

СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ,
СИМПОЗИУМЫ

CONGRESSES, CONFERENCES,
SYMPOSIA

Материалы 13-й Международной конференции по злокачественным лимфомам (июнь 2015 г., Лугано)

В июне 2015 г. состоялась очередная 13-я Международная конференция по злокачественным лимфомам в г. Лугано (Швейцария), в которой приняли участие 3000 специалистов из Европы (65 %), Северной (14 %) и Южной (4,5 %) Америки, Азии (11,4 %), Африки (1,5 %) и стран Океании (3,5 %). Материалы опубликованы в журнале «Hematological oncology» (2015; 33, suppl. 1). В данном обзоре приводится краткое изложение некоторых сообщений, в которых обсуждались проблемы диагностики, лечебной тактики при неходжкинских лимфомах и лимфоме Ходжкина.

НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ

Г.С. Тумян, д-р мед. наук

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

Получено: 10 июля 2015 г.

Принято в печать: 3 октября 2015 г.

Диффузная В-крупноклеточная лимфома

За последние годы наметился значительный прогресс в понимании биологии диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ). Анализ профиля экспрессии генов позволяет выделить молекулярные подгруппы ДВКЛ, отражающие разные этапы В-клеточной дифференцировки и активацию различных биологических программ. Стандартная иммунохимиотерапия R-СНОР эффективна у большинства больных ДВКЛ, однако примерно в 30 % случаев отмечается резистентность к лечению или развиваются рецидивы. Объясняется это, скорее всего, гетерогенностью опухоли, и, возможно, информация о новых генетических и молекулярных маркерах на момент постановки диагноза поможет в выборе адекватного лечения. При GCB-подтипе ДВКЛ опухолевые клетки соответствуют В-клеткам зародышевого центра с клональной мутацией генов, кодирующих синтез тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов, а также с продолженными соматическими гипермутациями, характерными для В-лимфоцитов этого этапа созревания (рис. 1). Опухолевые клетки при ABC-подтипе соответствуют активированным клеткам плазмобластного этапа созревания, в которых блокирована плазмоклеточная дифференцировка из-за мутации в гене *IRF4/MUM1*. При этой форме заболевания происходит одновременная активация нескольких сигнальных путей, в частности NF-κB, и передача сигнала через В-клеточный рецептор [Quintanilla-Maetinez L. Hematol. Oncol. 2015; 33: 50–5].

Внутри каждой молекулярной подгруппы ДВКЛ присутствуют различные генетические aberrации, которые в будущем могут служить мишенью для новых лекарственных средств. Так, при GCB-подтипе определяются мутации в генах *CREBBP/EP300*, *EZH2*, *BCL2*, *MYC*. Примерно в 30–40 % случаев GCB-ДВКЛ выявляется транслокация t(14;18), а при ABC-подтипе с такой же частотой встречаются транслокации с вовлечением гена *BCL6* и в около 25 % случаев мутации затрагивают ген плазмоклеточной дифференцировки *PRDM1/BLIMP1*. Конституционная активация комплекса транскрипционных факторов NF-κB является типичной для ABC-ДВКЛ и примерно в 30 % случаев связана с мутацией и/или делецией *TNFAIP3/A20*, негативного регулятора сигнального пути NF-κB.

Перестройка гена *MYC* встречается в 5–15 % ДВКЛ и чаще всего при GCB-подтипе. Первоначальные исследования показывали связь перестройки гена *MYC* с неблагоприятным течением ДВКЛ. В последнее время становится более очевидным, что плохим прогнозом заболевание отличается только при сочетании реаранжировки *MYC* с *BCL2*, что обозначается термином «double-hit» (DH) лимфома. Именно эта категория больных является рефрактерной к проводимой стандартной терапии, причем наиболее агрессивное течение наблюдается в тех случаях, когда партнером *MYC* являются гены, кодирующие синтез иммуноглобулинов (*MYC/IG*). Доступным методом ана-

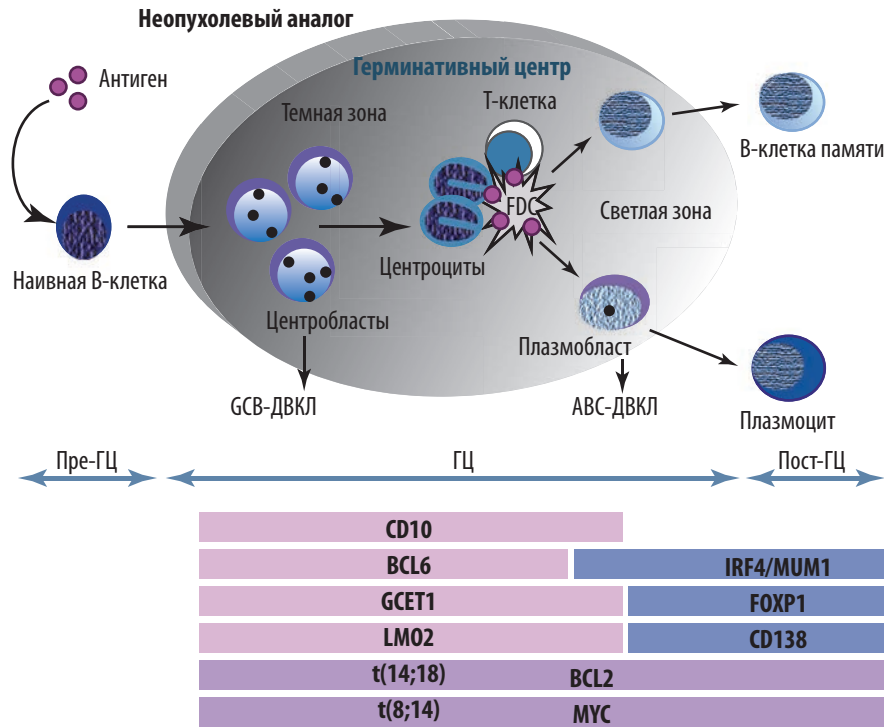


Рис. 1. Природа опухолевых клеток при различных подтипах диффузной В-крупноклеточной лимфомы с ключевыми диагностическими и прогностическими маркерами [Quintanilla-Maetinez L. Hematol. Oncol. 2015; 33: 50–5] ABC-ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома из активированных В-клеток; GCB-ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома из В-клеток герминативного центра; ГЦ — герминативный центр; пост-ГЦ — этап постгерминативного центра; пре-ГЦ — этап прегерминативного центра.

