

И.А. Крячок, Е.М. Алексик, И.Б. Титоренко, Е.С. Филоненко

Современные подходы в терапии НК/Т-клеточных лимфом

Национальный институт рака, Киев

Получено 3.07.2020

Принято в печать 21.07.2020

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.37-1.27147

Экстранодальные НК/Т-клеточные лимфомы остаются одной из наиболее сложных нозологий в онкогематологии. Применение стандартных схем химиотерапии, таких как СНОР или СНОР-подобные схемы, недостаточно эффективно. В настоящее время продолжается поиск новых препаратов и схем для лечения больных с экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомой, которые бы улучшили результаты терапии данной категории больных.

Ключевые слова: НК/Т-клеточная лимфома; химиотерапия; лучевая терапия.

Злокачественные заболевания лимфоидной ткани, несмотря на постоянное внедрение новых технологий диагностики, программ лечения и новейших химиопрепаратов, остаются важной проблемой как в Украине, так и в мире. Ежегодно уровень заболеваемости лимфомами повышается и за последние 20 лет увеличился практически вдвое.

Несмотря на повышение уровня заболеваемости, в последние годы произошел большой прогресс в диагностике и лечении лимфом, что привело к улучшению выживаемости больных с этой патологией, но уровень смертности остается достаточно высоким. Одними из наиболее проблемных и сложных вариантов неходжкинских лимфом являются НК/Т-клеточные опухоли, которые встречаются редко и характеризуются клинико-морфологическим разнообразием.

Согласно классификации ВОЗ (2016) новообразований из зрелых Т-лимфоцитов, НК-клеток, гистиоцитов и дендритных клеток к НК/Т-клеточным опухолям относят: хронический лимфопролиферативный процесс из НК-клеток, агрессивный НК-клеточный лейкоз, экстранодальную НК/Т-клеточную лимфому назального типа [1, 2].

Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома — редкое лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся преимущественно экстранодальной локализацией, агрессивным течением и низкой эффективностью стандартной химиотерапии [3, 4]

Диагноз экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомы устанавливается на основании гистологического и иммуногистохимического исследований биоптата лимфатического узла или патологического очага. Дополнительные обследования включают общий анализ крови, биохимическое исследование крови с обязательным определением уровня лактатдегидрогеназы, исследование костного мозга, компьютерную томографию или позитронно-эмиссионную томографию шеи, органов грудной, брюшной полостей, малого таза.

S.J. Kim и соавторы провели ретроспективное исследование для определения прогностических факторов при экстранодальной НК/Т-клеточной лимфоме. В исследование было включено 527 пациентов из 38 лечебных учреждений в 11 странах мира. Анализ показал, что возраст старше 60 лет, III или IV стадия заболевания, вовлечение отдаленных лимфатических узлов и неназальный тип патологии влияли на общую и безрецидивную выживаемость. На основе этих факторов был разработан прогностический индекс (PINK), в котором пациенты были стратифицированы в группу низкого риска (без факторов риска), промежуточного риска (1 фактор риска) или высокого риска (2 или больше факторов риска), 3-летняя общая выживаемость зависела от групп риска и составила 81, 62 и 25% соответственно. Также авторами была изучена про-

гностическая роль вируса Эпштейна — Барр. У 328 пациентов исследуемой группы вирусный титр ДНК был независимым прогностическим фактором общей выживаемости. Эти данные были добавлены к прогностической шкале PINK в качестве основы для другого прогностического индекса (PINK-E), в соответствии с которым пациентов также разделяют на 3 прогностические группы: низкого (отсутствие или 1 фактор риска), промежуточного (2 фактора риска) и высокого риска (3 и больше факторов риска) и показали разную общую выживаемость (81, 55 и 28% соответственно). В результате исследования авторы сделали выводы, что PINK и PINK-E — это новые прогностические модели, которые могут использоваться для разработки риск-адаптированных терапевтических подходов для пациентов с экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомой, с использованием терапии, которая не содержит антрациклины [5].

Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома характеризуется низким ответом на стандартную химиотерапию. Многие годы идет поиск новых эффективных методов лечения данной патологии. M. Yamaguchi и соавторы провели исследование II фазы по изучению эффективности и токсичности режима SMILE (дексаметазон, метотрексат, ифосфамид, L-аспарагиназа и этопозид). В исследование были включены 38 пациентов с IV стадией патологического процесса, рецидивировавшим или рефрактерным течением, статусом по шкале Восточной объединенной группы онкологов (Eastern Cooperative Oncology Group — ECOG) 0–2. Средний возраст пациентов составил 47 лет (диапазон 16–67 лет). IV стадия заболевания диагностирована у 20 пациентов, первый рецидив был отмечен у 14 пациентов и первично-рефрактерное течение — у 4 больных. В качестве протокольного лечения применяли 2 курса химиотерапии по схеме SMILE. Общий и полный ответ на терапию составили 79 и 45% соответственно. Из 28 пациентов, завершивших лечение, 19 выполнена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Общая выживаемость в течение 1 года составила 55%. Уровень нейтропении 4-й степени наблюдали у 92% пациентов. Наиболее распространенным негематологическим осложнением 3-й или 4-й степени была инфекция (61%). Авторы сделали вывод, что курс полихимиотерапии по схеме SMILE является эффективным лечением НК/Т-клеточной лимфомы у пациентов с впервые установленной IV стадией заболевания, а также при рецидиве или рефрактерном течении [6].

Во французском проспективном исследовании II фазы изучали эффективность и токсичность схемы терапии, также включавшей L-аспарагиназу. В исследование включены 11 пациентов с рецидивировавшим и 8 — с рефрактерным течением заболевания, лечившихся в 13 центрах. Средний

возраст пациентов составлял 60 лет (диапазон 45–77 лет). На момент включения у 7 пациентов была установлена стадия IЕ, у 5 — IЕ (4 пациента с нодальным вовлечением) и у 7 — IV стадия заболевания (с поражением печени у 2 пациентов, костного мозга у 3 пациентов, мышц у 2 пациентов и кожи у 2 пациентов). Использовался режим терапии AspaMetDex (L-аспарагиназа, метотрексат, дексаметазон), который был эффективен у 14 пациентов после 3 курсов терапии. У 11 пациентов (61%) отмечали полную ремиссию, и только у 4 из них развился рецидив заболевания. Медиана общей выживаемости составила 12 мес, медиана продолжительности ответа — 12 мес. Основными нежелательными явлениями были гепатит, цитопения и аллергия. Таким образом, авторы сделали выводы, что лечение на основе L-аспарагиназы следует рассматривать как эффективную опцию salvage-терапии, особенно у пациентов с распространенным заболеванием [7].

Новые схемы лечения на основе L-аспарагиназы, такие как GELOX (гемцитабин, оксалиплатин и L-аспарагиназа) и P-GEMOX (гемцитабин, оксалиплатин и пегаспаргиназа), показали многообещающие результаты при применении у больных НК/Т-лимфомой на стадии IЕ/IIЕ. J.H. Wang и соавторы провели ретроспективный анализ эффективности и безопасности схемы P-GEMOX. В исследование было включено 117 пациентов с впервые установленным диагнозом или рецидивирующим/рефрактерным течением заболевания. Лечение включало от 2 до 8 курсов P-GEMOX: гемцитабин (1250 мг/м²) внутривенно, оксалиплатин (85 мг/м²) внутривенно, пегаспаргаза (2500 МЕ/м²) внутримышечно в 1-й день и затем каждые 2 нед или гемцитабин (1000 мг/м²) внутривенно в 1-й и 8-й дни, оксалиплатин (130 мг/м²) внутривенно и пегаспаргаза (2500 МЕ/м²) внутримышечно в 1-й день и затем каждые 3 нед. Общий ответ на терапию составил 88,8%, а эффективность терапии была аналогичной для больных с впервые установленным диагнозом, а также при рецидиве и рефрактерном течении. Медиана наблюдения составила 17 мес, общая 3-летняя выживаемость и беспрогрессивная выживаемость составила 72,7 и 57,8% соответственно. Многофакторный анализ показал, что полный ответ после завершения лечения является наиболее значимым фактором, влияющим на выживаемость. Таким образом, было установлено, что режим P-GEMOX является эффективным и хорошо переносимым методом лечения для пациентов с экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомой [8].

S. Qi и соавторы проанализировали результаты лечения 43 пациентов с экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомой, которые получали лечение с 1996 до 2014 г., в том числе 10 (23%) азиатского происхождения и 33 (76%) неазиатского. 19 из 26 (73%) пациентов с ранними стадиями получали химиотерапию по схеме СНОР или СНОР-подобные с последующей лучевой терапией. 14 из 17 (82%) пациентов с распространенными стадиями получали модифицированный курс химиотерапии по схеме SMILE. Количество полных ответов было значительно больше в группе пациентов, которые получали модифицированные курсы SMILE по сравнению с группой больных, которые получали СНОР или СНОР-подобные режимы (80 vs 30%, $p=0,015$). 2-летняя общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования составили 60 и 40% соответственно. У пациентов с ранними стадиями заболевания отмечали значительно более высокий уровень 2-летней общей выживаемости (87 vs 21%) и выживаемости без прогрессирования (56 vs 18%) по сравнению с распространенными стадиями ($p<0,001$). Этническая принадлежность пациентов не влияла на исход терапии. Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома назального типа у больных в азиатских странах характеризовались сходными признаками и результатами терапии по сравнению с пациентами азиатского происхождения. Большинство больных на ранних стадиях достигли длительной ремиссии. Однако

у пациентов с распространенными стадиями отмечали высокие показатели прогрессии заболевания и смертности [9].

