

Прогностические факторы при диффузной-В-крупноклеточной лимфоме: происхождение В-клетки/активность экспрессии Ki67 (собственные наблюдения)

¹Черкасова А.В., ¹Шатохин Ю.В., ¹Бурнашева Е.В., ²Мурзабекова М.А., ¹Рябикина Е.В., ¹Снежко И.В.

¹ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России (РостГМУ) г. Ростов-на-Дону;

²ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер» г. Ставрополь

ВВЕДЕНИЕ

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) является самой частой лимфатической опухолью и составляет 1/3 всех неходжкинских лимфом в странах западной Европы (37%). ДВККЛ болеют люди любого возраста, риск развития увеличивается с возрастом. Пятилетняя выживаемость пациентов с прогностически благоприятными вариантами превышает 80%, с неблагоприятными – не достигает и 30%.

ЦЕЛЬ ДАННОЙ РАБОТЫ

Выяснить прогностическую значимость активности экспрессии Ki67 и гистологического подтипа ДВККЛ, а также проследить взаимосвязь этих двух прогностических факторов и их возможное взаимодополняющее влияние на исход лечения у пациентов с ДВКЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было проведено когортное исследование 118 пациентов с диагнозом ДВКЛ, находившихся на лечении в гематологическом отделении ФГБОУ ВО РостГМУ г. Ростова-на-Дону и ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер» г. Ставрополь за период с 2010 по 2015 гг. В исследование были включены пациенты с I по IV стадии заболевания на момент постановки диагноза, в возрасте от 19 до 60 лет включительно.

Табл. 1. Характеристика групп обследуемых

	1 группа (n = 50)	2 группа (n = 68)
В-клетки зародышевого центра	50 человек	–
В-клетки не зародышевого центра	–	68 человек
Мужчин	28	32
Женщин	22	36
Средний возраст (лет)	44±3 (p ≥ 0,95)	43±3 (p ≥ 0,95)
Количество пациентов с уровнем экспрессии Ki-67:		
0%–50%	17	14
51%–79%	32	44
80%–100%	1	10
Стадия заболевания (к-во больных)		
I	4	6
II	16	13
III	10	24
IV	20	25
Вовлеченные экстранодальные органы (к-во больных):		
костный мозг	17	20
кишечник	2	3
печень	1	2
яичко	2	1
ЦНС	0	1
почки	0	1

Больные были разделены на 2 группы по принципу происхождения опухолевых В-лимфоцитов: 1 группа – В-клетки зародышевого центра (герминогенного происхождения) и 2 группа – В-клетки не зародышевого центра (постгерминогенного происхождения). В 1 группу вошло 50 человек, из них 28 мужчин и 22 женщины. Средняя медиана возраста 44±3 года (p ≥ 0,95). Число пациентов с IV стадией составило 20 человек (40%), со II стадией – 16 человек (32%), с III стадией – 10 пациентов (20%) и с I стадией – 4 пациента (8%). Общее число пациентов с экстранодальными поражениями 22 человека (44%): костный мозг – 17 человек (34%), кишечник – 2 человека (4%), яичко – 2 человека (4%), печень – 1 человек (2%). Из 2 пациентов с поражением яичка у 1 диагностировано поражение паховых лимфоузлов. В 1-й группе пациентов с экспрессией Ki-67 от 0% до 50% клеток было 17 человек (34%), при этом наименьший уровень экспрессии Ki-67 на опухолевых клетках составил 23%. Наибольшее количество – 32 человека (64%) составили пациенты, у которых антиген Ki-67 выявлялся в 51% – 79% клеток. Только у одного обследуемого первой группы антиген Ki-67 выявлялся на поверхности 95% опухолевых клеток. Во 2 группу вошло 68 человек, из них 32 мужчины (47%) и 36 женщин (53%). Медиана возраста составила 43±3 года (p ≥ 0,95). При этом количество пациентов с IV и III стадиями заболевания было практически одинаковым, 25 (37%) и 24 человека (35%) соответственно. Больных со II стадией заболевания было 13 (19%) и с I стадией (9%) – 6 человек. Вовлечение костного мозга в патологический процесс диагностировано у 20 пациентов (29%), кишечника у 3 (4%); печень – 2 (3%); яички с поражением паховых лимфоузлов – у 1 (1%), почки с поражением парааортальных лимфоузлов и лимфоузлов ворот почек – у 1 (1%), ЦНС – у 1 (1%). Из 68 пациентов 2-й группы экспрессия Ki-67 в 0% – 50% опухолевых клеток была зарегистрирована у 14 человек (20%); в 51% – 79% клеток – у 44 (65%), от 80% до 100% – 10 (15%). В ходе исследования нами оценивался ответ на первую линию ПХТ и длительность достигнутой ремиссии заболевания. Срок наблюдения составил 3 года. Эффективность 1-й линии ПХТ определялась после 2-х, 4-х курсов и по окончании лечения.