Fig. 1. Nature of tumor cells in different subtypes of diffuse large B-cell lymphoma with key diagnostic and prognostic markers [Quintanilla-Maetinez L. Hematol. Oncol. 2015; 33: 50–5] ABC-DLBCL — activated B-cell diffuse large B-cell lymphoma; GCB-DLBCL — germinal center B-cell like diffuse large B-cell lymphoma; ГЦ — germinal center; пост-ГЦ — post-germinal center stage; пре-ГЦ — pre-germinal center stage.

лиза опухолевой ткани считается иммуногистохимическое (ИГХ) определение гиперэкспрессии белка MYC, который встречается значительно чаще при ДВКЛ (25–30 %), чем реаранжировка гена MYC. Больные, у которых определяется гиперэкспрессия белков BCL2 и MYC (double-expresser — DE), имеют худший прогноз в сравнении с пациентами, у которых экспрессия указанных белков не выявляется или нет их сочетания. Интересно, что ДН-лимфома встречается чаще при GCB-ДВКЛ, а DE-лимфомы — при ABC-подтипе. Внедрение в стандартный алгоритм диагностики ИГХ-исследования белков MYC (> 40 %) и BCL2, а также выявление методом FISH (флюоресцентная гибридизация *in situ*) перестройки соответствующих генов дают важную информацию для определения прогноза ДВКЛ.

Применение многих новых лекарственных средств в лечении ДВКЛ напрямую связано с молекулярным подтипом опухоли. Так, ингибиторы протеасом и тирозинкиназы Брутона (ВТК) эффективны при ABC-подтипе, а ингибиторы EZH2 и BCL6 — при GCB-ДВКЛ (табл. 1).

Активность каждого из указанных выше препаратов при ДВКЛ не превышает 30 %, в связи с чем большое внимание уделяется изучению различных комбинаций. Так, ромидепсин в комбинации с леналидомидом тестируется при рецидивах ДВКЛ; изучается эффективность добавления к стандартной терапии первой линии ибрутиниба, леналидомидом, темсиролимусом и ромидепсином.

Течение и прогноз ДВКЛ зависят также от первичной локализации опухоли. Наиболее неблагоприятной является первичная лимфома ЦНС (ПЛЦНС),

Таблица 1. Новые лекарственные средства в лечении диффузной В-крупноклеточной лимфомы

Препарат	Цель/сигнальный путь	Молекулярный подтип
Бортезомиб	NF-κB	ABC
Фостаматиниб	SYK	ABC
Ибрутиниб	ВТК	ABC
Энзастаурин	PKCβ	ABC
Иделалисиб	PI3K	GCB, двойные экспрессоры
Ингибиторы EZH2	EZH2	GCB
Ингибиторы BCL6	BCL6	GCB
Леналидомид	Микроокружение, NF-κB	ABC
Обинтузумаб	CD20	Все
Офатумумаб	CD20	Все
Полатузумаб ведотин	CD79b	Все

которая в абсолютном большинстве случаев является В-крупноклеточной опухолью [Illerhaus G. Hematol. Oncol. 2015; 33: 25–8]. Диагноз устанавливается после стереотаксической биопсии. Экспертами Международной группы по изучению экстранодальных лимфом (International Extranodal Lymphoma Study Group, IELSG) определено несколько неблагоприятных факторов, влияющих на прогноз ПЛЦНС: возраст старше 60 лет, ECOG > 1 балла, повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), высокая концентрация белка в спинномозговой жидкости и локализация опухоли в глубоких струк-

турах головного мозга (перивентрикулярно, базальные ганглии, ствол мозга, мозжечок). Общая 2-летняя выживаемость больных с 0–1, 2–3 и 4–5 факторами составляет 80, 48 и 15 % соответственно. Клиническая картина не имеет характерных особенностей и зависит от локализации опухоли. Высокие дозы метотрексата (> 1,5 г/м²) в монорежиме или в комбинации с другими препаратами являются базовыми в лечении ПЛЦНС. Ряд исследований показал преимущество в добавлении к метотрексату (Mtx) высоких доз цитарабина (2 г/м² 2 раза в сутки во 2-й и 3-й дни), ритуксимаба и тенипозиды. Лучевая терапия в качестве консолидации эффекта ассоциируется с высокой нейротоксичностью, особенно у пожилых больных, и может быть рекомендована как терапия «спасения». Молодым больным после индукционного этапа выполняется высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). У пожилых больных эффективны различные комбинации высоких доз Mtx с прокарбазином и ломустином. Медиана выживаемости при данных программах составляет 15 мес.

Риск вторичного поражения ЦНС при ДВКЛ зависит от ряда неблагоприятных факторов (высокая группа риска согласно международному прогностическому индексу, более 1 экстранодальной зоны, плохой соматический статус, высокий уровень ЛДГ, вовлечение яичек, параназальных синусов, почек и надпочечников) и может возрастать до 25–30 %. Для этой категории больных изучаются возможности профилактики поражения ЦНС. В частности, Nordic Group представлены результаты протокола интенсивного лечения больных ДВКЛ высокого риска, где наряду с индукционной терапией 2R-СНОР-14 + 4R-СНОЕР-14 перед началом лечения вводился Mtx в высоких дозах. Кроме того, 3 раза на протяжении терапии в спинномозговой канал вводился липосомальный цитарабин, а по завершении иммунохимиотерапии назначался цитарабин в высоких дозах [Lerra S. Hematol. Oncol. 2015; 33: abstr. 220]. В протокол включили 143 больных ДВКЛ высокого риска в возрасте 20–64 года (медиана 56 лет), 2-летняя выживаемость без прогрессирования составила 77 %, общая — 91 % (рецидивы в ЦНС развились только у 2 больных).