Для определения более эффективного лечения экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомы M. Yamaguchi и соавторы провели исследование эффективности параллельной химиолучевой терапии. Лечение включало одновременную лучевую терапию (50 Гр) и 3 курса дексаметазона, этопозида, ифосфамида и карбоплатина (схема DeVIC: дексаметазон 40 мг/сут внутривенно в дни 1–3, этопозид 67 мг/м² внутривенно за 2 ч в 1–3-й дни, ифосфамид 1,0 г/м² внутривенно за 3 ч в 1–3-й дни и карбоплатин 200 мг/м² внутривенно за 30 мин в 1-й день). В исследование были включены пациенты с впервые установленным диагнозом, IЕ или IIЕ стадией заболевания, с вовлечением шейных лимфатических узлов и оценкой по шкале ECOG от 0 до 2. Главной целью этого исследования II фазы было определение общей 2-летней выживаемости у пациентов, которые получали терапию согласно рекомендованным дозам. 27 пациентов получали препараты в рекомендованных дозах, средний возраст составил 56 лет (диапазон 21–68 лет), из которых мужчин — 17, женщин — 10. IЕ стадия установлена у 18 пациентов, IIЕ — у 9; симптомы отмечали у 10 пациентов; повышенная лактатдегидрогеназа в сыворотке крови зарегистрирована у 5 и ECOG 2 — у 2 больных. Медиана наблюдения составила 32 мес. Из 26 оцениваемых пациентов 20 (77%) достигли полного ответа и 1 — частичного ответа. Общий ответ на лечение составил 81%. 2-летняя общая выживаемость — 78%, при этом при применении только лучевой терапии уровень общей выживаемости достиг только 45%. На основании полученных результатов был сделан вывод о том, что химиолучевая терапия является более эффективным методом лечения пациентов с экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомой по сравнению с лучевой терапией. Наиболее распространенной негематологической токсичностью 3-й степени был мукозит, связанный с лучевой терапией (30%). Смертельных случаев, связанных с лечением, не было отмечено. В результате исследования был сделан вывод, что параллельная химиолучевая терапия является безопасным и эффективным методом лечения экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомы и требует дальнейшего изучения [10].

Изучению эффективности применения параллельной химиолучевой терапии при экстранодальной НК/Т-клеточной лимфоме было посвящено еще одно исследование. S.J. Kim и соавторы провели исследование II фазы, в котором 30 пациентов с назальной экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомой с впервые установленным диагнозом на стадиях IЕ и IIЕ получали химиолучевую терапию в параллельном режиме (то есть облучение от 40 до 52,8 Гр и цисплатин 30 мг/м² в неделю). Три цикла полихимиотерапии по схеме VIPD (этопозид 100 мг/м² в 1–3-й дни, ифосфамид 1200 мг/м² в 1–3-й дни, цисплатин 33 мг/м² в 1–3-й дни и дексаметазон 40 мг в 1–4-й дни) были запланированы после завершения этапа параллельной химиолучевой терапии. Все пациенты завершили этап параллельной химиолучевой терапии. Общий ответ на терапию составил 100%, из которых у 22 (73,3%) были полные ответы и у 8 — частичные ответы. 26 из 30 пациентов завершили запланированные 3 цикла VIPD. Общий ответ и полный ответ на лечение составили 83,3 и 80,0% соответственно. 3-летняя беспрогрессивная и общая выживаемость составила 85,19 и 86,28% соответственно [11].

