

## РЕЗУЛЬТАТЫ ХИМИОИММУНОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С GCB-ПОДТИПОМ ДИФфуЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМЫ



О. А. Каленик

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии  
им. Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь

Разделение диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) на подтипы, основанные на молекулярных особенностях, имеют важное прогностическое значение. При этом лучший ответ на стандартную терапию по схеме R-СНОР наблюдается при GCB подтипе, однако часть пациентов с благоприятным профилем демонстрируют резистентность к стандартной терапии R-СНОР и рецидивы заболевания. В связи с этим нами разработана программа лечения пациентов с GCB-подтипом ДВКЛ, основанная на ранней оценке метаболического ответа на терапию и смене схемы лечения.

**Цель.** Изучение непосредственных и отдаленных результатов лечения указанной подгруппы пациентов с ДВКЛ.

**Материал и методы.** В проспективное исследование включены 23 пациента, получавших лечение в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова в период 2020–2022 гг. На первом этапе всем пациентам проводились 2 курса химиотерапии по схеме R-СНОР+интерлейкин-2 (ИЛ-2) с последующим выполнением позитронно-эмиссионной томографии с 2-[18F]-фтор-2-дезоксид-глюкозой (ФДГ-ПЭТ/КТ). При наличии полного метаболического ответа (ПМО) у пациентов с I-II стадиями заболевания проводили еще 2 курса R-СНОР+ИЛ-2, при III-IV стадиях – 4 курса R-СНОР+ИЛ-2 с последующим динамическим наблюдением. При отсутствии ПМО проводилось 4 курса R-DA-EPOCH+ИЛ-2 с последующим выполнением ФДГ-ПЭТ/КТ после окончания лечения.

**Результаты.** После проведения 2 курсов R-СНОР+ИЛ-2 ПМО достигнуто у 20 (87,0%) человек, трое (13,0%) пациентов полного ответа не продемонстрировали, в связи с чем была проведена смена схемы лечения. Из их числа после проведения 4 курсов R-DA-EPOCH+ИЛ-2 ПМО зафиксирован у всех пациентов, медиана наблюдения составила 20,8 месяца. За указанный период прогрессирование заболевания зафиксировано у 1 пациента, который впоследствии умер. Трехлетний показатель выживаемости без прогрессирования в общей когорте составил 93,3±6,4% (медиана выживаемости не достигнута), общая выживаемость – 91,6±7,9%.

**Выводы.** Полученные нами данные подтверждают данные литературы о высокой частоте ответа GCB-подтипа на терапию R-СНОР, а ранняя смена схемы лечения в зависимости от результатов ФДГ-ПЭТ/КТ позволяет достигнуть удовлетворительных результатов лечения.

**Ключевые слова:** диффузная В-крупноклеточная лимфома, GCB-подтип, метаболический ответ.

**Для цитирования:** Каленик, О. А. Результаты химиотерапии у пациентов с GCB-подтипом диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфомы / О. А. Каленик // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2022. Т. 20, № 6. С. 599–602. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-6-599-602>

### Введение

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) – наиболее частый подтип неходжкинских лимфом, представляет собой морфологически, биологически и клинически неоднородную группу злокачественных заболеваний [1]. Уже более десяти лет назад сравнение профилирования экспрессии генов ДВКЛ и нормальных В-клеток на разных стадиях развития позволило классифицировать данный вид лимфом на два разных подтипа: подтип, подобный В-клеткам зародышевого центра (GCB), и подтип, подобный активированным В-клеткам (ABC) [2, 3]. Эта классификация не только определила подгруппы с разной биологией и патогенезом [4], но и выявила группы пациентов с разными результатами после лечения, продемонстрировав лучший ответ на стандартную терапию по схеме R-СНОР при GCB подтипе [5].

Наряду с этим установлено, что разделение ДВКЛ на подтипы, основанные на молекулярных особенностях, также имеет важное прогностическое значение. В частности, с-МУС является прото-онкогеном и кодирует фактор транскрипции; BCL2 – онкоген на хромосоме 18q21

с антиапоптотическими свойствами, а BCL6 – транскрипционный репрессор на хромосоме 3q27. ДВКЛ с генетическими перестройками в с-МУС (в дополнение к BCL2 и/или BCL6) определяется как лимфома с двойным или тройным хитом, встречается в 6–14% случаев, имеет значительно худший прогноз [6, 7].

