

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВАМИ И РЕЗИСТЕНТНОЙ ФОРМОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Снежко Т.А.<sup>1</sup>, Лысенко И.Б.<sup>1</sup>, Ушакова Н.Д.<sup>1</sup>, Златник Е.Ю.<sup>1</sup>, Владимирова Л.Ю.<sup>1</sup>, Новикова И.А.<sup>1</sup>, Николаева Н.В.<sup>1</sup>, Пушкарева Т.Ф.<sup>1</sup>, Новосёлова К.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: onko-sekretar@mail.ru

Результаты лечения больных с рецидивами и резистентной к терапии формой лимфомы Ходжкина остаются неудовлетворительными. Иммуноterapia является одним из перспективных для изучения направлений в онкогематологии. Авторами разработан оригинальный способ лечения – экстракорпоральная иммуноterapia с использованием интерферона  $\alpha$ -2b и рекомбинантного интерлейкина-2. Сочетание данного метода лечения со стандартной полихимиотерапией II линии позволяет улучшить непосредственные результаты лечения данной категории больных – общий ответ на лечение составил 83,3% против 60% в группе контроля. Применение иммунотерапии способствовало снижению токсичности лечения. Анализ иммунологических показателей показал наличие выраженного иммунодефицита у больных до начала лечения и благоприятные изменения иммунного статуса на фоне лечения у тех пациентов, в лечении которых применялась экстракорпоральная иммуноterapia.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, иммуноterapia, интерферон  $\alpha$ -2b, интерлейкин-2.

## EFFICIENCY OF EXTRACORPORAL IMMUNOTHERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH RECURRENCE AND RESISTANT HODGKIN'S LYMPHOMA

Snezhko T.A.<sup>1</sup>, Lysenko I.B.<sup>1</sup>, Ushakova N.D.<sup>1</sup>, Zlatnik E.Y.<sup>1</sup>, Vladimirova L.Y.<sup>1</sup>, Novikova I.A.<sup>1</sup>, Nikolaeva N.V.<sup>1</sup>, Pushkareva T.F.<sup>1</sup>, Novoselova K.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rostov Cancer Research Institute, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: onko-sekretar@mail.ru

The results of treatment of patients with recurrences and therapy-resistant Hodgkin's lymphoma are still unsatisfactory. Immunotherapy is one of the sectors of oncohematology that is promising for research. The authors developed the original treatment method – extracorporal immunotherapy with interferon alfa-2b and recombinant interleukin-2. Combination of this method of treatment with the standard second line polychemotherapy allows improving direct results of treatment for this category of patients - overall response rate was 83.3% against 60% in the control group. Immunotherapy contributed to reducing toxicity of treatment. An analysis of immunological parameters showed pronounced immunodeficiency in patients before the treatment and favorable changes in immune status during the treatment in patients receiving extracorporal immunotherapy.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, immunotherapy, interferon -  $\alpha$ -2b, interleukin-2.

Лимфома Ходжкина (ЛХ) является онкогематологическим заболеванием, при котором опухолевый процесс поражает иммунную систему, развиваясь в лимфатических узлах. Противоопухолевый ответ на полихимиотерапию (ПХТ) II линии продолжает оставаться наиболее важной задачей в лечении резистентных к терапии I линии форм заболевания и его рецидивов [2; 3; 5; 8]. Однако известно, что многокурсовая полихимиотерапия зачастую приводит к подавлению иммунной системы, в том числе за счет усиления гибели лимфоцитов, тем самым усугубляя течение болезни [4; 6]. Кроме того, на основании результатов многочисленных исследований установлено, что уже на ранних стадиях при ЛХ диагностируется дефект функциональной активности Т-лимфоцитов. Рядом современных

