

## Материалы 17-го конгресса Европейской гематологической ассоциации — ЕНА (июнь 2012 г., Амстердам)

С 14 по 17 июня 2012 г. в Амстердаме (Нидерланды) состоялся 17-й конгресс Европейской гематологической ассоциации (ЕНА). Ниже приводится краткое изложение некоторых сообщений, доложенных на конгрессе.



### НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ

Подготовила д-р мед. наук. Г.С. Тумян

Образовательная программа ЕНА включала в себя отдельную секцию, посвященную вопросам диагностики и лечения пограничных форм агрессивных В-клеточных лимфом [A. Jack, S. Aukema, J. Sweetenham]. В первую очередь, четко обозначены иммуноморфологические варианты лимфом, определяющие ту или иную сторону «границы». Это — лимфома Беркитта и диффузная В-крупноклеточная. Лимфома Беркитта (ЛБ) с современных позиций характеризуется мономорфной диффузной инфильтрацией клеток среднего размера, имеющих герминальное происхождение, BCL2-негативных, с высоким индексом пролиферативной активности (Ki-67 около 100%). Первичным и единственным цитогенетическим событием является транслокация t(8;14)(q24;q32) с участием гена MYC, значительно реже — t(2;8)(p12;q24) или t(8;22)(q24;q11). При ЛБ успешно проводится лечение по интенсифицированным блоковым программам типа CODOX-M/IVAC с добавлением ритуксимаба: 3-летняя общая выживаемость больных составляет в среднем 80–85%.

Вместе с тем перестройки, затрагивающие онкоген MYC, встречаются и при других лимфомах, причем партнером в этих транслокациях могут быть как гены иммуноглобулинов (IG-MYC), так и другие гены (поп-IG-MYC). Чаще всего эти хромосомные aberrации не первичные, а относятся к дополнительным цитогенетическим нарушениям, которые появляются в процессе дальнейшей прогрессии или трансформации опухоли. MYC-позитивными в небольшом числе случаев могут быть фолликулярная, мантийноклеточная, первичная медиастинальная лимфомы, хронический лимфолейкоз, плазмноклеточные опухоли и лимфома Ходжкина. Так, при фолликулярной лимфоме (ФЛ), особенно при 3-м

цитологическом типе, наряду с типичной транслокацией t(14;18)(q32;q21) в 12–15% случаев определяется перестройка гена MYC. Эти варианты заболевания обозначаются термином «**ДН (double-hit — двойной удар) лимфома**». Интересен тот факт, что не всегда при ДН-лимфоме можно видеть морфологические признаки трансформации опухоли. Более того, в ряде случаев ФЛ с наличием или отсутствием диффузного крупноклеточного компонента перестройка гена MYC может быть единственным цитогенетическим нарушением без типичной транслокации t(14;18)(q32;q21). Для характеристики таких ситуаций термин «ДН-лимфома» неприемлем. При ФЛ наряду с перестройкой генов BCL2+ и MYC+ может выявляться также реаранжировка гена BCL6+, что обозначается термином «**ТН (triple hit — тройной удар) лимфома**». Возможно, границы понятий ДН- и ТН-лимфом постепенно будут расширяться. Так, например, в настоящее время ДН-лимфомой считаются те случаи, при которых первичным онкогенным событием выступает транслокация IG-BCL6 или поп-IG-BCL6, а дополнительным — IG-MYC. Однако в ряде случаев имеет место не транслокация, а мутация/дисрегуляция онкогена BCL6 в локусе 3q27, что приводит к нарушению терминальной дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки и, по сути, служит пусковым механизмом бесконтрольной В-клеточной пролиферации. Как обозначать эти случаи? MYC+ single hit (одиночный удар) лимфома?

Необходимо подчеркнуть, что понятие «ДН-лимфома» включает только те случаи, при которых выявляемые цитогенетические нарушения неслучайны и играют ключевую роль в патогенезе опухоли. Так, например, у 5% больных мантийноклеточной лимфомой

одновременно определяется транслокация t(11;14)(q13;q32) и перестройка гена MYC. В этих ДН-случаях речь чаще идет о бластоидном варианте заболевания с агрессивным течением и медианой общей выживаемости больных менее 1 года. В то же время при множественной миеломе могут определяться различные сложные перестройки хромосом, в т. ч. с вовлечением генов CCND1 и MYC. Однако эти наблюдения не относятся к ДН-случаям.

