

Материалы 12-й Международной конференции по злокачественным лимфомам (2013 г., Лугано)

Подготовила д-р мед. наук Г.С. Тюмян

С 19 по 22 июня 2013 г. проходила 12-я Международная конференция по злокачественным лимфомам (Лугано, Швейцария). В данном обзоре кратко представлены основные материалы, посвященные неходжкинским лимфомам.

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ)

объединяет две разные болезни, определяемые молекулярными методами исследования. Постулируемыми аналогами опухоли являются неопухолевые клетки герминальных (GCB — germinal B-cell) и постгерминальных (ABC — activated B-cell) этапов В-клеточной дифференцировки. Более 10 лет назад субклассификация ДВКЛ была составлена по результатам изучения профиля экспрессии генов (GER). Эта сложная методика, требующая достаточного свежесамозамороженного опухолевого материала, не может быть использована в полной мере в ретроспективных или даже проспективных исследованиях, в которых, как правило, доступны небольшие парафиновые блоки. Этим можно объяснить противоречивые данные, полученные разными авторами при оценке прогноза, связанного с подтипами ДВКЛ. Кроме того, значительное число неклассифицируемых вариантов ДВКЛ (тип 3) вносит еще большую неуверенность в достоверность полученных заключений. Современные возможности использования технологии амплификации мРНК позволили создать понятный и воспроизводимый алгоритм диагностики, который начинается с анализа различных генов, ответственных за В-клеточный рецептор (BCR), иммунный ответ, оксидативное фосфорилирование. Затем формируются молекулярные группы, в которых систематизируются отдельно друг от друга В-клеточные гены и стромальные маркеры. Наконец, формируется строгая панель из 20 наиболее специфичных генов, которые имеют четкое прогностическое значение [P. Johnson]. Этот дорогостоящий метод не может использоваться рутинно, в связи с чем продолжают поиски альтернативных, иммуногистохимических суррогатных маркеров, позволяющих идентифицировать подтипы ДВКЛ. Наиболее простым представляется алгоритм Hansa, учитывающий

три маркера (CD10, BCL6, MUM1). Однако плохая воспроизводимость окрашивания и оценки белка BCL6, а также нивелирование прогностической значимости его экспрессии в эпоху ритуксимаба делают этот алгоритм недостаточно надежным. Включение в него маркеров FOX-P1, GCET1, LMO2 и цитогенетического FISH-анализа реаранжировки гена MYC, по данным некоторых исследователей, увеличивает надежность алгоритма. Другие ученые предлагают дополнительные методы оценки степени васкуляризации опухоли и экспрессии стромальных маркеров. Все эти исследования не могут в полной мере заменить основной анализ профиля экспрессии генов, который служит стандартом для выявления молекулярной подгруппы и определения прогноза опухоли — благоприятного при GCB-типе и неблагоприятного при ABC-ДВКЛ.

Сложность ситуации состоит в том, что хотя при ДВКЛ нет основного или единственного генетического дефекта, в патогенез развития двух вариантов болезни вовлечены одни и те же гены, регулирующие деление клеток и апоптоз. Однако молекулярные пути реализации того или иного нарушения при двух подтипах ДВКЛ различаются, а значит, разные и механизмы лекарственного воздействия на них. При ABC-ДВКЛ основное онкогенное событие — активация сигнального пути NFκB. Кроме традиционного блокирования апоптоза NFκB через каскад активаций генов IRF4, SPIB и инактивации Bimpr-1 способствует дальнейшей плазмоклеточной дифференцировке В-лимфоцитов и накоплению клеток с морфологией плазмобластов, которые могут быть предшественниками ABC-ДВКЛ [L. Staudt]. Активация NFκB, в свою очередь, задействует мутации во многих ключевых регуляторных генах, осуществляющих передачу сигналов от В-клеточного рецептора к ядру (CD79A/B, MYD88, CARD11, TRAF2/5).

