. 4).

Обсуждение

Стандартом лечения ДВККЛ у взрослых до 2004 г. был режим СНОР. Эффективность лечения продвинутых стадий ДВККЛ с помощью СНОР-подобных режимов была невысокой: 5-летняя ОВ не превышала 30—40% [11]. После-

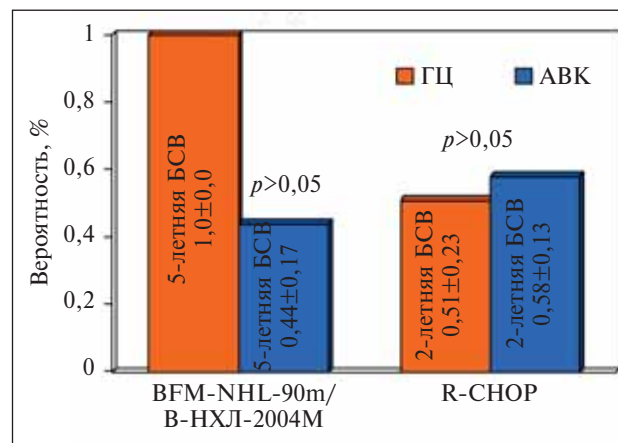


Рис. 4. Показатели БСВ пациентов с ГЦ и АВК ДВККЛ в зависимости от характера проведенной терапии

дующие попытки улучшения результатов были связаны с повышением интенсивности ХТ. К сожалению, в условиях рандомизированных исследований режимы 2-й и 3-й генерации оказались более токсичными и не показали преимущества перед СНОР [11, 12]. В то же время в более поздних исследованиях М. Pfreundschuh и соавт. [13] продемонстрировали, что сокращение интервалов между курсами СНОР с 21 до 14 дней (повышение дозоинтенсивности на 10%) существенно улучшает ОВ пожилых больных, в то время как дальнейшая интенсификация (добавление этопозиды — СНОР-14) при повышении токсичности не приносит дополнительной пользы. Кардинальные изменения в лечении ДВККЛ произошли после включения в терапевтические схемы моноклональных антител. Ритуксимаб (Мабтера) — химерные моноклональные антитела мыши/человека, которые специфически связываются с общим В-клеточным трансмембранным антигеном CD20. Возможные механизмы лизиса В-клеток после взаимодействия с ритуксимабом включают антителозависимую клеточную и комплементзависимую цитотоксичность, индукцию апоптоза. Режим ритуксимаб + СНОР в настоящее время признан эффективным и безопасным стандартом лечения взрослых больных ДВККЛ [14]. Таким образом, интенсификация ХТ приводит к повышению эффективности не во всех случаях, поэтому крайне важно определить круг пациентов, для которых она окажется оптимальной.

Известно, что наиболее значимое биологическое различие с точки зрения молекулярно-генетических событий при ДВККЛ существует между вариантами из герминальных и постгерминальных клеток. В своей работе мы исследовали в отношении данных молекулярно-биологических вариантов ДВККЛ клиническую эффективность принципиально различающихся по дозой интенсивности режимов ХТ — «блоковую» терапию по NHL-BFM-90-подобным протоколам, принятую в педиатрической гематологии, и программу R-СНОР, стандартную для взрослой практики.

Поскольку анализ профиля экспрессии генов является технически достаточно сложным исследованием, в нашем проекте использован относительно простой алгоритм, предложенный С.Р. Hans и соавт. [3]. Методика основана на оценке экспрессии 3 ключевых маркеров — CD10, BCL6, MUM1 с помощью иммуногистохимического исследования биоптатов опухоли. Показатели БСВ наших пациентов в зависимости от иммуногистохимического варианта и проведенной терапии представлены на рис. 4. Оказалось, что интенсивная «блоковая» терапия несет несомненное преимущество для молодых пациентов

с ГЦ ДВККЛ по сравнению с режимом R-СНОР: 5-летняя БСВ $1,0 \pm 0,0$ против 2-летней БСВ $0,51 \pm 0,23$ ($p < 0,05$).