Наибольший интерес и сложности представляет диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ), при которой перестройка гена MYC встречается примерно в 10–15 % случаев. Учитывая тот факт, что ДВКЛ — наиболее распространенный вариант неходжкинских лимфом взрослых, число больных с неблагоприятной транслокацией бывает значительным. Основные трудности заключаются в том, что никакие дополнительные факторы, такие как морфологические особенности опухоли, суррогатные иммуногистохимические маркеры, индекс пролиферации, не могут указывать на наличие перестройки гена MYC при ДВКЛ. Вместе с тем присутствие этой одной цитогенетической аберрации является, пожалуй, самым важным параметром, определяющим прогноз заболевания. Так, по данным 135 больных ДВКЛ, получавших лечение в British Columbia по программе R-СНОР, 5-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) в группе MYC-негативных больных составила 66 % по сравнению с 31 % при MYC+ ДВКЛ, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) — 72 и 33 % соответственно.

Необходимо помнить, что довольно часто в этой группе больных ДВКЛ наряду с перестройкой хромосомы 8 определяются и другие цитогенетические нарушения. Так, в одной из работ у 74 % MYC+ больных была выявлена транслокация t(14;18) и 26 % имели также реаранжировку гена BCL6, что, как уже говорилось выше, обозначается термином «ДН- и ТН-лимфома». Прогноз у этих больных крайне неблагоприятный: по разным данным, медиана выживаемости составляет от 2 до 18 мес. Частые рецидивы в ЦНС, высокий индекс пролиферации и плохой прогноз при стандартном лечении послужили основанием для интенсификации терапии у этой категории больных. В большое исследование британских ученых были включены больные с ЛБ ( $n = 53$ ) и ДВКЛ ( $n = 57$ ) с высоким индексом пролиферации ( $Ki-67 > 95\%$ ), которые получали лечение по программе CODOX-M/IVAC. Различий в результатах терапии в зависимости от гистологического варианта опухоли не получено: 2-летняя ВБП составила 64 и 55 %, ОВ — 60 и 63 % соответственно. У 15 из 57 больных ДВКЛ были выявлены два или три цитогенетических нарушения, что классифицировалось как ДН- или ТН-лимфома. Эти больные имели статистически значимо худший прогноз: 2-летняя ВБП и ОВ составили 27 и 40 % соответственно. Таким образом, интенсивное блоковое лечение позволяет получить, с одной стороны, сопоставимые со схемой R-СНОР результаты у большинства больных ДВКЛ, с другой — не улучшает прогноз в крайне неблагоприятной MYC+ популяции больных, а значит, целесообразность использования этой схемы при всех случаях ДВКЛ сомнительна. Необходимо отметить, что в представленной работе не применялся ритуксимаб, но в литературе, несмотря на отсутствие рандомизированных исследований,

много данных относительно его высокой эффективности при добавлении к блоковой терапии.

И наконец, существует небольшая группа неспецифицированных В-клеточных лимфом, которые по морфологической, иммуногистохимической и молекулярно-генетической характеристике невозможно отнести ни к ЛБ, ни к ДВКЛ. Ранее эти случаи обозначались как Беркиттоподобная лимфома, однако в последней классификации ВОЗ 2008 г. данный термин уже не используется и эти лимфомы выделены в отдельную нозологическую форму.

**Таким образом, в группу агрессивных В-клеточных лимфом «серой зоны» входят три категории опухолей:**

- ДВКЛ с транслокацией MYC;
- ДН (double hit) и ТН (triple hit) лимфомы;
- неспецифицированные В-клеточные опухоли, занимающие промежуточное положение между ЛБ и ДВКЛ.

Границы между этими тремя вариантами заболеваний довольно условные, и как лечить этих больных, непонятно, но определяющим моментом для классификации всех этих «лимфом серой зоны» является все же транслокация гена MYC. Именно этот факт послужил основанием для международной рекомендации выполнять цитогенетическое исследование на предмет определения перестройки хромосомы 8 у всех больных ДВКЛ. Возможно, дальнейшее накопление клинического материала позволит определить оптимальные терапевтические подходы к этой непростой категории больных.

Другим, не менее сложным вариантом агрессивных В-клеточных лимфом A. Ferreri и соавт. считают описанную впервые в классификации ВОЗ 2008 г. **интра-васкулярную В-крупноклеточную лимфому (ИВКЛ)**. Болезнь характеризуется ростом опухолевых клеток в просвете кровеносных сосудов, в частности капилляров, в связи с чем долгое время ее относили к опухолям эндотелиальной природы. Дальнейшие исследования показали, что речь идет о первичной экстранодальной В-клеточной CD20-позитивной опухоли, как правило постгерминального происхождения. Чаще всего заболевание встречается у пожилых людей в восточном и азиатском регионах и протекает с выраженными симптомами интоксикации без видимой лимфаденопатии. Будучи по определению диссеминированной с самого начала, но при этом не имея четких клинических проявлений, до недавнего времени в половине случаев диагноз ИВКЛ устанавливался посмертно. Сейчас описано два клинических варианта заболевания: классическая форма, в которую входит также кожный вариант, и типа гемофагоцитарного синдрома (ГФС), который чаще диагностируется в Японии. Классическая форма проявляется симптомами интоксикации (45 % случаев), кожными высыпаниями (39 %), неврологическими знаками (поражение ЦНС по типу нейролейкоза или изменения на МРТ по типу ишемии, аутоиммунного васкулита и демиелинизации). Кожный вариант ИВКЛ имеет относительно благоприятное течение. ГФС-вариант в основном протекает с поражением костного мозга с развитием анемии, лейкопении, повышением активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гипоальбуминемией, гастроинтестинальными или респираторными нарушениями. Прогноз заболевания крайне неблагоприятный: 3-летняя ОВ при лечении по схеме СНОР не превышает 30 %. Высокая биодоступность и концентрация комплемента в просвете мелких сосудов,

где, собственно, и развивается эта опухоль, обеспечили высокую эффективность применения ритуксимаба при этом варианте заболевания. В Японии использование R-СНОР позволило увеличить 2-летнюю ОВ больных до 56 %. Учитывая также высокую частоту поражения ЦНС, рекомендовано применение высоких доз метотрексата и цитарабина. При изолированной кожной форме возможны хирургическая резекция и/или использование лучевой терапии.

На конгрессе было несколько интересных сообщений и публикаций, касающихся агрессивных В-клеточных лимфом.

**Диффузная В-крупноклеточная лимфома** объединяет разнообразные по проявлениям и прогнозу варианты заболеваний. Для идентификации различных групп больных используются прогностические модели (IPI, R-IPI). N. Tomita и соавт. [P0773] справедливо считают, что противоопухолевый иммунитет хозяина активно подавляется опухолевыми клетками. Ключевым медиатором иммунологической толерантности выступает интерлейкин-2 (IL-2), который стимулирует дифференцировку CD4-позитивных клеток в CD4+CD25+ T-регуляторные лимфоциты. На мембране клеток существуют рецепторы IL-2, которые активируются протеолитическим расщеплением и в свободной растворимой форме (sIL2R) образуют комплекс с IL-2 (sIL2R-IL-2), поддерживающий длительную персистенцию сигнала к дифференцировке T-лимфоцитов. Авторы проанализировали прогностическое значение уровня растворимого рецептора IL-2 наряду с другими прогностическими показателями у 554 больных ДВКЛ, которые получали лечение по схеме R-СНОР. Авторы предложили к использованию новый, простой в применении прогностический индекс SIL, который включает три независимых параметра: клиническая стадия (S), уровень sIL-2R > 2500 ед./мл (I) и повышение активности ЛДГ (L). Согласно новому индексу SIL, больные имеют стандартный (0 или 1 фактор — 5-летняя ВВП и ОВ составляют 83 и 85 % соответственно) или высокий риск раннего прогрессирования (2 или 3 фактора — 5-летняя ВВП и ОВ 52 и 62 % соответственно). Авторы считают, что использование такого простого индекса позволяет определить группу больных, которым необходимо другое, отличное от R-СНОР, лечение. Необходимо отметить, что споры вокруг схемы R-СНОР продолжаются.

L. Rigacci и соавт. [0115] представили результаты лечения 712 больных ДВКЛ по схеме R-СНОР-21 (С21) и R-СНОР-14 (С14). По мнению авторов, R-СНОР-14 не улучшает ВВП и ОВ больных ДВКЛ всей популяционной группы. Однако при однофакторном анализе оказалось, что С14 по сравнению с С21 преодолевает неблагоприятное влияние таких факторов, как поражение костного мозга и большая опухолевая масса, а значит, может быть полезной в группе больных с высоким риском.

