

Материалы Американского общества гематологов

Сан-Франциско, 2008 год

Обзор по Т-клеточным лимфомам

Доронин В.А.

Термином периферические Т-клеточные лимфомы (ПТКЛ) обозначают опухоли, происходящие из зрелых (посттимических) Т-лимфоцитов и НК-клеток. Эта редкая группа заболеваний характеризуется биологической гетерогенностью и составляет около 15% от всех лимфом. Вне зависимости от особенностей своего развития и течения, за редким исключением, это агрессивные лимфомы с плохим прогнозом. В отличие от В-клеточных лимфом большинство ПТКЛ, в настоящее время, не имеют четких генетических и молекулярных признаков, а морфологические и иммунологические черты различных нозологических форм нередко пересекаются, поэтому в диагностике ПТКЛ очень важную роль играют клинические и анатомические особенности. В классификации ВОЗ Т/НК-клеточные лимфопрролиферативные заболевания (Т/НК-ЛПЗ) разделены на три основные подгруппы: протекающие с лейкемизацией или диссеминацией, преимущественно экстранодальные или кожные, преимущественно нодальные.

Выделению новых нозологических форм способствовало детальное изучение биологии и прогноза различных Т/НК-ЛПЗ. Так анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) в 55%-85% случаев экспрессирует киназу анапластической лимфомы (АЛК), характеризуется хорошим ответом на терапию и благоприятным прогнозом, в отличие от АЛК-негативного варианта заболевания. Поэтому в классификации ВОЗ 2008 АККЛ представлена двумя отдельными формами, АЛК+ и АЛК-.

Другим примером может служить редкое заболевание, панникулитоподобная Т-клеточная лимфома подкожной жировой клетчатки (0.9% от всех ПТКЛ), представленное двумя иммунофенотипическими вариантами $\gamma\delta$ и $\alpha\beta$. На основании анализа 83 случаев (Willemze, 2008) установлено, что 5-ти летняя общая выживаемость при $\alpha\beta$ фенотипе составляет 82%, а при $\gamma\delta$ фенотипе всего 11%. В новой классификации к собственно панникулитоподобной Т-клеточной лимфоме подкожной жировой клетчатки отнесены только случаи с $\alpha\beta$ фенотипом, а $\gamma\delta$ фенотип характеризует новую нозологию - первичная кожная $\gamma\delta$ Т-клеточная лимфома.

Классификация ВОЗ Т/НК-ЛПЗ (2008).

Лейкемизация или диссеминация

Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз

Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов

Хроническое НК-клеточное лимфопролиферативное заболевание*

Агрессивный НК-клеточный лейкоз

Т-клеточная лимфома/лейкоз взрослых (HTLV-1)

Системное EBV+ Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание у детей

Экстранодальные

Т/НК-клеточная лимфома, назальный тип

Т-клеточная лимфома типа энтеропатии

Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома

Экстранодальные-кожные

Грибовидный микоз

Синдром Сезари

Кожная анапластическая крупноклеточная лимфома

Лимфоматоидный папулез

Панникулитоподобная Т-клеточная лимфома подкожной жировой клетчатки

Первичная кожная $\gamma\delta$ Т-клеточная лимфома*

Первичная кожная агрессивная эпидермотропная CD8+ Т-клеточная лимфома*

Первичная кожная из мелких/средних клеток CD4+ Т-клеточная лимфома*

Нодальные

Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома

Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK+

Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-*

Периферическая Т-клеточная лимфома, неклассифицируемая

*новые нозологические формы, представленные в классификации ВОЗ 2008

Наиболее полный эпидемиологический анализ ПТКЛ проведен в рамках Международного проекта по Т-клеточным лимфомам, в который включены 22 центра из Северной Америки, Европы и Азии и проанализировано 1314 ПТКЛ. Диагноз ПТКЛ и НКТКЛ был подтвержден в 1153 случаях (87.8%). Наиболее частой нозологической формой является периферическая Т-клеточная лимфома, неклассифицируемая (ПТКЛн) - 25.9% всех ПТКЛ. На втором месте по частоте встречаемости ангиоиммунобластная лимфома (АИЛ) – 18.5%. Диагноз НКТКЛ установлен в 10.4%, а периферической Т-клеточной лимфомы/лейкоза взрослых (ТЛЛВ) в 9.6% случаев. Следующая по частоте встречаемости крупноклеточная анапластическая лимфома (АККЛ). На долю ALK+ и ALK- вариантов приходится 6.6 и 5.5%, соответственно. ПТКЛ типа энтеропатии диагностирована в 4.7% случаев. Все остальные варианты ПТКЛ составляют не более 2% от всего проанализированного материала. Интересными представляются данные относительно географического распространения того или иного вида ПТКЛ. Так ПТКЛн является наиболее частым вариантом в Северной Америке и Европе. На Дальнем Востоке первое место по частоте встречаемости у НКТКЛ и ТЛЛВ. АККЛ ALK+ чаще

всего диагностируется в Северной Америке, в то время как ПТКЛ-типа энтеропатии в Европе (главным образом в Норвегии). АИЛ также чаще встречается в Европе, нежели в других географических регионах. Большинство вариантов периферических Т-клеточных лимфом имеют плохой прогноз. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) для ПТКЛн, АИЛ и для всех типов НК/Т-клеточных лимфом составляет 32%. Этот же показатель для ТЛЛВ составляет всего 14%. Самый высокий показатель 5-летней ОВ среди нодальных ПТКЛ при АККЛ ALK+ (70%), а среди всех ПТКЛ при кожной форме АККЛ (90%).

Безусловно, эти данные не являются абсолютными, и различными исследовательскими группами проводятся эпидемиологические исследования в своих регионах. Датский регистр лимфом LYFO (F. d`Amore) включает популяционный анализ 485 случаев ПТКЛ за 15-летний период. Наиболее частым гистологическим вариантом является ПТКЛн (44%), вторая по частоте встречаемости системная форма АККЛ (35%), АИЛ диагностирована в 17% случаев. За весь 15-летний период наблюдения это соотношение не претерпело сколько-нибудь существенных изменений. При анализе 5-летней общей выживаемости самое низкое значение отмечено при АИЛ (25%). Для ПТКЛн и АККЛ этот показатель составляет 33% и 39%, соответственно. В сравнение с результатами Международного проекта по Т-клеточным лимфомам обращает на себя внимание большая частота встречаемости АККЛ в этом регионе, а также более низкий показатель 5-летней выживаемости при этой нозологической форме. Однако следует отметить тот факт, что в этом исследовании АККЛ не была разделена на ALK+ и ALK- варианты.

Анапластическая крупноклеточная лимфома

Впервые это заболевание описано в 1985 году Stein с соавторами как лимфома характеризующаяся наличием крупных опухолевых клеток с анапластической морфологией, непременным иммунофенотипическим атрибутом которой является экспрессия CD30 антигена. При последующем анализе были выделены две основные формы, имеющие принципиальные клинические и иммунологические отличия: первичная системная T/0 АККЛ и первичная кожная АККЛ.

Системная АККЛ биологически гетерогенное заболевание, что определяется наличием или отсутствием специфичной транслокации t(2;5)(p23;35). Продуктом транслокации является химерный белок ALK, обладающий тирозинкиназной активностью. Его повышенная продукция обусловлена слиянием гена ALK, расположенного на хромосоме 2 с геном, кодирующим кислый фосфопротеин - нуклеофосмин (NPM) на хромосоме 5. Большинство случаев системной АККЛ представлены ALK+ вариантом (55%-85%). Иммуногистохимически экспрессия ALK протеина определяется в цитоплазме и ядре опухолевых клеток. Описаны и другие, более редкие, варианты цитогенетических аномалий с вовлечением 2-й хромосомы, при этом ALK выявляется в цитоплазме и на мембране клеток.

