

Предварительная версия статьи, поступившей в редакцию журнала
Дата поступления: 14.08.2024

НА ЗАМЕТКУ

Данная статья поступила в редакцию журнала и будет опубликована после прохождения рецензирования, корректуры, редактуры и вёрстки. После этого будет назначен том и номер выпуска журнала, в котором статья будет опубликована в окончательной редакции. После публикации в окончательной редакции статья будет удалена из данного раздела.

Следует обратить внимание на то, что статьи в данном разделе не содержат всех библиографических данных. Они будут присвоены только после включения статьи в тот или иной номер журнала.

Кроме того, в процессе подготовки статьи к публикации, после снятия вопросов с авторами могут произойти изменения в её содержании, текст статьи может измениться перед окончательной публикацией.

Персонафицированное лечение впервые диагностированной ДВКЛ на основании мутационного ландшафта: собственное клиническое наблюдение и обзор литературы.

М.А. Мингалимов^{1,2}, Е.А. Барях^{1,2,3}, Т.Н. Толстых^{1,2}, А.В. Мисюрин⁴, Л.А. Кесаева⁵, А.С. Мкртчян⁵, Е.Н. Мисюрина^{1,2}, М.С. Орлова², Т.С. Чуднова^{1,2}, Д.Д. Иванова¹, О.Л. Кочнева¹, С.С. Андреев¹, К.В. Яцков¹, И.В. Самсонова¹, М.А. Лысенко¹

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы», ул. Пехотная, д.3, Москва, Российская Федерация, 123182

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России, ул. Большая Пироговская д.2, стр.4, Москва, Российская Федерация, 119435

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, Российская Федерация, 125993

⁴ ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова» РАН, ул. Губкина, д. 3, Москва, Российская Федерация, 119991

⁵ ООО «ГеноТехнология», ул. Профсоюзная, д. 104, Москва, Российская Федерация, 117485

Для переписки: Марат Альбертович Мингалимов, врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ», ассистент кафедры гематологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), ул. Большая Пироговская д.2, стр.4, Москва, Российская Федерация, 119435; тел.: +7(985)363-53-54; e-mail: mingalimovm@yandex.ru

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, секвенирование, генотипы, прецизионная иммунохимиотерапия.

РЕФЕРАТ

Диффузная В-крупноклеточная лимфома является биологически крайне гетерогенной группой опухолей лимфоидной природы. Рекомендованный стандарт первой линии терапии R-CHOP сохраняет лидирующую позицию при лечении впервые диагностированной ДВКЛ. При этом результаты унифицированного подхода к терапии, не учитывающего высокую степень молекулярно-генетической гетерогенности данного типа лимфомы, признаются неудовлетворительными.

Нами впервые в Российской Федерации представлено клиническое наблюдение в котором описывается опыт применения комбинации базисной терапии и противоопухолевого агента акалабрутиниба на основании результатов таргетного секвенирования.

ВВЕДЕНИЕ

На долю диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) приходится около 25% от всех случаев неходжкинских лимфом [1]. С использованием профилирования экспрессии генов были определены молекулярные подтипы диффузной В-крупноклеточной лимфомы: лимфома с фенотипом клеток герминального центра (GCB) и из клеток с фенотипом активированных В-клеток (ABC) [2].

Более детальное изучение молекулярного ландшафта ДВКЛ продемонстрировало гетерогенность внутри существующих подтипов и легло в основу в формировании новой классификационной системы LymphGen. Изначально в ней выделялись 4 генотипа ДВКЛ с учетом возможных комбинаций генетических aberrаций, а в настоящее время насчитывается 7 различных генетических вариантов: MCD, N1, BN2, EZB с реаранжировкой гена *C-MYC*, EZB без реаранжировки гена *C-MYC*, ST2 и A53 [3]. Среди вышеупомянутых генотипов для MCD прежде всего характерен крайне неблагоприятный прогноз: 5-летняя общая выживаемость составляет 40% [3].

Международный стандарт противоопухолевого лечения впервые диагностированной ДВКЛ протокол R-CHOP не учитывает биологическое поведение опухоли, что, несомненно, приводит к неутешительным результатам первой линии терапии [4].

