

І.А. Крячок, О.М. Алексик, І.Б. Титоренко, К.С. Філоненко

Досвід застосування схеми SMILE при лікуванні НК-/Т-клітинних лімфом. Клінічний випадок

Національний інститут раку, Київ

Одержано 14.05.2021

Прийнято до друку 15.06.2021

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.41-1.28160

Упродовж останніх років намітився великий прогрес у діагностиці та лікуванні лімфом, що призвело до поліпшення виживаності хворих із цією патологією. Одними з найбільш проблемних і складних варіантів неходжкінських лімфом є НК-/Т-клітинні пухлини, які відмічаються рідко і характеризуються клініко-морфологічною різноманітністю. На теперішній час схема SMILE є однією з найефективніших опцій для лікування цієї групи пацієнтів.

Ключові слова: НК-/Т-клітинна лімфома; хіміотерапія; курс ПХТ за схемою SMILE.

Застосування сучасної хіміотерапії дозволило досягти значних успіхів у лікуванні пацієнтів з різноманітними злоякісними новоутвореннями, у тому числі неходжкінськими лімфомами. Однак НК-/Т-клітинні пухлини залишаються однією з основних проблем онкогематології у зв'язку з тим, що вони рідко відмічаються, характеризуються клініко-морфологічною різноманітністю, більш несприятливим перебігом і незадовільною відповіддю на стандартну терапію в порівнянні з іншими варіантами лімфом. Найчастіше НК-/Т-клітинні лімфоми відмічають в Азії (включаючи Китай, Корею і Японію) і в Центральній та Південній Америці. Відповідно до класифікації ВООЗ (2016) новоутворень зі зрілих Т-лімфоцитів, НК-клітин, гістіоцитів і дендритних клітин до НК-/Т-клітинних пухлин відносять: хронічний лімфопроліферативний процес з НК-клітин, агресивний НК-клітинний лейкоз, екстранодальну НК/Т-клітинну лімфому назального типу [1, 2].

НК-/Т-клітинна лімфома назального типу є агресивною неходжкінською лімфоною, яка демонструє низьку чутливість до стандартної хіміотерапії та незадовільні показники виживаності. Відомо, що ця лімфома асоціюється з вірусом Епштейна — Барр. Виживаність хворих на НК-/Т-клітинні лімфоми назального типу залежить від ступеня розповсюдження процесу: при локальних стадіях середня виживаність становить близько 3 років, а при поширених — близько 8 міс. Виживаність пацієнтів, які не отримували лікування, становить від кількох тижнів до кількох місяців. Для лікування хворих використовують хіміотерапію, променеву терапію, а також високодозову хіміотерапію з аутологічною трансплантацією стовбурових клітин периферичної крові.

Антрацикліновмісні схеми хіміотерапії, такі як СНОР (вінкрисин, доксорубіцин, циклофосфамід, преднізолон) часто використовувалися для лікування пацієнтів з цією патологією, але вони виявилися не досить ефективними, загальна виживаність при їх застосуванні становить близько року [3].

При ретроспективному аналізі L. Yang і співавтори порівняли ефективність лікування і виживаність 42 пацієнтів з НК-/Т-клітинними лімфомами назального типу з використанням схем СНОР та SMILE. У всіх хворих було діагностовано IV стадію патологічного процесу, рецидивуючий або рефрактерний перебіг. 20 пацієнтів отримували лікування за модифікованою схемою SMILE і 22 — за схемою СНОР. Більш високий відсоток загальної (ЗВ) та повної відповіді (ПВ) спостерігалися серед пацієнтів, які отримували модифіковану схему SMILE (ЗВ 45% порівняно з 13%, ПВ — 70 проти 36%). Загальна виживаність та виживаність без прогресування також були вищими в групі пацієнтів, які отримували лікування за схемою SMILE. Не було виявлено суттєвих відмінностей у частоті гематологічної та негематологічної токсичності між двома групами пацієнтів ($p < 0,05$) [4].

