



Национальный медицинский
исследовательский центр
онкологии им. Н.Н. Блохина

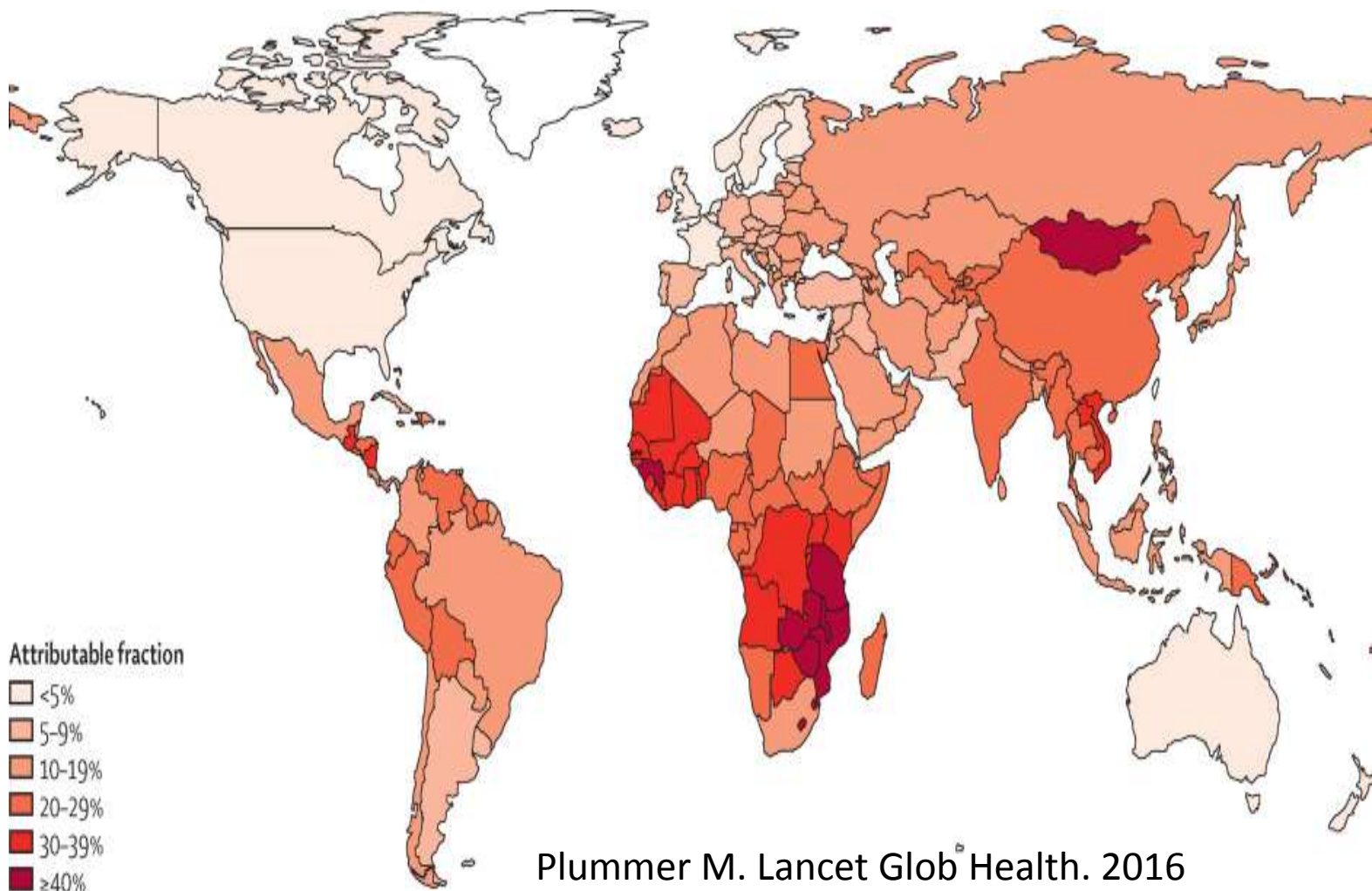


Российский национальный
исследовательский медицинский
университет имени Н. И. Пирогова

ВГС-ассоциированные лимфомы

Тумян Г.С., Лепков С.В.

Канцерогенез и инфекционные агенты



- 14 млн новых случаев рака в мире за 2012 г.
- 2,2 млн (15,4%) ассоциированы с инфекциями
- Частота возникновения опухоли колеблется от 4% в США до 31% в юго-восточной Африке
- Более 2\3 опухолей, вызванных инфекционными агентами, встречаются в развивающихся странах

Международное агентство по изучению рака (International Agency for Research on Cancer) определило в качестве «канцерогенов» 10 инфекционных агентов

	Number of new cases	Proportion of new cases attributable to each infectious agent (%)	Number of new cases attributable to infection by sex		Number of new cases attributable to infection by age group		
			Males	Females	<50 years	50-69 years	≥70 years
<i>Helicobacter pylori</i>	770 000	35.4%	500 000	270 000	91 000	340 000	330 000
Human papillomavirus	640 000	29.5%	66 000	570 000	270 000	280 000	90 000
Hepatitis B virus	420 000	19.2%	300 000	120 000	84 000	190 000	140 000
Hepatitis C virus	170 000	7.8%	110 000	55 000	26 000	76 000	66 000
Epstein-Barr virus	120 000	5.5%	80 000	40 000	61 000	44 000	14 000
Human herpesvirus type 8	44 000	2.0%	29 000	15 000	32 000	7 600	4 500
<i>Schistosoma haematobium</i>	7 000	0.3%	4 900	2 200	1 300	3 700	2 100
Human T-cell lymphotropic virus, type 1	3 000	0.1%	1 700	1 200	630	1 200	1 200
<i>Opisthorchis viverrini</i> or <i>Clonorchis sinensis</i>	1 300	0.1%	820	470	130	670	490
All infectious agents	2 200 000	100.0%	1 100 000	1 100 000	570 000	950 000	650 000

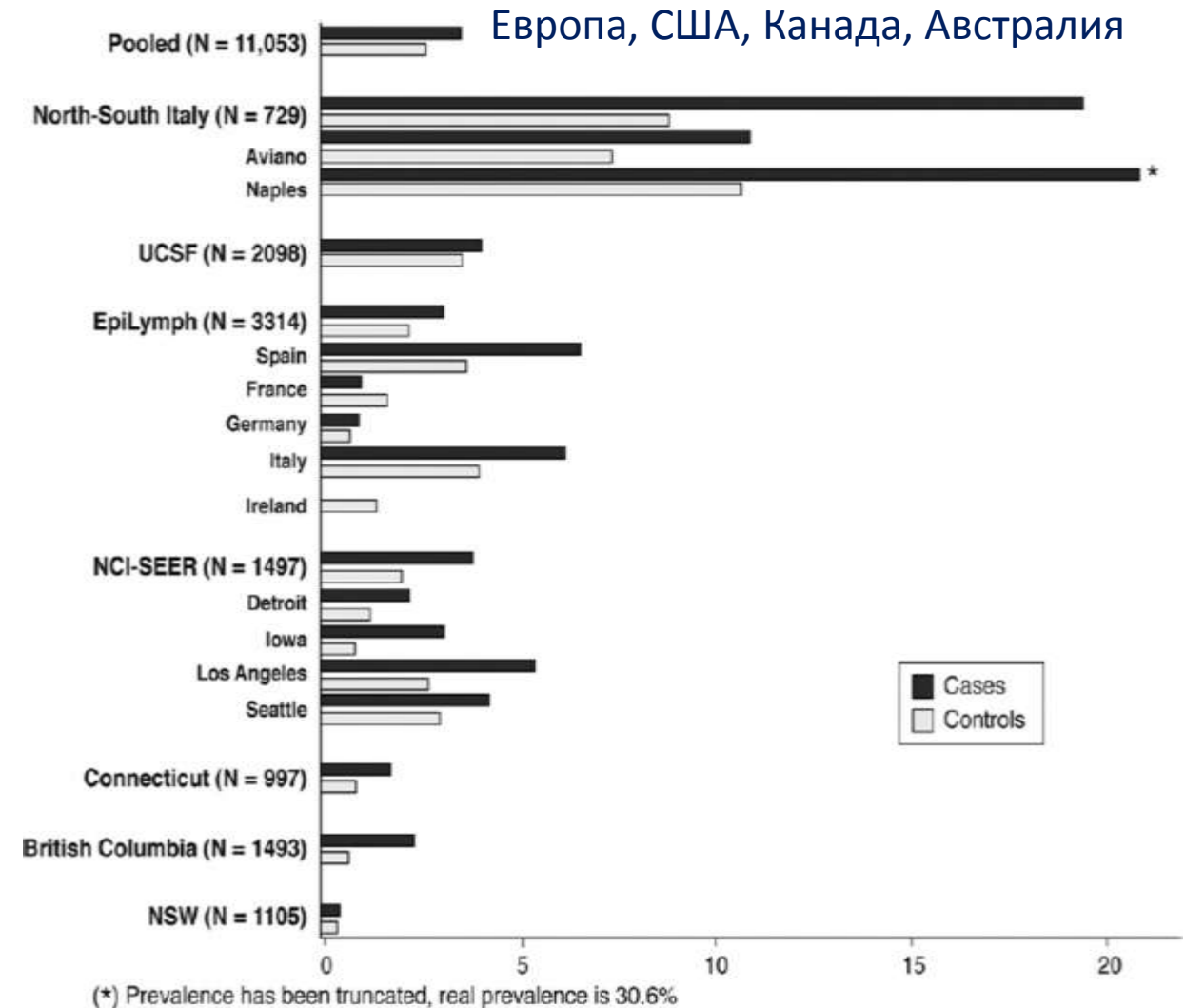
- Наиболее значимыми канцерогенами являются:
 - *H. pylori* (770 000 случаев; 35,4%)
 - ВПЧ (640 000 случаев; 29,5%)
 - ВГВ (420 000 случаев; 19,2%)
 - **ВГС (170 000 случаев; 7,8%)**
 - ВЭБ (120 000 случаев; 5,5%)