Одной из возможных стратегий повышения показателей эффективности терапии рассматривается персонализация лечения на основании идентификации опухолевого генотипа, поскольку открывается возможность таргетного воздействия на вовлеченные aberrантные сигнальные пути. Так, для генотипа MCD характерны мутации, способствующие длительно сохраняющейся активности BCR-зависимого сигнального пути, что указывает на обоснованное применение ингибиторов тирозинкиназы Брутона (иТКБ) [3].

В данном клиническом случае описано наблюдение 76-летнего мужчины с MCD-ДВКЛ, в первой линии терапии которого была применена схема R-CHOP с включением акалабрутиниба (Acala-R-CHOP).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент А., 76 лет, с лета 2023 г. отметил увеличение лимфатического узла в правой подмышечной области, фебрильную лихорадку без выявленного очага инфекции, потерю массы тела до 10 кг за месяц. При обследовании по данным компьютерной томографии (КТ) выявлена генерализованная лимфаденопатия. С целью верификации диагноза выполнена эксцизионная биопсия аксиллярного лимфатического узла. При иммуноморфологическом исследовании биоптата аксиллярного лимфоузла обнаружены срезы ткани с фокусами липоматоза, нарушенной гистоархитектоникой, что обусловлено диффузным пролифератом с признаками компартментализации из среднего и крупного размера лимфоидных клеток с округло-овальными ядрами с морфологией центробластов, признаками высокой митотической активности, морфологическими признаками апоптоза, рассеянными макрофагами с фагоцитозом апоптотических телец. Отмечаются массивные очаги некрозов, инфильтрация перинодальной ткани. Клетки опухолевого инфильтрата экспрессировали CD20 (мономорфная мембранная реакция), BCL-2 (цитоплазматическая реакция), MUM.1 (ядерная реакция), с-Мус (гетерогенная ядерная реакция > 80% позитивных клеток опухолевого пролиферата. При реакции с антителами к CD23 позитивны единичные кластеры ФДК, антиген-презентирующие

клетки. При реакции с антителами к *cyclin D1* позитивны гистиоциты и эндотелий сосудов, клетки опухолевого инфильтрата негативны. Индекс пролиферативной активности при реакции с антителами к *Ki-67* составляет в среднем 90%. Реакция с антителами к *CD10* в клетках лимфоидного пролиферата негативна. Отмечается примесь мелких Т- клеток *CD3*.

В рамках инициального стадирования, учитывая тяжесть состояния пациента, выполнена КТ с внутривенным контрастным усилением и трепанобиопсия костного мозга. В ходе КТ-исследования обнаружена генерализованная лимфаденопатия по обе стороны диафрагмы (рис. 1).

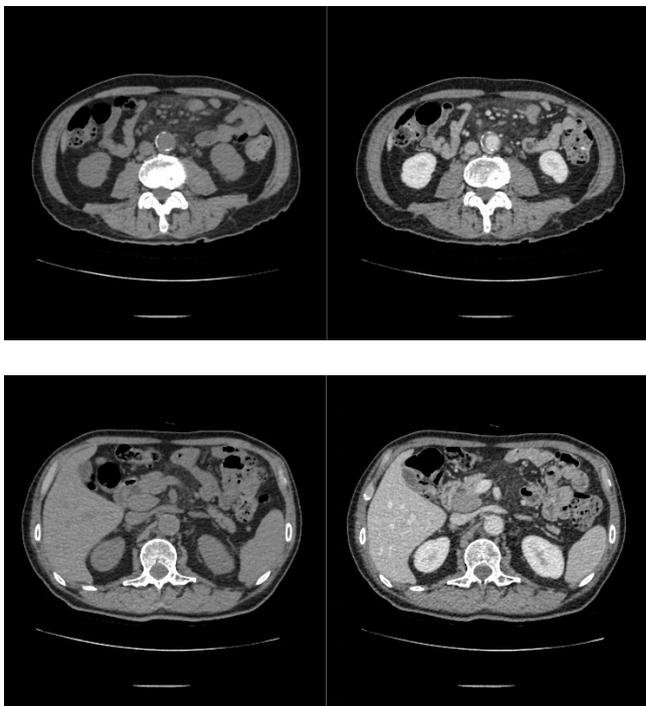
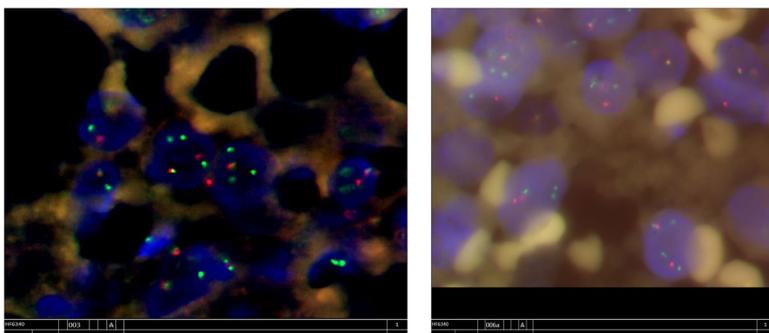


Рисунок 1 – Инициальная компьютерная томография с внутривенным контрастированием всего тела

В трепанате костного мозга не получено данных о наличии специфического поражения. В гемограмме показатели периферической крови компенсированы. В биохимическом исследовании крови обращает на себя внимание высокая активность ЛДГ 363 ЕД/л. В ликворограмме - выявлен цитоз 31/3, при иммунофенотипическом исследовании обнаружена опухолевая популяция 10%.

По данным FISH-исследования была зафиксирована реаранжировка гена *BCL-6* (рис. 2).



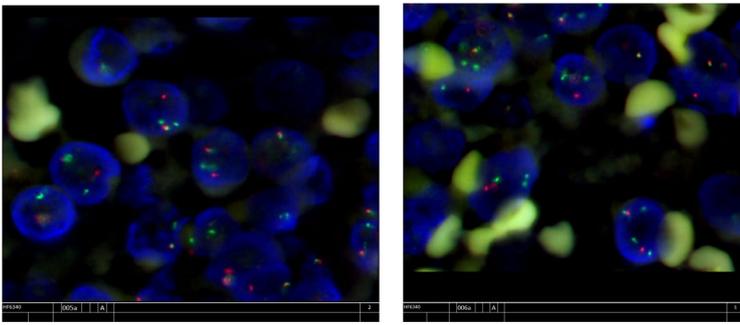


Рисунок 2- FISH-исследование: реаранжировка гена *BCL6*

Таким образом, на основании проведенного обследования поставлен диагноз: Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, *non-GCB*-подтипа, *double-expressor*, высокая пролиферативная активность, с вовлечением центральной нервной системы (лимфоматозный менингит), шейных, над- и подключичных, аксиллярных, медиастинальных, забрюшинных, мезентериальных, тазовых, паховых лимфатических узлов, IV стадия по классификации Ann Arbor (модификация Lugano, 2014 год); ECOG-3, группа высокого риска по NCCN-IP1 и CNS-IP1.

До получения результатов генотипирования в рамках «bridge»-терапии пациенту был проведен 1 цикл противоопухолевой терапии по протоколу R-CHOP в сочетании с интратекальным введением стандартного триплета (метотрексат, цитарабин, дексаметазон). Согласно результатам таргетного секвенирования парафиновых блоков обнаружены мутации в генах *MYD88*, *PIM1*, что соответствует MCD-генотипу ДВКЛ (рис. 3).

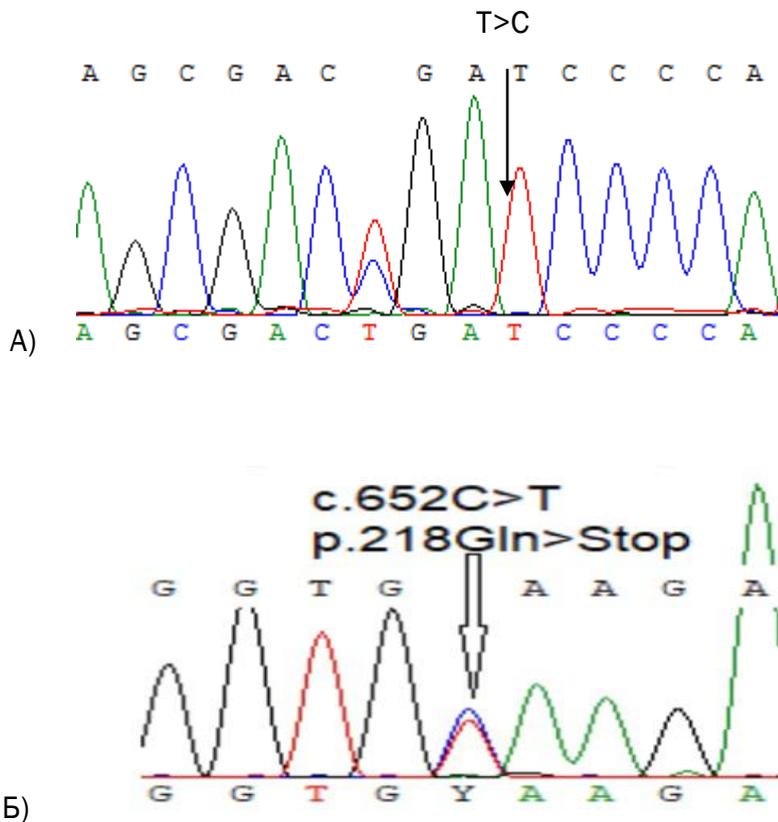


Рисунок 3 – Секвенограммы мутаций: а – *MYD88 p.L265P*, б – *PIM1 p.218G*

На основании полученных данных принято решение о включении в индукционную терапию акалабрутиниба (100 мг 2 раза в сутки с 1 дня 2 цикла по 21 день 6 цикла). На фоне проведенных 6 циклов иммунохимиотерапии (R-CHOP№1 + Acala-R-CHOP№5) достигнут полный метаболический ответ (1 балл по шкале Deauville) (рис. 4).

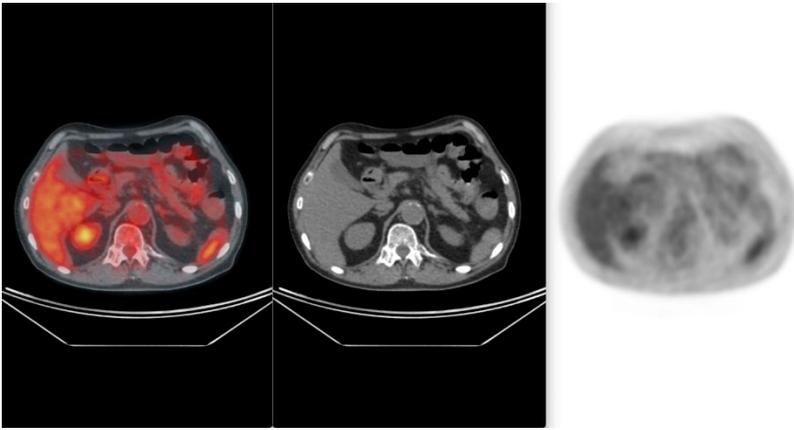


Рисунок 4 – Контрольная ПЭТ/КТ: полный метаболический ответ (Deauville 1)

При контрольной спинномозговой пункции ликвор санирован. Перенес терапию удовлетворительно, без значимых осложнений. В настоящее время проводится контрольное наблюдение.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном клиническом наблюдении представлен успешный опыт применения индивидуализированного подхода к терапии впервые диагностированной ДВКЛ-МСD генотипа по классификации LymphGen.

Исследования двух последних десятилетий в сфере молекулярной биологии и генетики позволили выявить новые звенья патогенеза ДВКЛ. Помимо определения клеточного происхождения, проводилась оценка биологической гетерогенности ДВКЛ с помощью полноэкзомного секвенирования, которая сподвигла к формированию современной классификационной системы LymphGen. Ранжирование LymphGen разделяет ДВКЛ на 7 генотипов в зависимости от ключевых молекулярно-генетических aberrаций, отличающихся друг от друга прогнозом, ответом на специфическую терапию и клинических исходом [5, 6].