Yamaguchi M. і співавтори провели дослідження II фази режиму SMILE (дексаметазон, метотрексат, іфосфамід, L-аспарагіназа

та етопозид). У дослідження були включені 38 пацієнтів з IV стадією патологічного процесу, рецидивуючим або рефрактерним перебігом захворювання, статус за Шкалою оцінки стану хворого за критеріями Східної об'єднаної онкологічної групи (Eastern Cooperative Oncology Group — ECOG) 0–2. Середній вік становив 47 років (діапазон 16–67 років). IV стадію захворювання діагностовано у 20 пацієнтів, перший рецидив — у 14 хворих і первинно-рефрактерний перебіг — у 4 осіб. У якості лікування застосовували два курси хіміотерапії за схемою SMILE. ЗВ та ПВ на терапію становили 79 і 45% відповідно. З 28 пацієнтів, які завершили протокольне лікування, 19 отримали трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин. Загальна виживаність протягом 1 року становила 55%. Рівень нейтропенії 4-го ступеня спостерігався у 92% пацієнтів. Найбільш поширеним негематологічним ускладненням III або IV ступеня була інфекція (61%). Автори зробили висновок, що курс поліхіміотерапії (ПХТ) за схемою SMILE є ефективним способом лікування для хворих з вперше встановленою IV стадією захворювання, рецидивуючою або рефрактерною екстранодальною НК/Т-клітинною лімфоною [5].

Таким чином, курси ПХТ за схемою SMILE продемонстрували кращу ефективність при лікуванні пацієнтів із НК-/Т-клітинними лімфомами назального типу в порівнянні з антрацикліновмісними курсами ПХТ, що стало причиною для широкого впровадження їх в клінічну практику. На даний момент цей режим є рекомендованим для лікування хворих з екстранодальною НК/Т-клітинною лімфоною більшістю міжнародних організацій (Європейського товариства медичної онкології (European Society for Medical Oncology — ESMO), Національної загальної онкологічної мережі (National Comprehensive Cancer Network — NCCN)).

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Пацієнтка Б., 57 років, звернулася в Національний інститут раку зі скаргами на утруднення носового дихання, наявність пухлини в ділянці носа, шоки, слезотечу правого ока, гнійні виділення з носа.

З анамнезу відомо, що перші скарги на закладеність носа з'явилися в 2012 р. У грудні 2013 р. за місцем проживання виконана пластика носової перегородки. Наступної доби з'явився набряк обличчя. Після проведення ЛОР-процедур (носовий лаваж) відмічено погіршення симптомів: посилення набряку, гіперемії, поява збільшених шийних лімфатичних вузлів. За даними біопсії за місцем проживання пухлину не виявлено. У лютому 2014 р. відмічено появу некротичних вогнищ на крилах носа. Проведено повторну біопсію, патологістологічний висновок: світлоклітинна карцинома. Проведено імуногістохімічне дослідження: екстранодальна лімфома НК-/Т-клітинна, назальний тип. Направлена в Національний інститут раку для проведення лікування.

Об'єктивно: в ділянці носа визначалося об'ємне утворення, гіперемія шкіри, набряк структур носа, правої щоки, на право-

му крилі носа зона некрозу до 3 см, аналогічні — на верхній губі до 0,75 см в діаметрі (рисунок), також виявлено вогнище деструкції, ерозії твердого піднебіння з жовто-сірим дном 0,5–0,75 см, у м'яких тканинах правої щоки об'ємне щільне утворення до 2,5 см, пальпувалися збільшені шийні лімфатичні вузли до 1,5 см.

За даними комп'ютерної томографії ший, органів грудної і черевної порожнини, органів малого таза, лицьової зони черепа з контрастуванням: в ділянці носа, носо-губної складки визначається об'ємне утворення 68×42 мм, стінка правого крила носа потовщена до 18 мм, решітки справа затемнені, на шії справа збільшені лімфатичні вузли від 16 мм до 22×20 мм і 24×20 мм, підщелепні лімфатичні вузли — до 23 мм.

За даними магнітно-резонансної томографії, в проєкції крил носа, жирової клітковини суборбітальної ділянки, стінок носових раковин, стенозу просвіту порожнини носа визначається утворення, структура якого представлена неоднорідним гіпо-гіперінтенсивним магнітно-резонансним сигналом на T2 і гіпоінтенсивним на T1. Неоднорідність представлена м'якотканним компонентом, судинами, ділянками розпаду. Умовні розміри утворення — 41×68×51 мм.

Заданими загальною і біохімічного аналізів крові, дослідження кісткової мозку — без особливостей.

Таким чином, на підставі проведених досліджень встановлено діагноз: екстранодальна лімфома НК-/Т-клітинна, назальний тип, стадія ІА з ураженням крил носа, жирової клітковини суборбітальної області, стінок носових раковин, шийних лімфатичних вузлів, кл.гр. ІІ. Група проміжного ризику за PINK (1 фактор ризику: ураження регіонарних лімфатичних вузлів).