Другим важным показателем, определяющим прогноз ДВКЛ, является анализ данных позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в процессе и по окончании программного лечения. Помимо визуальной 5-балльной шкалы Deauville (5P-S) с качественной оценкой наличия или отсутствия патологического накопления после 2–4 курсов (промежуточная ПЭТ — пПЭТ), имеет значение количественная оценка. Количественная оценка отражает изменения максимального стандартного значения поглощения радиофармпрепарата (ΔSUV_{max}) в начале и в процессе терапии. Установлено, что $\Delta SUV_{max} > 10$ позволяет дифференцировать агрессивный и индолентный процессы, а также может быть полезным при подозрении на трансформацию фолликулярной лимфомы в более агрессивную с выбором правильного участка для биопсии опухоли.

Французские авторы [Faes C. Hematol. Oncol. 2015; 33: abstr. 257] предлагают стратификацию больных ДВКЛ в зависимости от подтипа опухоли и ответа на лечение по программе R-СНОР, определяемого качественно (5P-S) и количественно (ΔSUV_{max}) согласно данным алгоритма ПЭТ (табл. 2).

Таблица 2. Качественная и количественная оценка результатов промежуточной ПЭТ (алгоритм ПЭТ) [цит. по: Faes C. Hematol. Oncol. 2015; 33: abstr. 257]

Критерии пПЭТ	ПЭТ перед и после 2–4 курсов R-СНОР			
	1, 2, 3	4	5	
Шкала Deauville (5P-S)	1, 2, 3	4	5	
ΔSUV_{max}		> 71 %	≤ 71 %	
ПЭТ-алгоритм	ПЭТ–	ПЭТ–	ПЭТ+	ПЭТ+

Крайне неблагоприятный прогноз имеют больные с ПЭТ+ и не-GCB-подтипом: 3-летняя бессобытийная и общая выживаемость составляют 0 и 44 % соответственно. Наилучший прогноз при GCB-ДВКЛ и ПЭТ– (93 и 93 % соответственно).

Мантийноклеточная лимфома

Первичным онкогенным событием при этом варианте лимфомы является транслокация t(11;14) с гиперэкспрессией ключевого белка Cyclin D1, регулирующего переход клеток из G1 в фазу S клеточного цикла. Эта цитогенетическая аномалия возникает в костном мозге на ранних пре-B-этапах дифференцировки клеток в процессе рекомбинации V(D)J-сегментов. Вместе с тем опухолевые клетки мантийноклеточной лимфомы (МКЛ) имеют зрелый фенотип и в большинстве случаев относятся к небольшой субпопуляции наивных B-клеток CD5+, в которых отсутствуют мутации в вариабельных генах иммуноглобулинов (IGHV). Примерно в 15 % МКЛ определяется большое число соматических гипермутаций, которые указывают на то, что опухоль произошла из клеток, прошедших «обучение» в герминативном центре. И наконец, в редких случаях МКЛ имеется небольшое число соматических гипермутаций, что соответствует уровню клеток маргинальной или ранней герминативной зоны. Мутационный статус при МКЛ коррелирует с экспрессией SOX11 — транскрипционного фактора, который регулирует B-клеточную дифференцировку, оказывает влияние на клеточный цикл и апоптоз. PAX5 является основной мишенью SOX11. Нарушение регуляции PAX5 индуцирует экспрессию BLIMP1 и способствует плазмочитарной дифференцировке B-клеток. Мутации гена SOX11 приводят к развитию опухоли из-за блокирования программы дальнейшего B-клеточного созревания [Campo E. Hematol. Oncol. 2015; 33: abstr. 002].

Таким образом, МКЛ является гетерогенной опухолью, которую можно разделить как минимум на две подгруппы: классическую (IGHV_{unmut}, SOX11+) и индолентную (IGHV_{mut}, SOX11–). Индолентная МКЛ часто проявляется спленомегалией, лейкозным статусом без явной лимфаденопатии и отличается длительной выживаемостью больных даже без специфической противоопухолевой терапии. Можно ли говорить, что существуют четкие критерии разграничения агрессивной и индолентной МКЛ на основе результатов исследования мутационного статуса и экспрессии SOX11? По-видимому, нет. Полное геномное секвенирование позволило идентифицировать 25 часто мутирующих генов, которые почти всегда указывают на более неблагоприятное течение заболевания. В ряде случаев эти нарушения бывают только при определенном подтипе опухоли. Так, мутации генов ATM, WHSC1, MLL2, MEF2B, NOTCH1/2 выявляются только при лимфоме SOX11+, связаны с плохим прогнозом и бластоидным вариантом МКЛ. Мутации гена TP53 могут встречаться в

