Промежуточные результаты проспективного рандомизированного сравнительного исследования эффективности программ NHL BFM-90 и CHOEP у первичных пациентов с ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомой

Л.Г. Горенкова[1], С.К. Кравченко[1], Е.Е. Клебанова[1], А.М. Ковригина[1], К.А. Сычевская[1], Э.Г. Гемджян[1], Е.С. Нестерова[1], Я.К. Мангасарова[1], А.У. Магомедова[1], А.В. Мисюрин[2], Ю.В. Сидорова[1], Т.Н. Обухова[1]

[1] ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

[2] ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

РЕФЕРАТ

Цель. Сравнить эффективность протоколов NHL BFM-90 и CHOEP при ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфоме (АККЛ ALK+) у взрослых.

Материалы и методы. За период с июня 2014 г. по декабрь 2019 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ (Москва) в проспективное рандомизированное сравнительное исследование было включено 23 пациента с АККЛ ALK+. Одна группа (n = 11) получала курс CHOEP, другая (n = 12) — высокодозную химиотерапию (ХТ) по протоколу NHL BFM-90. Медиана возраста больных в двух группах составила 33 и 40 лет соответственно.

Результаты. Общая (ОВ) и бессобытийная выживаемость (БСВ) за 3 года в группе с программой CHOEP составила 91 % (протокол выполнен у всех 11 пациентов), а в группе NHL BFM-90 — 100 % (полная ремиссия достигнута у всех пациентов). Вследствие токсичности программа NHL BFM-90 в полном объеме выполнена у 9 из 12 пациентов. 3-летние ОВ и БСВ в группах CHOEP и NHL BFM-90 сопоставимы и статистически значимо не различаются.

Заключение. В лечении АККЛ ALK+ высокодозная ХТ по программе NHL BFM-90 не имеет преимуществ по показателям 3-летних ОВ и БСВ в сравнении с менее токсичной ХТ по схеме CHOEP. Для достижения статистически значимых результатов требуется бóльшая выборка пациентов, что в дальнейшем позволит сделать окончательные выводы о целесообразности применения высокодозных режимов в лечении АККЛ ALK+ у взрослых.

Intermediate Results of Prospective, Randomized, Comparative Study of NHL BFM-90 and CHOEP Efficacy in Primary ALK-Positive Anaplastic Large-Cell Lymphoma

LG Gorenkova[1], SK Kravchenko[1], EE Klebanova[1], AM Kovrigina[1], KA Sychevskaya[1], EG Gemdzhian[1], ES Nesterova[1], YaK Mangasarova[1], AU Magomedova[1], AV Misyurin[2], YuV Sidorova[1], TN Obukhova[1]

[1] National Research Center for Hematology, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

[2] NN Blokhin National Medical Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

ABSTRACT

Aim. To compare NHL BFM-90 and CHOEP efficacy in adult patients with ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma (ALK+ ALCL).

Materials & Methods. Within the period from June 2014 to December 2019 the prospective randomized comparative study at the National Research Center for Hematology in Moscow included 23 ALK+ ALCL patients. In one study arm (n = 11) CHOEP was administered, whereas the other one (n = 12) received high-dose chemotherapy (CT) according to NHL BFM-90 protocol. The median age of patients in both arms was 33 and 40 years, respectively.

Results. Overall survival (OS) and event-free survival (EFS) within 3 years were 91 % in the arm receiving CHOEP (this protocol was administered to all 11 patients), and 100 % in the arm receiving NHL BFM-90 (complete remission was achieved in all patients). Due to its toxicity NHL BFM-90 was fully implemented in 9 out of 12 patients. The 3-year OS and EFS in the CHOEP and NHL BFM-90 arms are comparable, and the difference between them is not significant.

Conclusion. In ALK+ ALCL treatment high-dose CT according to NHL BFM-90 protocol has no advantage in terms of the 3-year OS and EFS compared to less toxic regimen CHOEP. A larger sample of patients is required to achieve significant results, which will further lead to a final judgement on feasibility of high-dose regimens in the treatment of adult patients with ALK+ ALCL.

© 2020 практическая медицина

Ключевые слова: ALK-позитивная анапластическая крупноклеточная лимфома, АККЛ ALK+, лечение, взрослые, CHOEP, NHL BFM-90, выживаемость.

Keywords: ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma, ALK+ ALCL, treatment, adults, CHOEP, NHL BFM-90, survival.

Получено: 8 апреля 2020 г.
Принято в печать: 30 августа 2020 г.

Received: April 8, 2020
Accepted: August 30, 2020

Для переписки: Лилия Гамилевна Горенкова, канд. мед. наук, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; e-mail: l.aitova@mail.ru

For correspondence: Liliya Gamilevna Gorenkova, MD, PhD, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; e-mail: l.aitova@mail.ru

Для цитирования: Горенкова Л.Г., Кравченко С.К., Клебанова Е.Е. и др. Промежуточные результаты проспективного рандомизированного сравнительного исследования эффективности программ NHL BFM-90 и CHOEP у первичных пациентов с ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомой. Клиническая онкогематология. 2020;13(4):382–8.