Вместе с тем часть пациентов с благоприятным профилем демонстрируют резистентность к стандартной терапии R-СНОР и рецидивы заболевания. В связи с этим нами разработана программа лечения пациентов с GCB-подтипом ДВКЛ без реаранжировки генов с-МУС, BCL2 и/или BCL6, основанная на ранней оценке метаболического ответа на терапию и смене схемы лечения.

**Цель настоящего исследования** – изучение непосредственных и отдаленных результатов лечения указанной подгруппы пациентов с ДВКЛ.

### Материал и методы

В проспективное исследование были включены 23 пациента, получавших лечение в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова в период 2020–2022 гг. Исследование одобрено этическим

комитетом Центра, все пациенты подписали информированное согласие до начала участия в исследовании. Критерии включения в исследование: морфологически верифицированный GCB-подтип ДВКЛ без реаранжировки генов с-МУС, BCL2 и/или BCL6; возраст старше 18 лет; показатель общего состояния пациента по шкале ECOG 0-3 балла; отсутствие поражения центральной нервной системы (таблица).

**Таблица.** – Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование  
**Table.** – Clinical and demographic characteristics of patients included in the study

Показатели	Значение
Число пациентов	23
Пол (мужской/женский)	26/43
Возраст (лет), абс. (%): Медиана (разброс значений) ≥60 лет, абс. (%):	53 (21-79) 30 (43,5)
Стадия заболевания, абс. (%): I-II III-IV	14 (20,2) 55 (79,7)

На первом этапе всем пациентам проводились 2 курса химиотерапии по схеме R-СНОР+интерлейкин-2 (ИЛ-2) с последующим выполнением позитронно-эмиссионной томографии с 2-[18F]-фтор-2-дезоксид-Д-глюкозой (ФДГ-ПЭТ/КТ).

Схема R-СНОР+ИЛ-2 включала: ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, 1-й день; винкрестин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (максимально 2 мг) внутривенно струйно, 2-й день; циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 60 минут, 2-й день; доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 60 минут, 2-й день; преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> во 2, 3, 4 и 5-й дни, внутрь; интерлейкин-2 в дозе 3 млн МЕ, 1-3-й дни подкожно.

Оценка метаболического ответа по результатам ФДГ-ПЭТ/КТ осуществлялась на основании критериев шкалы Довиль, полным метаболическим ответом (ПМО) считали только категории Довиль 1-2, при наличии категорий 3-5 случаи интерпретировались как неполный метаболический ответ (НМО). При наличии ПМО у пациентов с I-II стадиями заболевания проводили еще 2 курса R-СНОР+ИЛ-2, при III-IV стадиях – 4 курса R-СНОР+ИЛ-2 с последующим динамическим наблюдением.

При отсутствии ПМО проводились 4 курса R-DA-ЕРОСН+ИЛ-2 с последующим выполнением ФДГ-ПЭТ/КТ после окончания лечения.

Схема R-DA-ЕРОСН+ИЛ-2 включала: ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> внутривенно; этопозид 50 мг/м<sup>2</sup>/сутки в/в 96-часовая инфузия, 2, 3, 4, 5-й дни; винкрестин 0,4 мг/м<sup>2</sup>/сутки, внутривенная 96-часовая инфузия, 2, 3, 4, 5-й дни; доксорубин 10 мг/м<sup>2</sup>/сутки внутривенно, 96-часовая инфузия, 1, 2, 3, 4-й дни; циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 20-30 минут, 5-й день после завершения непрерывной инфузии; преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь, 1-5-й дни; гранулоцитарный колониестимулирующий

фактор – начиная с шестого дня до восстановления абсолютного числа нейтрофилов более 5×10<sup>9</sup>/л; интерлейкин-2 в дозе 3 млн МЕ, 1-3 дни подкожно.

Конечной точкой исследования была оценка частоты достижения полного метаболического ответа по окончании лечения и выживаемость без прогрессирования (ВБП), которая рассчитывалась как время от первого дня начала лечения до развития рецидива или прогрессирования заболевания, а также общая выживаемость (ОВ). Статистический анализ выполнен с использованием программ Statistica V. 10.