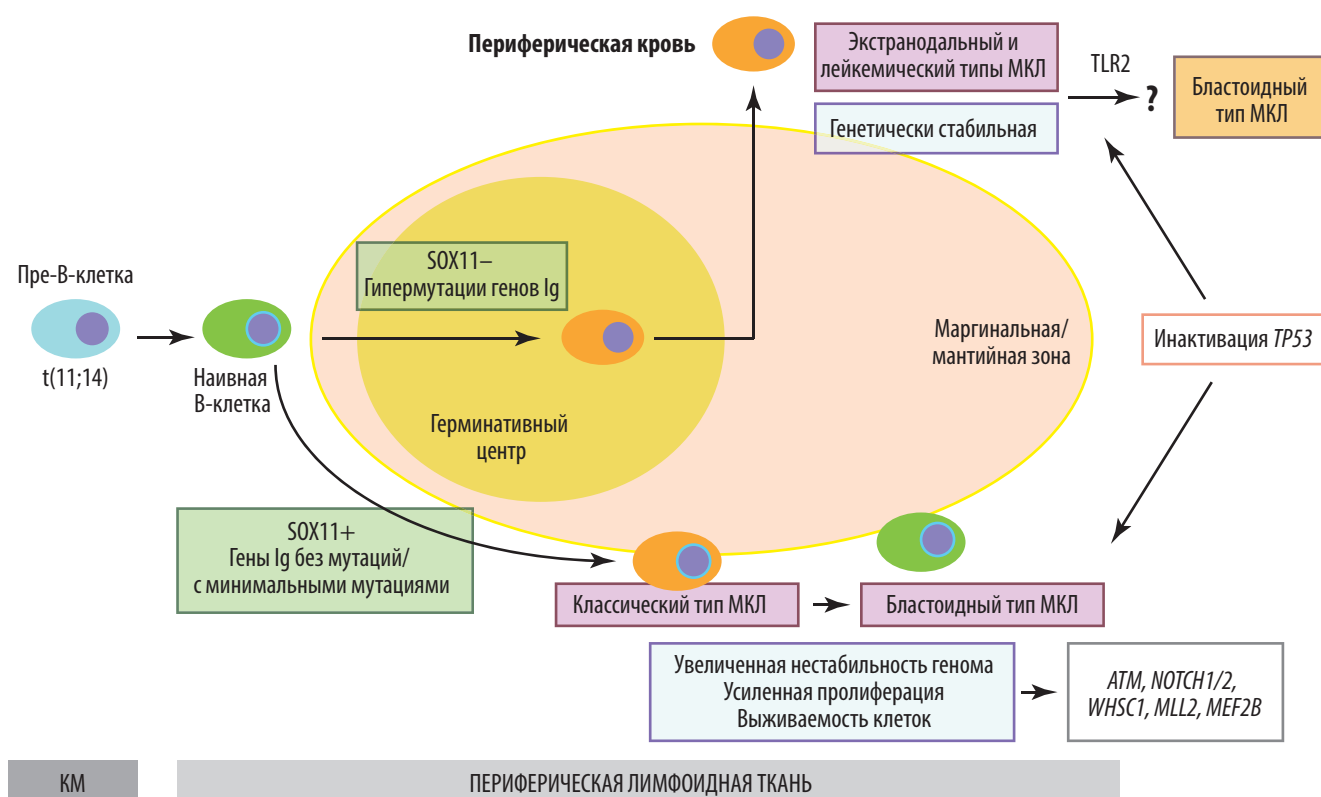


Рис. 2. Гипотетическая модель развития двух разных молекулярных подтипов мантийноклеточной лимфомы [Campo E. Hematol. Oncol. 2015; 33. Oral presentation]

TLR2 — Toll-подобный рецептор 2-го типа; КМ — костный мозг; МКЛ — мантийноклеточная лимфома.

Fig. 2. Hypothesis model of development of two molecular subtypes of mantle cell lymphoma [Campo E. Hematol. Oncol. 2015; 33. Oral presentation]

TLR2 — Toll-like receptor 2; КМ — bone marrow; МКЛ — mantle cell lymphoma.

двух разных, в т. ч. и SOX11-негативной, подгруппах МКЛ и всегда свидетельствуют о прогрессировании опухоли в более агрессивную форму. Мутации гена *TLR2* при SOX11-негативной/IGHV_{mut} лимфоме приводят к увеличению продукции IL-1RA и IL-6 опухолевыми клетками, что, в свою очередь, изменяет микроокружение и способствует росту и выживанию клеток МКЛ (рис. 2). Изучение молекулярных механизмов реализации опухоли позволит в будущем определить наиболее важные мишени, которые могут служить основой для разработки таргетной терапии при МКЛ.

В последние десятилетия выживаемость больных МКЛ удвоилась за счет применения ритуксимаба, высоких доз цитарабина и ВДХТ с аутоТГСК, хотя в целом заболевание по-прежнему считается неизлечимым. Новые препараты, такие как бортезомиб, темсиролимус, леналидомид и ибрутиниб, демонстрируют высокую эффективность при МКЛ и тестируются в различных комбинациях как у первичных больных, так и при рецидивах. Так, режим ритуксимаб + бендамустин + леналидомид изучался при рецидивах МКЛ. В исследование включено 42 больных с медианой возраста 70 лет, которые получили 4 курса индукции в режиме R (ритуксимаб) — 375 мг/м² в 1-й день, L (леналидомид) — 10 мг в 1–14-й день, В (бендамустин) — 70 мг/м² во 2-й и 3-й дни. После достижения полной (ПР) или частичной ремиссии (ЧР) проводилась консолидация 2 курсами R 375 мг/м² в 1-й день и L 15 мг в 1–21-й день каждые 28 дней. Далее больные продолжили поддерживающую терапию L 15 мг в 1–21-й день каждые 28 дней до 18 циклов [Zaja F. Hematol. Oncol. 2015; 33: abstr. 014]. При медиане наблюдения 20 мес.

выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость составили 83 и 66 % соответственно. Другой перспективный режим терапии пожилых больных МКЛ представили итальянские ученые [Visco C. Hematol. Oncol. 2015; 33: abstr. 059]. Комбинация ритуксимаб + бендамустин (70 мг/м² во 2–3-й день) + цитарабин (500 мг/м² во 2–4-й день) применялась у 57 первичных больных в возрасте 61–79 лет (медиана 71 год). Общая эффективность составила 96 % (ПР 93 %), частота ремиссий без минимальной остаточной болезни по результатам исследования крови — 76 %, костного мозга — 55 %. Бессобытийная 2-летняя выживаемость равнялась 83 %, общая — 91 %. Обнадешивающие результаты получены у больных с рецидивами МКЛ при использовании ибрутиниба в комбинации с ритуксимабом. Общая эффективность составила 88 % (ПР 44 %). При медиане наблюдения 16,5 мес. медианы бессобытийной и общей выживаемости не достигнуты. Учитывая благоприятный профиль токсичности, комбинацию ибрутиниба с ритуксимабом можно признать эффективным и удобным режимом, особенно у пожилых пациентов с рецидивами МКЛ [Wang M. Hematol. Oncol. 2015; 33: abstr. OT09].