Plummer M. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. Lancet Glob Health. **2016**

Сочетание ВГС и НХЛ

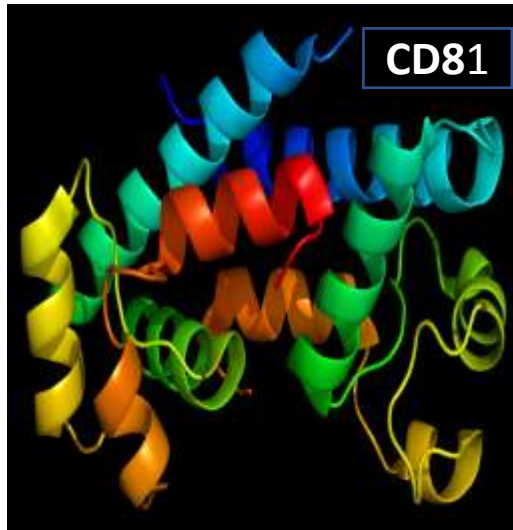
International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph)

- Данные большого объединенного анализа частоты ВГС у 4784 больных НХЛ и 6269 добровольцев контрольной группы, совмещенных по возрасту, полу и региону.
- ВГС обнаружен соответственно в 172 случаях при НХЛ (3.60%) и в 169 случаях (2.70%) в контрольной группе (OR -1.78).
- При анализе в зависимости от варианта НХЛ, наибольшая ассоциация определена между ВГС и **ЛМЗ** (OR, 2.47; 1.44–4.23), **ДВКЛ** (OR, 2.24; 1.68–2.99) и **ЛПЛ** (OR, 2.57; 1.14–5.79).

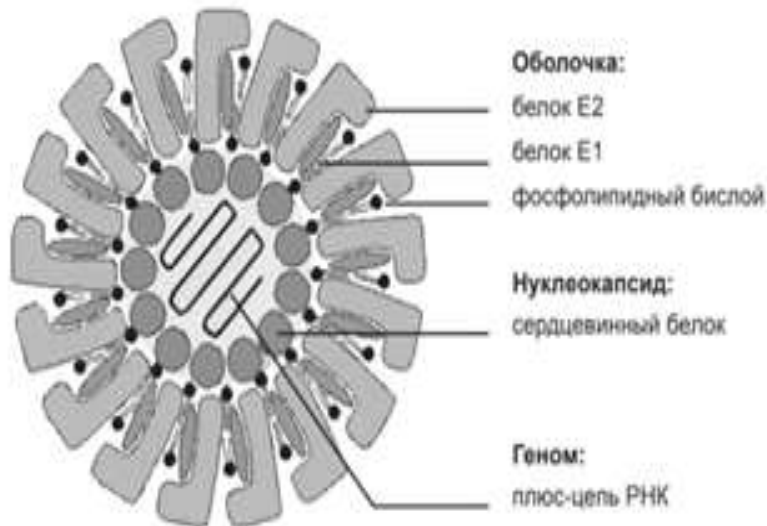


Участие ВГС в лимфомагенезе

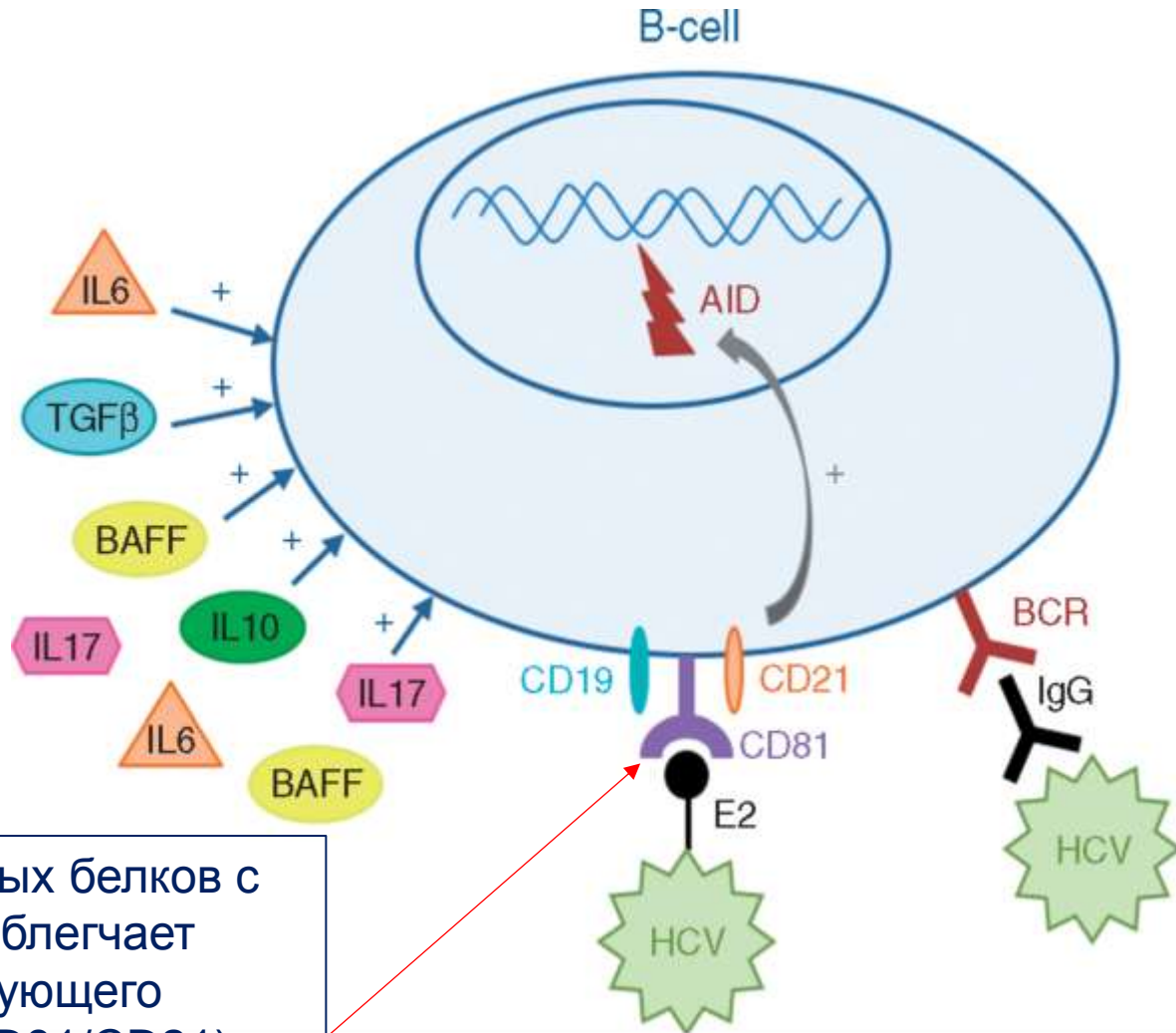
Рецептор CD81 экспрессируется на поверхности В-лимфоцитов