При ABC ДВКЛ в настоящее время проводится большое число исследований по поиску селективных ингибиторов различных сигнальных путей и возможности их комбинаций. Первым в этом ряду изучался бортезомиб, обратимый ингибитор 26S-протеасомы клеток, который расщепляет белки, конъюгированные с убиквитином. Убиквитин-протеасомный путь играет ключевую роль в регуляции внутриклеточной концентрации некоторых белков и в поддержании внутриклеточного гомеостаза. Комбинация бортезомиба и DA-EPOCH была изучена у больных с рецидивами и резистентным течением ДВКЛ. Общая эффективность и выживаемость оказались статистически значимо выше в группе больных ABC-ДВКЛ по сравнению с подтипом GCB [K. Dunleavy]. С учетом этих данных инициировано клиническое исследование, включающее 164 первичных больных с non-GCB-ДВКЛ, которые были рандомизированы на лечение по схеме VeR-CAV или R-CHOP. Согласно предварительным результатам, частота полных ремиссий, 12-месячная выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) в сравниваемых группах не различались, хотя небольшой срок наблюдения требует осторожного подхода к выводам [F. Offiner]. Кроме того, метод отбора больных (алгоритм Hansa) не представляется убедительным. Принимая во внимание эти данные, британские ученые используют методику GEP для выявления молекулярной подгруппы; больные с ABC-ДВКЛ включаются в новое рандомизированное исследование R-CHOP ± бортезомиб [A. Davies].

Следующим перспективным препаратом представляется ибрутиниб — ингибитор ВТК (Bcr tyrosine kinase), играющей ключевую роль в каскаде реакций передачи сигнала от BCR и способствующий активации ядерного NFκB. Ингибирование ВТК поддерживает постоянно активным сигнальный путь BCR и способствует гибели клеточных линий ABC-ДВКЛ. Препарат выпускается в таблетированной форме, имеет благоприятный профиль токсичности, в настоящее время тестируется в монорежиме и различных комбинациях не только при ДВКЛ, но и при всех вариантах В-клеточных лимфом. На стадии активного изучения находятся и другие лекарственные средства: фосфатиниб (ингибитор Syk), энзастаурин, сотрастаурин (ингибиторы протеинкиназы C), GS1101 (ингибитор PI3K) и эверолимус (ингибитор mTOR).

Впечатляющие результаты получены при применении леналидомида в монорежиме, в комбинации с ритуксимабом или ибрутинибом при ABC-ДВКЛ. Последнее сочетание служит удачным примером концепции «комплексной летальности» (synthetic lethality). Эта концепция означает, что мутация одного гена или повреждение определенного белка делают клетки уязвимыми к инактивации других генов с ингибированием соответствующих белков или сигнальных путей, обеспечивающих выживание клетки. Процесс онкогенеза представляется собой множество параллельных и пересекающихся сигнальных путей. Неудивительно, что одно средство, блокирующее только один сигнальный путь, имеет низкую эффективность при лимфомах. Концепция «комплексной летальности» имеет важное значение, поскольку позволяет научно обосновать комбинацию различных противоопухолевых средств. Ценность концепции состоит также в существовании «терапев-

тического окна», поскольку нормальные клетки без онкогенных повреждений не могут служить мишенью для различных ингибиторов, что обеспечивает приемлемый профиль токсичности указанных средств.

При другом, более благоприятном GCB-варианте ДВКЛ в меньшей степени существует зависимость от дисрегуляции сигнальных путей, однако чаще описываются эпигенетические нарушения, вовлекающие гены EZH2, CREBBP, EP300. Эти молекулярные нарушения совпадают с изменениями при фолликулярной лимфоме (ФЛ); в частности, ингибитор белка EZH2 демонстрирует активность как при ФЛ, так и при GCB-ДВКЛ. Однако надо понимать, что молекулярные изменения, описанные при одном подварианте ДВКЛ, не являются эксклюзивными, а только имеют преимущественное значение. Например, конститутивная активация NFκB имеет ключевое значение не только при ABC-типе, но и может наблюдаться при GCB-ДВКЛ. Так, в небольшом пилотном исследовании показана более высокая эффективность бортезомиба при GCB-типе в сравнении с ABC-ДВКЛ. Все это указывает на более сложные механизмы патогенеза ДВКЛ. В будущем эффективность тех или иных препаратов будет зависеть от новых методов отбора больных, учитывающих все возможные механизмы опухолевой трансформации.