### Результаты и обсуждение

После проведения двух курсов R-СНОР+ИЛ-2 ПМО был достигнут у 20 (87,0%) чел., трое (13,0%) пациентов полного ответа не продемонстрировали, в связи с чем была проведена смена схемы лечения.

Из их числа после проведения 4 курсов R-DA-ЕРОСН+ИЛ-2 ПМО зафиксирован у всех пациентов. Наиболее частыми побочными эффектами в указанной подгруппе были гематологическая токсичность и стоматит. Нейтропении III-IV степени выраженности имели место в 16,8% случаев. Частота развития анемии аналогичной степени тяжести составила, соответственно, 4,2%. Тромбоцитопении относились к I-II степени тяжести и составили 4,2%. Частота периферической нейропатии составила 8,4%. Стоматиты встречались у 12,6% пациентов.

При оценке отдаленных результатов медиана наблюдения составила 20,8 месяца. За указанный период прогрессирование заболевания зафиксировано у 1 пациента, который впоследствии умер. Трехлетний показатель ВБП в общей когорте составил 93,3±6,4% (медиана выживаемости не достигнута), ОВ – 91,6±7,9%.

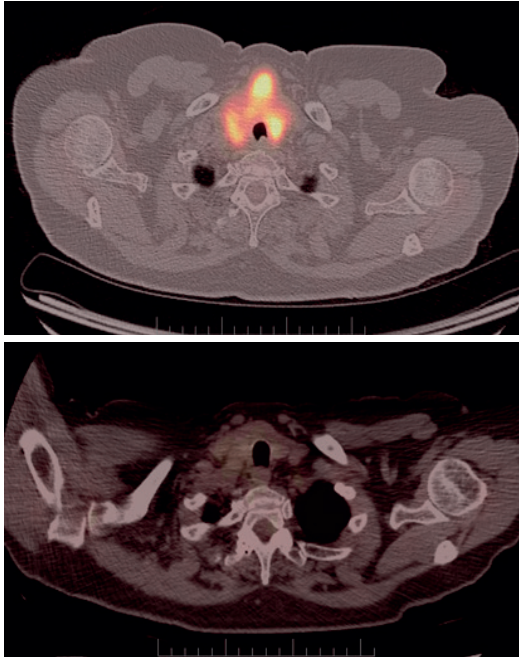
Идентификация клеток происхождения в настоящее время рассматривается в качестве ключевого компонента для классификации пациентов с ДВКЛ. Подтип ABC характеризуется хронической сигнализацией В-клеточного рецептора и активацией ядерного фактора κВ, тогда как подтип GCB экспрессирует гены, обычно обнаруживаемые в клетках зародышевого центра В, включая BCL6 и EZH2 [1].

С клинической точки зрения разделение пациентов в зависимости от подтипа лимфомы позволяет прогнозировать ответ на терапию и рассматривать вопрос о возможной смене схем химиотерапии в процессе лечения. Это связано с тем, что пациенты с ABC-подтипом, получавшие стандартную схему R-СНОР, исторически демонстрируют худшие отдаленные результаты лечения, о чем свидетельствуют показатели 5-летней общей выживаемости, составляющие приблизительно 80% при GCB-подтипе против приблизительно 50% и ABC-подтипе (p<0,001) [4].

Согласно полученным нами данным, в целом полный метаболический ответ достигнут у большинства пациентов с GCB-подтипом (у 20 из 23) уже после 2 курсов R-СНОР+ИЛ-2. Вместе с тем у единственного пациента, продемонстри-

ровавшего прогрессирование заболевания через 11 месяцев после окончания терапии, также отмечался ПМО по данным ФДГ-ПЭТ/КТ. Ниже приводим клинический случай этого пациента.

Р. С., 1946 г. р., диагноз: ДВКЛ (GCB-подтип) с поражением правых шейно-надключичных лимфоузлов, щитовидной железы, ст. 4 (05.02.2020). По данным ФДГ-ПЭТ/КТ, после проведения 2 курсов R-СНОР+ИЛ-2 ПМО был достигнут (Довиль 1) (рис. 1).