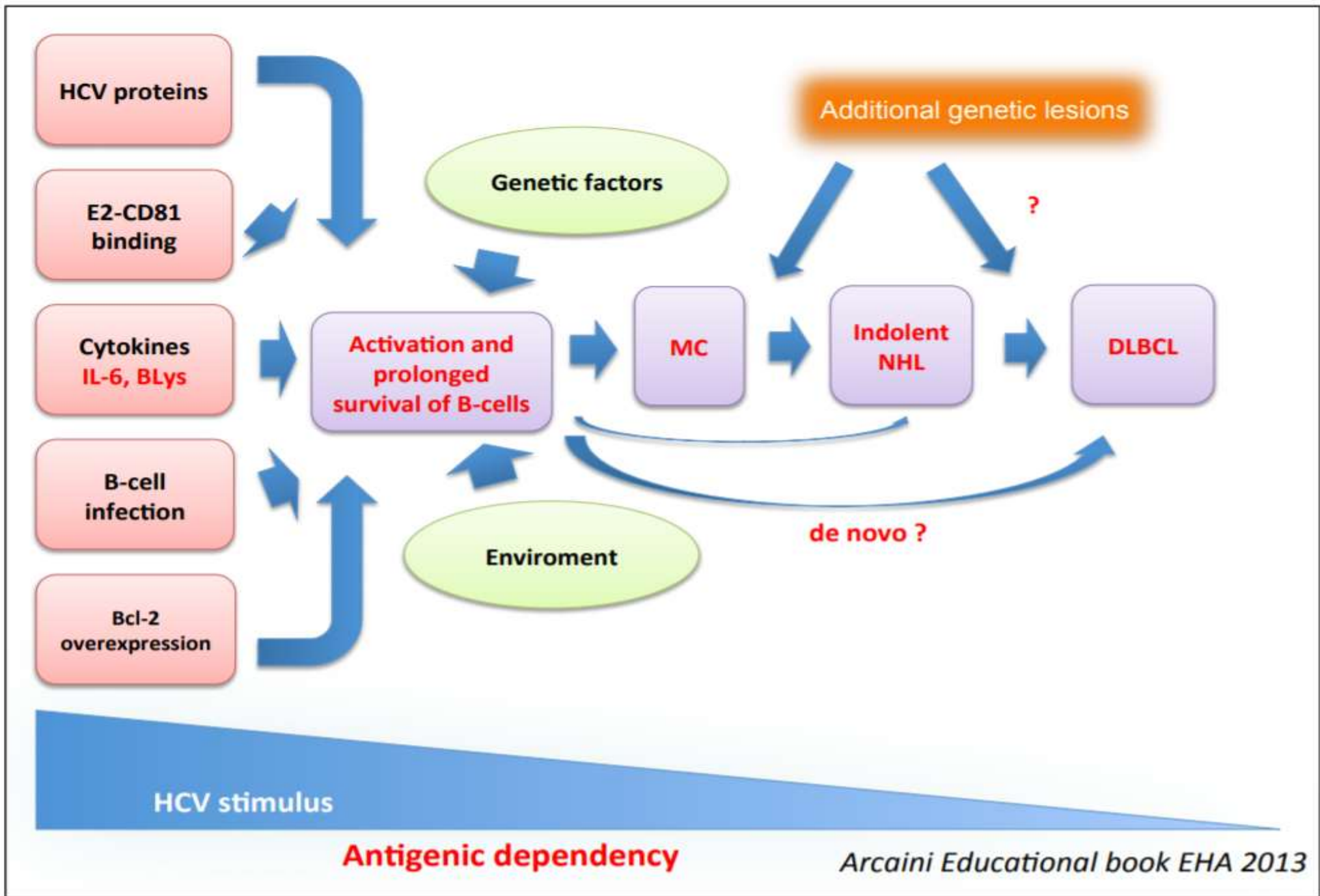


Вирусный гетеродимерный гликопротеин **E1/E2** прикрепляется к клетке-мишени посредством взаимодействия с большой внеклеточной петлей белка CD81

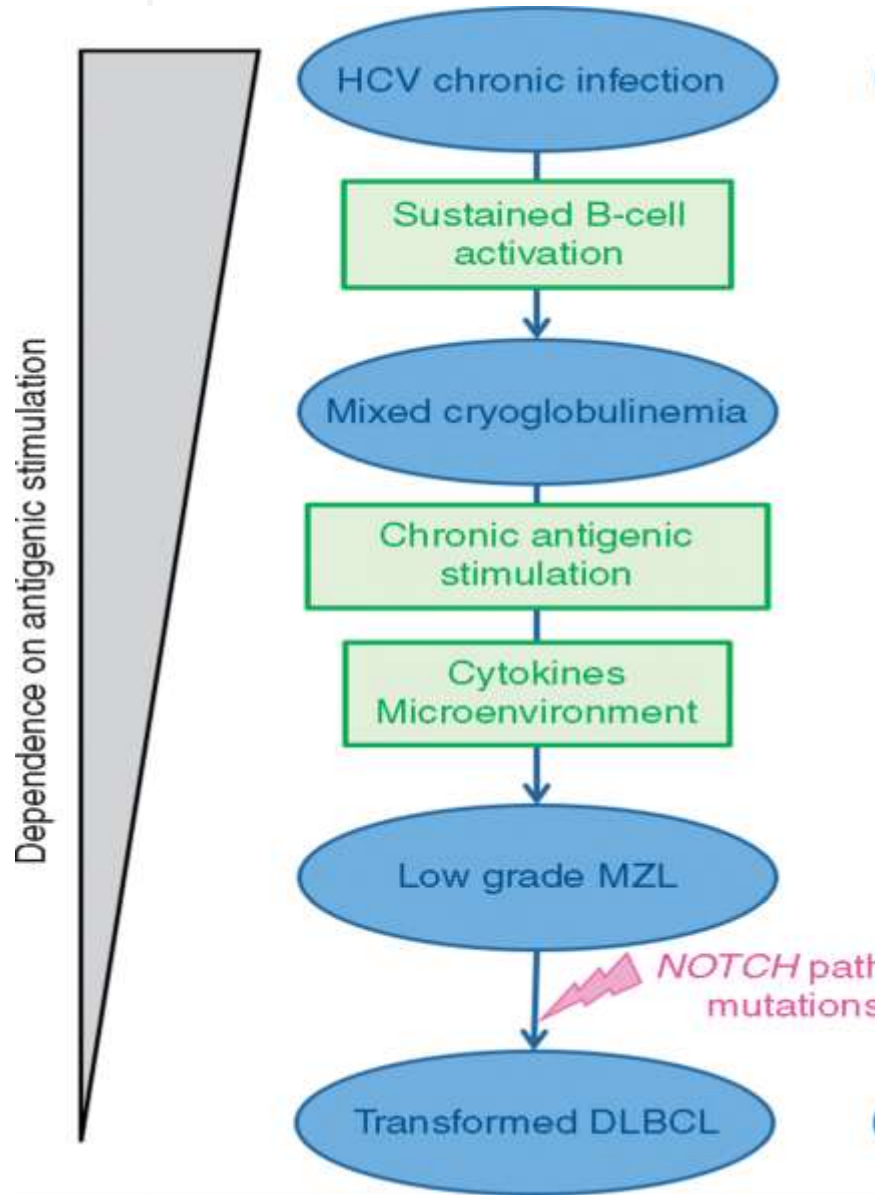


Связывание вирусных белков с рецептором CD81 облегчает сборку ко-стимулирующего комплекса (CD19\CD81/CD21) и снижает порог активации В-лимфоцита

