

**РОЛЬ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ
СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ ДИФFUЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ
КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ФАКТОРАМИ
ПРОГНОЗА**

Самарина С.В.¹, Минаева Н.В.¹, Зорина Н.А.¹, Хоробрых М.Н.¹, Назарова Е.Л.¹

Зотина Е.Н.¹, Грицаев С.В.²

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», Красноармейская ул., 72, Киров, Российская Федерация, 610027, Тел. (8332) 37-66-87, e-mail: samarinasv2010@mail.ru

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», 2-я Советская ул., д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024, Тел. (812) 274-66-40, e-mail: bloodscience@mail.ru

Резюме: С целью определения роли трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) в лечении больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) и обоснования необходимости совершенствования методов противорецидивной терапии больных, которым аутоТГСК не показана, проведен ретроспективный анализ выживаемости 38 пациентов. По эффективности индукционных и противорецидивных курсов, а также по факту проведения аутоТГСК сформированы 3 группы. При медиане наблюдения 51 мес. установлено значимое ухудшение общей выживаемости больных с ранним рецидивом и резистентным вариантом, которым не проводилась аутоТГСК, по сравнению с пациентами, которым аутоТГСК выполнена после рецидива или в первой ремиссии: 10 месяцев против не достигнутой медианы во второй и третьей группах ($p < 0,001$). Сделано заключение о целесообразности включения аутоТГСК в алгоритм лечения больных с неблагоприятными вариантами ДВККЛ и необходимости разработки новых подходов в лечении пациентов, которым по причине пожилого возраста и/или наличия коморбидности не может быть выполнена аутоТГСК.

Ключевые слова: диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, трансплантация, гемопоэтические стволовые клетки, общая выживаемость, прогноз заболевания.

**THE ROLE OF AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL
TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA
WITH ADVERSE FACTORS OF PROGNOSIS**

Samarina S.V.¹, Nazarova E.L.¹, Minaeva N.V.¹, Zorina N.A.¹, Khorobrykh M.N.¹, Zotina E.N.¹,
Gritsaev S.V.²

*¹Federal State Budget Institution of Science Kirov Scientific Research Institute of Hematology
and Blood Transfusion of Federal Medical Biological Agency, 72 Krasnoarmeyskaya str., Kirov,
Russian Federation, 610027. Phone (8332) 37-66-87, e-mail: samarinasv2010@mail.ru*

*²Federal State Budget Institution Russian Research Institution of Hematology and
Transfusiology of Federal Medical Biological Agency, 2-ya Sovetskaya str., 16, Saint-
Petersburg, Russian Federation, 191024. Phone (812) 274-66-40, e-mail:*

bloodscience@mail.ru

Abstract:

To determine the role of autologous stem cell transplantation (autoHSCT) in the treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and rationale to the need of improving the postremission therapy retrospective analyses of 38 patients survival has been made. Three groups of patients were formed according to the effectiveness of induction and reinduction therapy and carrying out of autoHSCT. Median of follow-up period was 51 months. Overall survival was worse in patients with early relapse and resistant form of DLBCL without autoHSCT compared with patients to whom transplantation was performed in first remission or in relapse: 10 months vs the median, which not achieved in the second and third groups ($p < 0,001$). The conclusion is - the advisability of autoHSCT including in the treatment algorithm of patients with unfavorable types of DLBCL and the need to develop new treatment approaches in elderly or comorbidity patients who can not perform autoHSCT.

Key words: diffuse large B-cell lymphoma, transplantation, hematopoietic stem cells, overall survival, disease prognosis.

Введение

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) – наиболее распространенный вариант неходжкинской лимфомы взрослых. В 2016 г. в США зарегистрировано 27650 больных ДВККЛ. В Европе число заболевших составляет 3-4 на 100 000 населения ежегодно. При этом показатель общей выживаемости (ОВ) составляет 62,0% в США и 55,4% в Европе [1]. Ежегодно в России диагностируется около 2500 новых случаев ДВККЛ [2].