Индолентные лимфомы

Как наиболее драматическое событие при индолентных лимфомах признается их трансформация в агрессивные крупноклеточные формы. Согласно классификации ВОЗ, трансформированная фолликулярная лимфома (ТФЛ) представляет собой прогрессию опухоли в ДВКЛ, в то время как синдром Рихтера обозначается

ДВКЛ или, реже, лимфома Ходжкина (ЛХ), диагностированная у больных с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ). Истинной трансформацией считаются случаи, при которых доказана клональная идентичность перестройки генов иммуноглобулинов индолентной и агрессивной опухолей. Клональная идентичность наиболее часто наблюдается при ТФЛ и синдроме Рихтера. Следует отметить, что при синдроме Рихтера примерно 20 % ДВКЛ и 50 % ЛХ клонально независимы и диагностируются как вторые опухоли *de novo* у больных с ХЛЛ в анамнезе. Как при ТФЛ, так и при синдроме Рихтера не найдено одинаковых генетических aberrаций, ответственных за трансформацию. В каждом конкретном случае определяются различные число и тип генетических нарушений. Необходимо отметить, что при трансформации в ДВКЛ обычно не вовлекаются специфические сигнальные пути или В-клеточные программы дифференцировки, которые лежат в основе развития опухоли *de novo* (рис. 3). Тот факт, что в большинстве случаев ТФЛ и синдрома Рихтера участвуют гены *TP53*, *MYC*, *CDKN2A/B*, ответственные за регуляцию клеточного деления, пролиферацию и апоптоз, указывает на агрессивность течения болезни, с которой ассоциируются эффекты химиорезистентности и высокой кинетической активности опухоли [Rossi D. Hematol. Oncol. 2015; 33: 70–4].

Примерно в 90 % случаев фолликулярной лимфомы (ФЛ) ранним онкогенным событием являются транслокация $t(14;18)(q32;q21)$ с гиперэкспрессией антиапоптотического белка *BCL2* и мутации гистонмодифицирующего гена *MLL2*. В процессе трансформации эти генетические нарушения клонально доминируют и сохраняются неизменными, что указывает на то, что данные мутации являются ключевым событием в формировании клеток-предшественниц ФЛ, из которых в дальнейшем при участии дополнительных молекулярных нарушений развивается ТФЛ. Наиболее частым генетическим нарушением в процессе трансформации является потеря двух генов-супрессоров *CDKN2A/B*, которые кодируют белки p14-ARF, p16-INK4A и p15-INK4B, играющие ключевую роль в регуляции клеточного деления и функционировании гена *TP53*. Нарушения функции генов *CDKN2A/B* и *TP53* лежат в основе генетической нестабильности и способствуют трансформации ФЛ в ДВКЛ. Примерно в 40 % ТФЛ определяются нарушения с участием гена *MYC*, что, в свою очередь, дает преимущество трансформированному клону и поддерживает большую генетическую нестабильность опухоли.

Риск трансформации ФЛ составляет примерно 3 % в год и к 10 годам колеблется в пределах 30 %. Применение ритуксимаба не отражается на частоте трансформации и не предотвращает ее. Единственным клиническим фактором риска трансформации является высокий индекс по шкале FLIP1. Прогноз больных с ТФЛ неблагоприятный, медиана выживаемости после констатации трансформации составляет 1–2 года. Применение программы R-CHOP у больных, которые ранее не получали ее, имеет такую же эффективность, как и результаты терапии больных ДВКЛ *de novo*. В тех же случаях, когда больные ранее уже получали содержащие антрациклин режимы, рекомендуются различные схемы, включающие препараты платины. При достижении эффекта и отсутствии возрастных ограничений проводится ВДХТ с аутоТГСК [Gribben J. Hematol. Oncol. 2015; 33: 80–3]. Новые лекарственные средства, такие

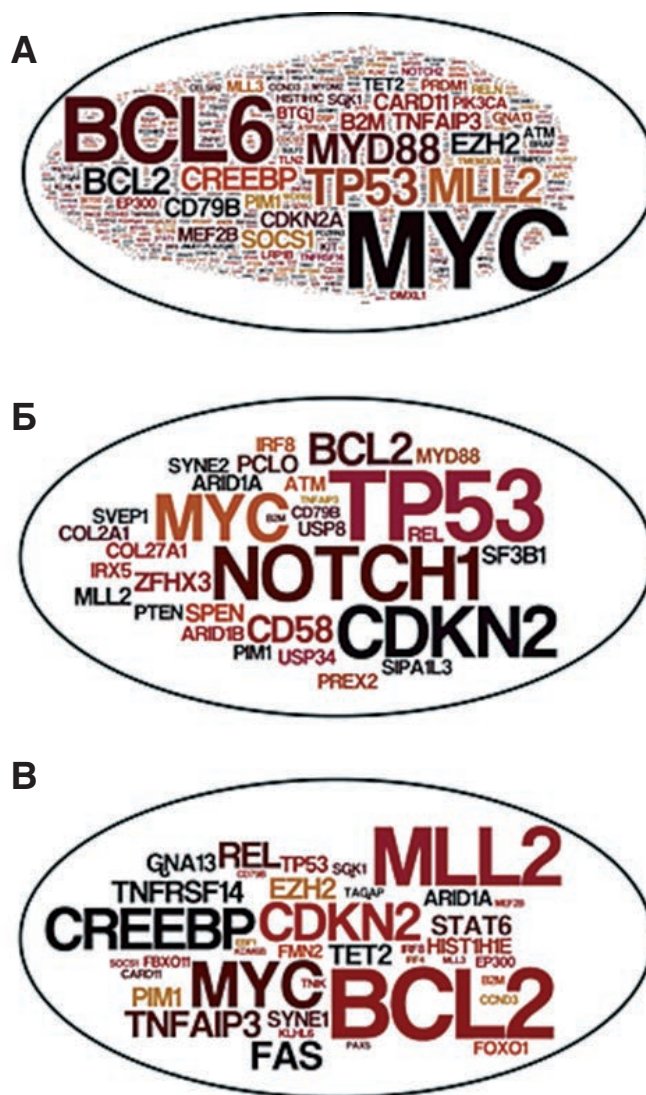


Рис. 3. Молекулярные основы патогенеза трансформации лимфом. Наиболее частые мутации генов при диффузной В-крупноклеточной лимфоме *de novo* (А), при синдроме Рихтера (Б) и трансформации фолликулярной лимфомы (В) [Rossi D. Hematol. Oncol. 2015; 33: 70–4]