В другом итальянском исследовании [A. Chiappella, P0231] рассматривались отдаленные результаты лечения 112 больных ДВКЛ высокого риска (aaIPI 2–3), получавших в качестве консолидации первой ремиссии высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). 5-летняя ОВ составила 79 %. У 3 больных диагностирован рецидив в ЦНС, у 2 — острый лейкоз. Авторы призывают тщательнее идентифицировать

больных с высоким риском рецидива в ЦНС. Однако интенсификация лечения возможна не у всех больных. В частности, в исследовании F. Hitz и соавт. [P0782] представлен новый дизайн протокола лечения пожилых больных ДВКЛ: ритуксимаб, бендамустин (70 мг/м<sup>2</sup> 1-й и 2-й дни) и леналидомид (в I фазе протокола тестировалась безопасная доза и был выбран режим 10 мг/м<sup>2</sup> в 1–21-й день). В работе N. Schmitz и соавт. [01113] показано, что экстранодальные вовлечения определенных локализаций четко коррелируют с высоким риском рецидива в ЦНС. Наиболее опасны в этом отношении околоносовые пазухи, молочная железа, почки, надпочечники и яички. Основываясь на большом клиническом материале (> 4400 больных ДВКЛ), авторы делают вывод, что повышение активности ЛДГ, наличие В-симптомов и поражение более одной экстранодальной зоны или вовлечение перечисленных органов статистически значимо увеличивает риск рецидива в ЦНС. Этим больным показана профилактика поражения ЦНС в комплексном лечении заболевания.

Подтверждением особой важности первичной локализации опухоли можно считать работу S. Falorio и соавт. [P1736], которые представили удовлетворительные результаты консервативного лечения 19 больных ДВКЛ с первичным вовлечением желудка по программе СНОР±R (у 2 больных с частичной ремиссией применялась лучевая терапия). При медиане наблюдения 58 мес. ВВП и ОВ составили 100 %. Авторы делают вывод, что ДВКЛ желудка имеет благоприятное течение и не требует различных хирургических вмешательств (например, гастрэктомии), только ухудшающих качество жизни больных.

**Мантийноклеточная лимфома (МКЛ)** в большинстве случаев характеризуется агрессивным течением, требующим ранней интенсификации лечения у первичных больных. С. Cheah и соавт. [01112] представили, пожалуй, самую большую (1314 больных) публикацию по анализу поражения ЦНС при этом варианте болезни. С 1988 по 2011 г. у 58 (4 %) из 1314 больных МКЛ было диагностировано вовлечение ЦНС, из них 28 % имели бластоидный вариант, 91 % — IV стадию заболевания и 75 % — высокий индекс MIPi. Медиана времени до развития рецидива составила 11,5 мес. Больные получали разные режимы лечения, причем в 30 % случаев использовались высокие дозы метотрексата и цитарабина. Интраклеточное введение этих препаратов осуществлялось у 40 % больных. Рецидивы с поражением ЦНС были диагностированы по результатам спинномозговой пункции у 85 % пациентов. Радиологическое подтверждение рецидива в ЦНС получено у 82 % больных. Прогноз у этих пациентов неблагоприятный, медиана выживаемости после констатации поражения ЦНС составляет 3,9 мес. Авторы делают вывод, что поскольку рецидивы развиваются в течение первых 2 лет, профилактика поражения ЦНС, по-видимому, должна быть частью терапии первой линии у пациентов с неблагоприятным прогнозом заболевания. Вопрос оптимальной терапии у первичных больных МКЛ продолжает обсуждаться в литературе.

Интересные данные представлены M. Vose и соавт. [P0249]. Основным выводом служит утверждение, что ВДХТ с аутоТГСК в первой полной ремиссии увеличивает ОВ больных МКЛ. Но особо важным в этой работе представляется то, что тип индукционной терапии (СНОР ± R

или NupercVAD/MA ± R) не имеет никакого значения в том случае, если ВДХТ проводилась в качестве консолидации ремиссии: 5-летняя ОВ составляет 86 и 78 % соответственно; если же ВДХТ не проводилась, то этот показатель равен 28 и 47 % соответственно. Однако следует помнить, что более половины больных МКЛ — пожилые люди, у которых интенсивные режимы лечения часто неприемлемы. Для этой категории пациентов выходом могут стать новые комбинации лекарственных средств. В частности, A. Rule и соавт. [P0247] опубли-

ковали данные 46 пожилых больных МКЛ, которые получали СНОР или VCHOP (Велкейд 1,6 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни). Общая эффективность лечения составила 43 и 82 % соответственно. При медиане наблюдения 24,2 мес. медиана ОВ равна 16,4 и 36,1 мес. ( $p = 0,026$ ). Таким образом, при допустимой дополнительной гематологической токсичности добавление бортезомиба к стандартной схеме СНОР статистически значимо улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения больных МКЛ.

## ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

Подготовила канд. мед. наук О.Ю. Баранова

### Острые лимфобластные лейкозы

Особое внимание на ежегодном конгрессе ЕНА 2012 г. было уделено проблеме терапии рецидивов и первично-резистентных форм острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ). В лекции R. Bassan подробно освещены новые лечебные подходы в этой прогностически неблагоприятной группе ОЛЛ.

При проведении современных программ терапии частота первично-резистентных форм ОЛЛ не превышает 3–7 %, основной проблемой становятся рецидивы заболевания, которые регистрируются у 20 % детей и 40 % пациентов старших возрастных групп.

В настоящее время при ОЛЛ выделяют **следующие факторы риска**: возраст старше 35 лет, число лейкоцитов более 30 000/мкл при В-линейных иммуновариантах ОЛЛ, более 100 000/мкл при Т-линейных иммуновариантах; про-В-иммуноподвариант с транслокацией t(4;11) и его молекулярным эквивалентом, химерным геном MLL-AF4; пре-В ОЛЛ с t(9;22) и химерным геном BCR-ABL (Ph+ ОЛЛ); пре-В ОЛЛ с t(1;19) и химерным геном PBX1-E2A; ОЛЛ с экспрессией антигена CD20, особенно при обнаружении остаточной лейкозной популяции клеток (минимальная остаточная болезнь, МОБ); про/пре-Т-иммуноподварианты, негативные по маркеру CD1. К прогностически неблагоприятным хромосомным изменениям в настоящее время относят моносомию хромосомы 7, трисомию хромосомы 8, del(6q)/(7p)/(17p), хромосомные aberrации с вовлечением 11q23 и 14q32, t(8;14), аномалии набора хромосом — гипоплоидия/триплоидия (30–39/60–78 хромосом), а также множественные изменения кариотипа (5 аномалий и более). Кроме того, немаловажную роль для прогноза играет время достижения ремиссии. Неудовлетворительные результаты терапии отмечаются при позднем достижении полной ремиссии (ПР) после 4–5 нед. индукционной терапии, при плохом ответе на предфазу преднизолоном, недостаточном снижении числа бластных клеток в костном мозге на 10–14-й день от начала лечения. Также для прогноза и выработки лечебной тактики имеет значение определение и мониторинг минимальной остаточной популяции опухолевых клеток.

**Основные лечебные подходы при рецидивах и резистентных формах ОЛЛ.** Стандартов терапии первично-

резистентных форм ОЛЛ нет. При проведении различных режимов «спасения», по данным исследований Онкологического центра M.D. Anderson, ПР удается получить лишь у 37 % пациентов, при этом шанс прожить 1 год имеет лишь 15 % больных. При развитии рецидива стандартным лечебным подходом считается проведение реиндукционной химиотерапии с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). По данным 4 крупных исследований (M.D. Anderson,  $n = 314$ ; LALA,  $n = 421$ ; MRC/ECOG,  $n = 609$ ; PETHEMA,  $n = 198$ ) и исследования германской группы GMALL ( $n = 547$ ), частота вторых ПР составляет 31–50 %. Показатели 5-летней общей выживаемости (ОВ) в первых 4 исследованиях составили 3–7 %, а в исследовании GMALL — 24 %.

Рандомизированных исследований при рецидивах ОЛЛ у взрослых к настоящему времени нет. Они проводятся лишь педиатрическими исследовательскими группами. Интересные результаты получены в рандомизированном исследовании из Великобритании, включившем 216 больных с рецидивами ОЛЛ. Сравнивалась эффективность двух препаратов на этапах реиндукции/консолидации: митоксантрона и идарубицина. Показатели 3-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) составили 65 и 36 % соответственно, что послужило серьезным основанием для дальнейших исследований митоксантрона при рецидивах ОЛЛ.

**Рецидивы с поражением ЦНС** встречаются менее чем у 5 % больных, а при проведении адекватной профилактики нейролейкоза — менее чем у 2 % пациентов. К факторам риска нейролейкоза относятся высокая активность ЛДГ, В-зрелоклеточный и Т-линейные иммуноподварианты, гиперлейкоцитоз, высокий пролиферативный индекс опухолевых клеток, хромосомные аномалии неблагоприятного прогноза. Важно подчеркнуть, что прогноз заболевания при развитии рецидивов с поражением ЦНС — неблагоприятный. Исключением могут быть случаи поздних рецидивов с изолированным вовлечением ЦНС у детей. Шанс на долговременную выживаемость в таких случаях возможен только при проведении адекватной интракраниальной терапии в комбинации с обязательной общей системной химиотерапией и последующим краниоспинальным облучением. У взрослых