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-4-382-388

For citation: Gorenkova LG, Kravchenko SK, Klebanova EE, et al. Intermediate Results of Prospective, Randomized, Comparative Study of NHL BFM-90 and CHOEP Efficacy in Primary ALK-Positive Anaplastic Large-Cell Lymphoma. Clinical oncohematology. 2020;13(4):382–8. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-4-382-388

ВВЕДЕНИЕ

Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) объединяет группу злокачественных лимфопролиферативных заболеваний со сходными морфологическими и иммунофенотипическими чертами, но различающихся по своим клиническим и генетическим характеристикам [1].

Впервые термин «анапластическая крупноклеточная Ki-1-позитивная лимфома» был использован для обозначения агрессивных неходжкинских лимфом с морфологией злокачественного гистиоцитоза, но с перекрестными иммуногистохимическими признаками классической лимфомы Ходжкина: пролиферация крупных лимфоидных клеток с тенденцией к внутрисинусному росту и обязательной экспрессией антигена Ki-1 (позднее названного CD30) [2]. В 1994 г. АККЛ была выделена как самостоятельное заболевание в классификации REAL, а в 2001 г. — в классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [3, 4]. Заболеваемость АККЛ составляет 0,25 случая на 100 000 населения в год. В переизданной классификации ВОЗ 2016 г. АККЛ разделена на четыре самостоятельные формы: нодальная АККЛ ALK-позитивная, нодальная АККЛ ALK-негативная, первичная кожная АККЛ и имплант-ассоциированная АККЛ [5].

Исследование иммунофенотипа и перестроек генов Т-клеточного рецептора методами полимеразной цепной реакции и геномного секвенирования доказало справедливость выделения данной формы среди других лимфоидных опухолей (лимфомы Ходжкина, периферических Т-клеточных лимфом) [2, 6, 7].

Открытие в 1994 г. транслокации t(2;5)(p23;q35), приводящей в большинстве случаев к образованию сливного гена NPM-ALK и, как следствие, к гиперэкспрессии одноименного белка, позволило разделить АККЛ на две субъединицы в зависимости от наличия перестроек гена *ALK*. Это ALK-позитивная CD30-позитивная периферическая Т-клеточная лимфома и ALK-негативная CD30-позитивная периферическая Т-клеточная лимфома [5, 8].

АККЛ ALK+ наиболее часто встречается в детском возрасте и составляет 15 % всех неходжкинских лимфом: 1,2 случая в год на 1 млн детей до 15 лет и около 2 случаев на 1 млн молодых пациентов в возрасте 25–34 года [9, 10]. Для данной опухоли характерно агрессивное течение с прогрессирующей лимфаденопатией и В-симптомами (лихорадка, ночная потливость, потеря массы тела). Ко времени постановки диагноза более чем 50 % пациентов имеют распространенные (III–IV) стадии заболевания. У 90 % пациентов обнаруживается поражение лимфатических узлов, у 40–68 % — вовлечение экстранодальных областей. Наиболее часто отмечается поражение кожи (26 %), костей (14 %), мягких тканей (15 %), легких (12 %) и печени (8 %) [11–14]. Вовлечение ЦНС встречается крайне редко и, в основном, у молодых больных [15–17]. Исход в лейкоз также является редким событием для данной патологии и обычно связан с мелкоклеточным гистологическим поражением [18, 19].

Гистопатологически АККЛ характеризуется диффузным или нодулярным ростом разноразмерных клеток с анаплазированной морфологией.

При АККЛ ALK+ у детей доказано, что обнаружение в крови и/или костном мозге химерных онкогенов, образуемых в результате специфических для данного заболевания транслокаций с участием гена *ALK*, является фактором неблагоприятного прогноза, а определение минимальной остаточной болезни (МОБ) во время и после лечения служит предиктором развития рецидива или прогрессирования заболевания [20, 21].

В настоящем исследовании выполняли определение и мониторинг МОБ в образцах крови и/или костного мозга на следующих этапах терапии и наблюдения: после 2 и 6 курсов химиотерапии (ХТ), каждые 3 мес. со времени ее окончания в первые 1,5 года наблюдения и каждые 6 мес. в последующие 3,5 года.

Прогностически неблагоприятную группу, связанную с высоким риском развития рецидивов,

составляют больные, у которых после завершения программы лечения остается МОБ-положительный результат. Минимальная диссеминированная болезнь (МДБ), под которой подразумевается выявление химерных транскриптов (NPM-ALK и др.) в крови и/или костном мозге больных на момент подтверждения диагноза, не является предиктором неудачи терапии [22].

Установлено, что прогноз при АККЛ ALK+ более благоприятный: 3-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) составляет 65–75 или 15–46 % в зависимости от варианта терапии по сравнению с ALK-негативной АККЛ [23–26].

CHOP — самый частый курс ХТ, используемый в первой линии терапии системной АККЛ. Исследование сравнительной эффективности курсов CHOP при АККЛ ALK+ с добавлением этопозида (CHOEP) и без него показало высокую эффективность курса CHOEP: 3-летняя БСВ в группе больных АККЛ ALK+ моложе 60 лет с нормальным значением лактатдегидрогеназы (ЛДГ) составила 91 % и была статистически значимо выше, чем у больных более старшего возраста [27].