АККЛ представлена тремя основными морфологическими вариантами, вне зависимости от наличия или отсутствия $t(2;5)(p23;35)$:

- Обычный (75%), когда опухолевый субстрат представлен так называемыми «диагностическими» клетками с ядром подковообразной или почкообразной формы и эозинфильным окрашиванием региона Гольджи в цитоплазме.
- Мелкоклеточный (5%-10%), где опухоль представлена лимфоидными клетками мелкого размера с ядром неправильной формы. «Диагностические» клетки встречаются в небольшом количестве с тенденцией группирования вокруг сосудов.
- Лимфогистиоцитарный (10%), когда в ткани опухоли имеется значительная примесь гистиоцитов маскирующих опухолевые клетки.

В дополнение к CD30 антигену, в большинстве случаев определяется экспрессия антигена эпителиальных мембран ЕМА (чаще при АЛК+ варианте). Опухолевые клетки имеют aberrantный фенотип с утратой того или иного Т-клеточного антигена. Отсутствие экспрессии CD3 (0-вариант) обнаруживается более чем в >75%. Часто не экспрессируются и другие Т-клеточные антигены: CD5, CD7, CD8. В большей части случаев обнаруживается экспрессия CD2, CD4, CD45 антигенов, а также цитотоксических молекул (ТIA-1, гранзимВ, перфорин). При АЛК-АККЛ чаще, чем при АЛК+АККЛ, обнаруживается экспрессия CD2 и CD3 антигенов (59% vs 23%; 45% vs 12%). Экспрессия ЕМА вдвое чаще встречается при АЛК+АККЛ.

Сравнение АЛК-позитивного и АЛК-негативного варианта представлено в таблице 1.

Как видно из таблицы, больные с АЛК+ АККЛ моложе чем с АЛК-. Большинство пациентов в обеих группах имеют III и IV стадии с одинаковой частотой экстранодальных очагов. Прогноз лучше при АЛК+АККЛ. МПИ может служить инструментом для определения прогноза и выбора тактики лечения. Интересно отметить, что пациенты с АЛК+АККЛ, имеющие 3 и более неблагоприятных прогностических факторов демонстрируют сравнимые значения беспрогрессивной и общей выживаемости с другими ПТКЛ.

Кожная форма АККЛ должна всегда рассматриваться отдельно от системного аналога. Её отличительными особенностями является отсутствие транслокации $t(2;5)$, экспрессии АЛК протеина и ЕМА. Это заболевание чаще встречается у мужчин пожилого возраста и имеет доброкачественное течение. 10-летняя общая выживаемость, по разным данным, составляет 83%-100% и не зависит от использования антрациклинсодержащих режимов, поэтому исходно агрессивный терапевтический подход в данном случае неоправдан.

Таблица 1. Сравнительные клинические характеристики АЛК+, АЛК- АККЛ (К.Ж.Савге).

Клин. характеристики	АЛК+	АЛК-
Медиана возраста (лет)	34	58
Муж./жен.	1.7 : 1.1	1.5 : 1.1
Стадия (%)		
II	30	30
III	25	15
IV	31	27
Повышение ЛДГ (%)	37	46
Соматический статус >2 (%)	35	30
>1 экстранод. очага (%)	19.5	21
Bulky, >10 см (%)	21	11
B-симптомы (%)	60	57
Hв < 110 г/л (%)	27	32
Тромбоциты < 150 (%)	10	11
5-лет. БПВ (%)	60	36
5-лет ОВ (%)	70	49
5-лет БПВ в зав.от МПИ (%)		
0,1	80	62
2	61	44
3	23	16
4,5	25	13
5-лет ОВ в зав.от МПИ (%)		
0,1	90	74
2	68	62
3	23	31
4,5	33	13