**Рисунок 1. – ФДГ-ПЭТ/КТ до начала терапии и после 2 курсов R-СНОР+ИЛ-2**  
*Figure 1. – FDG-PET/CT before treatment*

Было проведено 6 запланированных курсов химиотерапии с последующим наблюдением.

### Литература

1. Sehn, L. H. Diffuse Large B-Cell Lymphoma / L. H. Sehn, G. Salles // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 384, № 9. – P. 842-858. – doi:10.1056/NEJMra2027612.
2. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling / A. A. Alizadeh [et al.] // *Nature.* – 2000. – Vol. 403, № 6769. – P. 503-511. – doi: 10.1038/35000501.
3. A gene expression-based method to diagnose clinically distinct subgroups of diffuse large B cell lymphoma / G. Wright [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2003. – Vol. 100, № 17. – P. 9991-9996. – doi: 10.1073/pnas.1732008100.
4. A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications / G. W. Wright [et al.] // *Cancer Cell.* – 2020. – Vol. 37, № 4. – P. 551-568.e14. – doi: 10.1016/j.ccell.2020.03.015.
5. Prognostic Significance of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Cell of Origin Determined by Digital Gene Expression in Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue Biopsies / D. W. Scott [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2015. – Vol. 33, № 26. – P. 2848-2856. – doi: 10.1200/JCO.2014.60.2383.
6. Prognostic Significance of MYC Rearrangement and Translocation Partner in Diffuse Large B-cell Lymphoma:



**Рисунок 2. – КТ-картина рецидива в щитовидной железе**  
*Figure 2. – CT evidence of thyroid relapse*

При плановой КТ 27.01.2021 г. отмечен рецидив заболевания в виде появления опухолевого конгломерата, исходящий из щитовидной железы, преимущественно левой ее половины, размером около 4,8×8,2 см, инфильтрирующего окружающие ткани (вовлекая в процесс трахею, шейный отдел пищевода) (рис. 2), а также выявилось поражение грудного отдела позвоночника. В дальнейшем, несмотря на проводимую терапию, пациент умер от прогрессирования заболевания 13.10.2021 г.

Данный случай демонстрирует возможность развития химиорезистентности даже при изначальном полном метаболическом ответе и благоприятном подтипе ДВКЛ.

### Заключение

Полученные нами данные подтверждают данные литературы о высокой частоте ответа GCB-подтипа на терапию R-СНОР, а ранняя смена схемы лечения в зависимости от результатов ФДГ-ПЭТ/КТ позволяет достигнуть удовлетворительных результатов лечения.

- A Study by the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium / A. Rosenwald [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2019. – Vol. 37, № 35. – P. 3359-3368. – doi: 10.1200/JCO.19.00743.
7. High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements with diffuse large B-cell lymphoma morphology / D. W. Scott [et al.] // *Blood.* – 2018. – Vol. 131, № 18. – P. 2060-2064. – doi: 10.1182/blood-2017-12-820605.

### References

1. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2021;384(9):842-858. doi: 10.1056/NEJMra2027612.
2. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, Boldrick JC, Sabet H, Tran T, Yu X, Powell JI, Yang L, Marti GE, Moore T, Hudson J Jr, Lu L, Lewis DB, Tibshirani R, Sherlock G, Chan WC, Greiner TC, Weisenburger DD, Armitage JO, Warnke R, Levy R, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature.* 2000;403(6769):503-11. doi: 10.1038/35000501.
3. Wright G, Tan B, Rosenwald A, Hurt EH, Wiestner A, Staudt LM. A gene expression-based method to diagnose clinically distinct subgroups of diffuse large B cell



- lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(17):9991-6. doi: 10.1073/pnas.1732008100.
4. Wright GW, Huang DW, Phelan JD, Coulibaly ZA, Roulland S, Young RM, Wang JQ, Schmitz R, Morin RD, Tang J, Jiang A, Bagaev A, Plotnikova O, Kotlov N, Johnson CA, Wilson WH, Scott DW, Staudt LM. A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications. *Cancer Cell*. 2020;37(4):551-568.e14. doi: 10.1016/j.ccell.2020.03.015.
  5. Scott DW, Mottok A, Ennishi D, Wright GW, Farinha P, Ben-Neriah S, Kridel R, Barry GS, Hother C, Abrisqueta P, Boyle M, Meissner B, Telenius A, Savage KJ, Sehn LH, Slack GW, Steidl C, Staudt LM, Connors JM, Rimsza LM, Gascoyne RD. Prognostic Significance of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Cell of Origin Determined by Digital Gene Expression in Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue Biopsies. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2848-56. doi: 10.1200/JCO.2014.60.2383.
  6. Rosenwald A, Bens S, Advani R, Barrans S, Copie-Bergman C, Elsensohn MH, Natkunam Y, Calaminici M, Sander B, Baia M, Smith A, Painter D, Pham L, Zhao S, Ziepert M, Jordanova ES, Molina TJ, Kersten MJ, Kimby E, Klapper W, Raemaekers J, Schmitz N, Jardin F, Stevens WBC, Hoster E, et al. Prognostic Significance of *MYC* Rearrangement and Translocation Partner in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *J Clin Oncol*. 2019;37(35):3359-3368. doi: 10.1200/JCO.19.00743.
  7. Scott DW, King RL, Staiger AM, Ben-Neriah S, Jiang A, Horn H, Mottok A, Farinha P, Slack GW, Ennishi D, Schmitz N, Pfreundschuh M, Nowakowski GS, Kahl BS, Connors JM, Gascoyne RD, Ott G, Macon WR, Rosenwald A. High-grade B-cell lymphoma with *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6* rearrangements with diffuse large B-cell lymphoma morphology. *Blood*. 2018;131(18):2060-2064. doi: 10.1182/blood-2017-12-820605.

## RESULTS OF CHEMOIMMUNOTHERAPY IN PATIENTS WITH GCB-SUBTYPE DIFFUSE B-CELL NON-HODGKIN LYMPHOMA

V. A. Kalenik

N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

*The classification of diffuse B-cell lymphoma (DBCL) into subtypes based on molecular features has important prognostic value. Moreover, the best response to standard R-CHOP therapy is observed in GCB subtype, but some patients with a favorable profile demonstrate resistance to standard R-CHOP therapy and recurrence of the disease. In this regard, we have developed a treatment program for patients with GCB-subtype DBCL, based on early assessment of the metabolic response to therapy and change of the treatment regimen.*

*The aim of the present study was to investigate immediate and long-term results of treatment in the specified subgroup of patients with DBCL.*

*Material and methods. The prospective study enrolled 23 patients treated at N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus in the period of 2020-2022. At the first stage all patients underwent two courses of chemoimmunotherapy according to the R-CHOP+interleukin-2 (IL-2) scheme followed by positron emission tomography with 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG-PET/CT). In the presence of a complete metabolic response (CMR) patients with stage I-II disease underwent 2 more courses of R-CHOP + IL-2; in those with stage III-IV of the disease 4 courses of R-CHOP + IL-2 were conducted, followed by dynamic monitoring. In the absence of CMR, 4 courses of R-DA-EPOCH + IL-2 were performed, followed by FDG-PET/CT after the end of treatment.*

*Results. After 2 courses of R-CHOP + IL-2, CMR was achieved in 20 (87.0%) patients, 3 (13.0%) patients did not show a complete response, and therefore the treatment regimen was changed. Among them, after 4 courses of R-DA-EPOCH + IL-2 CMR was recorded in all patients. The median follow-up was 20.8 months. During this period, progression of the disease was recorded in one patient, who subsequently died. The 3-year progression-free survival rate in the overall cohort was 93.3±6.4% (median survival was not achieved), and the overall survival rate amounted to 91.6±7.9%.*

*Conclusions. Our findings support the literature data on the high rate of GCB-subtype response to R-CHOP therapy, and early change of treatment regimen depending on FDG-PET/CT results allows achieving satisfactory treatment results.*

**Keywords:** diffuse B-cell lymphoma, GCB subtype, metabolic response.

**For citation:** Kalenik VA. Results of chemoimmunotherapy in patients with GCB-subtype diffuse B-cell non-hodgkin lymphoma. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2022;22(6):599-602. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-6-599-602>

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee.

**Об авторе / About the author**

Каленик Ольга Александровна / Kalenik Volha, e-mail: [olga.a.kalenik@mail.ru](mailto:olga.a.kalenik@mail.ru), ORCID: 0000-0001-8629-2830