У детей, подростков и молодых взрослых в терапии АККЛ ALK+, самой частой формы опухоли, применяют высокодозные программы ХТ. В исследовании, посвященном протоколу NHL BFM-90, существовала отдельная группа АККЛ. В рамках этого протокола 5-летняя БСВ составила 73–100 % и зависела от стадии заболевания [26]. В процессе совершенствования протоколов была снижена доза и продолжительность введения метотрексата с целью уменьшить серьезные побочные эффекты. В результате создан унифицированный международный протокол ALCL99, являющийся в настоящее время стандартом первой линии терапии АККЛ ALK+ у детей, подростков и молодых взрослых [28–30]. Ранние рецидивы с медианой срока развития 12 мес. и прогрессирование заболевания имеют место не более чем у 6 % пациентов [31].

Наш длительный собственный опыт показал эффективность высокодозной программы NHL BFM-90 у взрослых старше 18 лет: 10-летние общая выживаемость (ОВ) и БСВ составили 90 и 83 % соответственно при медиане наблюдения 67 мес. [32].

Программа CHOEP по сравнению с высокодозной ХТ по протоколу NHL BFM-90 отличается меньшей токсичностью и, следовательно, характеризуется лучшей реализуемостью, что особенно важно для региональных медицинских центров страны.

Цель исследования — сравнение эффективности протоколов NHL BFM-90 и CHOEP при АККЛ ALK+ у взрослых.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данное исследование, проведенное в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с июня 2014 г. по декабрь 2019 г., включено 23 пациента с диагнозом АККЛ ALK+. Среди них было 14 мужчин (медиана возраста 34 года; межквартильный интервал [МКИ] 28–41 год) и 9 женщин (медиана возраста 28 лет; МКИ 23–51 год).

Диагноз АККЛ ALK+ подтвержден на основании гистологического, иммуногистохимического, цитогенетического (стандартное цитогенетическое и/или исследование методом FISH) и молекулярно-генетического исследований (определение перестройки гена Т-клеточного рецептора) биоптата опухоли (лимфатического узла, экстранодальных очагов) и трепанобиоптата костного мозга.

Стадирование осуществлялось согласно классификации Ann Arbor. Кроме стандартных обследований для детальной оценки распространенности опухоли при необходимости выполняли позитронно-эмиссионную томографию с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ). У всех больных изучали образцы костного мозга и/или периферической крови на наличие МДБ.

Прогнозирование заболевания осуществлялось с использованием международного прогностического индекса (МПИ), включающего следующие факторы риска: возраст старше 60 лет, распространенность процесса (стадии III–IV), активность ЛДГ, соматический статус (ECOG > 2 баллов), количество экстранодальных очагов поражения (> 1 зоны). В качестве дополнительного фактора неблагоприятного прогноза исследовалась МДБ.

В соответствии с дизайном исследования пациенты распределялись (методом блоковой рандомизации) на две группы лечения. Одна группа включала проведение 6 циклов ХТ по программе CHOEP, другая — по программе NHL BFM-90 (рис. 1). После терапии индукции осуществлялось контрольное обследование, в большинстве случаев включавшее ПЭТ/КТ, для оценки полноты ремиссии. Согласно протоколу исследования, при констатации полной ремиссии лечение завершается, при достижении частичной ремиссии предусматривается выполнение трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), при прогрессировании заболевания — снятие с лечения.

Следующий цикл начинают на 22-й день от начала предыдущего курса. При наличии противопоказаний к началу ХТ (абсолютное число нейтрофилов менее 1 × 10^9/л, тромбоцитов — менее 75 × 10^9/л; некупированный инфекционный очаг и др.) лечение следует отсрочить на 2 нед. Если в течение 14 дней гематологическая токсичность III–IV степени не купируется, лечение необходимо отсрочить еще на 7 дней, а в дальнейшем дозы циклофосфамида, ифосфамида, цитарабина, этопозида и метотрексата снизить на 25 %. У больных с большой массой опухоли терапию следует начинать с 3-дневной предфазы, включающей фракционированное введение циклофосфамида и дексаметазона. Основная цель предфазы — постепенное уменьшение опухолевой массы и профилактика синдрома распада опухоли.

Высокодозную ХТ необходимо проводить на фоне гипергидратации из расчета 3000 мл/$м^2$ в сутки, начиная за 1–2 дня до начала введения препаратов.

Для торможения распада ксантина и гипоксантина до мочевой кислоты необходимо назначать аллопуринол в дозе 300–600 мг в сутки в зависимости от объема опухолевой массы.

С целью профилактики геморрагического цистита ифосфамид следует вводить с месной (во время инфузии