На конференции были доложены результаты клинических исследований, посвященных изучению эффективности различных программ лечения при агрессивных и индолентных НХЛ. Французская исследовательская группа продемонстрировала преимущество программы R-ACVBP по сравнению с R-CHOP в группе больных с высоким риском и non-GCB-подтипе ДВКЛ [F. Moeschhauser]. Американские исследователи представили предварительные результаты другого клинического протокола: R-CHOP vs R2CHOP (+ леналидомид) у первичных больных ДВКЛ [G. Nowakowski]. Авторы делают вывод, что добавление леналидомида позволяет преодолеть неблагоприятное влияние ABC-типа на течение заболевания: 18-месячная ВБП в группе больных с ABC- и GCB-ДВКЛ, получавших R2CHOP (73 и 55 % соответственно), значительно превосходит данные, полученные при лечении по схеме R-CHOP (32 и 70 % соответственно). В отдельных дебатах J. Friedberg убедительно показал, что применение в первой линии интенсифицированных режимов, в т. ч. высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, статистически значимо не улучшает отдаленные результаты лечения по сравнению со схемой R-CHOP. Ранее использование позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) позволяет выделить после 2 курсов лечения группу больных ДВКЛ с неблагоприятным прогнозом, которым показана интенсификация терапии [C. Mamot].

Интересные данные получены при оценке значения лучевой терапии в эпоху применения ритуксимаба. Согласно базе данных NCCN, 841 первичный больной ДВКЛ получал лечение по схеме R-CHOP, из них 35 % выполнялась лучевая терапия. Оказалось, что добавление облучения улучшает отдаленные результаты терапии и уменьшает число рецидивов (5-летняя ВБП была 83 и 76 % соответственно), в т. ч. и в группе больных с III–IV стадией заболевания [B. Dabaja]. Ценность лучевой терапии при достижении полного метаболического ответа

в настоящее время изучается во многих клинических исследованиях, в т. ч. и при первичной медиастиальной В-крупноклеточной лимфоме [P. Zinzani].

Интересные данные получены при анализе токсичности и частоты осложнений у большой когорты пациентов ($n = 1160$) с **индолентными лимфомами**, которые получали лечение по схеме В-В в рамках различных протоколов. Установлено значительное снижение числа нейтрофилов и лимфоцитов, нарушение соотношения иммуноглобулинов IgG/IgM и Т-лимфоцитов CD4+/CD8+ у больных, завершивших программу терапии. Эти изменения сопровождалось развитием инфекционных осложнений у 124 (10,7 %) больных, из них пневмонии были у 44 (3,8 %) человек, в т. ч. вызванные *Pneumocystis jirovecii* — у 3 (0,2 %). Летальность от инфекционных осложнений составила 1,4 % ($n = 17$). Авторы делают вывод, что применение режима В-В требует тщательного мониторинга инфекционных заболеваний и назначения по показаниям адекватной сопроводительной терапии [A. Burchardt].

На конференции представлены результаты 2 клинических исследований по применению новой подкожной формы ритуксимаба, для безопасного введения которого была использована инновационная ферментная система доставки — рекомбинантная гуманизованная гиалуронидаза [rHuPH20]. Целью протокола BR22333 (SparkThera) был подбор подкожной дозы, сопоставимой по достижению сывороточной концентрации (C_{trough}) с данным параметром при внутривенном введении ритуксимаба. В анализ включено 279 больных ФЛ [A. Saler]. Было показано, что сывороточная концентрация и площадь под фармакокинетической кривой (AUC) аналогичны при введении подкожно фиксированной дозы 1400 мг ритуксимаба и внутривенной стандартной дозы 375 мг/м². Ритуксимаб для подкожного введения хорошо переносится и имеет тот же профиль токсичности, что и внутривенная форма препарата, при этом он вводится быстро и безопасно (среднее время введения составляет менее 10 мин). После того как стало понятным, что ритуксимаб можно и очень удобно вводить подкожно, было инициировано другое крупное рандомизированное исследование BO22334 (SABRINA), которое должно было ответить на главный вопрос: может ли подкожное введение ритуксимаба быть так же эффективно, как и стандартное внутривенное применение? Согласно данным A. Davies и соавт., общая эффективность терапии в группе больных, получавших ритуксимаб внутривенно ($n = 64$) в комбинации с химиотерапией (СНОР/СVP), составила 84 %, а в группе с подкожным ритуксимабом ($n = 63$) — 90 %. Частота нежелательных явлений была сопоставимой в обеих группах. Также были представлены данные по эффективности комбинации ритуксимаба и леналидомида как у первичных больных (общий ответ более 90 %, из них полных ремиссий 60 %), так и при рецидивах ФЛ (общая эффективность 75 %, медиана бессобытийной выживаемости 24 мес.) [B. Cheson].