Fig. 3. Molecular basis of pathogenesis of lymphoma transformation. The most common gene mutations in diffuse large B-cell lymphoma *de novo* (A), in Richter's syndrome (B) and transformation of follicular lymphoma (B) [Rossi D. Hematol. Oncol. 2015; 33: 70–4]

как ибрутиниб, иделалисиб, ингибиторы *BCL2* (GDC-0199/ABT199) и mTOR, изучаются в различных комбинациях как при агрессивных, так и индолентных лимфомах (табл. 3). Эффективность этих препаратов различается в зависимости от варианта опухоли, однако данных по применению их у больных ТФЛ практически нет. Понимание молекулярных механизмов трансформации индолентных лимфом лежит в основе использования рациональной таргетной терапии у этой категории больных.

Наиболее прогностически неблагоприятной можно признать группу больных с индолентными лимфомами, резистентными к содержащим ритуксимаб режимам (отсутствие ремиссии или рецидив через 6 мес. после окончания лечения). Обинутузумаб (GA101) относится к новому поколению гуманизированных, гликоинженерных, моноклональных анти-CD20-антител. В рамках большого рандомизированного исследования (GADOLIN) препарат продемонстрировал высокую эффективность у данной категории больных [Cheson B.D. Hematol. Oncol. 2015; 33:

Таблица 3. Эффективность новых препаратов при различных вариантах неходжкинских лимфом [Zinzani P.L. Hematol. Oncol. 2015; 33. Oral presentation]

Препарат	Мишень	Ответ на лечение при разных нозологиях					
		ДВКЛ	ФЛ	МКЛ	ХЛЛ	Т-кл.	ЛХ
Эверолимус	mTOR	30 %	50 %	32 %	18 %	63 %	42 %
Темсиролимус	mTOR	36 %	56 %	38 %	10 %	—	—
Иделалисиб	PI3K- δ	—	47–7 %	40 %	72 %	—	12 %
ИРИ-145	PI3K- $\gamma\delta$	0 %	67 %	67 %	54 %	53 %	33 %
Копанлисиб	PI3K- $\alpha\delta$	13 %	40 %	71 %	43 %	50 %	—
Фостамтиниб	SYK	22 %	10 %	11 %	55 %	0 %	—
Ибрутиниб	ВТК	26 %	46 %	75 %	67 %	—	—
АВТ-199	BCL2	40 %	27 %	75 %	НД	НД	НД

ПРИМЕЧАНИЕ. Серым цветом выделены показатели < 30 %, розовым — \geq 30 %.

Т-кл. — Т-клеточные лимфомы; НД — нет данных; «—» — препарат не изучался.

abstr. 123]. В протокол было включено 413 больных с рецидивами индолентных лимфом (80 % ФЛ), которые получали монотерапию бендамустином (120 мг 1–2-й день) или бендамустин (90 мг 1–2-й день) + GA101 (1000 мг в 1, 8 и 15-й дни в курсе 1 и 1000 мг только в 1-й день в курсах 2–6) с последующей поддерживающей терапией в течение 2 лет. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе только бендамустина составила 14 мес. и не была достигнута у больных на комбинированной терапии ($p > 0,0001$). Это первое исследование, в котором показано преимущество нового моноклонального антитела в лечении индолентных лимфом.

Интересные данные по экстранодальным лимфомам маргинальной зоны (ЛМЗ) MALT-типа представили американские ученые [Teckie S. Hematol. Oncol. 2015; 33: abstr. 230]. В анализ было включено 436 (89 %) больных с IЕ стадией и 54 (11 %) — со IIЕ стадией (медиана возраста 60 лет). Распределение лимфом по их частоте было следующим: лимфомы желудка (32 %), орбиты (14 %), легкого (12 %), кожи (12 %), кишечника (7 %), околоушных желез (5 %), другие локализации — менее 5 %. Хирургический метод (30 %) и лучевая терапия (50 %) являются доминирующими в лечении MALT-лимфомы, химиотерапия была применена только у 2 % больных. Общая 5-летняя выживаемость составила 90 %, 10-летняя — 73 %. Частота рецидивов к 5 годам не превышала 29 %, к 10 годам — 35 %. Наиболее благоприятное течение отмечено у больных с локализацией опухоли в желудке и щитовидной железе. Исследование подтверждает целесообразность применения локальных методов лечения при I–IIЕ стадии ЛМЗ MALT-типа.

В отличие от других вариантов неходжкинских лимфом (НХЛ) при ЛМЗ нет прогностических моделей, которые позволили бы стратифицировать больных на группы риска. С. Thieblemont представила клинические данные 393 больных ЛМЗ, которые были в базе данных International Extranodal Lymphoma Study Group. Многофакторный анализ показал независимое прогностическое влияние трех признаков (возраст > 70 лет, повышение ЛДГ, стадия выше II) на исход ЛМЗ. Выживаемость без прогрессирования за 5 лет в зависимости от числа факторов 0, 1 или более 1 составляет 78, 63 и 29 % соответственно ($p < 0,001$).

Редкий и уникальный материал представлен американскими коллегами. Синдром Бинга—Нила (Bing—Neel syndrome, BNS) представляет собой редкое осложнение у больных с макроглобулинемией Вальденстрема

(МВ), при котором опухолевые лимфоплазмочитарные клетки проникают в ЦНС. Были представлены данные 34 больных с BNS из когорты примерно 3000 пациентов с МВ [Castillo J. Hematol. Oncol. 2015; 33: abstr. 125]. Медиана возраста составила 56 лет (диапазон 38–74 года), медиана времени от момента установления МВ до развития BNS — 36 мес. (диапазон 0–192 мес.). Больные получали 1–5 линий терапии (медиана 1 линия), в т. ч. ритуксимаб (100 %), алкилирующие препараты (79 %), аналоги нуклеозидов (25 %) и ингибиторы протеасом (25 %). Наиболее частыми симптомами были нарушение движений в конечностях (38 %), изменение психического статуса (32 %) и аномалии зрения (18 %). При МРТ диагностировано лептоменингеальное поражение у 59 % больных, спинальные изменения — у 63 %. Опухолевые клетки различными методами определялись в спинномозговой жидкости практически у всех больных. Лечение включало санацию ликвора (66 %), высокие дозы метотрексата (41 %) и ритуксимаб (41 %). При медиане наблюдения 30 мес. Общая 3-летняя выживаемость составила 59 %. Таким образом, BNS является редким и грозным синдромом, который развивается примерно у 1 % больных МВ на любом этапе течения опухоли, даже в то время, когда пациенты отвечают на системную терапию МВ.