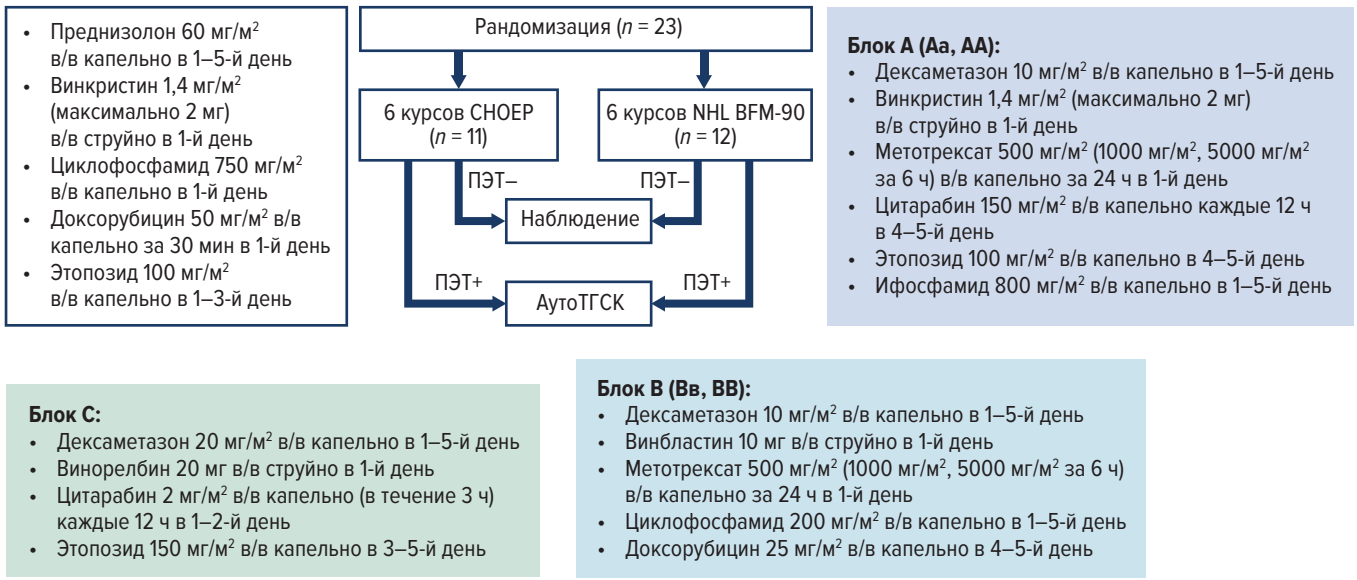

Рис. 1. Дизайн исследования и схемы курсов химиотерапии
аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография.

Fig. 1. Trial design and chemotherapy regimens
аутоТГСК — autologous hematopoietic stem cell transplantation; ПЭТ — positron emission tomography.

Таблица 1. Характеристика и результаты лечения пациентов с АККЛ ALK+ (*n* = 23) в рандомизированных группах исследования по протоколам CHOEP и NHL BFM-90

Показатель	CHOEP (*n* = 11)	NHL BFM-90 (*n* = 12)
Пол		
Мужчины	6	8
Женщины	5	4
Медина (диапазон) возраста, лет	36 (20–65)	28 (20–57)
Стадия		
II	4	4
III	4	4
IV	3	4
МПИ		
Низкий риск	4	4
Промежуточно-низкий риск	2	1
Промежуточно-высокий риск	4	5
Высокий риск	1	2
Результаты лечения		
Полная ремиссия	10	11
Частичная ремиссия	0	1
Прогрессирование	1	0
Осложнения лечения		
Панцитопения (в т. ч. лейко- и тромбоцитопения IV степени)	3	8
Острая почечная недостаточность	0	2
Тяжелые инфекционные осложнения (в т. ч. сепсис, системный кандидоз)	2	7

АККЛ ALK+ — ALK-позитивная анапластическая крупноклеточная лимфома; МПИ — международный прогностический индекс.

ифосфамида, через 4 и 8 ч после окончания инфузии) из расчета 60 % от дозы вводимого ифосфамида.

Для восстановления синтеза фолиевой кислоты назначают кальция фолинат в дозе 25 мг в/в струйно 4–6 раз в сутки. Введение кальция фолината начинают через 12 ч после завершения инфузии метотрексата, продолжительность терапии кальция фолинатом — до полной элиминации метотрексата из сыворотки.

После окончания курсов (особенно блоков А и С) при снижении числа лейкоцитов менее 1–2 × 10^9/л назначают гранулоцитарный колониестимулирующий фактор в дозе 5 мкг/кг.

С целью профилактики тромботических осложнений проводят антикоагулянтную терапию.

Статистический анализ

Статистический анализ данных выполнен по принципу «intention-to-treat» с построением кривых ОВ и БСВ по методу Каплана—Мейера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты с АККЛ ALK+ (*n* = 23) были рандомизированы следующим образом: 11 из них в группу с программой CHOEP и 12 — в группу высокодозной ХТ по программе NHL BFM-90 (табл. 1). Исследование МДБ в 1-й группе рандомизации (программа CHOEP) выполнено всем пациентам: ни в одном случае химерных онкогенов не выявлено.

В результате лечения в группе с программой CHOEP у 10 из 11 пациентов достигнуты полные ремиссии, подтвержденные инструментальными методами, включая ПЭТ/КТ. Единственный случай прогрессирования болезни после 2 курсов CHOEP рассмотрим подробнее.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ. Пациент С., 41 год. В ноябре 2016 г. отметил появление болезненного образования в верхней трети правого бедра с гиперемией кожи над ним. Одновременно появились фебрильная лихорадка, увеличение паховых лимфатических узлов в размере. Пациенту выполнена биопсия и на основании гистологического

(очагово-диффузный пролиферат из крупных, рыхло расположенных клеток с округло-овальными, подковообразными, кольцевидными ядрами) и иммуногистохимического (опухолевые клетки экспрессируют CD30 [мономорфная мембранная, цитоплазматическая реакции], ALK [цитоплазматическая экспрессия] и Ki-67 80 %) исследований биоптата установлен диагноз АККЛ ALK+.