исследователей доказано, что развитие болезни Ходжкина сопровождается гиперпродукцией регуляторных цитокинов как Th-1, так и Th-2 профиля с одновременной гиперэкспрессией молекулярно-биологических маркеров опухолевой прогрессии. При этом выявлена прямая корреляционная зависимость выраженности этих изменений с множественной лекарственной резистентностью и безремиссионным течением заболевания [1]. Поэтому представляется целесообразным включение в курс лечения ЛХ препаратов, воздействующих на иммунную систему, в качестве терапии сопровождения. Препараты рекомбинантных цитокинов ронколейкин (rIL-2) и лайфферон (IFN- $\alpha$ -2b) нашли применение в лечении многих заболеваний, в том числе ряда онкогематологических [1; 4; 6; 7]. Для препаратов rIL-2 описаны такие эффекты, как стимуляция пролиферации и активация Т-лимфоцитов, натуральных киллеров и лимфокин-активированных киллеров [6; 7]. Включение в традиционную схему лечения препаратов IFN- $\alpha$ -2b позволяет добиться не только активации иммунной системы, но и улучшения противоопухолевого ответа за счет прямого антипролиферативного действия на опухолевые клетки вследствие ингибиции экспрессии онкогенов, увеличения экспрессии мембранных антигенов опухолевых клеток и рецепторов к гормонам [1; 4]. Цитокиноterapia, в частности применение интерферонов, обладает множеством побочных эффектов при лечении в стандартных дозах, что инициировало проведение различных исследований их терапевтической эффективности в сниженных дозах, а также изучение альтернативных методов их использования [1; 6].

### **Цель исследования**

Изучить возможности применения ронколейкина и лайфферона в комплексном лечении больных ранними рецидивами и резистентной к проводимому лечению ЛХ с оценкой клинической эффективности, тяжести побочных эффектов и динамики показателей иммунного статуса.

### **Материалы и методы**

Проведен анализ результатов лечения и динамическая оценка иммунного статуса у 60 больных с ранними рецидивами и рефрактерной лимфомой Ходжкина IIВ-IVВ стадий в возрасте от 22 до 58 лет, которые проходили лечение в клинике Ростовского научно-исследовательского онкологического института в 2010-2012 гг. Заболевание было верифицировано с помощью гистологического и иммуногистохимического анализа ткани опухоли. Для оценки характера течения онкологического процесса всем больным на этапах лечения выполнялась компьютерная томография, ультразвуковое исследование брюшной полости, малого таза и пораженных лимфатических узлов. Резистентность к терапии устанавливали при отсутствии полного (ПО) или частичного ответа (ЧО) после 3 курсов индукционной полихимиотерапии (ПХТ), а также при развитии рецидива заболевания в

течение 3 месяцев после ее окончания. Больные были разделены на 2 группы (основную и контрольную). Пациенты в обеих группах получали стандартную ПХТ II линии (схема DHAP). В программу лечения больных основной группы дополнительно была включена экстракорпоральная иммунотерапия с использованием препаратов цитокинов. Методика экстракорпоральной иммунотерапии заключалась в проведении лейкоцитафереза на аппарате MCS + Haemonetics (США) с последующей инкубацией аутолейкоцитов ронколейкином в дозе 5 тыс. МЕ/мл и лайффероном в дозе 10 тыс. МЕ/мл в течение 24 часов при температуре 37 °С с последующей реинфузией больному. Иммунотерапию проводили во 2,4 курсы ПХТ. Оценку эффективности лечения проводили после 6 циклов терапии. До начала лечения и по окончании 2-го и 4-го курсов проводили оценку иммунного статуса методом проточной цитофлуориметрии, а также определяли количество лимфоцитов крови в состоянии апоптоза. Использовали проточный цитофлуориметр BD CantoII (США) и панель моноклональных антител Т-, В-, NK (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD19+, CD16+CD56+), для оценки апоптоза/некроза применяли аннексиновый тест.

### **Результаты исследования**

У всех больных основной группы выявлено улучшение переносимости химиотерапевтического лечения, купированы клиничко-лабораторные признаки интоксикации, реже наблюдали проявления гематологической токсичности: 10% случаев в основной группе, 46,6% - в контрольной ( $p < 0,05$ ). В основной группе общий ответ (ОО) на лечение составил 83,3% ( $n=25$ ), в том числе полный ответ (ПО) был достигнут у 16 больных (53,3%), частичный ответ (ЧО) – у 9 больных (30%), прогрессирование заболевания на фоне лечения наблюдалось у 1 больного (3,4%). В контрольной группе ОО наблюдали в 60% случаев ( $n=18$ ), ПО у 12 больных (40%), ЧО у 6 больных (20%), прогрессирование заболевания отмечено в 4 случаях (13,3%). Стабилизация процесса или отсутствие уменьшения опухолевых очагов и симптомов заболевания наблюдали в 13,3% случаев ( $n=4$ ) в основной и в 26,7% ( $n=8$ ) в контрольной группах ( $p < 0,05$ ).