Как упоминалось выше, основную долю педиатрических случаев составляют ГЦ ДВККЛ. Одним из ведущих патогенетических механизмов в случае ГЦ ДВККЛ является активация *c-мус* — гена, играющего существенную роль в контроле клеточной пролиферации, дифференцировки и клеточного апоптоза. Повышение экспрессии данного гена происходит в случае хромосомной транслокации $t(8;14)(q24;q32)$, встречающейся в 38% случаев ДВККЛ у детей и чуть менее 10% — у взрослых [10]. В педиатрической практике, как правило, для лечения ДВККЛ используют унифицированные протоколы, аналогичные таковым для лимфомы и лейкомии Беркитта, таким образом, «перекрывающие» все случаи с активацией *c-мус*. Результаты лечения по этим протоколам очень высоки: 5-летняя БСВ достигает 95% [15]. На основании полученных нами данных представляется оправданным лечение молодых пациентов с ГЦ ДВККЛ по BFM-подобным протоколам. К сожалению, выполнимость данных протоколов ограничивается возрастной переносимостью и может быть рекомендована для лечения только молодых пациентов [16].

Результаты терапии постгерминальной ДВККЛ на «блоковой» терапии не показали какого-либо преимущества перед режимом R-СНОР: 5-летняя БСВ $0,44 \pm 0,17$ против 2-летней БСВ $0,58 \pm 0,13$ ($p > 0,05$). И, что представляется особенно интересным, на режиме R-СНОР вообще не было различий в результатах терапии ГЦ и АВК ДВККЛ: 2-летняя БСВ $0,51 \pm 0,23$ против $0,58 \pm 0,13$ ($p > 0,05$). Совершенствование терапии часто меняет значимость отдельных прогностических факторов, имевших значение в прошлом. Добавление ритуксимаба к тем или иным ХТ-режимам также может изменять значение факторов прогноза. Ритуксимаб улучшает результаты терапии как ГЦ, так и АВК ДВККЛ и, таким образом, нивелируется неблагоприятное прогностическое значение последнего варианта. Сходные результаты были продемонстрированы в ряде исследований. В частности, в работе Н. Numan и соавт. [17] на терапии по программе R-СНОР выживаемость, свободная от неудач в лечении за 27 мес, составила для ГЦ ДВККЛ 68%, а для АВК — 63% ($p > 0,05$).

Перспективы терапии ДВККЛ, в частности АВК, по-видимому, связаны с созданием новых «таргетных» препаратов. Известно, что ключевым моментом патогенеза АВК ДВККЛ является конститутивная активация NF-κB [3]. Стимуляция рецептора способствует активации I-κB-киназы, которая фосфорилирует I-κB, что приводит к его деградации. При этом транскрипцион-

ный фактор NF-κB поступает в ядро и включает экспрессию множества генов-мишеней (*IRF-4*, циклин *D2*, *I-κB*, *BCL-2*, *CCR7*, *Pim-1*, *Lyn*, *BIC*, *CD44*, *FLICE*, *IM684838*, *EBI2*, *NCF2*, *DIFF48*, *SNF2L2*, *NF-κB1*). В связи с тем что пролиферация, процессы метастазирования и выживание опухолевых клеток зависят от белков, расщепляемых в протеосомах, терапевтическое воздействие на уровне указанных реакций может приводить к гибели клеток и блокированию онкогеназа [18]. Ряд химических соединений тестируется в лечении ДВККЛ. В частности, бортезомиб (Велкейд) — новый препарат, являющийся ингибитором протеосомной помпы. Он подавляет активность протеосомы 26S и предотвращает направленный протеолиз, тем самым оказывает влияние на многие внутриклеточные каскады реакций передачи сигнала. Недавно опублико-

ванные данные свидетельствуют о том, что добавление бортезомиба к режиму R-СНОР улучшает результаты терапии АВК и не влияет на лечение ГЦ ДВККЛ [19]. Другим препаратом, блокирующим активацию NF-κB, является новый иммуномодулирующий препарат леналидомид (Ревлид). Препарат продемонстрировал обнадеживающую активность и низкую токсичность у пациентов с рецидивами и первично рефрактерной ДВККЛ [20].