Генотип МСD принадлежит к АВС-подтипу ДВКЛ и характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом и низкими показателями выживаемости [7]. Следует подчеркнуть, что генетические особенности МСD-подтипа связаны с хронической активацией aberrантного сигнального пути BCR/NF-κB, обеспечивая выживаемость и пролиферацию опухолевой клетки [8]

Важно отметить, что случаи МСD-ДВКЛ ассоциированы с экстранодальным поражением, в частности, ЦНС и яичек, поэтому, вероятно, именно тропизм МСD-ДВКЛ к этим зонам служит одним из механизмов ускользания от иммунологического «надзора» [9]. В приведенном нами клиническом наблюдении у пациента было иммунофенотипически подтвержденное вовлечение ЦНС в виде лептоменингеального поражения.

Учитывая молекулярно-биологические особенности МСD-ДВКЛ, включение в инициальную терапию иТКБ, воздействующего на ранние этапы сигнального каскада BCR/NF-κB, который выполняет роль ключевого сигнального пути в реализации МСD-ДВКЛ, является патогенетически обоснованным [9, 10]. В настоящее время основными представителями иТКБ служат ибрутиниб и акалбрутиниб. Решение о включении акалбрутиниба в рамках дополнительного противоопухолевого агента обусловлено его высокоселективным воздействием на сигнальный каскад, в результате чего наблюдается меньший риск кардиотоксичности, в частности, лекарственно-индуцированной фибрилляции предсердий, что дает преимущество применения акалбрутиниба в терапии пациентов старшей возрастной группы, которые и составляют основную когорту больных с ДВКЛ [11, 12]

Подтверждение эффективности схем иммунохимиотерапии с включением иТКБ в качестве первой линии терапии МСD-ДВКЛ было продемонстрировано в ряде исследований.

В рандомизированном клиническом исследовании PHOENIX [13] оценивалась эффективность и профиль токсичности протокола R-CHOP с включением ибрутиниба, у пациентов с АВС-ДВКЛ. Согласно результатам исследования – первичная конечная точка не была достигнута. Однако в работе Wilson WH с соавт., опубликованной в Cancer Cell, были получены впечатляющие результаты противоопухолевой терапии Ibr-R-CHOP при

молекулярном типировании биопсийных материалов из исследования PHOENIX: 3-летняя бессобытийная выживаемость у молодых пациентов с MCD- и N1-генотипами ДВКЛ составила 100% [14]. В клиническом исследовании 2 фазы GUIDANCE-01 [15], в котором изучались эффективность и безопасность персонализированной генотип-направленной терапии впервые диагностированной ДВКЛ в зависимости от классификации LymphGen, были продемонстрированы многообещающие результаты. Генотип MCD был идентифицирован у 26 пациентов, которые были рандомизированы на 2 группы. Первая группа пациентов получила Ibr-R-CHOP, тогда как вторая группа – стандартную терапию R-CHOP. Уровень общего ответа составил 85% в группе Ibr-R-CHOP и 69% в группе R-CHOP; полный метаболический ответ был равен 85% в группе Ibr-R-CHOP и 54% в группе R-CHOP.

На сегодняшний день набирает обороты изучение эффективности и безопасности орелабрутиниба в лечении впервые диагностированной ДВКЛ. В исследованиях *in vitro* продемонстрировано, что орелабрутиниб обладает более выраженным синергетическим эффектом при добавлении к протоколу R-CHOP при ДВКЛ по сравнению с ибрутинибом, который является антагонистом ритуксимаба, одного из компонентов протокола R-CHOP [16]. В одноцентровом исследовании в условиях реальной клинической практики была продемонстрирована высокая эффективность иТКБ (занубрутиниб или орелабрутиниб) в комбинации с R-CHOP или R² по сравнению со стандартным протоколом R-CHOP при лечении MCD-ДВКЛ [17]. В другом исследовании, включавшем 14 пациентов с MCD-ДВКЛ, частота полного ответа после первой и второй линий орелабрутиниб-содержащей противоопухолевой терапии составила 75% и 67% соответственно [18]. В настоящее время проводится рандомизированное двойное слепое многоцентровое клиническое исследование 3 фазы, целью которого является оценка эффективности и безопасности R-CHOP в комбинации с орелабрутинибом и без него при впервые диагностированной MCD-ДВКЛ [19].