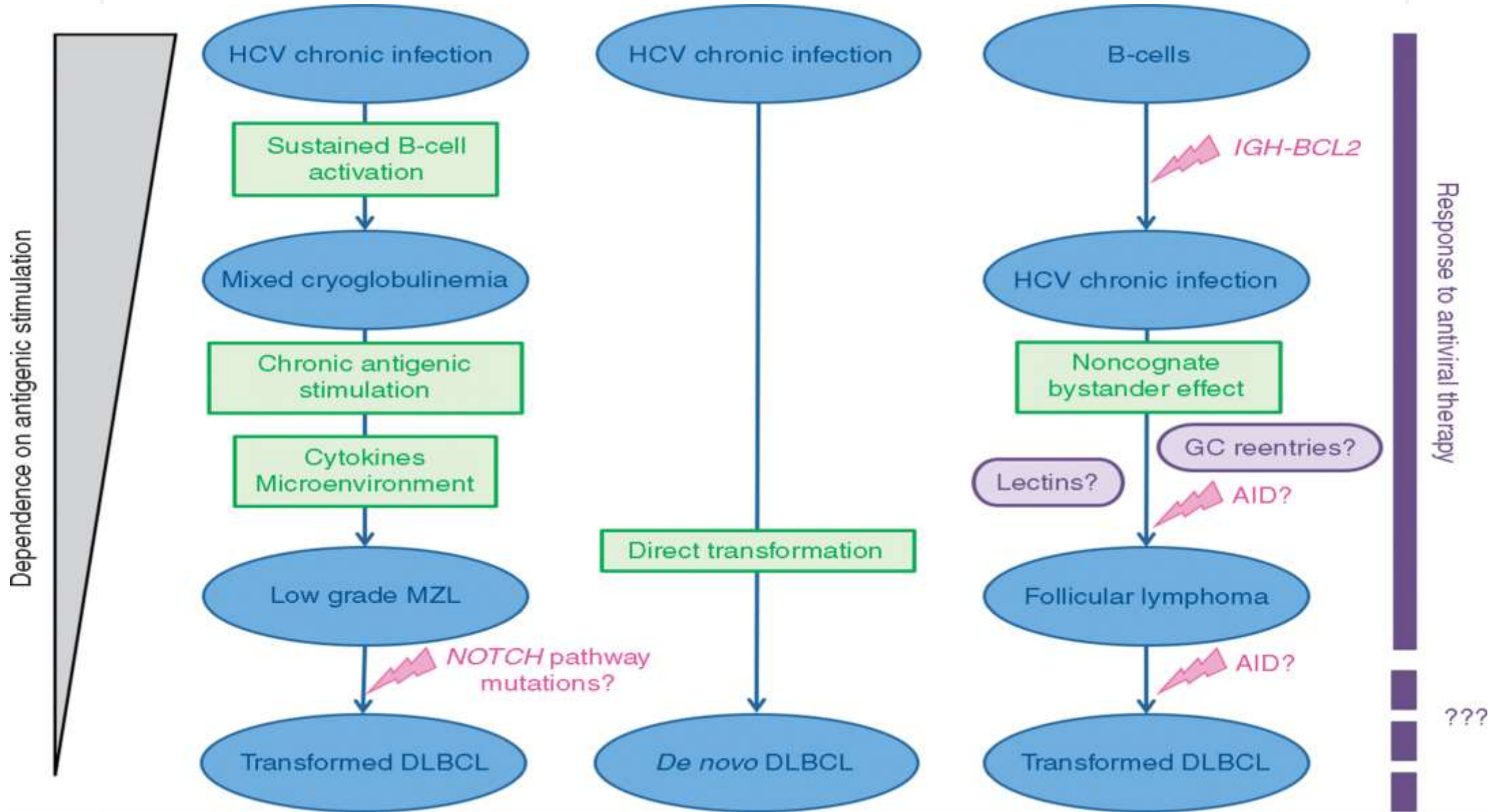




Современная модель ВСГ-зависимого лимфомагенеза

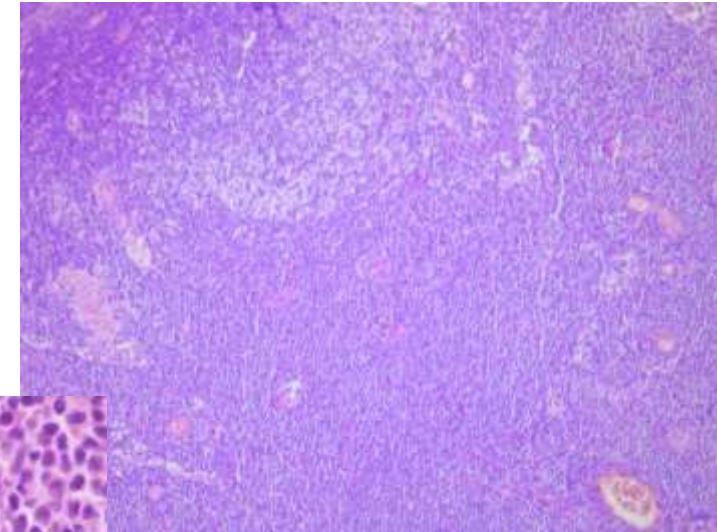
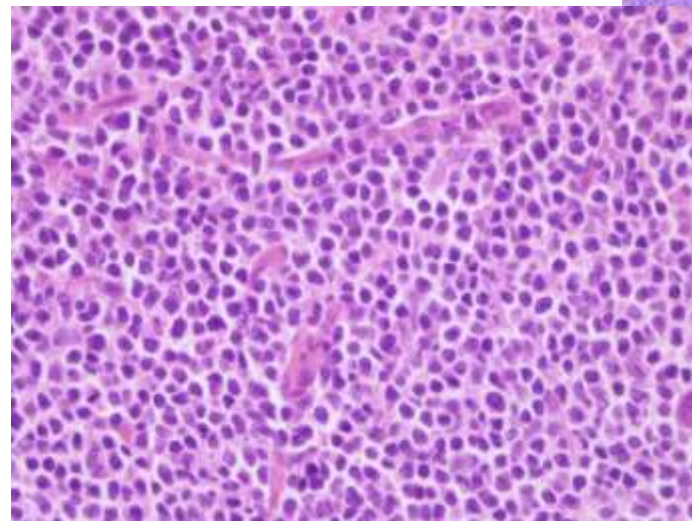


Современная модель ВСГ-зависимого лимфомагенеза



ЛИМФОМА ИЗ КЛЕТОК МАРГИНАЛЬНОЙ ЗОНЫ (ЛМЗ)

- 5-17% от всех НХЛ взрослых
- ЛМЗ ассоциируются с хронической **антигенной стимуляцией**:
 - инфекция бактериальная или вирусная (*H. pylori*, *Borrelia burgdorferi*, *Chlamidophylia psittaci*, *Campylobacter jejune*, HCV)
 - аутоиммунные болезни (тиреоидит Хошимото, болезнь Шёгрена)
- **Морфологически** определяется инфильтрация маргинальной зоны centrocyteподобными лимфоцитами различной степенью плазмноклеточной дифференцировки.
- **ЛМЗ – это диагноз исключения:**
CD20+, CD5-/+ , CD10-, CD23-/+ ,
CD38-, CD43+/-, MUM.1+, CD44+
DBA.44+, BCL-2+/-, BCL-6-,
cyclin D1-, LEF1-



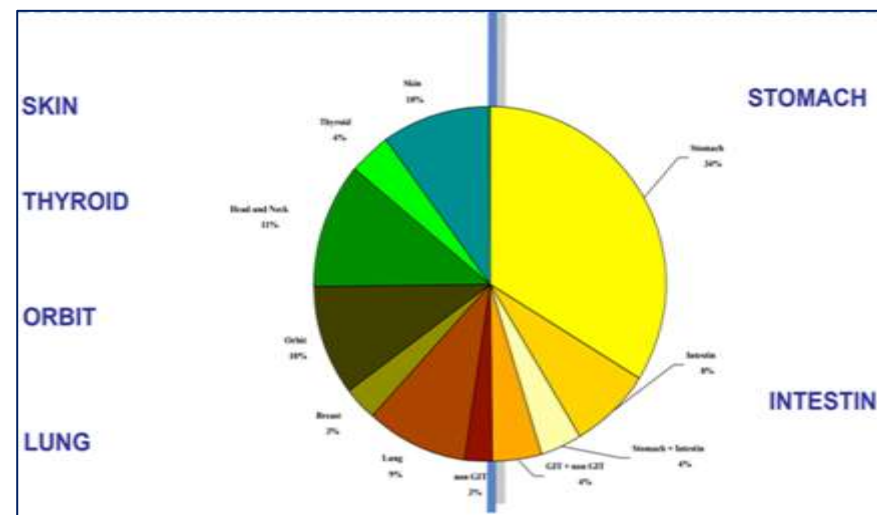
Экстранодальная ЛМЗ (ЭЛМЗ)

Клиническая картина

- Индолентное течение, хороший соматический статус
- Отсутствие Б-симптомов, ЛДГ и бетта2-микроглобулин в N
- Локальные стадии - 70%, при диссеминации опухоли (30%) могут быть множественные «Е»-зоны
- Нодальные поражения - 25%
- Костный мозг - 20%
- Трансформация в агрессивную лимфому - 3-18%

Зоны поражение (MALT vs non-MALT)

- MALT - ЖКТ (желудок, тонкая кишка), респираторный тракт (легкие, трахея, гортань), мочеполовая система, молочная железа, щитовидная и слюнные железы
- Non-MALT (кожа, мозговые оболочки, орбита)



ЛМЗ селезенки (СЛМЗ)

- Медиана возраста 65 лет
- Выраженная спленомегалия
- Большинство больных не имеют Б-симптомов и $PS < 2$ - 85%
- Часто определяется цитопения (аутоиммунная, гиперспленизм, поражение к.м.) и лимфоцитоз
- При распространенных стадиях возможна выраженная астения кахексия, боли в подреберье

- В 46% случаев может быть моноклональная секреция, чаще IgM
- Редко синдром гипервязкости или гиперглобулинемия
- Из иммунных осложнений: гемолитическая анемия (10%), тромбоцитопения (5%), холодовая агглютинация
- Возможны разного типа нейропатии
- Диагноз устанавливается по иммунофенотипированию крови и к.м.

ЛМЗ нодальная (НЛМЗ)

- Медиана возраста больных 50-62 года
- Часто отмечается генерализованное поражение периферических и висцеральных лимфатических узлов
- Вовлечение костного мозга в 28% - 44% случаев
- Моноклональная секреция белка – менее 10%
- Редко определяется цитопения
- Прогноз при нодальной форме хуже, чем при других ЛМЗ:
 - медиана ВБП: 1,5 – 2,6 лет
 - 5-летняя ОВ: 56 - 90%
- Подходы к лечению как при ФЛ

Различные варианты ЛМЗ

ЭЛМЗ

поражение
экстранодаль
ных зон ±
региональные
л\узлы

СЛМЗ

поражение
селезенки, костного
мозга (часто), крови
(часто), ворота
селезенки, печень
(редко)

Диссеминированная ЛМЗ

поражение л\узлов,
селезенки, к.м.,
«Е»-зон

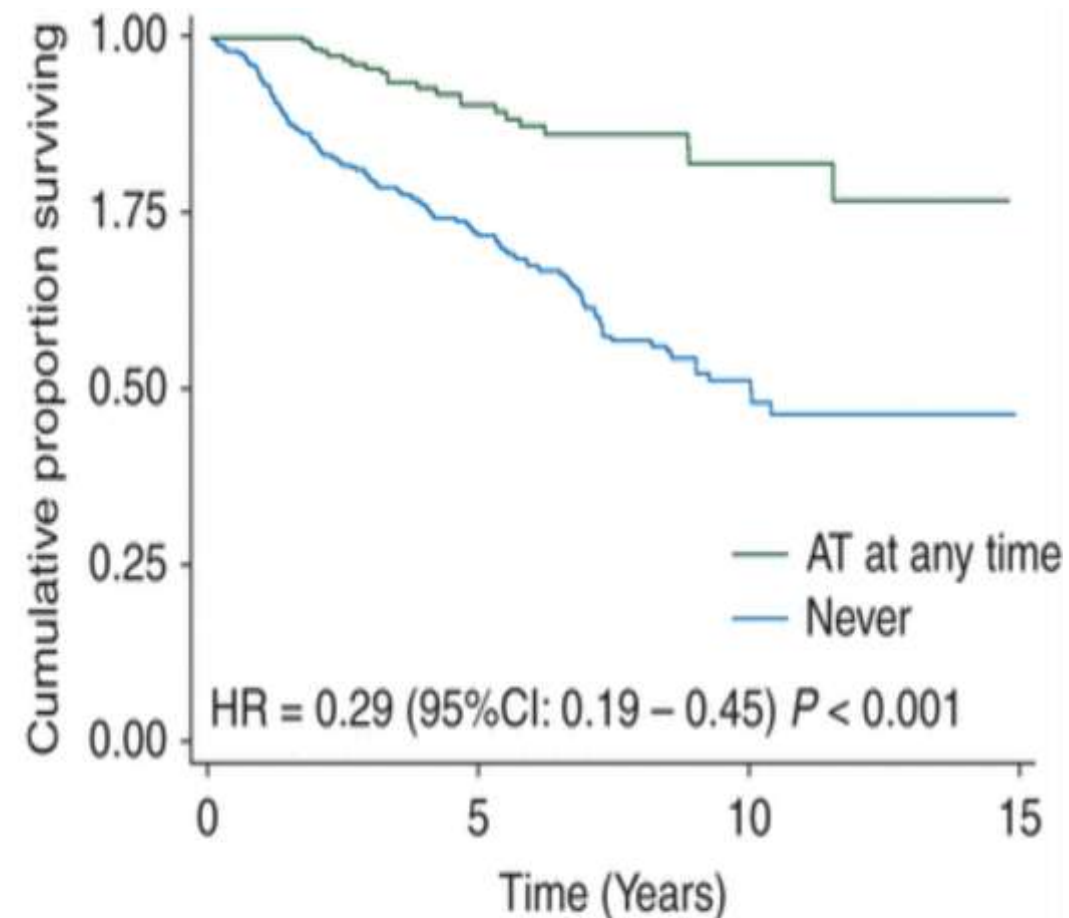
НЛМЗ

поражение
периферических,
висцеральных
л\узлы

ВГС-ассоциированные лимфомы (ВГС+ иНХЛ)

- 704 больных с ВГС+ иНХЛ получили лечение в 39 клиниках Италии с 1993-2009гг
- 59% были женщины, медиана возраста составила 66 лет
- В большинстве случаев была ЛМЗ
- 134 (19%) из 704 больных получали с противоопухолевой целью антивирусную терапию (АВТ)
- 5-л ВБП в группе в целом составила 48%, ОВ – 78%
- Наиболее важным прогностическим фактором явилось проведение антивирусной терапии: 5-л ВБП в этой группе была 63%

Arcaini L. An of Onc, 2014



Number at risk					
AT at any time	225	102	32	6	
Never	465	153	33	9	

ВГС и ЛМЗ. Данные объединенного анализа трех учреждений

Данные объединенного анализа **109** больных ЛМЗ, которые получали лечение в трех различных лечебных учреждениях:

1. НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина – 56 больных ЛМЗ, ВГС-негативные (большая благодарность всем сотрудникам отделения химиотерапии гемобластозов)
2. РНИМУ им. Н.И. Пирогова – 27 больных ВГС+ ЛМЗ **только** на антивирусной терапии (данные доцента кафедры госпитальной терапии, к.м.н. Лепкова С.В.)
3. ГKB им. С.П. Боткина – 26 больных ВГС+ ЛМЗ **без** антивирусной терапии (АВТ) (большая благодарность проф. Птушкину В.В., к.м.н. Ивановой В.Л.)

<u>ЛМЗ</u> (ВГС-негативные)	<u>ВГС+ ЛМЗ</u> (с антивирусной терапией)	<u>ВГС+ ЛМЗ</u> (без антивирусной терапии)
56 (51%)	27 (25%)	26 (24%)

ВГС и ЛМЗ. Данные объединенного анализа трех учреждений

Данные объединенного анализа **109** больных ЛМЗ, которые получали лечение в трех различных лечебных учреждениях:

1. НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина – 56 больных ЛМЗ, ВГС-негативные (большая благодарность все сотрудникам отделения химиотерапии гемобластозов)
2. РНИМУ им. Н.И. Пирогова – 27 больных ВГС+ ЛМЗ **только** на антивирусной терапии (данные доцента кафедры госпитальной терапии, к.м.н. Лепкова С.В.)
3. ГKB им. С.П. Боткина – 26 больных ВГС+ ЛМЗ без антивирусной терапии (АВТ) (большая благодарность проф. Птушкину В.В., к.м.н. Ивановой В.Л.)

<u>ЛМЗ</u> (ВГС-негативные)	<u>ВГС+ ЛМЗ</u> (с антивирусной терапией)	<u>ВГС+ ЛМЗ</u> (без антивирусной терапии)
56 (51%)	27 (25%)	26 (24%)

Параметры	<u>ЛМЗ (n=56)</u> Медиана наблюдения 48 месяцев	<u>ВГС+ ЛМЗ (n=27)</u> Медиана наблюдения 52 месяца	p
Пол (мужчины \ женщины)	12 (21%) \ 44 (79%)	16 (59%) \ 11 (41%)	p = 0.0001
Возраст , медиана	58 лет (25-79)	43 года (31-71)	p = 0,043

Параметры	<u>ЛМЗ (n=56)</u> Медиана наблюдения 48 месяцев	<u>ВГС+ ЛМЗ (n=27)</u> Медиана наблюдения 52 месяца	p
Пол (мужчины \ женщины)	12 (21%) \ 44 (79%)	16 (59%) \ 11 (41%)	p = 0.0001
Возраст , медиана	58 лет (25-79)	43 года (31-71)	p = 0,043
<u>Тип ЛМЗ</u> НодЛМЗ ЭкстранодЛМЗ СпленЛМЗ ДисЛМЗ	8 (14%) 30 (54%) 8 (14%) 10 (18%)	2 (7%) 8 (30%) 8 (30%) 9 (33%)	p = 0,06

Параметры	<u>ЛМЗ (n=56)</u> Медиана наблюдения 48 месяцев	<u>ВГС+ ЛМЗ (n=27)</u> Медиана наблюдения 52 месяца	p
Пол (мужчины \ женщины)	12 (21%) \ 44 (79%)	16 (59%) \ 11 (41%)	p = 0.0001
Возраст , медиана	58 лет (25-79)	43 года (31-71)	p = 0,043
<u>Тип ЛМЗ</u> НодЛМЗ ЭкстранодЛМЗ СпленЛМЗ ДисЛМЗ	8 (14%) 30 (54%) 8 (14%) 10 (18%)	2 (7%) 8 (30%) 8 (30%) 9 (33%)	p = 0,06
<u>Стадии</u> I-IIЕ III IV	28 (50%) 5 (9%) 23 (41%)	4 (15%) 3 (11%) 20 (74%)	p = 0,007
Б-симптомы	7 (13%)	3 (11%)	p = ns

Параметры	<u>ЛМЗ (n=56)</u> Медиана наблюдения 48 месяцев	<u>ВГС+ ЛМЗ (n=27)</u> Медиана наблюдения 52 месяца	p
Поражение селезенки	13 (23%)	20 (74%)	p = 0.0001
Поражение печени	2 (4%)	5 (19%)	p=0,022
<u>«Е»-зоны</u>			p = ns
Орбита	10 (18%)	7 (26%)	
Желудок	6 (11%)	2 (7%)	
М\ткани	9 (16%)	3 (11%)	
Железы (слюн,околоуш)	4 (7%)	6 (22%)	
Легкие	5 (9%)	0	
Миндалины	4 (7%)	1 (4%)	
Другие	< 5%	< 5%	

Параметры	<u>ЛМЗ (n=56)</u> Медиана наблюдения 48 месяцев	<u>ВГС+ ЛМЗ (n=27)</u> Медиана наблюдения 52 месяца	p
Поражение селезенки	13 (23%)	20 (74%)	p = 0.0001
Поражение печени	2 (4%)	5 (19%)	p=0,022
<u>«Е»-зоны</u>			p = ns
Орбита	10 (18%)	7 (26%)	
Желудок	6 (11%)	2 (7%)	
М\ткани	9 (16%)	3 (11%)	
Железы (слюн,околоуш)	4 (7%)	6 (22%)	
Легкие	5 (9%)	0	
Миндалины	4 (7%)	1 (4%)	
Другие	< 5%	< 5%	
Поражение к. м.	15 (27%)	17 (63%)	p = 0,002
Абдоминальные узлы	15 (27%)	15 (56%)	P = 0,003

Параметры	<u>ЛМЗ (n=56)</u> Медиана наблюдения 48 месяцев	<u>ВГС+ ЛМЗ (n=27)</u> Медиана наблюдения 52 месяца	p
Моноклональная секреция	3 (5%)	11 (41%)	p = 0,0001
Анемия \ Тромбоцитопения	4 (7%) \ 3 (5%)	10 (37%) \ 6 (22%)	p < 0,000
Вторые опухоли	3 (5%)	4 (15%)	p=ns

ЛМЗ (n=56)

Лечение

- Хирургическое – 12 (21%), из них без ХТ - 5 (9%)
- Лучевая терапия – 15 (27%), из них без ХТ - 6 (11%)
- Лекарственная терапия – 47 (84%)
 - СНОР\СVP – 25 (53%)
 - Бендамустин – 12 (25%)
 - Лейкеран – 4 (9%)
 - Монотерапия R - 6 (13%)
- Всего лечение с R – 47 (84%)
- Поддерживающую терапию R- 31(55%)

ЛМЗ (n=56)

Лечение

- Хирургическое – 12 (21%), из них без ХТ - 5 (9%)
- Лучевая терапия – 15 (27%), из них без ХТ - 6 (11%)
- Лекарственная терапия – 47 (84%)
 - СНОР\СVP – 25 (53%)
 - Бендамустин – 12 (25%)
 - Лейкеран – 4 (9%)
 - Монотерапия R - 6 (13%)
- Всего лечение с R – 47 (84%)
- Поддерживающую терапию R- 31(55%)

ВГС+ ЛМЗ (n=27)

• Генотип ВГС

1 – 19 (70%)

2 – 3 (11%)

3 – (19%)

Лечение: Интерферон + Рибавирин

• Степень виремии

Очень высокая ($>10^6$) – 9 (33%)

Высокая (10^5-10^6) – 6 (22%)

Средняя (10^4-10^5) – 8 (30%)

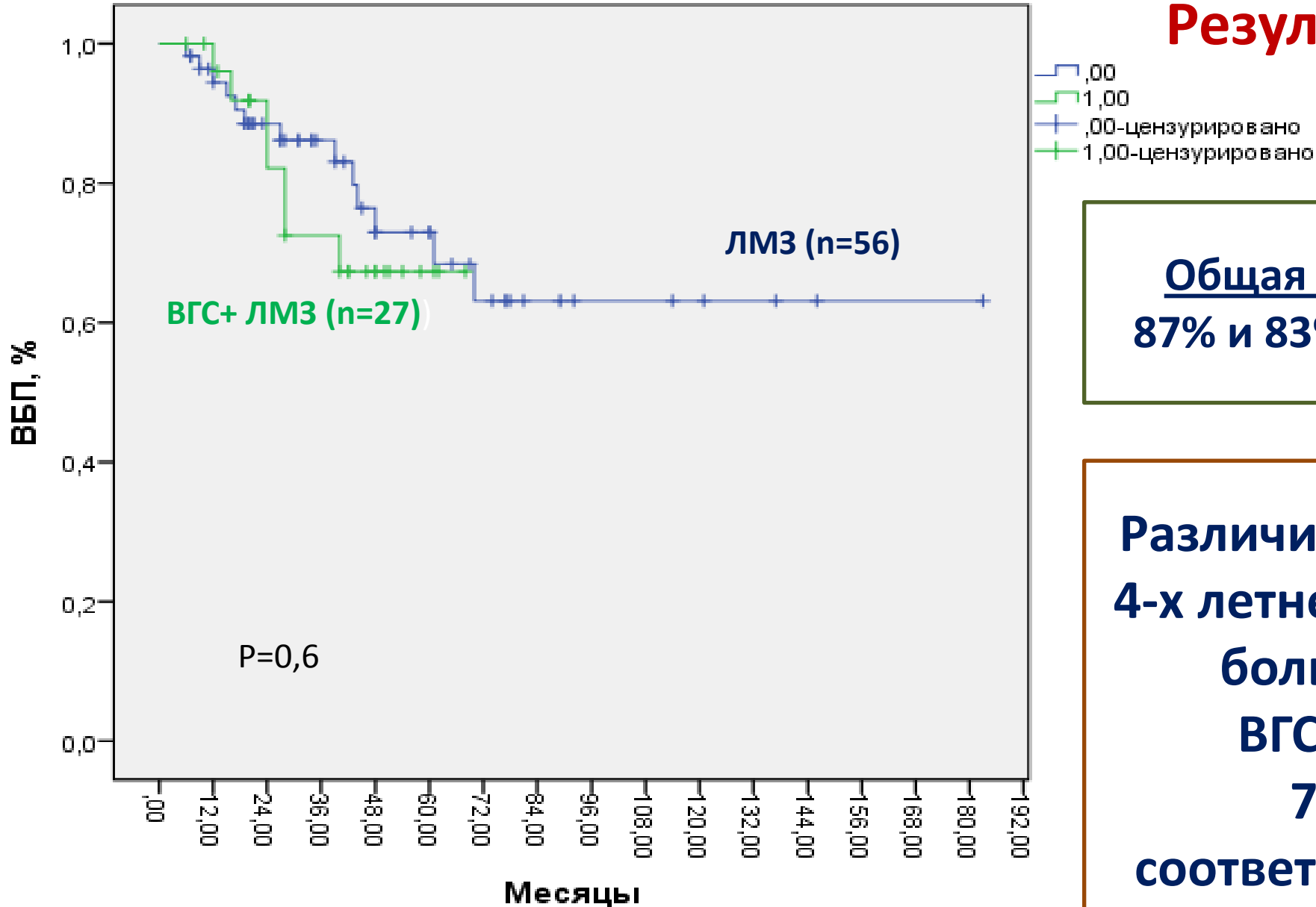
Низкая ($<10^4$) – 4 (15%)

• История ВГС до ЛМЗ

Одновременно – 10 (37%)

Медиана 48 месяцев (5 – 240 мес)

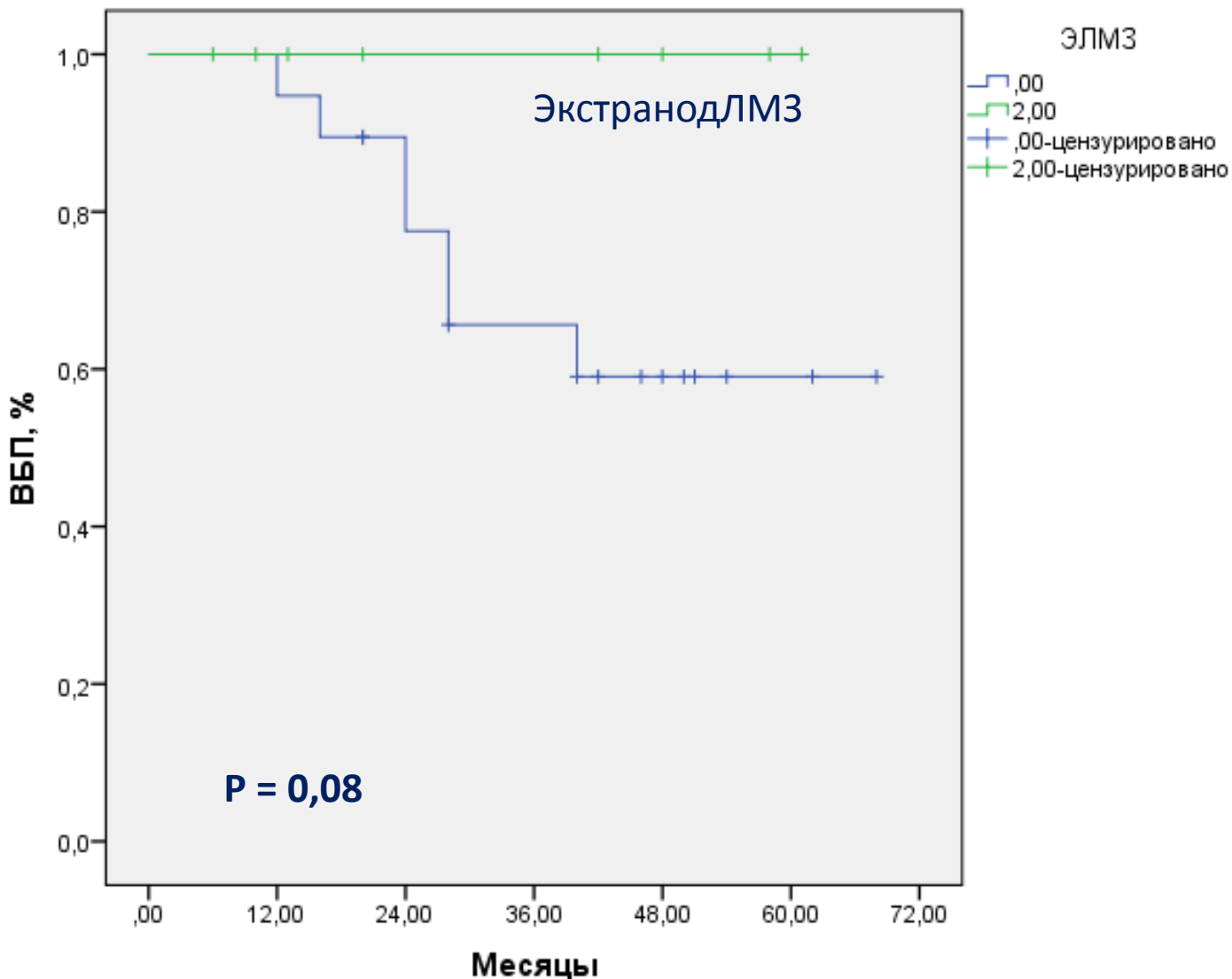
Результаты лечения



Общая эффективность:
87% и 83% соответственно

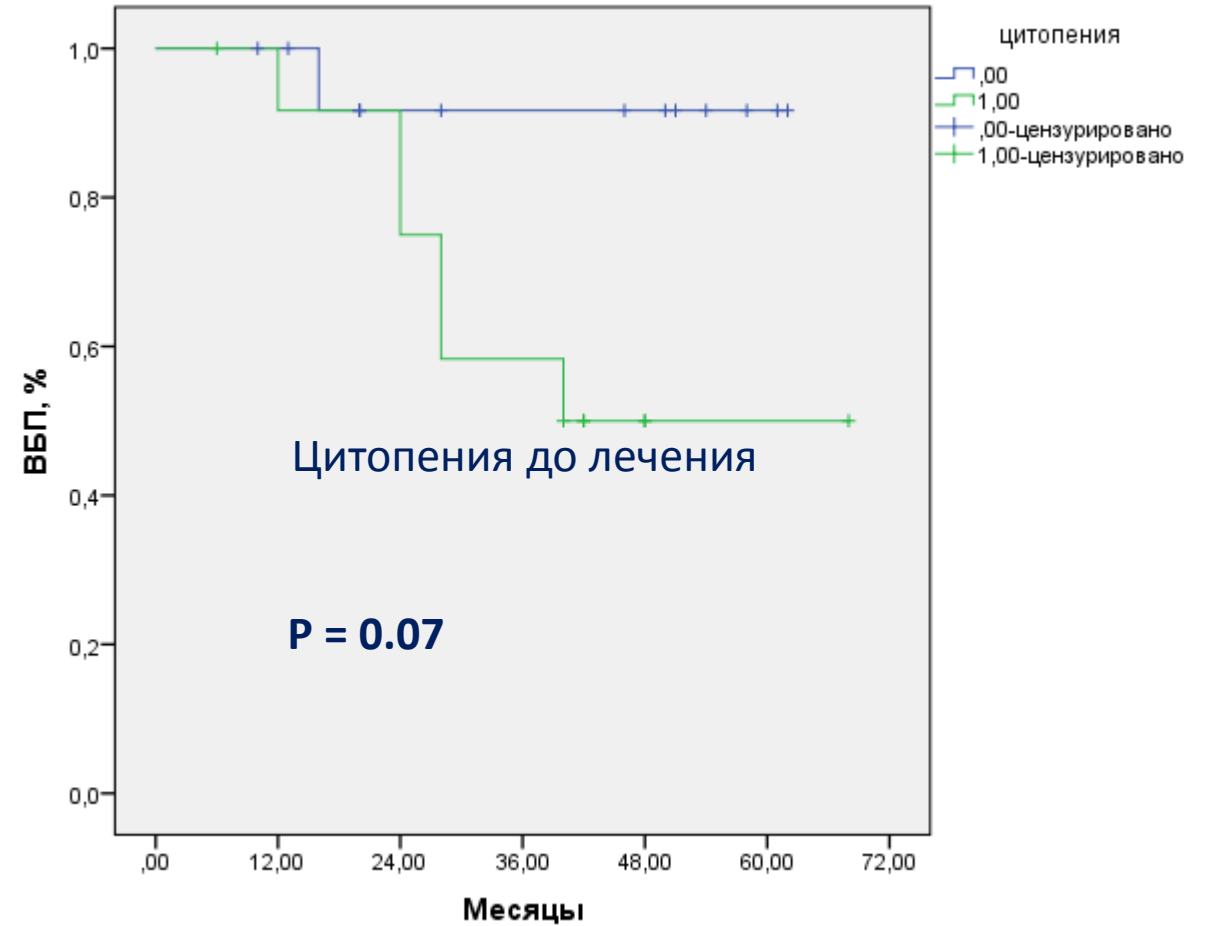
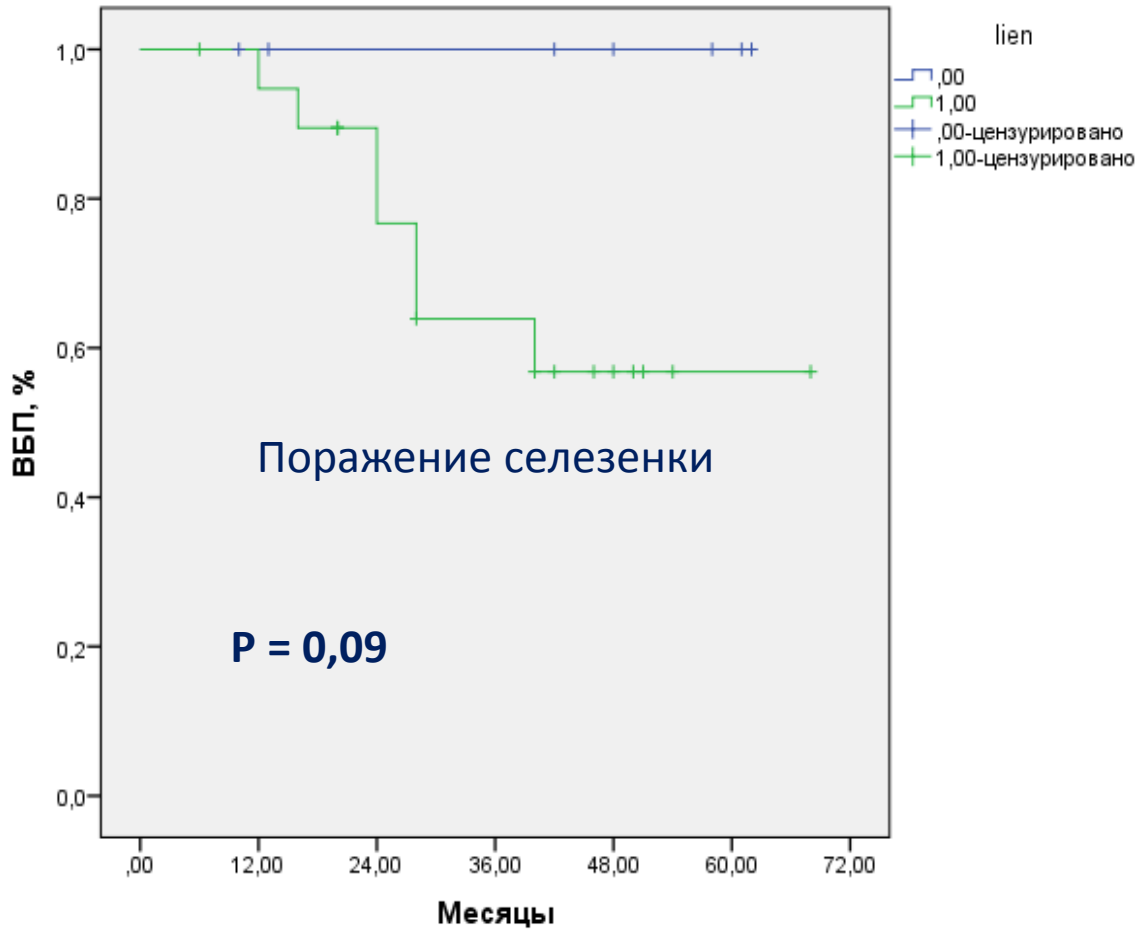
**Различий в показателях
4-х летней ВБП в группе
больных ЛМЗ и
ВГС+ ЛМЗ нет:
72% и 67%
соответственно (p=0,6)**

ВГС+ ЛМЗ (n=27). Прогностические факторы



**Больные с ВГС+
экстранодальной ЛМЗ (МАЛТ)
имели лучший ответ на
противовирусную терапию:
3-летняя ВБП составила
100% vs 59%
соответственно**

ВГС+ ЛМЗ (n=27). Прогностические факторы



В однофакторном анализе **неблагоприятное** влияние на 3-летнюю ВБП у больных ВГС+ЛМЗ оказали 2 фактора: поражение **селезенки** (100% vs 56%) и **анемия\тромбоцитопения** (91% vs 50%)

ВГС и ЛМЗ. Данные объединенного анализа трех учреждений

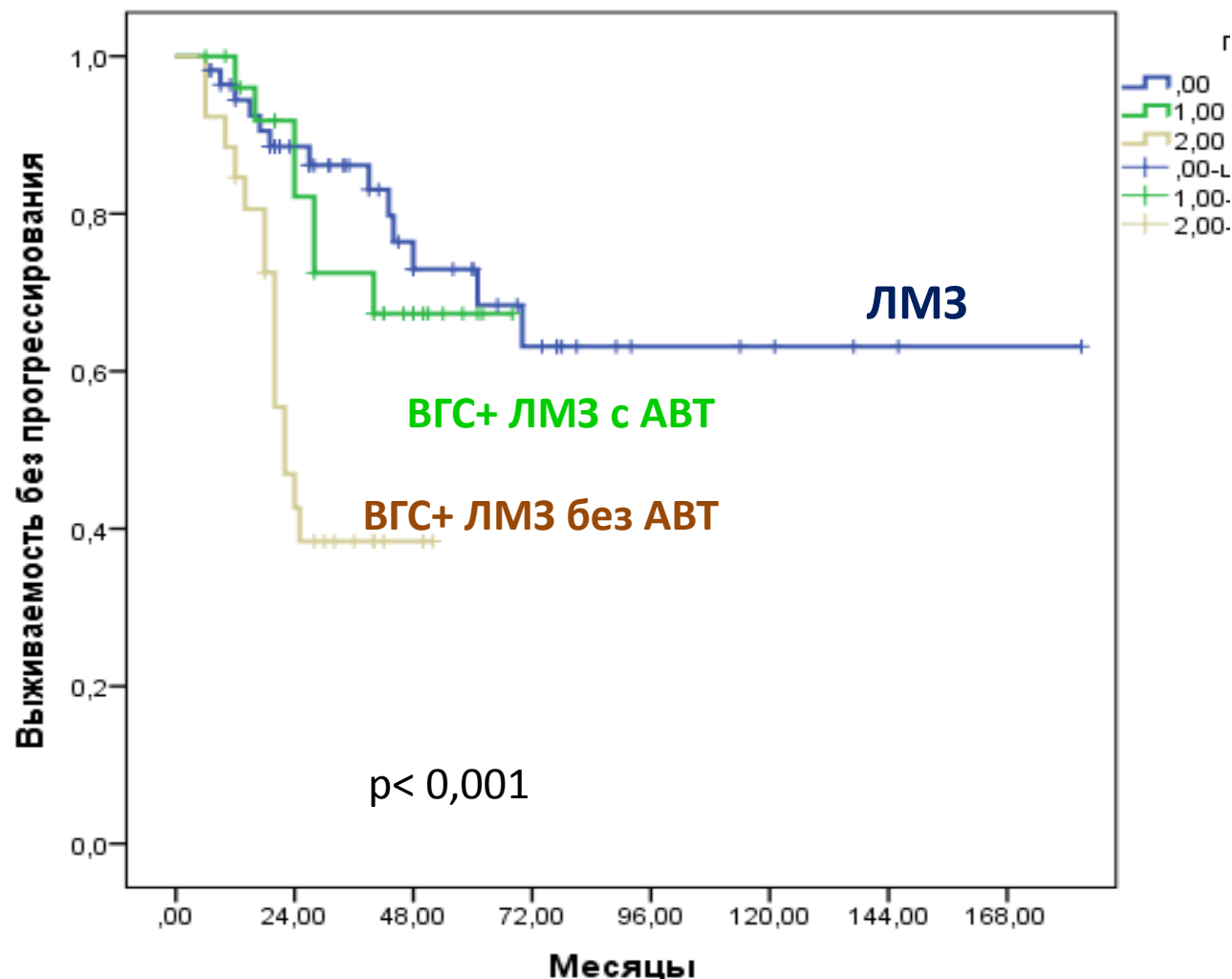
Данные объединенного анализа **109** больных ЛМЗ, которые получали лечение в трех различных лечебных учреждениях:

1. НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина – 56 больных ЛМЗ, ВГС-негативные (большая благодарность все сотрудникам отделения химиотерапии гемобластозов)
2. РНИМУ им. Н.И. Пирогова – 27 больных ВГС+ ЛМЗ **только** на антивирусной терапии (данные доцента кафедры госпитальной терапии, к.м.н. Лепкова С.В.)
3. ГKB им. С.П. Боткина – 26 больных ВГС+ ЛМЗ **без** антивирусной терапии (АВТ) (большая благодарность проф. Птушкину В.В., к.м.н. Ивановой В.Л.)

<u>ЛМЗ</u> (ВГС-негативные)	<u>ВГС+ ЛМЗ</u> (с антивирусной терапией)	<u>ВГС+ ЛМЗ</u> (без антивирусной терапии)
56 (51%)	27 (25%)	26 (24%)

Параметры	ВГС+ ЛМЗ (n=27) Медиана наблюдения 52 месяца	ВГС+ ЛМЗ (n=26) Медиана наблюдения 36 месяцев
Пол (мужчины \ женщины)	16 (59%) \ 11 (41%)	15 (58%) \ 11 (42%)
Возраст , медиана	43 года (31-71)	49 лет (37-72)
Тип ЛМЗ		
НодЛМЗ	2 (7%)	9 (35%)
ЭкстранодЛМЗ	8 (30%)	1 (4%)
СпленЛМЗ	8 (30%)	9 (35%)
ДисЛМЗ	9 (33%)	7 (26%)
Стадии		
I-III	4 (15%)	3 (12%)
III	3 (11%)	6 (23%)
IV	20 (74%)	17 (65%)
Б-симптомы	3 (11%)	6 (23%)
Лечение	Антивирусная терапия (АВТ)	Иммунохимиотерапия без АВТ

Выживаемость без прогрессирования в зависимости от ВГС и антивирусной терапии (АВТ)



Проведение антивирусной терапии интерфероном в сочетании с рибавирином является наиболее важным предиктором благоприятного прогноза при ВГС+ ЛМЗ

3-л ВБП была **72%** при ЛМЗ vs **67%** при **ВГС+ ЛМЗ с АВТ** vs **38%** (медиана **22** месяца)с **ВГС+ЛМЗ без АВТ**

Резюме собственных данных

- ВГС+ ЛМЗ имеют четко очерченные клинические особенности и проявления (мужской пол, молодой возраст, частое поражение абдоминальных л\узлов и селезенки , костного мозга), характеризуются распространенными стадиями заболевания, часто сопровождаются цитопениями
- Проведение только противовирусной терапии (интерферон + рибавирин) без ХТ у этих больных приводит к развитию ремиссии ВГС и сопровождается стойким противоопухолевым эффектом
- При условии проведения АВТ частота рецидивов ЛМЗ в группе больных с и без ВГС не различается
- В то же время, отсутствие АВТ достоверно снижает показатели выживаемости без прогрессирования у больных ВГС+ ЛМЗ с 67% до 38%
- Но..... **наука не стоит на месте**

Препараты прямого противовирусного действия (ППД) нарушают репликацию вируса за счет прямого взаимодействия с вирусными протеинами или нуклеиновыми кислотами

Группы пациентов	Софосбувир + Ледипасвир	Софосбувир + Даклатасвир	Софосбувир + Велпатасвир
Генотип 1a Генотип 1b	12 недель с рибавирином или 24 недель без рибавирина или 24 недель с рибавирином при неблагоприятных предикторах ответа	12 недель с рибавирином или 24 недель без рибавирина	12 недель без рибавирина
Генотип 2	нет	12 недель без рибавирина или 24 недель с рибавирином при неблагоприятных предикторах ответа	12 недель без рибавирина
Генотип 3	нет	24 недели с рибавирином	12 недель с рибавирином или 24 недель без рибавирина
Генотип 4	12 недель с рибавирином или 24 недель без рибавирина или 24 недель с рибавирином при неблагоприятных предикторах ответа	12 недель с рибавирином или 24 недель без рибавирина	12 недель без рибавирина

Anti-Lymphoma Activity of Interferon-Free Antiviral Treatment in Patients with Indolent B-Cell Lymphomas Associated with Hepatitis C Virus Infection
// Arcaini L. Blood. 2015;126:3938

- 26 больных с ВГС+ иНХЛ (12 СЛМЗ, 2 НЛМЗ, 6 MALT-ЛМЗ, 2 лейкоцитарный вариант ЛМЗ, 2 ХЛЛ, 2 ЛПЛ) получили IFN-free АВТ
- Генотип 1 (63%), 2 (17%), 3 (12%)
- 24 больных получили софосбувир-содержащий режим, у 95% был рибавирин
- Противоопухолевый эффект оценен у 20 больных: у 8 (40%) получены ПР, у 4 (20%) ЧР. Общая эффективность 60%.

Выводы: ВГС непосредственно участвует в патогенезе НХЛ. Эрадикация вируса может привести к регрессу лимфомы, однако эти данные требуют дальнейшего подтверждения

ВГС-ассоциированная ЛМЗ. Резюме

- IFN в комбинации с рибавирином индуцирует противоопухолевый ответ примерно у 75%-80% больных с ВГС+ иНХЛ. Применение АВТ ассоциируется с достоверным улучшением сроков отдаленной выживаемости.
- **Предварительные данные** указывают, что ПППД наряду с быстрой эрадикацией ВГС могут быть эффективны в отношении лимфомы. Перспективным является изучение комбинации ПППД с ритуксимабом у больных с большим объемом опухоли.
- Эрадикация ВГС приводит к ремиссии лимфомы, предотвращает развитие печеночных осложнений, повышает толерантность к применению в будущем лекарственной противоопухолевой терапии.

Антивирусная терапия рекомендуется в качестве первого лечения всем больным ВГС+ индолентными НХЛ



Национальный медицинский
исследовательский центр
онкологии им. Н.Н. Блохина



Российский национальный
исследовательский медицинский
университет имени Н. И. Пирогова

Спасибо за внимание

Тумян Г.С., Лепков С.В.