Пациент госпитализирован в клинику ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. При дополнительном обследовании уточнен объем поражения (периферические, забрюшинные и подвздошные лимфатические узлы), а на основании гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований подтверждено опухолевое поражение кожи.

В соответствии с протоколом нашего исследования пациенту было выполнено 2 курса ХТ по программе CHOEP. После 2-го курса (на 10-й день перерыва) пациент отметил появление новых увеличенных кожных образований на правом бедре и боль в области поражения с иррадиацией в спину. С учетом появления новых образований, В-симптомов (потливость, субфебрильная температура тела) и увеличения периферических лимфатических узлов было констатировано прогрессирование заболевания. Принято решение о проведении высокодозной ХТ по протоколу NHL BFM-90.

Во время проведения курса (блок АА по протоколу NHL BFM-90 с дозой метотрексата 5000 мг/м^2) получена положительная динамика по основному заболеванию, однако достигнутый эффект был кратковременным. К окончанию межкурсового интервала вновь отмечались увеличение кожных образований и выраженный болевой синдром в области бедра с распространением на поясничную область. Решено начать терапию третьей линии по схеме Dexa Beam, но в связи прогрессированием заболевания и появлением новых подкожных образований была добавлена эпигенетическая терапия ингибитором ALK кризотинибом. При приеме кризотиниба отмечались регрессия кожных очагов, уменьшение инфильтрации мягких тканей правого бедра и купирование болевого синдрома. В межкурсовом интервале развились серьезные осложнения (двусторонняя нижнедолевая плевропневмония, мукозит, некротическая энтеропатия), в связи с чем ХТ по программе Dexa Beam была прервана и продолжено лечение только кризотинибом в течение 2 мес. В результате достигнута стабилизация процесса, однако в связи с постепенным развитием признаков кожного поражения к кризотинибу присоединен брентуксимаб ведотин — препарат из группы анти-CD30-конъюгатов, нагруженный монометилауристатином Е. После 2 мес. комбинированной иммунохимиотерапии зарегистрировано прогрессирование заболевания. Дальнейшие попытки лечения на основе гемцитабина, цисплатина, ингибиторов ALK следующего поколения, а также облучение не привели к достижению противоопухолевого ответа. Пациент умер от прогрессирования заболевания. Вероятнее всего, у больного имело место первично рефрактерное течение заболевания.

3-летние ОВ и БСВ в группе CHOEP (n = 11) составили 91 % при медиане длительности наблюдения 33 мес. (срок наблюдения 10–64 мес.; МКИ 18–53 мес.) (рис. 2); неблагоприятным событием в этой группе был летальный исход через 10 мес. после начала лечения пациента с рефрактерным течением заболевания.

В группе с высокодозной программой NHL BFM-90 исследование МДБ было выполнено всем пациентам. У части (14 %) пациентов выявлены разные виды химерных онкогенов (NPM-ALK, MSN-ALK и ATIC-ALK). После 1-го цикла ХТ ни у кого из пациентов МОБ не выявлялась, что служит благоприятным прогностическим фактором. 1 пациентке с частичной ремиссией выполнена аутоТГСК в первой линии терапии, в результате чего достигнут полный противоопухолевый ответ. Протокол высокодозной ХТ (6 циклов) полностью выполнен у 9 из 12 больных. У 3 пациентов отмечалась токсичность в виде длительной панцитопении и тяжелых инфекционных осложнений с развитием сепсиса, системного кандидоза и острой почечной недостаточности. Следует отметить, что у 2 из этих пациентов проводилась максимально интенсивная схема лечения согласно факторам риска, т. е. с использованием высоких доз метотрексата и цитарабина, что, возможно, и послужило причиной серьезных осложнений.

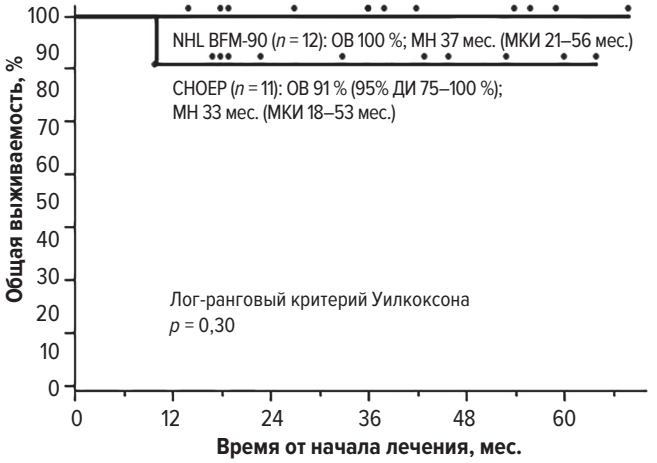

Рис. 2. Общая выживаемость пациентов (n = 23) с АККЛ ALK+ в группах с различной программой лечения. В группе CHOEP 1 пациент с рефрактерным течением заболевания умер через 10 мес. после начала лечения

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; МКИ — межквартильный интервал; МН — медиана периода наблюдения; ОВ — общая выживаемость.

Fig. 2. Overall survival of ALK+ ALCL patients (n = 23) in the groups with different treatment regimens. In the CHOEP arm 1 patient with refractory form died in 10 months after therapy onset

95% ДИ — 95% confidence interval; МКИ — interquartile range; МН — median follow-up; ОВ — overall survival.