Данные, полученные в ходе нашей работы, свидетельствуют о целесообразности применения интенсивных ВФМ-подобных протоколов для лечения подростков и молодых взрослых с ДВККЛ из клеток ГЦ и могут служить обоснованием для проведения соответствующего проспективного исследования на большем числе пациентов.

Л и т е р а т у р а

1. Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы. В кн.: Клиническая онкогематология. Под. ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2001. с. 336—75.
2. Самочатова Е.В. Неходжкинские лимфомы у детей: от патогенетической классификации к успешной терапии. Вopr гематол онкол иммунопатол педиатр 2007;6(4):5—12.
3. Hans C.P., Weisenburger D.D., Greiner T.C. et al. A gene expression-based method to diagnose clinically distinct subgroups of diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2004;103(1):275—82.
4. Spagnolo D.V., Ellis D.W., Juneja S. et al. The role of molecular studies in lymphoma diagnosis: a review. Pathology 2004;36(1):19—44.
5. Reiter A., Schrappe M., Parwaresch R. et al. NHL of childhood and adolescence: Results of a treatment stratified for biologic subtypes and stage. A report of the BFM Group. J Clin Oncol 1995;13(2):359—72.
6. Klapper W., Szczepanowski M., Burkhardt B. et al. Molecular profiling of pediatric mature B-cell lymphoma treated in population-based prospective clinical trials. Blood 2008;112(4):1374—81.
7. Feugier P., Van Hoof A., Sebban C. et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol 2005;23(18):4117—26.
8. Семочкин С.В., Бобкова М.М., Лория С.С. и др. Опыт терапии подростков и взрослых больных с неходжкинскими лимфомами по педиатрическому протоколу NHL-BFM-90m. Вopr гематол онкол иммунопатол педиатр 2007;6(1):18—25.
9. Самочатова Е.В., Мякова Н.В., Литвинов Д.В. и др. Применение Ритуксимаба (Мабтера) в комбинированном лечении В-клеточных неходжкинских лимфом у детей: предварительные результаты. Вopr гематол онкол иммунопатол педиатр 2004;3(4):54—60.
10. Shipp M.A., Harrington D.P., Anderson J.R. et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. N Engl J Med 1993;329(14):987—94.
11. Gordon L.I., Harrington D., Andersen J. et al. Comparison of a second-generation combination chemotherapeutic regimen (m-BACOD) with a standard regimen (CHOP) for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1992;327(19):1342—9.
12. Messori A., Vaiani M., Trippoli S. et al. Survival in patients with intermediate or high grade non-Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of randomized studies comparing third generation regimens with CHOP. Br J Cancer 2001;84(3):303—7.
13. Pfreundschuh M., Trümper L., Kloess M. et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. Blood 2004;104(3):634—41.
14. Pfreundschuh M., Trümper L., Osterborg A. et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncol 2006;7(5):379—91.
15. Dave B., Weisenburger D., Higgins C. et al. Cytogenetics and fluorescence in situ hybridization studies of diffuse large B-cell lymphoma in children and young adults. Cancer Genet Cytogenet 2004;153(2):115—21.
16. Семочкин С.В. Оптимизация технологий лечения лимфопролиферативных заболеваний у подростков и лиц молодого возраста. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2007.
17. Nyman H., Adde M., Karjalainen-Lindsberg M.L. et al. Prognostic impact of immunohistochemically defined germinal center phenotype in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with immunochemotherapy. Blood 2007;109(11):4930—5.
18. Espinosa I., Briones J., Bordes R. et al. Activation of the NF-κB signalling pathway in diffuse large B-cell lymphoma: clinical implications. Histopathology 2008;53(4):441—9.
19. Dunleavy K., Pittaluga S., Czuczman M. et al. Differential efficacy of bortezomib plus chemotherapy within molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2009;113(24):6069—76.
20. Wiernik P.H., Lossos I.S., Tusciano J.M. et al. Lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2008;26(30):4952—7.