С внедрением в практику иммуно- и химиотерапии стандартом лечения пациентов с впервые выявленной ДВККЛ независимо от стадии заболевания является комбинация ритуксимаба с циклофосфамидом, доксорубицином, винкристином и преднизолоном (R-СНОР). Тем не менее, у 20-50% больных ДВККЛ, получавших лечение по схеме R-СНОР, констатируется резистентное течение или развивается ранний рецидив ДВККЛ, что соотносится с крайне неблагоприятным прогнозом заболевания – медиана ОВ этих пациентов составляет менее одного года [1, 3].

Эффективность терапии можно оценить, используя Международный прогностический индекс (МПИ) [4]. Так, у больных моложе 60 лет, у которых отсутствуют факторы риска, частота рецидивов после стандартной терапии составляет всего 10%. Напротив, частота рецидивов увеличивается до 20% у пациентов с наличием хотя бы одного неблагоприятного маркера и возрастает до 70% при обнаружении двух и более факторов [3, 5, 6].

Одним из способов повышения эффективности лечения и улучшения выживаемости больных с неблагоприятными прогностическими факторами ДВККЛ рассматривается высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) [7]. Однако, несмотря на многочисленные исследования, роль аутоТГСК в алгоритме лечения больных ДВККЛ по-прежнему остается до конца неясной. Так, Т. Philip и соавт. в 1995 г. сообщили результаты рандомизированного исследования, в котором аутоТГСК включена в состав терапии «спасения» [8]. В первой ветви исследования пациенты получали по 4 курса полихимиотерапии ДНАР с последующей лучевой терапией, во второй – после 2 курсов ДНАР и лучевой терапии выполнялась аутоТГСК. Проведение аутоТГСК значительно улучшило результаты лечения: частота общего ответа в сравниваемых группах составила 44% и 84% соответственно, показатели 5-летней бессобытийной выживаемости (БСВ) и ОВ - 12% и 46%, 32% и 53% соответственно. Аналогичные результаты были получены в

исследовании CORAL [9]. В то же время С. Tarella и соавт. продемонстрировали высокую эффективность аутоТГСК в первой линии терапии после проведения индукционной высокодозной химиотерапии у больных ДВККЛ с высоким МПИ [10]. Полный ответ (ПО) достигнут у 80% пациентов. При медиане наблюдения 48 мес. 4-летняя БСВ и ОВ составили 73% и 76% соответственно, независимо от молекулярного типа заболевания [10].

Цель. Оценить влияние аутоТГСК на общую выживаемость больных ДВККЛ с неблагоприятными прогностическими факторами для определения целесообразности модификации лечения в индукционном и посттрансплантационном периодах.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 38 пациентов с ДВККЛ, из которых 18 (47,3%) выполнена аутоТГСК. Среди обследованных наблюдались 22 (57,9%) мужчины, 16 (42,1%) женщин. Медиана возраста больных, которым была выполнена аутоТГСК, составила 35 (21-55) лет. Медиана возраста пациентов без аутоТГСК составила 62 (42-80)г. соответственно ($p < 0,001$).

Диагноз ДВККЛ устанавливали на основании общепринятых критериев и подтверждали морфологическим и иммуногистохимическим исследованиями биоптата опухоли [7]. Для стадирования ДВККЛ использовали классификацию Ann Arbor [11].

В качестве первой линии терапии 31 (81,6%) пациент получил лечение по схеме R-СНОР, 7 (18,4%) – по программе NHL ВФМ-90. Основанием для выбора программы терапии NHL ВФМ-90 являлись IV стадия заболевания, высокий и промежуточно высокий МПИ, молодой возраст больных.