В качестве 1-й линии терапии использовались схемы R-CHOP и R-CHOEВ в стандартных дозах. Выборки параметров Ki-67 для обеих групп обследуемых проверили на нормальность распределения производились по критерию Колмогорова-Смирнова (1 группа: d = 0,1 p > 0,2; 2 группа: d = 0,06 p > 0,2) и Шапиро-Уилку (1 группа: W = 0,96 p = 0,1; 2 группа: W = 0,98 p = 0,58). Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи пакетов программ MS Excel и Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Схемой R-CHOP из 1 группы (В3Ц) было пролечено 24 пациента, из них с Ki67 от 0% до 50% – 9, от 51% до 79% – 15. Схемой R-CHOP из 2 группы (не-В3Ц) было пролечено 30 пациентов, из них с Ki67 от 0% до 50% – 7 человек, Ki67 от 51% до 79% – 14 человек, Ki67 от 80% до 100% – 9 человек. Схемой R-CHOEВ из 1 группы (В3Ц) было пролечено 26 пациентов. Из них с Ki67 от 0% до 50% – 8, от 51% до 79% – 17, от 80% до 100% – 1. Схемой R-CHOEВ из 2 группы (не-В3Ц) было пролечено 38 пациентов, из них

с Ki67 от 0% до 50% – 7, от 51% до 79% – 30, от 80% до 100% – 1. После 2 курса ПХТ ни в одной из групп обследуемых прогрессирования заболевания выявлено не было. Отсутствие изменений первоначальных данных УЗИ и КТ из первой группы у 37 человек (74%), из второй группы у 52 (76%). Сокращение опухолевой массы менее чем на 40% у 12 (24%) из 1-й группы и 16(23.5%) из 2 группы. Сокращение опухолевой массы более чем на 40% было у 1 пациента из первой группы.

После 4 курса ПХТ ни у одного из обследуемых в обеих группах прогрессирования заболевания выявлено не было. Сокращение опухолевой массы менее чем на 40% было зафиксировано у 29 (58%) из 1-й группы и 46 (68%) из 2-й группы. Сокращение опухолевой массы более чем на 40% отмечено у 20 (40%) из 1-й группы и 20 (29%) из 2-й. 3 пациента без сокращения опухолевой массы были переведены на 2-ю линию ПХТ. По окончании 1-й линии ПХТ 1 пациент из 2-й группы был переведен на 2-ю линию ПХТ в связи с прогрессированием заболевания по данным УЗИ и КТ. Из 50 пациентов 1-й группы 1 пациент (Ki67 от 51% до 79%) был переведен на 2-ю линию ПХТ; ПР была достигнута у 35 (70%) (из них 17 – с Ki67 от 0% до 50% и 18 – с Ki67 от 51% до 79%); ЧР у 14(28%) (из них 13 – Ki67 от 51% до 79% и 1 – от 80% до 100%). Из 68 пациентов 2-й группы 3 (из них 1 – с Ki67 от 51% до 79% и 2 – с Ki67 от 80% до 100%) были переведены на 2-ю линию ПХТ; ПР была достигнута у 42 (62%), из них 10 – с Ki67 от 0% до 50% и 31 – с Ki67 от 51% до 79% и 1 с Ki67 от 80% до 100%); ЧР – у 23 (34%) (из них 4 – с Ki67 от 0% до 50%, 12 – с Ki67 от 51% до 79% и 7 с Ki67 от 80% до 100%). Пациенты, достигшие ПР (77 человек), проходили контрольные обследования 1 раз в 3 месяца в течение 1-го года, затем в течение 2-х лет – каждые полгода. В 1-й год наблюдения у 2 (6%) из 1-ой группы и 4 (9.5%) из 2-ой группы зафиксирован рецидив заболевания. Во 2-й год – у 11 (31%) из 1-ой группы и 16 (38%) из 2-й был выявлен рецидив заболевания. На третьем году наблюдения у 16 (46%) из 1-й группы и 20 (48%) из 2-й группы зафиксирован рецидив.