Исходный иммунный статус больных ЛХ характеризовался выраженным снижением уровня В-клеток ( $4,1 \pm 1,3\%$  с разбросом от 0 до 11%) и дисбалансом основных субпопуляций Т-лимфоцитов ( $CD4+/CD8+ < 1,0$ ); содержание NK-клеток находилось в пределах нормы; обнаружено значительное количество лимфоцитов в состоянии апоптоза (11-15%).

Изучение динамики иммунного статуса больных ЛХ показало более благоприятные изменения у больных основной группы в сравнении с контролем. Так, уже после 2-го курса лечения, включающего экстракорпоральную иммунотерапию с ронколейкином и лайффероном, у них отмечено возрастание количества CD3+CD4+ лимфоцитов с  $36,25 \pm 5,1$  до  $49,8 \pm 3,15\%$  ( $P < 0,05$ ). У больных контрольной группы наблюдалась тенденция к снижению

этого показателя, а после лечения он оказался существенно ниже, чем у больных основной группы ( $38,8 \pm 3,84$  и  $49,8 \pm 3,15\%$  соответственно,  $P < 0,05$ ). У больных в контрольной группе выявлено повышение содержания НК-клеток с  $17,0 \pm 3,6$  до  $23,0 \pm 1,0\%$  ( $P < 0,05$ ), тогда как в основной группе оно оставалось на уровне исходного (исходный уровень -  $11,3 \pm 2,11$ , после лечения -  $12,0 \pm 3,45\%$ ,  $p > 0,05$ ). Проведение стандартной ПХТ больным контрольной группы вызвало 2-кратное усиление апоптотической гибели лимфоцитов крови (с  $14,6 \pm 3,0$  до  $29,0 \pm 4,37\%$ ;  $P < 0,05$ ), у больных основной группы подобных изменений не отмечено ( $11,3 \pm 2,1$  и  $12,0 \pm 3,45\%$  соответственно;  $P > 0,05$ ).

### **Выводы**

Включение в комплекс противоопухолевого лечения у больных с ранними рецидивами и резистентным течением ЛХ экстракорпоральной иммунотерапии рекомбинантным интерлейкином-2 и интерфероном- $\alpha 2b$  способствует повышению эффективности противоопухолевого лечения и улучшению переносимости ПХТ, а также оптимизации состояния иммунного гомеостаза.

### **Список литературы**

1. Биологические методы лечения онкологических заболеваний / под ред. В.Т. ДеВита, С. Хеллмана, С.А. Розенберга; пер. с англ. под ред. Л.А. Певницкого. – М. : Медицина, 2002. – 936 с.
2. Демина Е.А. Лимфома Ходжкина: от Томаса Ходжкина до наших дней // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. - 2008. - Т. 1, № 2. - С. 114-118.
3. Птушкин В.В. Терапевтические подходы к пациентам с рецидивами и резистентным течением лимфомы Ходжкина // Практическая онкология. - 2007. - Т. 8, № 2. - 90-95 с.
4. Рукавицын О.А. Роль иммунотерапии в лечении больных заболеваниями крови // Вопросы онкологии. - 2002. - Т. 48, № 2. – С. 186-192.
5. Тарасенкова А.А., Филатова Л.В., Гершанович М.Л. и др. Первично-рефрактерные формы и рецидивы лимфомы Ходжкина с неблагоприятным прогнозом // Вопросы онкологии [СПб.]. - 2012. - Т. 58, № 1. - С. 101-109.
6. Шубина И.Ж., Бгюменберг А.Г., Волков С.М. и др. Адаптивная иммунотерапия злокачественных новообразований // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2007. - № 11. - С. 9-15.
7. Cortes J.E., Seymou J.F., Kurzrock R. Biologic therapy: interferons, interleukin-2, and adoptive cellular immunotherapy // Med. Oncol. - 2000. - 24 p.

8. Engert A., Eichenauer D.A., Dreyling M.; ESMO Guidelines Working Group. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010. May; 21 Suppl 5: v.168-71.

**Рецензенты:**

Голотина Л.Ю., д.м.н., профессор, врач-онколог отделения онкогинекологии, ведущий научный сотрудник отдела опухолей репродуктивной системы ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздравсоцразвития России, ассистент кафедры онкологии Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону;

Каймакчи О.Ю., д.м.н., ассистент кафедры онкологии Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону.