

V Российская конференция «Злокачественные лимфомы» (с международным участием)

Подготовила канд. мед. наук П. А. Зейналова

30–31 октября 2008 г. в Онкологическом научном центре им. Н. Н. Блохина РАМН (Москва) проходила V Российская конференция «Злокачественные лимфомы». Нужно сказать, что ежегодные октябрьские конференции, посвященные неходжкинским лимфомам, стали важным и заметным событием, привлекающим внимание как гематологов, так и онкологов из всех регионов Российской Федерации. В этом году число участников конференции достигло 400. В ее работе приняли участие ведущие отечественные и известные зарубежные специалисты из Европы.

С первым программным сообщением выступил известный патолог из института патологии университета Вюрсбурга (Германия) профессор **Н. К. Muller-Hermelink**. Основу доклада составил всесторонний анализ изменений и дополнений, внесенных в классификацию Всемирной организации здравоохранения 2008 г. (2-е, переработанное издание).

Классификация ВОЗ 2008 г.: что нового?

В 1994 г., с опубликованием Европейско-американской классификации лимфоидных опухолей (REAL — A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms) закончился период «холодной войны» между американскими и европейскими гематологами. REAL как консенсусный проект систематизации злокачественных лимфопролиферативных заболеваний положен в основу классификации ВОЗ 2001 г., признанной повсеместно.

В классификации ВОЗ 2008 г. получила дальнейшее развитие рациональная идея комплексного подхода к диагностике лимфом, когда учитываются морфологические, иммунофенотипические, генетические,

молекулярно-биологические и клинические характеристики опухоли. Новые концептуальные подходы заключаются в изучении роли первоисточника опухолевого роста (anatomic/topographic site) как важного параметра в классификации. Иначе говоря, особое значение в будущих классификациях лимфом будет придаваться топографо-анатомической локализации первичной опухоли. По сути речь идет о различных вариантах экстранодальных В-лимфом: MALT-типа, первичная медиастинальная, первичные кожные, диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) с первичным поражением ЦНС и яичек, фолликулярной тонкой кишки, а также кожные Т-клеточные лимфомы.

Кроме того, придается значение изучению возраст-ассоциированных лимфом (age-related lymphomas), а также новым технологиям и биологическим маркерам.

Зрелые В-клеточные опухоли

Здесь обозначены следующие новые варианты злокачественных лимфопролиферативных опухолей: селезеночная (splenic) лимфома/лейкоз неклассифицируемый; ДВКЛ неспецифицированная (NOS); первичные ДВКЛ ЦНС, кожи (leg type); вирус Эпштейна — Барр-позитивная ДВКЛ пожилых; ДВКЛ, ассоциированная с хроническим воспалением; В-крупноклеточные лимфомы — интраваскулярная, ALK-позитивная; В-крупноклеточная лимфома, возникающая при мультицентрической болезни Кастанелана и ассоциированная с HHV8-инфекцией; плазмобластная лимфома. Кроме того, обозначены два варианта неклассифицируемых В-клеточных лимфом, занимающих промежуточное положение между ДВКЛ и лимфомой Беркитта, а также

первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной и лимфомой Ходжкина.

В разделе «Ранние лимфоидные пролиферации» приводятся диагностические критерии моноклонального В-клеточного лимфоцитоза (MBL), лимфом *in situ* — фолликулярной (BcL2+, t(14;18) (q32;q21)+), мантийноклеточной (индолентной) с экспрессией циклина D1 в клетках зоны мантии фолликулов, а также детской фолликулярной гиперплазии с моноклональными В-клетками.

Подробно представлены отличительные особенности лимфоплазматической лимфомы и макроглобулинемии Вальденстрема. Детальному анализу подвергнуты иммуноморфологические особенности различных клинических вариантов фолликулярной лимфомы с первичным поражением тонкой кишки, кожи. Отдельно выделяется детская nodальная лимфома из клеток маргинальной зоны, а также фолликулярная.

В докладе автор особо остановился на фолликулярной лимфоме как на одном из наиболее частых вариантов злокачественных лимфопролифераций взрослых, характеризующихся индолентным течением. В новом варианте классификации внесены изменения в характеристику цитологических типов опухоли. В целом фолликулярную лимфому следует рассматривать как центроцитарную (центроцитарно-центробластную) опухоль, т. е. объединены в одну группу I и II цитологические типы. Отдельно рассматривается IIIа цитологический тип с большим числом центробластов, а IIIб тип, представленный только центробластами, будет включен в ДВКЛ.

Зрелые Т- и НК-клеточные опухоли

Нужно сказать, что эта, наиболее сложная часть классификации ВОЗ с

точки зрения обозначения новых клинических вариантов злокачественных лимфопролиферативных заболеваний претерпела минимальные изменения. В то же время как самостоятельные варианты Т-клеточных лимфом предлагается рассматривать крупноклеточную анапластическую CD30+ с экспрессией анапластической лимфомной киназы (ALK-позитивная) и без таковой (ALK-негативная). Последняя (CD30+, ALK-), кроме того, выделяется как отдельный вариант лимфомы с первичным поражением кожи.

В целом следует отметить, что Т-клеточный иммунный ответ не столь детально охарактеризован, как В-клеточный. Функциональная специализация и связанные с ней иммунофенотипические особенности Т-клеток различных органов еще изучены недостаточно. В этой связи автор уделил особое внимание необходимости внедрения самых современных технологий (молекулярная биология, микрочипы), которые позволили бы расшифровать механизмы становления Т-клеточной опухоли или, по крайней мере, создать новые прогностические модели, которые имели бы клиническое значение.

Мантийноклеточная лимфома

Профессор **M. Dreyling** (Мюнхен, Германия) посвятил свой доклад вопросам лечебной стратегии и текущей терапии при мантийноклеточных лимфомах. Как известно, мантийноклеточная лимфома характеризуется как CD5-позитивная В-клеточная опухоль с уникальными морфологическими, иммунологическими и генетическими характеристиками. Основным онкогенным событием является транслокация t(11;14)(q13;q32) с гиперэкспрессией белка циклина D1, ответственного за регуляцию клеточного цикла.

Выделяются и описаны различные клинические варианты мантийноклеточной лимфомы: с генерализованными нодальными и экстранодальными поражениями, по типу лимфоматозного полипоза и с развитием гематологической картины лейкоза. Эта опухоль составляет 5–10% всех неходжкинских лимфом взрослых, и медиана общей выживаемости не превышает 3–4 года.

На основе анализа IPI и FLIPI разработан специальный международный прогностический индекс для мантийноклеточной лимфомы — MIPi-клинический и MIPi-биологический. Последний, учитывающий в т. ч. уро-

вень экспрессии Ki67, пока является предметом специальных исследований и в широкой клинической практике не используется. MIPi-клинический — это прогностическая модель на основе анализа 4 исходных клинико-лабораторных параметров: возраст, статус по ECOG, активность ЛДГ и число лейкоцитов.

Основная идея доклада заключалась в том, что при мантийноклеточных лимфомах лечебная стратегия определяется возрастом больного. В группе больных до 65 лет в качестве первой линии терапии может использоваться программа R-CHOP с последующей высокодозной химиотерапией с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Альтернативой или методом выбора также может служить программа, предполагающая лечение по схеме R-Нуррег-CVAD. В группе больных старше 65 лет, как правило, используется схема R-CHOP.

При первом рецидиве у больных до 65 лет рекомендуются схемы химиотерапии на основе флударабина (чаще R-FC), а у пациентов старше 65 лет — бендамустина, как правило, с добавлением ритуксимаба в обеих возрастных группах. При повторных рецидивах с успехом могут применяться бортезомиб, талидомид, леналидомид, флавопиридол. Перечисленные препараты могут использоваться как в монорежиме, так и в комбинации с другими цитостатическими агентами.

Фолликулярная лимфома

Современным стандартам лечения и вопросам терапевтической стратегии на будущее при фолликулярных лимфомах было посвящено выступление **A. Hagenbeek** из университетской клиники Амстердама (Нидерланды). Докладчик сразу отметил, что когда речь идет о фолликулярной лимфоме, то он имеет в виду только I–II цитологический тип опухоли по клеточному составу.

Автор дал подробный анализ лечебных подходов при фолликулярных лимфомах в историческом аспекте с отражением эволюции взглядов на протяжении последних 40 лет. Докладчик неоднократно подчеркивал, что при фолликулярных лимфомах проводилось и проводится большое число крупномасштабных международных рандомизированных исследований различными исследовательскими группами в США, Европе и Австралии (ECOG, SAKK, EORTC, GLSG, LYM-5, PRIMA, MAXIMA и др.). С учетом результатов этих исследований в Гол-

ландии, точнее — в Амстердаме, сформулирован консенсусный алгоритм лечения при фолликулярной лимфоме, который поддерживается не всеми гематологами даже в пределах собственной страны.

Алгоритм лечения фолликулярной лимфомы (Амстердам, 2008)

Первая линия:

- Ритуксимаб + химиотерапия.
- «Наблюдай и жди» → R-CVP, всего 8 курсов (FLIPI 0–2).
- R-CHOP, всего 8 курсов (FLIPI 3–5).

Вторая линия:

- Ритуксимаб с другими методами полихимиотерапии с учетом отсутствия перекрестной резистентности.
- Поддерживающее лечение ритуксимабом — максимально в течение 2 лет.

Рефрактерное течение и повторные рецидивы:

- Радионуклеотерапия (Зевалин).
- Аллогенная трансплантация.
- Новые моноклональные антитела в рамках клинических исследований.

Диффузная В-крупноклеточная лимфома

Этот наиболее частый вариант неходжкинской лимфомы взрослых обсуждался в выступлениях двух докладчиков: профессора **H. K. Muller-Hermelink** (Германия) и профессора **C. Gisselbrecht** из госпиталя Saint Louis (Париж, Франция).

Первый докладчик обратил особое внимание на чрезвычайную клиническую и биологическую гетерогенность ДВКЛ, которая в структуре всех неходжкинских лимфом взрослых составляет 30–40%. ДВКЛ — самая частая причина летальности в онкогематологии (около 50%).

H. K. Muller-Hermelink вновь заострил внимание на различных подтипах ДВКЛ, других вариантах В-крупноклеточных лимфом и пограничных состояниях (borderline cases). Кроме того, представил морфологические варианты (центробластный, иммунобластный, анапластический), молекулярные (фолликулярный/GCB-подобный и постфолликулярный/ABC-подобный типы) и иммуногистохимические (CD5-позитивная, GCB-подобный, не-GCB-подобный) подтипы. Следует отметить, что впервые молекулярные подгруппы ДВКЛ были обозначены в результате исследований профиля экспрессии генов с использованием технологии микрочипов.

ДВКЛ GCB-типа может характеризоваться транслокацией t(14;18) с повышенной продукцией антиапоптотического белка BCL-2, а ABC-тип — активацией генов семейства NF-κB. Выделение молекулярных подвариантов ДВКЛ имеет клиническое прогностическое значение, поскольку показатели 5-летней общей выживаемости различаются и составляют 60 и 35% соответственно.

В результате изучения профиля экспрессии генов выделен самостоятельный клинический вариант ДВКЛ — первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, которая имеет свои иммуноморфологические, дифференциально-диагностические и клинические особенности.

Учитывая, что исследование профиля экспрессии генов с помощью микрочипов является пока еще слишком дорогостоящим и трудоемким, для внедрения в широкую клиническую практику найдены суррогатные иммуногистохимические маркеры, которые позволяют с большей вероятности идентифицировать молекулярные подтипы ДВКЛ (алгоритм Hans). К ним относятся CD10, BCL-6 и MUM1. Мы позволили себе не перечислять множество биологических маркеров, которые в настоящее время активно изучаются с точки зрения их прогностического значения при ДВКЛ.

Лекция профессора **C. Gisselbrecht** посвящена лимфомам с плохим прогнозом и обсуждению места ТГСК при них. К агрессивным неходжкинским лимфомам с В-фенотипом относятся все морфологические варианты ДВКЛ, включая первичную медиастинальную, а также другие варианты В-лимфом высокой степени злокачественности. Основу агрессивных лимфом с Т/НК-фенотипом составляют крупноклеточные анапластические с Т/0-фенотипом, а также периферические Т- или НК-клеточные — ангиоиммунобластная, неспецифицированная, экстранодальные и др.

Докладчик особо остановился на трех группах факторов, ассоциированных с плохим прогнозом при агрессивных лимфомах:

- клинические (В-симптомы, поражение костного мозга, большой объем опухоли — более 10 см, β₂-микроглобулин выше нормальных значений, плохой ответ/частичная ремиссия, ПЭТ +, рецидивы);
- параметры IPI (возраст, общее состояние, стадии, экстранодальные очаги, ЛДГ);
- молекулярные (профиль экспрессии генов/алгоритм Hans,

Т-клеточный иммунофенотип, пролиферативный индекс по экспрессии Ki-67, экспрессия Bcl-2, мутация p53).

Уделено внимание использованию современных методов обследования больных, в частности позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Обсуждался вопрос о проведении ПЭТ до начала лечения, после 2 и 4 циклов химиотерапии независимо от варианта агрессивной лимфомы. ПЭТ до начала лечения имеет важное значение для определения степени распространенности опухолевого процесса, т. е. стадии заболевания. ПЭТ на различных этапах лечения при крупноклеточных лимфомах позволяет прогнозировать не только непосредственные, но и отдаленные результаты лечения. Они хуже при ПЭТ-позитивных клинических ситуациях вне зависимости от метода лекарственного противоопухолевого воздействия, о чем свидетельствовали представленные кривые выживаемости немногочисленных групп больных.

В докладе представлены результаты лечения по французскому протоколу 330 больных с агрессивными В- или Т-клеточными лимфомами. Протокол был начат в 1987 г. Проводилось 4 цикла ACVBP (доксорубин, циклофосфан, винкристин, вепезид, преднизолон) с интервалом 2 нед. При достижении полной ремиссии — высокодозная химиотерапия с целью консолидации с последующей аутологичной ТГСК.

Что изучили и что имеет важное клиническое значение?

- Качество ответа после первой линии терапии.
- Характер (тип) терапии.
- Длительность (сроки) лечения до трансплантации.
- Отбор больных в группы в соответствии с критериями IPI.

У больных с В-клеточными агрессивными лимфомами (IPI 2–3) до эры ритуксимаба результаты лечения по протоколу, предполагавшему высокодозный этап с аутологичной трансплантацией, признаны хорошими. В тех случаях, когда высокодозная химиотерапия с аутологичной ТГСК не проводилась, 5-летние показатели общей и бессобытийной выживаемости (OS и EFS) составили 72 и 63% соответственно. У больных с аутологичной ТГСК к 10-летнему сроку на кривых достигнуто плато.

Признается, что в эпоху ритуксимаба международная прогностическая модель IPI сохраняет свое значение

при формировании клинических групп риска. Однако у молодых пациентов с высоким риском по IPI R-CHOP-21 не может служить «золотым стандартом» лечения.

В эпоху ритуксимаба важное значение придается улучшению отдаленных результатов лечения у молодых больных ДВКЛ с неблагоприятным прогнозом (aaIPI 2–3). С этой целью предлагаются различные варианты интенсификации лечения, высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией, адекватная оценка результатов ПЭТ-контроля на различных этапах лечения и т. д. Именно для этой (aaIPI 2–3/IPI 2–3) наиболее сложной в прогностическом отношении категории больных ДВКЛ до 65 лет французской группой GELA предложено два протокола лечения. Основу протоколов составляет индукционный этап с использованием 4 циклов ABCVP и высокодозная химиотерапия с последующей аутологичной ТГСК. В одном протоколе ритуксимаб используется в поддерживающем режиме только после трансплантации (4 введения препарата в течение 2 мес.), в другом — только на этапе индукции — R-ACVBP, всего 4 курса.

Общее заключение по этим протоколам можно сформулировать следующим образом: добавление ритуксимаба на любом этапе лечения дает преимущества практически по всем клиническим параметрам (общая эффективность, полные ремиссии, время до прогрессирования, длительность ответа, показатели общей и бессобытийной выживаемости).

В 2007 г. исследовательской группой GELA начат новый проект по оценке эффективности R-CHOP-14 и R-ACVBP-14 при ДВКЛ (aaIPI 2–3/IPI 2–3). В рамках этого протокола предполагается существенная коррекция лечения у ПЭТ-позитивных больных после 2 циклов иммунохимиотерапии. В эпоху ритуксимаба для лечения рецидивов ДВКЛ разработаны специальные протоколы, например NOVON-44, CORAL.

Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома

Опыт лечения первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы (ПМВКЛ) в отделении химиотерапии гемобластозов ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН представлен ведущим научным сотрудником отделения д-ром мед. наук **Г. С. Тумян**. Обобщены собственные данные по лечению 33 больных ПМВКЛ по 12-недельной