X.W. Vi и соавторы изучали эффективность лечения пациентов пожилого возраста с экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомой, у которых сравнивали эффективность проведения только химиотерапии и лучевой терапии с/без химиотерапии. Ретроспективно были проанализированы данные 63 пожилых больных с впервые диагностированной экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомой. Среди пациентов с I–II стадией заболевания 58,3% получали лучевую

терапію ± химиотерапію, а 41,7% получали тільки химиотерапію. По порівнянню з групою пацієнтів, які отримували тільки химиотерапію, в групі хворих, які отримували лучеву терапію ± химиотерапію був досягнутий вищий показник загальної відповіді на лікування (100 проти 57,1%, $p < 0,001$) і суттєво довша 5-літня загальна виживаемість (55,3 проти 18,0%, $p < 0,001$) у пацієнтів з I–II стадіями захворювання. По порівнянню з іншими химиотерапевтичними режимами пегаспаргіназа + гемцитабін і оксалиплатин (PGEMOX)/L-аспарагіназа + гемцитабін і оксалиплатин (GELOX) були пов'язані з значно вищим загальним відкликом (92,9 проти 51,6%, $p = 0,009$) і значно кращою 5-літньою загальною виживаемістю (78,6 проти 23,9%, $p = 0,010$) у пацієнтів з I–II стадіями захворювання. У 9 пацієнтів з стадіями I–II захворювання, які отримували PGEMOX/GELOX з наступною лучевою терапією, відзначали вищі показники 5-літньої загальної виживаемості (100%), 5-літньої виживаемості без прогресування (85,7%), по порівнянню з пацієнтами, які отримували інші режими, за якими слідувала лучева терапія. В результаті дослідження було зроблено висновок, що лучева терапія грає важливу роль для пацієнтів пожилого віку з ранньої стадії екстранодальної НК/Т-клітинної лімфомою, а режим PGEMOX/GELOX переважає інші режими. Таким чином, комбінація PGEMOX + лучева терапія і GELOX + лучева терапія може бути перспективним варіантом лікування для пацієнтів пожилого віку [12].

З метою покращення результатів лікування екстранодальної НК/Т-клітинної лімфомою вивчали також вплив нових препаратів, зокрема анти-PD1-антитіла пембролізумаба. Li Xip і співробітники проаналізували лікування 7 пацієнтів з рефрактерним/рецидивуючим теченням екстранодальної НК/Т-клітинної лімфомою. Всі пацієнти отримали по меншій мірі 2 передлітніх курсів химиотерапії. Пембролізумаб в дозі 100 мг вводили кожні 3 тижні. Середній вік пацієнтів становив 47 років (від 17 до 61 року), оцінка за шкалою ECOG 1–2, середнє число передлітніх режимів лікування становило 4 (3–10). Середнє число циклів пембролізумаба — 4 (2–18). Загальна відповідь на терапію становила 57,1%, причому повна відповідь спостерігали у 2 (28,6%) пацієнтів і частинна відповідь також у 2 (28,6%) хворих. Довготривалість відповіді, безрецидивна виживаемість і загальна виживаемість 7 пацієнтів становили 4,1; 4,8 і 5,0 міс відповідно [13].

Таким чином, курси поліхимиотерапії на основі L-аспарагінази на сьогоднішній день є найбільш ефективними, однак рівень виживаемості пацієнтів з даним видом лімфомою, особливо при пізніх стадіях, залишається низьким. Також слід відзначити, що химиотерапія на основі L-аспарагінази в поєднанні з лучевою терапією є більш ефективною при лікуванні хворих з екстранодальною НК/Т-клітинною лімфомою. Пацієнти, які отримували цей вид лікування, показали значно вищу ефективність терапії і довготривалу виживаемість.

Продовжується пошук нових препаратів для лікування хворих з екстранодальною НК/Т-клітинною лімфомою, які покращили результати терапії даної категорії хворих.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Swerdlow, S. H., Campo, E., Pileri, S. A., Harris, N. L., Stein, H., Siebert, R., ... Jaffe, E. S. (2016). The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 127(20), 2375–2390. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.
2. Глузман, Д. Ф., Склярченко, Л. М., Іванівська, Т. С., Коваль, С. В., Українська, Н. І., Полищук, А. С., ... Завельвич, М. П. (2016). Классификация ВОЗ новообразований из зрелых Т-лимфоцитов, ЕК-клеток, гистиоцитов и дендритных клеток (пересмотр 2016 г.). *Онкология*, 19(2), 92–96.
3. Swerdlow, S. H., Campo, E., Harris, N. L., Jaffe, E. S., Pileri, S. A., Stein, H., & Thiele, J. (2008). *WHO classification of tumor of haemato poietic and lymphoid tissues*. Lyon: IARC.