Все больные были распределены на 3 группы. В первую вошли 20 (52,6%) пациентов с ранним рецидивом (РР) и резистентным течением ДВККЛ. Рецидивом на ранних стадиях считался рецидив в течение первого года после постановки диагноза или 6 мес. после окончания лечения. [12]. Резистентность заболевания верифицировали в случае отсутствия ответа после проведения не менее чем 6 курсов R-СНОР. После констатации рецидива или резистентности больные переводились на вторую линию терапии. Ни одному больному из этой группы аутоТГСК не выполнялась. Вторую группу составили 11 (29,0%) пациентов с РР или резистентным вариантом, которым в качестве второй линии терапии назначались курсы высокодозной химиотерапии и при достижении ответа им проводилась аутоТГСК. В третью группу включены 7 (18,4%) больных,

которым аутоТГСК выполнена непосредственно после достижения ответа на индукционные курсы химиотерапии NHL BFM-90.

Число пациентов с III стадией ДВККЛ в группах - 4 (20,0%), 3 (27,3%), 0 (0%) соответственно ($p=0,282$). Больных с IV стадией – 13 (65,0%), 8 (72,7%), 7 (100,0%) соответственно ($p=0,242$).

Промежуточный высокий индекс верифицирован у 5 (25,0%), 2 (18,1%) и 2 (28,6%) пациентов в первой, второй и третьей группах соответственно ($p=0,830$). Больных с высоким МПИ в группах было 12 (60,0%), 6 (54,5%) и 5 (71,4%) соответственно ($p=0,720$).

Перед аутоТГСК из второй группы полный ответ (ПО) достигнут у 4 (36,4%), частичный ответ (ЧО) – у 7 (63,6%) больных, из третьей группы ПО зафиксирован у 2 (28,5%), ЧО – у 5 (71,5%) пациентов ($p=0,733$).

В качестве режима предтрансплантационной подготовки использованы схемы R-BendaEAM, R-VEAM и RICE у 10 (55,6%), 6 (33,3%), 2 (11,1%) больных соответственно. Количество инфузировавшихся CD34⁺ клеток во всех случаях составляло более $2,0 \times 10^6/\text{кг}$.

После выполнения аутоТГСК всем больным назначалась поддерживающая терапия ритуксимабом в дозе $375 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{введение}$ каждые 2 мес. в течение не менее 2 лет.

Статистический анализ достоверности различия качественных показателей между группами проводился на основании критериев Пирсона и точного критерия Фишера. Построение кривых выживаемости осуществлялось по методике Kaplan-Meier. Общая выживаемость рассчитывалась от даты начала индукционной терапии до летального исхода по любой причине с цензурированием пациентов, остающихся под наблюдением. Бессобытийная выживаемость – от даты начала лечения до любого неблагоприятного события (прогрессирование заболевания, отсутствие ремиссии после завершения программы лечения, развитие осложнений лечения, вызвавших его прекращение, рецидив, смерть от любой причины) или до даты последней явки больного. Значение $p < 0,05$ принято за статистически значимое во всех использованных тестах.

Результаты

Продолжительность наблюдения за больными от времени установления диагноза до последнего контакта с ними отмечалась в диапазоне от 2 до 102 месяцев (медиана 51 месяц).

При анализе данных установлено, что в первой группе умерли 12 (60,0%) больных, во второй – 3 (27,2%), в третьей – 2 (28,6%) пациента ($p=0,002$). Из 18 пациентов, которым

проведена аутоТГСК, погибли 5 (27,8%) больных: 2 (40,0%)- вследствие прогрессии заболевания, 2 (40,0%) – из-за инфекционных осложнений, 1 (20,0%) при развитии вторичного миелодиспластического синдрома с трансформацией в острый лейкоз.

Медиана ОВ в первой группе составила 10 месяцев, во второй и третьей – не достигнута ($p < 0,001$) (рис 1).