БПВ- беспрогрессивная выживаемость

ОВ- общая выживаемость

МПИ- международный прогностический индекс

Периферическая Т-клеточная лимфома, неклассифицируемая

ПТКЛн представляет собой сборную группу опухолей, не обладающих специфическими признаками, которые позволили бы отнести их к одной из Т-клеточных лимфом, представленных в классификации ВОЗ. Это, своего рода, «диагноз исключения», который устанавливается тогда, когда все другие формы Т-клеточных лимфом исключены. В западных странах ПТКЛн наиболее часто встречающаяся форма Т-НХЛ, имеющая неблагоприятный прогноз. 5-летняя ОВ составляет около 30%. Большинство случаев ПТКЛн представлено иммунофенотипом Т-хелперов (CD4+, CD8-). Много работ посвящено прогностическому значению различных биологических маркеров (таблица 2).

Таблица 2. Маркеры прогноза ПТКЛн.

Прогностический маркер	Прогноз
EBV (EBER)	неблагоприятный
Ki-67 \geq 80%	неблагоприятный
Экспрессия цитотоксических гранул	неблагоприятный
Хемокиновые рецепторы Т-хелперов	
ST2(L) или CCR5 или CXCR3	благоприятный
CCR3	благоприятный
CCR4	неблагоприятный
%трансформированных клеток > 70	неблагоприятный

Ни один из вышеперечисленных маркеров не обладает высокой индивидуальной предсказующей способностью. Более того, мало данных по сопоставлению этих маркеров с известными прогностическими моделями (например МПИ).

При исследовании профиля экспрессии генов отмечены признаки, которые могут иметь клиническое значение. Так при ПТКЛн обнаружена усиленная экспрессия генов семейства PDGFR α , что также подтверждается иммуногистохимическими данными. Эта особенность может определять чувствительность опухоли к ингибиторам тирозинкиназ и, соответственно, потенциальную возможность их использования. Усиленная экспрессия генов пути NF- κ B также имеет клиническое значение, поскольку ассоциируется с благоприятным прогнозом.

Интересным представляется рассмотрение дифференциального диагноза между ПТКЛн и АЛК-АККЛ. Некоторыми исследователями считалось, что поскольку АЛК-АККЛ не имеет четких диагностических критериев, а прогноз при этом заболевании аналогичен ПТКЛн, то это заболевание следует рассматривать как один из вариантов периферической Т-клеточной лимфомы, неуточненной. В рамках Международного проекта по Т-клеточным лимфомам (K.J.Savage) выделены основные различия между этими двумя нозологическими формами. В дополнение к характерной морфологии, при АЛК-АККЛ всегда экспрессируется CD30 антиген, а также цитотоксические молекулы и EMA. Т-клеточные маркеры (CD2, CD3, CD4, CD43) определяются реже, чем при ПТКЛн. В трети случаев при ПТКЛн обнаруживается экспрессия CD30, а у 4.5% больных CD30 антиген экспрессируется более 80% опухолевых клеток. Однако и в этих случаях закономерность экспрессии других Т-клеточных маркеров сохраняется (таблица 3).

Таблица 3. Сравнительная характеристика Т-клеточных лимфом АЛК-, ПТКЛн, ПТКЛн>80%

Иммунофенотип	АЛК-, %	ПТКЛн, %	ПТКЛн CD30>80%
CD30	100	32	100
CD2	59	86	73
CD3	45	93	80
CD4	35	56	27
CD8	10	19	20
ТIA-1, гранзимВ, перфорин	66	32	27
EMA	43	3	0
CD56	4	6	0
CD43	50	93	80

Больные с АЛК-АККЛ имеют лучший прогноз, чем пациенты с ПТКЛн. БПВ при АЛК-АККЛ составляет 36%, а ОВ 49%, а выживаемость больных с ПТКЛн напрямую зависит от экспрессии CD30 антигена. Больные ПТКЛн с CD30+ > 80% представляют собой наиболее неблагоприятную прогностическую группу (5-летняя БПВ 9%, 5-летняя ОВ 19%). Данные сравнительной геномной гибридизации также подтверждают тот факт, что ПТКЛн и АЛК-АККЛ представляют собой генетически разные заболевания; делеции 5q и 9p обнаружены только при ПТКЛн.

НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип.

Название «назальный тип» обусловлено наиболее частой исходной локализацией опухоли в полости носа и прилежащих к нему структурах. В некоторых случаях дебют абсолютно идентичной опухоли может отмечаться, например, в коже, мягких тканях, желудочно-кишечном тракте, яичках. В большинстве случаев опухоль имеют НК-клеточное происхождение (CD2+, CD56+,CD3ε цитоплазматическая+, EBV+), однако, в редких ситуациях, при идентичных клинических и морфологических чертах, клетки опухоли имеют EBV+CD56- иммунофенотип цитотоксических Т-лимфоцитов. Прогноз заболевания при экстраназальной локализации значительно хуже (5-летняя ОВ 9%, тогда как при назальной 42%). Заболевание имеет наибольшее распространение в странах Дальнего Востока. Прогноз может быть различным в зависимости от расовой принадлежности. Так среди итальянцев европейского происхождения пациенты с НК/Т-клеточной лимфомой, назального типа 5-летняя общая выживаемость составляет только 17% с учетом того, что подавляющее большинство случаев (88%) было представлено назальной локализацией (L. Pagano).

Лечение

Большинство вариантов периферических Т-клеточных лимфом имеют плохой прогноз. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) для ПТКЛн, АИЛ и для всех типов НК/Т-клеточных лимфом составляет 32%. У большинства пациентов, за исключением АККЛ ALK+, добавление в схему лечения антрациклинов не влияет на выживаемость, поэтому схему CHOP нельзя рассматривать как «золотой стандарт» терапии. Многими исследовательскими группами предпринимались попытки интенсификации лечения. Так исследователями из M.D. Anderson Cancer Center сравнивались результаты терапии CHOP и более интенсивных режимов (HyperCVAD, HyperCHOP, ASHOP, M-BACOS, MINE). Подавляющее большинство больных в этой популяции было представлено наиболее распространенными вариантами ПТКЛ: ПТКЛн, АККЛ, АИЛ. Существенных различий в 3-летней ОВ между двумя группами получено не было (62% CHOP и 56% интенсивные режимы). Исключение из анализа пациентов с АЛК+АККЛ (т.е. благоприятным прогнозом), также не обнаружило преимуществ интенсивного лечения (3-лет ОВ 43% CHOP и 49% интенсивные режимы). Процент полных ремиссий в двух группах был практически одинаковым (58% и 59%, соответственно).

История лечения диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы также включала этап интенсификации химиотерапии. В больших контролируемых исследованиях преимущество более интенсивных режимов не было доказано. Существенный прогресс был достигнут только с появлением и включением в схемы терапии ритуксимаба. В лечении ПТКЛ также активно испытываются моноклональные антитела, в частности, алемтузумаб (анти CD52). Однако в противоположность ритуксимабу использование алемтузумаба ограничивается его выраженным иммуносупрессивным действием и частыми инфекционными осложнениями. Итальянской группой GITIL было проведено проспективное многоцентровое исследование (без учета экспрессии CD52), в котором сравнивалась стандартная химиотерапия CHOP-21 и CHOP-21+алемтузумаб у первичных больных ПТКЛ. Всего включено 24 пациента. У 17 из 24-х (71%) достигнута полная ремиссия. 2-летняя общая выживаемость составила 53%. Следует отметить, что в анализируемой популяции только 9 из 24-х больных имели 3 или 4 неблагоприятных прогностических факторов в соответствии с МПИ. Спектр инфекционных осложнений включал CMV реактивацию, реактивацию J-С вируса, аспергиллез, стафилококковый сепсис. В голландском исследовании NOVON-69 терапию получали 20 пациентов с ПТКЛ в более интенсивном режиме: CHOP-14 против CHOP-14+алемтузумаб. Общий ответ составил 85% (12 полных ремиссий). Медиана беспрогрессивной выживаемости 20 мес, медиана ОВ 23 мес. У 7 из 20-ти больных констатирована CMV реактивация (у 1 больного развилось CMV заболевание). Госпитализация по причине нейтропении была необходима 8-ми больным. Один больной умер в полной ремиссии через 5 месяцев после завершения лечения из-за осложненной сепсисом герпесвирусной инфекции. У 3-х пациентов развилось EBV-ассоциированное лимфопролиферативное заболевание. Задачей последующих исследований с использованием алемтузумаба является достижение баланса между эффективностью и токсичностью. Кроме того, в исследованиях должен быть предусмотрен анализ экспрессии CD52 антигена клетками опухоли.