Учитывая описанные выше явления, программа ХТ прервана у 2 больных после 4 курсов и у 1 пациента после 3 курсов. Важно отметить, что к этому времени ремиссия заболевания была получена у всех этих 3 пациентов, а консолидация ремиссии проводилась курсами CHOEP.

3-летние ОВ и БСВ в группе NHL BFM-90 составили 100 % (n = 12) при медиане длительности наблюдения 37 мес. (срок наблюдения 14–68 мес.; МКИ 21–56 мес.) (см. рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

АККЛ ALK+, которой чаще всего болеют дети и молодые взрослые, в настоящее время в большинстве случаев излечима: 5-летние ОВ и выживаемость без прогрессирования (ВБП) составляют более 73 % [29].

Наш длительный опыт использования высокодозной программы NHL BFM-90 в лечении АККЛ ALK+ у взрослых пациентов показал высокую ее эффективность: 10-летние ОВ и ВБП составляют 83 и 79 % соответственно [32].

Однако высокодозная программа лечения весьма токсична. Так, было показано, что при использовании протокола NHL BFM-90 у взрослых тяжелые инфекционные осложнения (сепсис, пневмония) имели место у 16 % пациентов, стоматит III–IV степени — у 46 %, некротическая энтеропатия — у 26 %. У 30 % больных после курсов отмечалась потребность в заместительной гемотрансфузионной терапии [1, 33].

В исследовании германской группы ученых было показано (правда, без учета влияния неблагоприятных факторов) преимущество (3-летняя БСВ > 90 %) курсов CHOEP для взрослых пациентов с АККЛ ALK+ [27].

В данное проспективное рандомизированное исследование по сравнению эффективности высокодозной программы NHL BFM-90 и курса CHOEP в первой линии терапии у взрослых (> 18 лет) включено 23 пациента, которым в период с июня 2014 г. по декабрь 2019 г. на основании комплексного обследования и стадирования согласно российским и международным рекомендациям был поставлен диагноз АККЛ ALK+. У всех пациентов рассчитывался общий для всех злокачественных лимфопролиферативных заболеваний показатель прогноза выживаемости согласно критериям МПИ. Отметим, что для периферических Т-клеточных лимфом существуют и другие шкалы прогноза (например, ПИТ). Однако в многофакторном анализе было показано, что наиболее приемлемым остается прогноз на основе МПИ, включающий стадии заболевания, статус ECOG, количество пораженных экстранодальных областей и другие параметры [34].

Пациенты включались в исследование в соответствии с разработанными критериями (первичные больные в возрасте 18–65 лет с подтвержденным диагнозом АККЛ ALK+, статусом ECOG < 4 баллов) и далее распределялись блочной рандомизацией на группы с программами CHOEP и NHL BFM-90.

В группе CHOEP пациенты (n = 11) имели распространенные стадии заболевания и другие прогностически неблагоприятные факторы (вовлечение мягких тканей, нейролейкоз, поражение костного мозга). Тем не менее, за исключением 1 больного с первично-рефрактерным течением болезни, у 10 пациентов достигнута длительная (> 30 мес.) полная ремиссия в среднем за 6,5 мес. (95%-й доверительный интервал 4,9–8,0). 3-летние ОВ и БСВ составили 91 %.

В группе NHL BFM-90 пациенты имели такие прогностически неблагоприятные факторы, как вовлечение костного мозга и кожи, поздние стадии заболевания (7 из 12 пациентов имели промежуточно-высокий и высокий риск). Ввиду токсичности высокодозной программы полностью 6 курсов ХТ удалось провести лишь у части (9 из 12) больных. У 3 пациентов пришлось прервать лечение после 3–4 циклов и назначить менее интенсивную ХТ (курсы CHOEP). Причинами невозможности продолжения блоковой терапии были следующие: острая почечная недостаточность (вследствие введения метотрексата), развитие системного кандидоза, длительные панцитопении с увеличением межкурсового интервала, парез и атония кишечника после некротической энтеропатии. Однако все 3 пациента, у которых не удалось выполнить протокол в полном объеме, после 3-го курса ХТ по данным инструментальных методов исследования находились в ремиссии заболевания.

У 1 пациентки с III стадией заболевания и промежуточно-высоким риском по МПИ после завершения 6 курсов ХТ по данным ПЭТ/КТ была констатирована частичная ремиссия заболевания (остаточное накопление радиофармпрепарата, соответствующее 3 баллам по шкале Deauville), в связи с чем с целью консолидации выполнена аутоТГСК, приведшая к полной ремиссии заболевания (срок наблюдения составил 17 мес. от времени окончания лечения).

В целом у всех 12 пациентов удалось получить стойкую ремиссию с длительностью ко времени подготовки статьи в среднем около 30 мес. 3-летние ОВ и БСВ составили 100 %.