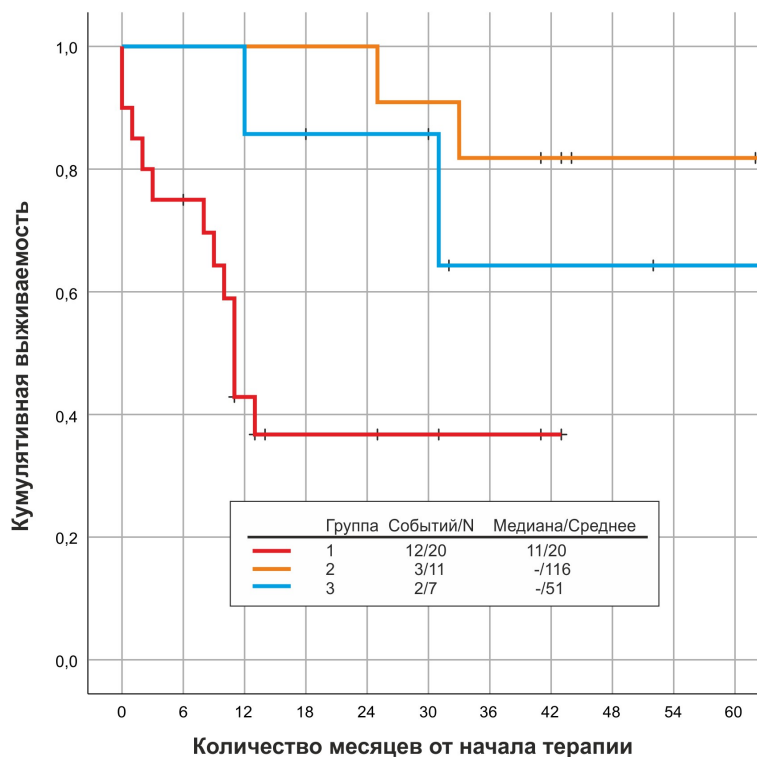


Рисунок 1. Общая выживаемость больных ДВККЛ

Таким образом, во второй и третьей группах пациентов с ДВККЛ отмечалось достоверное улучшение показателей ОВ по сравнению с больными, которым аутоТГСК не выполнена.

Обсуждение

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о несомненном приоритете выполнения аутоТГСК по сравнению с ее отсутствием в улучшении выживаемости больных с неблагоприятными вариантами ДВККЛ. Учитывая отсутствие иммуноопосредованной реакции «трансплантат против лейкоза», наблюдаемой при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, очевидно, что эффективность аутоТГСК ассоциирована преимущественно с интенсивным циторедуктивным действием режима кондиционирования, и поэтому аутоТГСК должна

рассматриваться как рекомендованная высокодозная лечебная опция в алгоритме лечения больных с неблагоприятными вариантами течения заболевания [7].

Ретроспективный характер исследования, небольшое число пациентов и значительный диапазон периода наблюдения не позволяют в полной мере оценить частоту развития рецидивов после аутоТГСК и выделить предикторы, ассоциированные с неблагоприятным течением посттрансплантационного периода. Тем не менее, полученные нами результаты и данные литературы позволяют предполагать оправданность назначения поддерживающей иммунотерапии ритуксимабом в течение не менее 2 лет [9, 13].

Таким образом, пациенты с медианой возраста 35 лет, которым проводилась аутоТГСК, достигли высокой ОВ, в то время, как у пациентов с медианой возраста 62 г. без аутоТГСК, продолжительность ОВ была достоверно ниже ($p < 0,001$). Высокая частота летальных исходов и низкие показатели ОВ среди больных, которым не выполнялась аутоТГСК, обуславливают актуальность поиска новых подходов к лечению больных ДВККЛ старшей возрастной группы, которым по причине высокой коморбидности не показано выполнение аутоТГСК [14, 15]. Перспективным направлением является возможность усиления иммунной составляющей лечения посредством включения в схемы ингибиторов PD1 и/или PD-L1. Отчасти это обосновано данными X. Fang и соавт. [16], которые продемонстрировали крайне негативное влияние высокой экспрессии PD-1 и PD-L1 на опухолевых клетках на выживаемость больных ДВККЛ. Не исключено, что степень экспрессии PD-L1, в свою очередь, может оказаться информативным предиктором эффективности иммунотерапии больных ДВККЛ [16-18].