Отдельная секция на конференции была посвящена **первичным экстранодальным неходжкинским лимфомам (ЭНХЛ)**. В последние годы были описаны новые воспроизводимые ассоциации между хронической антигенной стимуляцией и развитием ЭНХЛ: *Campylobacter jejuni* и иммунопролиферативное заболевание тощей кишки, *Chlamydia psittaci* и

лимфомы придаточного аппарата глаза, вирусный гепатит С и лимфомы из клеток маргинальной зоны. Экстранодальные лимфомы отличаются четкими и известными закономерностями, а именно склонностью к вовлечению контралатерального органа, предрасположенностью к рецидиву в определенных зонах и тканях. Это диктует необходимость отдельного алгоритма лечения при ЭНХЛ. Так, при лимфомах яичка применение 6 курсов иммунохимиотерапии по схеме R-СНОР, профилактика поражения ЦНС и облучение мошонки обеспечивают 5-летнюю ВВП и ОВ у 75 и 85 % больных соответственно [U. Vitolo]. При первичной лимфоме костей прогноз более благоприятный, и применение лучевой терапии увеличивает ВВП более чем на 10 %. Обращает на себя внимание сложность оценки полученных результатов по КТ/МРТ и большое число ложноположительных ответов по ПЭТ при данной локализации [J. Seymour].

На конференции ученые из Германии представили новую прогностическую модель для оценки риска поражения ЦНС при агрессивных В-клеточных лимфомах [N. Schmitz]. В анализ вошли данные 2164 больных ДВКЛ, которые получали лечение по R-СНОР-подобным режимам в рамках различных протоколов. Методом многофакторного анализа определено пять неблагоприятных прогностических факторов: повышение активности лактатдегидрогеназы, III–IV стадия, состояние по ECOG > 1 балла, возраст старше 60 лет, поражение почек/надпочечников. Эти факторы позволили выделить три группы больных с низким (0–1 балл) риском рецидива в ЦНС (0,6 %), не требующим профилактики, промежуточным (2–3 балла) риском (4,1 %) с необходимостью выполнения диагностической люмбальной пункции и МРТ головного мозга до начала терапии, высоким (4–5 баллов) риском поражения ЦНС (17 %), диктующим необходимость профилактики. Следует отметить, что оптимальные режимы профилактики до настоящего времени не разработаны. В первую очередь, кроме определения групп риска рекомендуется использование более чувствительных методов детекции скрытых очагов поражения, например флоуцитометрический анализ спинномозговой жидкости. Больным с высоким риском поражения ЦНС многие авторы предлагают интенсивную профилактику, включающую интратекальное введение липосомального цитарабина и системное применение высоких доз метотрексата [G. Benevolo].

Хорошие результаты (5-летняя ВВП более 90 % без дополнительного облучения) получены американскими учеными [K. Dunleavy] при использовании программы DA-EPOCH-R у больных первичной медиастиальной В-крупноклеточной лимфомой. В то же время эффективность этого же режима у 22 пациентов с медиастиальной лимфомой серой зоны оказалась значительно хуже: 5-летняя бессобытийная выживаемость не превышала 60 % даже при условии, что 42 % больных получили комбинированное химиолучевое лечение.

При экстранодальных лимфомах из клеток маргинальной зоны типа MALT продемонстрирована высокая эффективность бендамустина в комбинации с ритуксимабом. Противоопухолевый ответ был получен у всех 60 больных, причем полные ремиссии после 3 курса достигнуты в 75 % случаев. При медиане наблюдения

17 мес. 2 больных умерли от других причин и у одного выявлен рецидив заболевания [A. Salar]. Доложены окончательные результаты крупного рандомизированного исследования, в которое вошло 393 больных с MALT-лимфомами. Показано, что 5-летняя бессобытийная выживаемость составляет 70 % при терапии ритуксимабом + хлорамбуцил, 52 % при монотерапии хлорамбуцилом и 51 % в случае лечения ритуксимабом. 5-летняя ОВ больных в трех сравниваемых группах не различалась и составила 90 % [E. Zucca].

В заключительной лекции «От первой до 12-й конференции по злокачественным лимфомам», посвященной памяти Ненгу Карпан, проф. Franco Cavalli отметил эволюцию наших знаний за эти годы в вопросах этиологии, патогенеза, диагностики и лечения лимфопролиферативных заболеваний. Главной задачей конференции проф. F. Cavalli считает создание платформы для совместного общения и работы всех заинтересованных научных сообществ, проведение кооперативных исследований, обмен знаниями и опытом.