Т-клеточные лимфомы

В рамках международного наблюдательного исследования по Т-клеточным лимфомам (T-cell Project) было проанализировано 1308 больных, которые наблюдались в течение последних 10 лет в 73 разных центрах Европы, Америки и Азии [Federico M. Hematol. Oncol. 2015; 33: abstr. 070]. Наиболее частым вариантом является периферическая Т-клеточная лимфома неклассифицированная (36 %), другие формы заболеваний представлены в мире с разной частотой: ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома чаще в Европе и Америке (21 %), анапластическая крупноклеточная (АККЛ) — в Южной Америке (25 %), НК-клеточная — в Азии (29 %). Общая 5-летняя выживаемость больных составила 44 %, выживаемость без прогрессирования — 33 %. Ключ к улучшению результатов лечения, по-видимому, надо искать в молекулярной гетерогенности опухоли, что подтверждается многочисленными исследованиями. Так, исследование профиля экспрессии генов у 372 больных позволило идентифицировать две молекулярные подгруппы периферической Т-клеточной лимфомы: «GATA3» с высокой

Таблица 4. Прогностический индекс НК/Т-клеточной лимфомы назального типа (PINK-E) [Kim S.J., Yoon D.H. Hematol. Oncol. 2015; 33. Oral presentation]

Признак	0 баллов	1 балл
Возраст	≤ 60 лет	> 60 лет
Стадия	I–II	III–IV
Неназальный тип	Нет	Да
Вовлечение лимфатических узлов	Нет или регионарные	Отдаленные
ДНК ВЭБ в крови	Не определяется	Определяется

ВЭБ — вирус Эпштейна—Барр.

экспрессией генов *GATA3*, *CCR4*, *IL18RA*, *CXCR7*, *IK* и «*TBX21*» с экспрессией генов *TBX21*, *EOMES*, *CXCR3*, *IL2RB*, *CCL3* и *IFN γ* . Первая подгруппа ассоциируется с плохим прогнозом опухоли. При ALK¹-негативной АККЛ определены два ключевых гена (*TP63* на хромосоме 3q28 и *DUSP22-IRF4* в локусе 6p25.3), мутации которых отчетливо влияют на течение заболевания. Так, 5-летняя выживаемость больных с мутацией *DUSP22* составляет 90 %, в то время как при выявлении мутации *TP63* только 17 % больных переживают 5-летний рубеж. При ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфоме благоприятным прогностическим параметром является определение В-клеточных маркеров, а экспрессия моноцитозидных, цитотоксических и р53-активированных генов связана с плохим прогнозом [Hargood G., Savage K.J. Hematol. Oncol. 2015; 33: 56–61]. Таким образом, изучение различных молекулярных параметров позволит в дальнейшем стратифицировать больных на разные группы риска. Однако к настоящему времени при Т-клеточных лимфомах мы располагаем только клиническими (возраст, стадия, показатель ECOG, вовлечение экстранодальных зон и поражение костного мозга), лабораторными (повышение ЛДГ, моноцитоз, повышение $\beta 2$ -микроглобулина) и морфологическими параметрами (подтип Т-НХЛ, Ki-67 > 75 %). Отдельный прогностический индекс PINK-E предложен для лечения экстранодальных НК/Т-клеточных лимфом назального типа (табл. 4). Согласно этой модели, больные подразделяются на три группы риска: низкий (0–1 балл), промежуточный (2 балла) и высокий (≥ 3 баллов). Общая 5-летняя выживаемость больных в группе низкого риска составляет около 80 %, в промежуточной — 40 %, в высокой — не превышает 20 % ($p < 0,0001$).

В целом результаты лечения больных Т-клеточными лимфомами нельзя назвать удовлетворительными [Hargood G., Savage K.J. Hematol. Oncol. 2015; 33: 56–61]. Схему СНОР можно признать стандартом терапии только для больных с ALK+ АККЛ низкого и промежуточного риска. Больные с ALK– АККЛ имеют худший прогноз, хотя в целом группа крайне гетерогенна, течение заболевания зависит от молекулярного подтипа опухоли и значительно благоприятнее у больных в возрасте моложе 40 лет. В ряде клинических исследований показано преимущество в применении этопозида (СНОЕР), что служит основанием для использования данной схемы у молодых больных с Т-НХЛ. При НК/Т-клеточной лимфоме назального типа схема СНОР не применяется. В лечении этого варианта при локальных стадиях эффективной признается конкурентная или последовательная лучевая

(суммарная очаговая доза до 50 Гр) и химиотерапия с включением препаратов платины, ифосфамида и этопозида. Эффективными в лечении первичных больных и при рецидивах считаются L-аспарагиназа и высокие дозы метотрексата (SMILE, AspaMetDex).

Противоречивые данные получены при оценке эффективности ВДХТ с аутоТГСК у больных с Т-НХЛ. Германская группа по изучению лимфом сравнивала стандартные схемы СНОР и СНОЕР с эскалированными режимами (highСНОЕР и megaСНОЕР), которые включали в себя поддержку аутоТГСК. Ни при одном режиме лечения преимущества в продолжительности жизни больных не получено. Ученые M.D. Anderson Cancer Centre представили результаты лечения 135 больных с Т-НХЛ, которые получали стандартную или интенсивную терапию. Различий в общей выживаемости к 3 годам наблюдения не получено (62 % при лечении СНОР и 56 % при интенсифицированных программах). ВДХТ в качестве консолидации первой ремиссии тестировалась в рамках клинического исследования Nordic group (NLG-T-01) у 160 пациентов с Т-НХЛ. При медиане наблюдения 5 лет выживаемость без прогрессирования составила 44 %, а общая выживаемость — 51 %, что оказалось вполне сопоставимым с данными исторического контроля. Больные, которым была выполнена ВДХТ с аутоТГСК, имели 5-летнюю общую выживаемость 61 %, что указывает на то, что определенная группа пациентов с Т-клеточными лимфомами имеет преимущество при интенсификации лечения.