Пациенты, достигшие ЧР (37 человек), были переведены на поддерживающую терапию ритуксимабом до 8 введений. Отсутствие рецидива в течение трех лет наблюдения было только у 14 пациентов: 10 пациентов из 1-й и 4-х – из 2-й групп. В 1-й группе на момент окончания 1-й линии ПХТ не было выявлено значимых различий в зависимости от количества клеток, экспрессирующих Ki-67 антиген (p = 0,06). Однако статистически значимые различия были получены в подгруппах, отличающихся уровнем Ki-67-позитивных клеток, 1-й группы обследуемых на 1-й (p = 0,027), 2-й (p = 0,013) и 3-й (p = 0,0055) годы наблюдения. Аналогичная закономерность выявлена и во 2-й группе (на момент окончания 1-й линии – p = 0,07; 1-й год наблюдения – p = 0,00034, 2-й год – p = 0,000141, 3-й – p = 0,027).

Таким образом, лучший ответ на 1-ю линию ПХТ был получен у больных с герминогенным происхождением ДВКЛ. По активности Ki67 у 9 из 11 пациентов с высоким риском (Ki67 от 80% до 100%) была достигнута ЧР или ПР. По окончании 3-хлетнего срока наблюдения лучший результат показали пациенты с герминогенным происхождением опухоли. У 20% в 1-й группе не было рецидива в течение трех лет. Во 2-й группе всего 6% смогли пересечь 3-х летний порог безрецидивной выживаемости. Пациенты с высоким риском (Ki67 от 80% до 100%) дали рецидив в первые 2 года наблюдения. Безрецидивная 3-хлетняя выживаемость у пациентов со средним риском (Ki67 от 51% до 79%) составила всего 5% от общего количества пациентов в обеих группах. У пациентов с низким риском (Ki67 от 0% до 50%) 3-хлетняя безрецидивная выживаемость достигла 32% от количества пациентов в обеих группах. У 2 пациентов с высоким риском Ki67 (от 80% до 100%), переведенных на вторую линию ПХТ, был постгерминогенный подтип лимфомы, что можно расценивать как результат сочетания двух прогностически неблагоприятных характеристик лимфомы. Такие же закономерности были выявлены на третьем году наблюдения. Из 10 пациентов 1-й группы с 3-хлетним безрецидивным течением заболевания 7 были с низким индексом Ki67 (от 0% до 50%), из 4 пациентов второй группы – трое пациентов.

Рис. 1. Сокращение опухолевой массы после 4 курса ПХТ (в %)

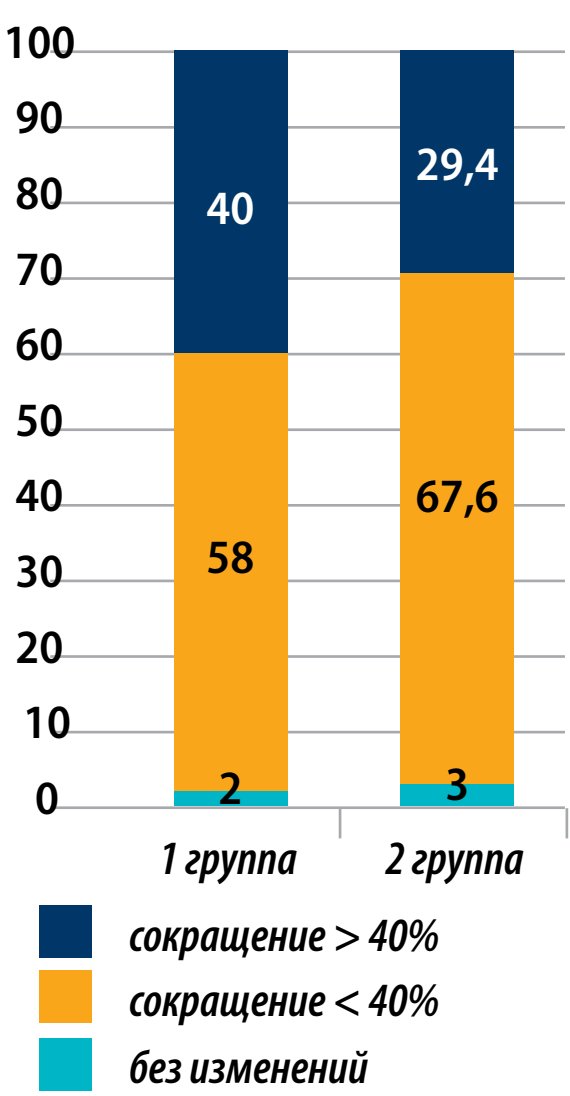


Рис. 2. Ремиссии у пациентов по окончании 1-й линии ПХТ (в %)