Пацієнтці було проведено 4 курси поліхіміотерапії за схемою SMILE кожні 28 днів

Після 2-го курсу проведено контрольну комп'ютерну томографію: визначається регресія пухлини на 63% (Cheson, 2007).

Під час проведення курсів ПХТ у пацієнтки була зареєстрована гематологічна токсичність 2–3-го ступеня, а також гіпербілірубінемія (загальний білірубін — 72 мкмоль/л), у зв'язку із чим пацієнтці було скасовано 2 введення L-аспаргінази на 3-му курсі і 4 введення на 4-му курсі.

У вересні 2014 р. пацієнтці проведено колекцію стовбурових клітин периферичної крові та високодозову терапію «CEAM». Сумарно введено: MNC/кг — $3,32 \times 10^8$, CD34 +/кг — $7,09 \times 10^6$. Відновлення числа лейкоцитів більше 1000/мкл і нейтрофілів >500/мкл відбулося на 9-й день, тромбоцитів >50 тис./мкл на 12-й день після аутологічної трансплантації стовбурових клітин периферичної крові.

У січні 2015 р., за даними позитронно-емісійної комп'ютерної томографії у пацієнтки зафіксовано повну відповідь на терапію (Deauville score 2).



Рисунок. Ураження шкіри при екстранодальній НК/Т-клітинній лімфомі

На даний момент пацієнтка перебуває під наглядом у відділенні онкогематології Національного інституту раку.

ВИСНОВКИ

Екстранодальні НК-/Т-клітинні лімфоми залишаються однією з найбільш складних нозологій онкогематології. Застосування стандартних схем хіміотерапії, таких як схема CHOP, недостатньо ефективні. На даний час у світі схема SMILE є однією з найефективніших опцій в лікуванні даної групи пацієнтів. Застосування даної схеми в умовах Національного інституту раку також показало високу ефективність у хворю з екстранодальною НК-/Т-клітинною лімфомою, при цьому токсичність терапії була помірною.

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., Склярєнко, Л. М., Іванівська, Т. С., Коваль, С. В., Українська, Н. І., Полищук, А. С., ... Завелєвич, 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. Suzuki, R., Suzumiya, J., Yamaguchi, M., Nakamura, S., Kameoka, J., Kojima, H., ... Oshimi, K. (2010). Prognostic factors for mature natural killer (NK) cell neoplasms: aggressive NK cell leukemia and extranodal NK cell lymphoma, nasal type. *Annals of Oncology*, 21(5), 1032–1040. doi: 10.1093/annonc/mdp418.
4. Yang, L., Liu, H., Xu, X. H., Wang, X. F., Huang, H. M., Shi, W. Y., & Jiang, S. H. (2013). Retrospective study of modified SMILE chemotherapy for advanced-stage, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T cell lymphoma, nasal type. *Medical Oncology*, 30(4), 720. doi: 10.1007/s12032-013-0720-7.
5. 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.

Опыт применения схемы SMILE при терапии НК/Т-клеточных лимфом. Клинический случай.

*И.А. Крячок, Е.М. Алексик, И.В. Титоренко, Е.С. Филоненко
Национальный институт рака, Киев*

Резюме. В последние годы наметился большой прогресс в диагностике и лечении лимфом, что привело к улучшению выживаемости больных с этой патологией. Одними из наиболее проблемных и сложных вариантов неходжкинских лимфом являются НК/Т-клеточные опухоли, которые отмечаются редко и характеризуются клинико-морфологическим разнообразием. В настоящее время схема SMILE является одной из самых эффективных опций в лечении данной группы пациентов.

Ключевые слова: НК-/Т-клеточная лимфома; химиотерапия; курс ПХТ по схеме SMILE.

Experience of the treatment of NK/T-cell lymphomas with SMILE regimens. Clinical case

*I.A. Kriachok, O.M. Aleksyk, I.V. Titorenko, K.S. Filonenko
National Cancer Institute, Kyiv*

Summary. Dramatic improvement in the diagnosis and treatment of lymphomas occurred during last years. This led to the significant improvement of survival of patients with these diseases. One of the most difficult and problematic subtypes of lymphomas is Extranodal NK/T-cell lymphoma. This subtype is rare and shows divers clinical and morphological features. Nowadays the SMILE regimen is one of the most effective options in the treatment of the patients with abovementioned disease.

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

*Адреса:
Алексик Олена Михайлівна
03022 Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку
E-mail: aleksik@bigmir.net*

*Correspondence:
Aleksyk Elena
33/43 Lomonosova Str., Kyiv, 03022
National Cancer Institute
E-mail: aleksik@bigmir.net*