На различных этапах клинических исследований находятся и другие биологически активные препараты комбинация которых с CHOP сопряжена с менее выраженной миело-и иммуносупрессией. Получены предварительные результаты II фазы клинического исследования препарата денилейкин дифитокс+CHOP у первичных больных с ПТКЛ. Общий ответ составил 90%, при этом токсичность значимо не отличалась от группы пациентов получавших только CHOP. В настоящее время проводятся исследования комбинации CHOP с другими моноклональными антителами:

- занолимумаб (анти-CD4)

- сиплизумаб (анти-CD2)
- SGN-30, MDX-060 (анти-CD30)

Другие новые препараты в лечении ПТКЛ.

Пралатрексат (PDX) – новый антиметаболит (аналог метотрексата), обладающий большей способностью проникать в клетки опухоли. Этот эффект достигается более высоким сродством к RFC-1 (reduced folate carrier) рецептору, который экспрессируется в основном на мембране эмбриональных и опухолевых клеток. Накопление препарата внутри клетки обеспечивается также превращением пралатрексата в форму полиглутамата, что замедляет его выведение. Токсическое действие препарата ограничивается в основном тромбоцитопенией и стоматитом. Проявления стоматита минимальны, если пралатрексат применяется одновременно с фолиевой кислотой и витамином В12. В исследование II фазы - PROPEL (O`Connor) включено 115 больных с рецидивами и резистентными ПТКЛ, которые получали ранее не менее 3-х линий терапии. Препарат назначался в дозе 30 мг/м²/кв внутривенно один раз в неделю (6-7 недель). На настоящий момент анализ проведен у 65 пациентов. Общий ответ составил 29% (19 больных), полная ремиссия достигнута в 11% (7 больных) случаев.

При резистентных Т-клеточных лимфомах кожи (Horwitz) общий ответ достигнут в 53% случаев. Важно отметить, что эффективность препарата сохраняется и при использовании меньших доз (15 мг/м²/кв), что значительно снижает частоту и выраженность побочных эффектов. Это обстоятельство крайне важно при проведении поддерживающей терапии.

На стадии доклинических исследований показан синергизм пралатрексата и гемцитабина. В настоящее время проводятся исследования I фазы.

Ингибиторы гистоновой деацетилазы, HDAC- блокируют ферменты регулирующие ацетилирование гистонов – белков входящих в состав нуклеосом. К ним относятся: вориностат, панобиностат, ромидепсин и другие препараты, разработка которых находится на доклиническом этапе. Большинство клинических исследований проводится при кожных Т-клеточных лимфомах, где эти препараты показывают высокую эффективность при резистентных формах. В таблице 4 приведены результаты двух клинических исследований II фазы демонстрирующих сравнимую эффективность ромидепсина при резистентных кожных Т-клеточных лимфомах.

Таблица 4. Эффективность ромидепсина при Т-клеточных лимфомах кожи.

Автор	<i>Y. Kim</i>	<i>S. Bates</i>
N больных	72	71
Общий ответ (ПР+ЧР)	42%	35%
Полная ремиссия	6(8%)	4(6%)
Частичная ремиссия	24(33%)	21(30%)
Стабилизация ≥90 дней	26(36%)	18(27%)
Общий контроль заболевания (ПР+ЧР+Стаб)	56(78%)	44(63%)
Медиана продолжительности ответа	9 мес.	11 мес.