Таким образом, учитывая результаты представленных клинических исследований, применение иТКБ в сочетании с базисной иммунохимиотерапией в лечении MCD-ДВКЛ является чрезвычайно перспективным направлением для дальнейшего совершенствования протоколов противоопухолевой терапии данного заболевания на этапе индукции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В описанном нами клиническом наблюдении представлен успешный опыт интеграции акалбрутиниба в качестве генотип-ориентированной терапии впервые диагностированной ДВКЛ. Данный опыт, возможно, ляжет в основу новой парадигмы лечения, основанной на молекулярной биологии опухоли.

Вклад авторов

Концепция и дизайн: Е.А. Барях, Е.Н. Мисюрина, М.А. Мингалимов

Сбор и обработка данных: все авторы

Предоставление материалов исследования: Е.А. Барях, М.А. Мингалимов, Чуднова Т.С., Т.Н.

Толстых, Д.Д. Иванова, Д.В. Лебедев, Д.С. Поляков, С.С. Андреев

Анализ и интерпретация данных: Е.А. Барях, М.А. Мингалимов

Подготовка рукописи: Е.А. Барях, М.А. Мингалимов

Окончательное одобрение рукописи: все авторы

Административная поддержка: И.В. Самсонова, М.А. Лысенко

Конфликты интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования

Исследование выполнено при финансовой поддержке в рамках Гранта № 1803-10/23 «Персонализация лечения ДВКЛ на основании мутационного профиля как новая стратегия повышения эффективности терапии первой линии».

ORCID авторов

М.А. Мингалимов – 0000-0002-8491-2140

Е.А. Барях – 0000-0001-6880-9269

А.В. Мисюрин – 0000-0003-1349-2879

Л.А. Кесаева – 0000-0001-8277-8649

А.С. Мкртчян – 0000-0002-0638-213X
Е.Н. Мисюрина – 0000-0003-2419-4850
Т.Н. Толстых – 0000-0001-7308-0927
М.С. Орлова – 0009-0009-6369-5413
Т.С. Чуднова – 0000-0002-8012-1640
Д.Д. Иванова – 0009-0004-3632-9198
О.Л. Кочнева – 0000-0003-1338-8203
С.С. Андреев – 0000-0002-9147-4636
К.В. Яцков – 0000-0003-0125-9068
И.В. Самсонова – 0000-0002-1228-1765
М.А. Лысенко – 0000-0001-6010-7975

Источник литературы:

1. Ngu H, Takiar R, Phillips T, Okosun J, Sehn LH. Revising the Treatment Pathways in Lymphoma: New Standards of Care-How Do We Choose? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2022 Apr;42:1-14. doi: 10.1200/EDBK_349307.
2. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, Boldrick JC, Sabet H, Tran T, Yu X, Powell JI, Yang L, Marti GE, Moore T, Hudson J Jr, Lu L, Lewis DB, Tibshirani R, Sherlock G, Chan WC, Greiner TC, Weisenburger DD, Armitage JO, Warnke R, Levy R, Wilson W, Grever MR, Byrd JC, Botstein D, Brown PO, Staudt LM. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000 Feb 3;403(6769):503-11. doi: 10.1038/35000501.
3. Wright GW, Huang DW, Phelan JD, Coulibaly ZA, Roulland S, Young RM, Wang JQ, Schmitz R, Morin RD, Tang J, Jiang A, Bagaev A, Plotnikova O, Kotlov N, Johnson CA, Wilson WH, Scott DW, Staudt LM. A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications. *Cancer Cell*. 2020 Apr 13;37(4):551-568.e14. doi: 10.1016/j.ccell.2020.03.015
4. Coiffier B, Sarkozy C. Diffuse large B-cell lymphoma: R-CHOP failure-what to do? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):366-378. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.366.
5. Hilton LK, Scott DW, Morin RD. Biological heterogeneity in diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol*. 2023 Nov;60(5):267-276. doi: 10.1053/j.seminhematol.2023.11.006.
6. Danilov AV, Magagnoli M, Matasar MJ. Translating the Biology of Diffuse Large B-cell Lymphoma Into Treatment. *Oncologist*. 2022 Feb 3;27(1):57-66. doi: 10.1093/oncolo/oyab004.
7. Guo L, Lin P, Xiong H, Tu S, Chen G. Molecular heterogeneity in diffuse large B-cell lymphoma and its implications in clinical diagnosis and treatment. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2018 Apr;1869(2):85-96. doi: 10.1016/j.bbcan.2018.01.001
8. Wen R, Wang D. MCD-DLBCL arises from germinal center B cells. *Blood*. 2022 Sep 8;140(10):1058-1059. doi: 10.1182/blood.2022017534.
9. Chen R, Zhou D, Wang L, Zhu L, Ye X. MYD88^{L265P} and CD79B double mutations type (MCD type) of diffuse large B-cell lymphoma: mechanism, clinical characteristics, and targeted therapy. *Ther Adv Hematol*. 2022 Jan 31;13:20406207211072839. doi: 10.1177/20406207211072839.
10. Alu A, Lei H, Han X, Wei Y, Wei X. BTK inhibitors in the treatment of hematological malignancies and inflammatory diseases: mechanisms and clinical studies. *J Hematol Oncol*. 2022 Oct 1;15(1):138. doi: 10.1186/s13045-022-01353-w.
11. Dong R, Yan Y, Zeng X, Lin N, Tan B. Ibrutinib-Associated Cardiotoxicity: From the Pharmaceutical to the Clinical. *Drug Des Devel Ther*. 2022 Sep 20;16:3225-3239. doi: 10.2147/DDDT.S377697
12. Seymour JF, Byrd JC, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, O'Brien S, Brown JR, Munir T, Mato A, Stilgenbauer S, Bajwa N, Miranda P, Higgins K, John E, de Borja M, Jurczak W, Woyach JA. Detailed safety profile of acalabrutinib vs ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia in the ELEVATE-RR trial. *Blood*. 2023 Aug 24;142(8):687-699. doi: 10.1182/blood.2022018818.

13. Younes A, Sehn LH, Johnson P, Zinzani PL, Hong X, Zhu J, Patti C, Belada D, Samoilova O, Suh C, Leppä S, Rai S, Turgut M, Jurczak W, Cheung MC, Gurion R, Yeh SP, Lopez-Hernandez A, Dührsen U, Thieblemont C, Chiattono CS, Balasubramanian S, Carey J, Liu G, Shreeve SM, Sun S, Zhuang SH, Vermeulen J, Staudt LM, Wilson W; PHOENIX investigators. Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Non-Germinal Center B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019 May 20;37(15):1285-1295. doi: 10.1200/JCO.18.02403.
14. Wilson WH, Wright GW, Huang DW, Hodgkinson B, Balasubramanian S, Fan Y, Vermeulen J, Shreeve M, Staudt LM. Effect of ibrutinib with R-CHOP chemotherapy in genetic subtypes of DLBCL. *Cancer Cell*. 2021 Dec 13;39(12):1643-1653.e3. doi: 10.1016/j.ccell.2021.10.006
15. Zhang MC, Tian S, Fu D, Wang L, Cheng S, Yi HM, Jiang XF, Song Q, Zhao Y, He Y, Li JF, Mu RJ, Fang H, Yu H, Xiong H, Li B, Chen SJ, Xu PP, Zhao WL. Genetic subtype-guided immunochemotherapy in diffuse large B cell lymphoma: The randomized GUIDANCE-01 trial. *Cancer Cell*. 2023 Oct 9;41(10):1705-1716.e5. doi: 10.1016/j.ccell.2023.09.004.
16. Yu, H. et al. (2021) Addition of BTK inhibitor orelabrutinib to rituximab improved anti-tumor effects in B cell lymphoma. *Mol. Ther. Oncolytics* 21, 158–170
17. Deng T, Zhang S, Xiao M, Gu J, Huang L, Zhou X. A single-centre, real-world study of BTK inhibitors for the initial treatment of MYD88^{mut}/CD79B^{mut} diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Med*. 2024 Feb;13(4):e7005. doi: 10.1002/cam4.7005.
18. Xu P-P, Liu T, Li Z, et al. Efficacy and safety of orelabrutinib in diffuse large B-cell lymphoma: a real-world analysis. *J Clin Oncol*. 2022;40(16_suppl):e19556.
19. Xu, P. et al. (2022) A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study evaluating the efficacy and safety of orelabrutinib plus R-CHOP versus placebo plus R-CHOP in treatment-naïve patients with MCD subtype diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 140, 12110