С учетом полученных в данном исследовании результатов следует отметить, что высокодозная терапия (протокол NHL BFM-90) продолжает доказывать свою эффективность. Эффективность же ХТ по программе CHOEP также достаточно высокая и менее токсичная, но окончательные выводы можно будет сделать после увеличения выборки больных, основываясь на сравнительной оценке неудач и успехов терапии в двух группах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Промежуточные результаты выполненного исследования показывают сопоставимость программ NHL BFM-90 и CHOEP по достижению и сохранению противоопухолевого ответа у пациентов при медиане длительности наблюдения около 3 лет и сроке наблюдения 10–68 мес. В группе CHOEP 3-летние ОВ и БСВ составили 91 %, протокол выполнен в полном объеме у всех 11 пациентов. В группе NHL BFM-90 3-летние ОВ и БСВ составили 100 %, полная ремиссия достигнута у всех пациентов, однако вследствие токсичности протокол в полном объеме выполнен только у 9 из 12 больных с полной ремиссией. 3-летние ОВ и БСВ сравниваемых программ сопоставимы и статистически значимо не различаются.

Таким образом, предварительные результаты первого в мировой практике проспективного рандомизированного сравнительного исследования эффективности двух программ показали, что высокодозная ХТ по протоколу NHL BFM-90 не имеет преимуществ по ОВ и БСВ в сравнении с менее токсичной ХТ по программе CHOEP. Однако для получения статистически значимых результатов требуется бóльшая выборка больных, что в дальнейшем позволит сделать окончательные выводы о целесообразности применения высокодозных режимов в лечении АККЛ ALK+ у взрослых.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. А.М. Ковригина, член редакционной коллегии

журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовала в рецензировании рукописи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Л.Г. Горенкова, С.К. Кравченко.
Сбор и обработка данных: Л.Г. Горенкова, Э.Г. Гемджян, Е.Е. Клебанова.
Предоставление материалов исследования: Л.Г. Горенкова, К.А. Сычевская, Е.С. Нестерова, Я.К. Мангасарова, А.У. Магомедова, А.В. Мисюрин.
Анализ и интерпретация данных: Л.Г. Горенкова, А.М. Ковригина, Э.Г. Гемджян, Ю.В. Сидорова, Т.Н. Обухова, А.В. Мисюрин.
Окончательное одобрение рукописи: Л.Г. Горенкова, С.К. Кравченко.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gorenkova L, Kravchenko S, Misurin A, et al. New characteristics of translocation in anaplastic large T-cell ALK-positive lymphoma. Blood. 2012;120(21):4419. doi: 10.1182/blood.v120.21.4419.4419.

2. Stein H, Mason DY, Gerdes J, et al. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: Evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. Blood. 1985;66(4):848–58. doi: 10.1182/blood.v66.4.848.848.

3. Stansfeld AG, Diebold J, Noel H, et al. Updated Kiel classification for lymphomas. Lancet. 1988;331(8580):292–3. doi: 10.1016/s0140-6736(88)90367-4.

4. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood. 1994;84(5):1361–92. doi: 10.1182/blood.v84.5.1361.1361.

5. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (eds) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th edition. Lyon: IARC Press; 2017.

6. O'Connor NT, Stein H, Gatter KC, et al. Genotypic analysis of large cell lymphomas which express the Ki-1 antigen. Histopathology. 1987;11(7):733–40. doi: 10.1111/j.1365-2559.1987.tb02687.x.

7. Herbst H, Tippelmann G, Anagnostopoulos I, et al. Immunoglobulin and T-cell receptor gene rearrangements in Hodgkin's disease and Ki-1-positive anaplastic large cell lymphoma: Dissociation between phenotype and genotype. Leuk Res. 1989,13(2):103–16. doi: 10.1016/0145-2126(89)90134-3.

8. Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, et al. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. Science. 1994;263(5151):1281–4. doi: 10.1126/science.8122112.

9. Swerdlow SH, Campo E, Harris N, et al. (eds) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edition. Lyon: IARC Press; 2008. Vol. 2.

10. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, et al. ALK– anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: Report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. Blood. 2008;111(12):5496–504. doi: 10.1182/blood-2008-01-134270.

11. Falini B, Pileri S, Zinzani, PL, et al. ALK+ lymphoma: Clinico-pathological findings and outcome. Blood. 1999;93(8):2697–706. doi: 10.1182/blood.V93.8.2697.408k25_2697_2706.

12. Stein H, Foss HD, Durkop H, et al. CD30(+) anaplastic large cell lymphoma: A review of its histopathologic, genetic, and clinical features. Blood. 2000;96(12):3681–95.

13. Filippa DA, Ladanyi M, Wollner N, et al. CD30 (Ki-1)-positive malignant lymphomas: Clinical, immunophenotypic, histologic, and genetic characteristics and differences with Hodgkin's disease. Blood. 1996;87(7):2905–17. doi: 10.1182/blood.v87.7.2905.bloodjournal8772905.

14. Kadin ME, Carpenter C. Systemic and primary cutaneous anaplastic large cell lymphomas. Semin Hematol. 2003;40(3):244–56. doi: 10.1016/s0037-1963(03)00138-0.

15. Ellin F, Landstrom J, Jerkeman M, Relander T. Central nervous system relapse in peripheral T-cell lymphomas: A Swedish Lymphoma Registry study. Blood. 2015;126(1):36–41. doi: 10.1182/blood-2014-12-616961.

16. Nomura M, Narita Y, Miyakita Y, et al. Clinical presentation of anaplastic large-cell lymphoma in the central nervous system. Mol Clin Oncol. 2013;1(4):655–60. doi: 10.3892/mco.2013.110.

17. Williams D, Mori T, Reiter A, et al. Central nervous system involvement in anaplastic large cell lymphoma in childhood: Results from a multicentre European and Japanese study. Pediatr Blood Cancer. 2013;60(10):E118–E121. doi: 10.1002/pbc.24591.

18. Onciu M, Behm FG, Raimondi SC, et al. ALK-positive anaplastic large cell lymphoma with leukemic peripheral blood involvement is a clinicopathologic entity with an unfavorable prognosis. Report of three cases and review of the literature. Am J Clin Pathol. 2003;120(4):617–25. doi: 10.1309/wh8pnu9pk4rrv852.

19. Spiegel A, Paillard C, Ducassou S, et al. Paediatric anaplastic large cell lymphoma with leukaemic presentation in children: A report of nine French cases. Br J Haematol. 2014;165(4):545–51. doi: 10.1111/bjh.12777.

20. Mussolin L, Pillon M, d'Amore ES, et al. Prevalence and clinical implications of bone marrow involvement in pediatric anaplastic large cell lymphoma. Leukemia. 2005;19(9):1643–7. doi: 10.1038/sj.leu.2403888.

21. Damm-Welk C, Mussolin L, Zimmermann M, et al. Early assessment of minimal residual disease identifies patients at very high relapse risk in NPM-ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma. Blood. 2014;123(3):334–7. doi: 10.1182/blood-2013-09-526202.

22. Горенкова Л.Г., Кравченко С.К., Мисюрин А.В. и др. Клиническая и молекулярная оценки эффективности высокодозной химиотерапии при анапластической Т-крупноклеточной АЛК-позитивной лимфоме у взрослых. Гематология и трансфузиология. 2012;57(S3):43.

[Gorenkova LG, Kravchenko SK, Misyurin AV, et al. Clinical and molecular evaluation of the efficacy of high-dose chemotherapy in adult patients with anaplastic large T-cell ALK-positive lymphoma. Gematologiya i transfuziologiya. 2012;57(S3):43. (In Russ)]

23. Tsuyama N, Sakamoto K, Sakata S, et al. Anaplastic Large Cell Lymphoma: Pathology, Genetics, and Clinical Aspect. J Clin Exp Hematop. 2017;57(3):120–42. doi: 10.3960/jslrt.17023.

24. Brugieres L, Deley MC, Pacquement H, et al. CD30(+) anaplastic large-cell lymphoma in children: Analysis of 82 patients enrolled in two consecutive studies of the French Society of Pediatric Oncology. Blood. 1998;92(10):3591–8. doi: 10.1182/blood.V92.10.3591.

25. Rosolen A, Pillon M, Garaventa A, et al. Anaplastic large cell lymphoma treated with a leukemia-like therapy: Report of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) LNH-92 protocol. Cancer. 2005;104(10):2133–40. doi: 10.1002/cncr.21438.

26. Seidemann K, Tiemann M, Schrappe M, et al. Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: A report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM 90. Blood. 2001;97(12):3699–706. doi: 10.1182/blood.v97.12.3699.

27. Schmitz N, Trumper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood. 2010;116(18):3418–25. doi: 10.1182/blood-2010-02-270785.

28. Brugieres L, Le Deley MC, Rosolen A, et al. Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma: results of a randomized trial of the EICNHL Group. J Clin Oncol. 2009;27(6):897–903. doi: 10.1200/jco.2008.18.1487.

29. Wrobel G, Mauguen A, Rosolen A, et al. European Inter-Group for Childhood, Non-Hodgkin Lymphoma (EICNHL). Safety assessment of intensive induction therapy in childhood anaplastic large cell lymphoma: report of the ALCL99 randomised trial. Pediatr Blood Cancer. 2011;56(7):1071–7. doi: 10.1002/pbc.22940.

30. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic Health Conditions in Adult survivors of childhood cancer. N Engl J Med. 2006;355(15):1572–82. doi: 10.1056/nejmsa060185.

31. Gorenkova L, Kravchenko SK, Kovrigina AM, et al. Late Events In Adult Patients With ALK-Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma. Blood. 2017;130(S1):5176.

32. Горенкова Л.Г., Кравченко С.К., Ковригина А.М. и др. Анапластические крупноклеточные лимфомы взрослых: влияние цитогенетических и молекулярно-генетических характеристик на результаты лечения (собственный опыт одного института). Гематология и трансфузиология. 2018;63(S1):56–7.

[Gorenkova LG, Kravchenko SK, Kovrigina AM, et al. Anaplastic large-cell lymphomas in adult patients: effect of cytogenetic and molecular genetic characteristics on treatment outcomes (a single-institution experience). Gematologiya i transfuziologiya. 2018;63(S1):56–7. (In Russ)]

33. Горенкова Л.Г. Клиническая и молекулярная оценка эффективности высокодозной химиотерапии анапластической крупноклеточной АЛК-позитивной лимфомы взрослых: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013.

[Gorenkova LG. Klinicheskaya i molekulyarnaya otsenka effektivnosti vysokodoznoi khimioterapii anaplasticheskoi krupnokletochnoi ALK-pozitivnoi limfomy vzroslykh. (Clinical and molecular assessment of high-dose chemotherapy efficacy in adult patients with ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma.) [dissertation] Moscow; 2013. (In Russ)]

34. Broccoli A, Zinzani PL. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified. Blood. 2017;129(9):1103–12. doi: 10.1182/blood-2016-08-692566.