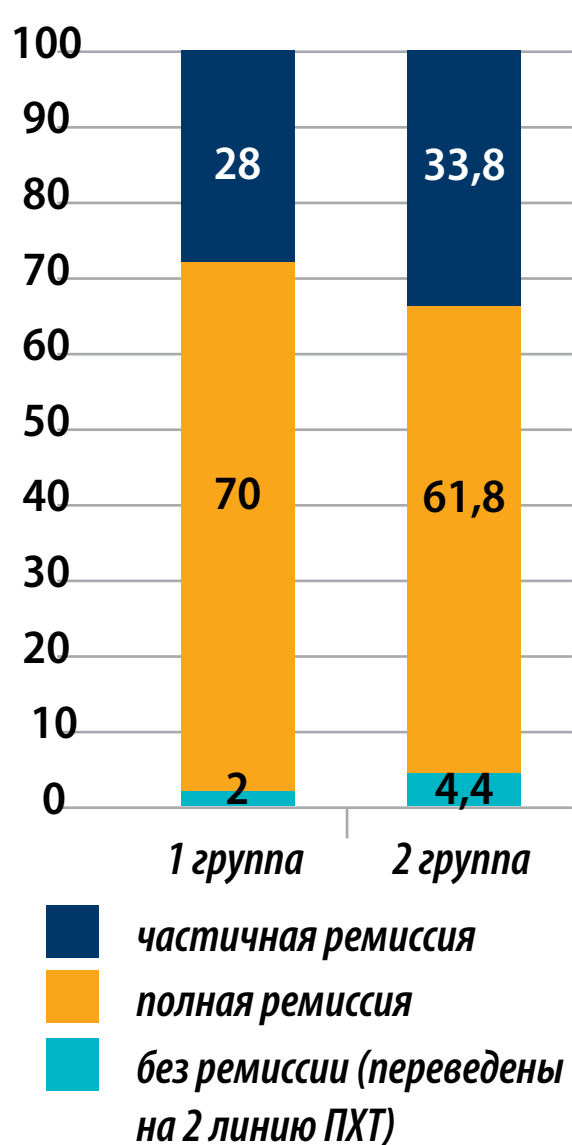
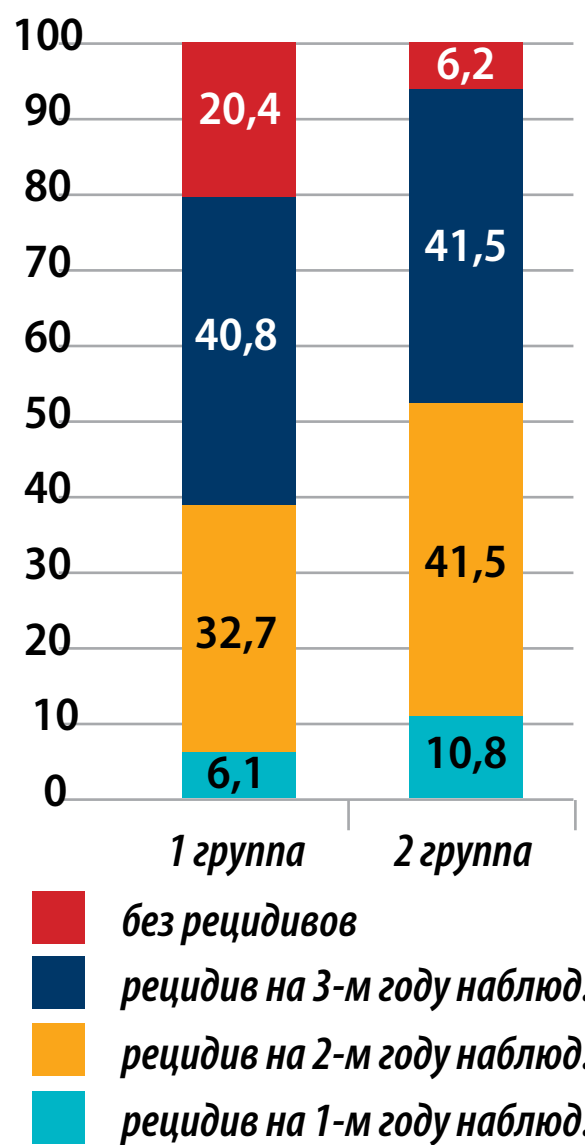


Рис. 3. Частота рецидивов по годам наблюдений (в %)



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненные нами исследования доказывают, что происхождение лимфомы (герминогенная/постгерминогенная) и активность экспрессии Ki67 являются взаимодополняющими прогностическими факторами. Высокий риск каждого фактора в совокупности ухудшает прогноз преимущественно в долгосрочной перспективе. Для определения вероятной эффективности первой линии ПХТ и развития рецидива лимфомы на 1-м году лечения индекс активности пролиферации Ki67 не имеет прогностической значимости.