4. Vose, J., Armitage, J., & Weisenburger, D. (2008). International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *Journal of Clinical Oncology*, 26(25), 4124–4130. doi: 10.1200/JCO.2008.16.4558.
5. Kim, S. J., Yoon, D. H., Jaccard, A., Lim, S. T., Hong, H., Park, Y., ... Kim, W. S. (2016). A prognostic index for natural killer cell lymphoma after non-antitracycline-based treatment: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncology*, 17(3), 389–400. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00533-1.
6. Yamaguchi, M., Kwong, Y. L., Kim, W. S., Maeda, Y., Hashimoto, C., Suh, C., ... Suzuki, R. (2011). Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: the NK-Cell Tumor Study Group study. *Journal of Clinical Oncology*, 29(33), 4410–4416. doi: 10.1200/JCO.2011.35.6287.
7. Jaccard, A., Gachard, N., Marin, B., Rogez, S., Audrain, M., Suarez, F., ... Hermine, O. (2011). Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study. *Blood*, 117(6), 1834–1839. doi: 10.1182/blood-2010-09-307454.
8. Wang, J. H., Wang, H., Wang, Y. J., Xia, Z. J., Huang, H. Q., Jiang, W. Q., & Lu, Y. (2016). Analysis of the efficacy and safety of a combined gemcitabine, oxaliplatin and pegaspargase regimen for NK/T-cell lymphoma. *Oncotarget*, 7(23), 35412–3522. doi: 10.18632/oncotarget.8643.
9. Qi, S., Yahalom, J., Hsu, M., Chelius, M., Lunning, M., Moskowitz, A., & Horwitz, S. (2016). Encouraging experience in the treatment of nasal type extra-nodal NK/T-cell lymphoma in a non-Asian population. *Leukemia & Lymphoma*, 57(11), 2575–2583. doi: 10.1080/10428194.2016.1180689.
10. Yamaguchi, M., Tobinai, K., Oguchi, M., Ishizuka, N., Kobayashi, Y., Isobe, Y., ... Oshimi, K. (2009). Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. *Journal of Clinical Oncology*, 27(33), 5594–5600. doi: 10.1200/JCO.2009.23.8295.
11. Kim, S. J., Kim, K., Kim, B. S., Kim, C. Y., Suh, C., Huh, J., ... Kim, W. S. (2009). Phase II trial of concurrent radiation and weekly cisplatin followed by VIPD chemotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal, extranodal NK/T-Cell Lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma study. *Journal of Clinical Oncology*, 27(35), 6027–6032. doi: 10.1200/JCO.2009.23.8592.
12. Bi, X. W., Xia, Y., Zhang, W. W., Sun, P., Liu, P. P., Wang, Y., ... Li, Z. M. (2015). Radiotherapy and PGEMOX/GELOX regimen improved prognosis in elderly patients with early-stage extranodal NK/T-cell lymphoma. *Annals of Hematology*, 94(9), 1525–1533. doi: 10.1007/s00277-015-2395-y.
13. Xin, Li, Yasong, Cheng, Mingzhi, Zhang, Jiaqin, Yan, Ling, Li, Xiaorui, Fu, ... Ken, H. Young (2018). Activity of pembrolizumab in relapsed/refractory NK/T-cell lymphoma. *Journal of Hematology & Oncology*, 11, 15. doi: 10.1186/s13045-018-0559-7.

Сучасні підходи до терапії НК/Т-клітинних лімфом

Крячок І.А., Алексик О.М., Титоренко І.Б., Філоненко К.С.
Національний інститут раку, Київ

Резюме. Екстранодальні НК/Т-клітинні лімфоми залишаються однією з найбільш складних нозологій в онкогематології. Застосування стандартних схем хіміотерапії, таких як СНОР або СНОР-подібні схеми, недостатньо ефективні. На даний час триває пошук нових препаратів і схем для лікування хворих з екстранодальною НК/Т-клітинною лімфомою, які б поліпшили результати терапії даної категорії хворих.

Ключові слова: НК/Т-клітинна лімфома; химиотерапія; протонна терапія.

Modern approaches to the treatment of the extranodal NK/T-cell lymphoma

I.A. Kriachok, O.M. Aleksyik, I.B. Titorenko, K.S. Filonenko
National Cancer Institute, Kyiv

Summary. Extranodal NK/T-cell lymphomas remain to stay of the most difficult diseases in hematology. Treatment with standard regimens, such as CHOP or CHOP-like schemas, are insufficient. Nowadays continues the search of new drugs and regimens for treatment of extranodal NK/T-cell lymphoma, which can improve treatment results in this patients' setting.

Key words: NK/T-cell lymphoma; chemotherapy; radiation therapy.

Адрес:
Алексик Елена Михайловна
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку
E-mail: aleksik@bigmir.net

Correspondence:
Aleksyik Olena
33/43 Lomonosova str., Kyiv 03022
National Cancer Institute
E-mail: aleksik@bigmir.net