Терапия Т-клеточных лимфом нуждается в модификации и улучшении результатов. Однако это не означает простую интенсификацию лечения, скорее всего, необходимо применение новых лекарственных средств и их комбинаций. На рис. 4 схематично представлены основные механизмы действия новых препаратов, применяемых при Т-клеточных лимфомах. Моноклональные анти-CCR4- (могамулизумаб) и CD52-антитела (алемтузумаб) реализуют свой эффект через антителозависимую и комплементзависимую клеточную цитотоксичность. Ромидепсин как мощный ингибитор гистондеацетилаз (HDAC) способен среди прочего восстанавливать экспрессию проапоптотических генов. В исследовании II фазы у 130 больных с рецидивами Т-НХЛ ромидепсин оказался эффективным в 25 % случаев, медиана длительности ответа составила 17 мес. Пралатрексат, будучи ингибитором дигидрофолатредуктазы, препятствует синтезу ДНК. Препарат эффективен примерно у 30 % пациентов с рецидивами Т-НХЛ. Новым пероральным препаратом из группы ингибиторов ALK является кризотиниб, который изучался у больных с рецидивами ALK+ АККЛ. Общий ответ на лечение составил 90 %, 2-летняя бессобытийная и общая выживаемость были равны 63 и 72 % соответственно.

Брентуксимаб ведотин представляет собой иммуноконъюгат моноклонального анти-CD30-антитела, к которому с помощью линкера присоединяется цитотоксический агент монометилауристатин (ММАЕ). Интернализация комплекса в CD30-экспрессирующих клетках вызывает протеолитическое разрушение линкера и высвобождение ММАЕ, который, в свою очередь, связывается с тубулином и нарушает полимеризацию микротрубочек, что приводит к аресту клеточного деления и гибели клетки. Применение брентуксимаба ведотина оказалось высокоэффективным у больных с рецидивами АККЛ: частота общего ответа

¹ ALK — киназа анапластической лимфомы.

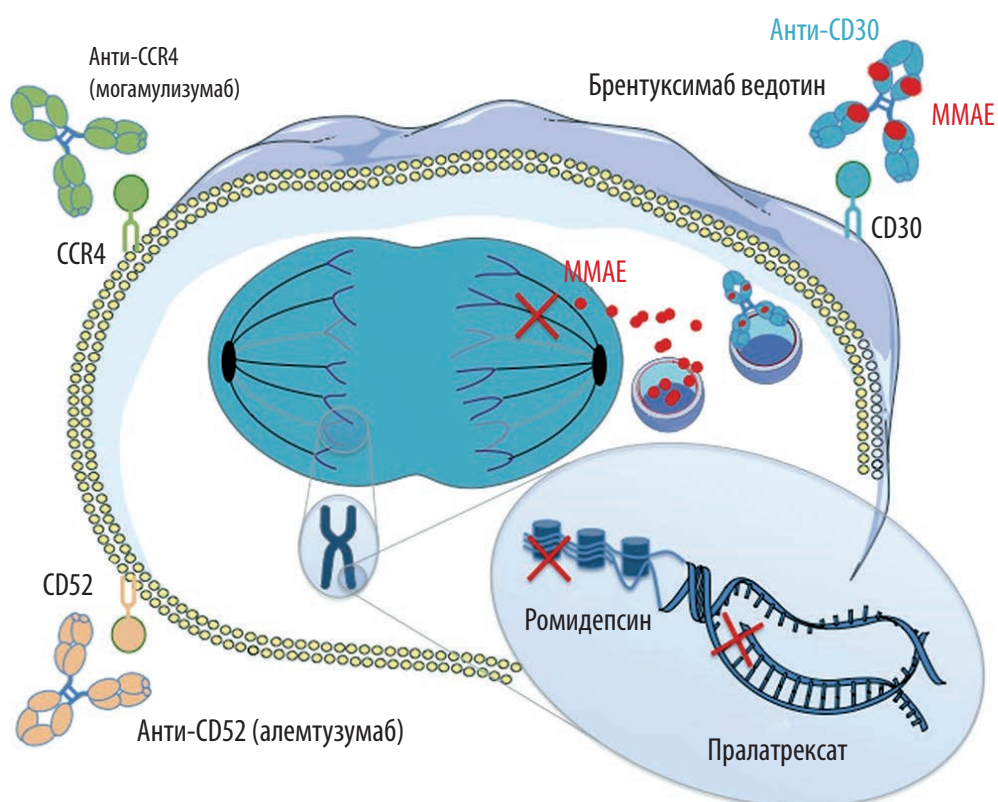


Рис. 4. Механизм действия новых препаратов при Т-клеточных лимфомах [Bachy E., Coiffier B. Blood. 2014; 123: 3059–60]
MMAE — монометилауристатин.

Fig. 4. Mechanism of action of novel medicines in T-cell lymphomas [Bachy E., Coiffier B. Blood. 2014; 123: 3059–60]
MMAE — monomethyl auristatin.

составила 86 % (ПР 57 %), медиана длительности ответа 12,6 мес. В настоящее время проводится клиническое исследование по сопоставлению схемы СНОР и СНР в комбинации с брентуксимабом ведотином у первичных больных с CD30+ Т-клеточными лимфомами.

Таким образом, изучение молекулярных механизмов становления и развития опухоли с определением ключевых регуляторных белков и сигнальных путей позволит в будущем более рационально и эффективно комбинировать различные противоопухолевые препараты для лечения НХЛ.