Заключение

АутоТГСК – рекомендуемый метод лечения больных ДВККЛ с неблагоприятными факторами прогноза. Для повышения эффективности лечения больных ДВККЛ старшей возрастной группы с неблагоприятным прогнозом, которым не может быть выполнена высокодозная цитостатическая терапия, необходимы подходы, основанные, в частности, на применении новых таргетных препаратов и моноклональных антител в комбинации со стандартной иммунохимиотерапией.

Список литературы

1. Crump M., Neelapu S.S., Farooq U. et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study // *Blood*. –2017. –Vol.130, No. 16. – P.1800-1808.
2. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. / Давыдов М.И., Аксель Е.М. – М.: Издательская группа РОНЦ, 2014. – 226 с.
3. Гаврилина О.А., Габеева Н.Г., Морозова А.К. и др. Роль высокодозной химиотерапии трансплантации аутологичных стволовых клеток крови у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой // *Терапевтический архив*. – 2013. – Т. 85, №7. – С. 90-97.
4. Ziepert M., Hasenclever D., Kuhnt E. et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era // *Journal of Clinical Oncology*. – 2010. – Vol. 28, No. 14. – P. 2373-2380.
5. Pfreundschuh M., Kuhnt E., Trumper L. et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group // *Lancet Oncology*. –2011. – Vol. 12, No. 11– P. 1013-1022.
6. Recher C., Coiffier B., Haioun C. et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial // *Lancet*. – 2011. – Vol. 378, No. 9806. – P. 1858-1867.
7. NCCN Guidelines for Treatment of Non-Hodgkin Lymphoma. <http://www.nccn.org>. Accessed, April 20, 2018.
8. 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 // *The New England Journal of Medicine*. – 1995. – Vol. 333, No. 23. – P. 1540-1545.
9. Gisselbrecht C., Glass B., Mounier N. et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era // *Journal of Clinical Oncology*. – 2010. – Vol. 28, No. 27. – P. 4184-4190.
10. Tarella C., Zanni M., Magni M. et al. Rituximab improves the efficacy of high-dose chemotherapy with autograft for high-risk follicular and diffuse large B-cell lymphoma: a

- multicenter GruppoItalianoTerapie Innovative neiLinfomi survey // Journalof Clinical Oncology. – 2008. – Vol. 26, No. 19. – P.3166-3175.
11. Rosenberg S.A. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas // Cancer Treatment Report. – 1997. – Vol. 61, No. 6. – P. 1023-1027.
 12. Coiffier B., Sarkozy C. Diffuse large B-cell lymphoma: R-CHOP failure – what to do? // Hematology. – 2016. – Vol. 2016, No. 1. – P. 366-378.
 13. Sieniawski M., Staak O., Glossmann J.P. et al. Rituximab added to an intensified salvage chemotherapy program followed by autologous stem cell transplantation improved the outcome in relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma // Annals of Hematology. – 2007. – Vol. 86, No. 2. – P. 107-115.
 14. Shimoni A., Avivi I., Rowe J. et al. A randomized study comparing yttrium-90 ibritumomabtiuxetan (Zevalin) and high-dose BEAM chemotherapy versus BEAM alone as the conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with aggressive lymphoma // Cancer. –2012. – Vol. 118, No.19. – P. 4706-4714.
 15. Kim J.E., Lee D.H., Yoo C. et al. BEAM or BuCyE high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma patients: a single center comparative analysis of efficacy and toxicity // Leukemia Research. – 2011. – Vol. 35. – P. 183-187.
 16. FangX., Xiu B., YangZ. et al. The expression and clinical relevance of PD-1, PD-L1, and TP63 in patients with diffuse large B-cell lymphoma // Medicine (Baltimore). – 2017. – Vol. 96, No. 15. – e6398.
 17. Kiyasu J., Miyoshi H., Hirata A., et al. Expression of programmed cell death ligand 1 is associated with poor overall survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma // Blood. – 2015. – Vol. 126, No. 19. – P. 2193-2201.
 18. Rosenwald A., Wright G., Leroy K. et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma // Journal of Experimental Medicine. – 2003. – Vol. 198. – P. 851-862.