

П.Д. Симутко, А.С. Бородин

МОЛЕКУЛЯРНО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Научный руководитель: ст. преп. Е.В. Шуляк

Кафедра патологической физиологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

P.D. Simutko, A.S. Borodich

MOLECULAR PATHOGENETIC MECHANISMS OF CLASSICAL HODGKIN LYMPHOMA

Tutor: senior lecturer E.V. Shuliak

Department of Pathological Physiology

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. По результатам ретроспективного анализа данных 85 пациентов с классической лимфомой Ходжкина установлены предикторы рецидива: экстранодальное поражение, молодой возраст и ПЭТ-позитивность по шкале Довиль. Ключевыми патогенетическими механизмами явились: конститутивная активация NF-κB и JAK-STAT, иммунное ускользание через ось PD-1/PD-L1 и формирование иммуносупрессивного опухолевого микроокружения.

Ключевые слова: классическая лимфома Ходжкина, NF-κB, PD-L1, клетки Рид–Березовского–Штернберга, рецидив.

Resume. A retrospective analysis of data from 85 patients with classical Hodgkin's lymphoma identified predictors of relapse: extranodal disease, young age, and PET positivity according to the Deauville scale. Key pathogenetic mechanisms were identified: constitutive activation of NF-κB and JAK-STAT, immune escape via the PD-1/PD-L1 axis, and the formation of an immunosuppressive tumor microenvironment.

Keywords: classical Hodgkin lymphoma, NF-κB, PD-L1, Reed–Berezovsky–Sternberg cells, relapse.

Актуальность. Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) – злокачественное новообразование лимфоидной ткани, ежегодно в мире регистрируется около 83 000 новых случаев [1]. Биологическая уникальность заболевания состоит в том, что опухолевые клетки Рид–Березовского–Штернберга (РБШ) составляют лишь 1–5% клеточной массы опухоли, тогда как 95–99% представлены реактивным иммунным микроокружением [2]. Несмотря на высокую курабельность (5-летняя выживаемость при ранних стадиях достигает 90–95%), 15–20% пациентов имеют рефрактерное или рецидивирующее течение [3]. Поздние токсические последствия стандартной терапии и высокая частота рецидивов диктуют необходимость углублённого изучения молекулярно-патогенетических механизмов и факторов прогноза кЛХ.

Цель: изучение молекулярно-патогенетических механизмов кЛХ и анализ клинико-статистических характеристик, факторов прогноза и исходов лечения.

Задачи:

1. Систематизировать молекулярные механизмы онкогенеза при кЛХ.
2. Охарактеризовать демографический и клинический профиль исследуемой группы.
3. Выявить иммуногистохимические особенности клеток РБШ.
4. Определить прогностические факторы рецидива.

5. Оценить исходы лечения первой линии.

Материалы и методы. Проведён ретроспективный анализ клинической базы данных 85 пациентов с кЛХ и родственными злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями государственного учреждения «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» за период наблюдения с 2017 г. по 2026 г. Среди исследуемых было 60 мужчин (70,6%) и 25 женщин (29,4%); медианный возраст – 40,5 лет (IQR: 32–54 года). У каждого пациента оценивались 45 показателей; гистологическая верификация выполнена не менее чем у 91% пациентов. Для статистической обработки применялись критерий Манна–Уитни (U-тест) при сравнении количественных переменных в независимых группах и χ^2 -критерий Пирсона – для сравнения частот. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Расчёты выполнены в среде Python (библиотеки pandas, numpy, scipy.stats).

Результаты и их обсуждение. По данным современной научной литературы ключевыми онкогенными механизмами при кЛХ являются: конститутивная активация путей NF- κ B (через мутации TNFAIP3/A20 и NFKBIA, рецепторы CD30/CD40, белок LMP-1 вируса Эпштейна–Барр), JAK-STAT (активация STAT3, STAT5a, STAT6 цитокинами ИЛ-13, ИЛ-6) и PI3K/AKT/mTOR (инактивация PTEN, конститутивная сигнализация через c-Kit/EGFR) [4]. Амплификация 9p24.1 (у 25–50% пациентов) обуславливает гиперэкспрессию PD-L1 и PD-L2 на клетках РБШ и является биологическим обоснованием высокой (80–85%) эффективности ингибиторов PD-1 при рецидивирующей/рефрактерной кЛХ [5]. Иммуносупрессивное микроокружение формируется за счёт Т-регуляторных клеток (Treg), M2-макрофагов, дефекта антигенной презентации (мутации B2M), а также цитокиновой экосистемы (ИЛ-10, TGF- β , CCL17/CCL22) [7].

По данным иммуногистохимии, проведенной у исследуемых пациентов, CD30 экспрессировался в 98,6% случаев (68/69 пациентов), PAX5 – в 91,4% (53/58), CD15 – в 63,3% (38/60), CD20 – лишь в 21,3% (13/61), что подтверждает утрату В-клеточного фенотипа при сохранении В-клеточного генотипа. EBV-позитивность выявлена у 17,5% протестированных (10/57), что ниже среднемирового показателя (40–50%) и соответствует преобладанию нодулярного склероза в исследуемой группе. Преобладали распространённые стадии: III–IV – у 60,8% пациентов. В-симптомы имелись у 52,9% пациентов, экстранодальное поражение – у 63,5% пациентов, bulky-опухоль (≥ 10 см) – у 10,6% пациентов. Наиболее частыми вариантами в когорте были нодулярный склероз (38,8%) и кЛХ БДУ (36,5%); высокая доля случаев без детальной морфологической типизации отражает специфику четвертичного центра. Основным режимом первой линии терапии являлся ABVD (62,4% пациентов, медиана – 6 курсов); дополнительная лучевая терапия (ДЛТ) применена у 37,6% пациентов (медиана дозы – 30 Гр) [8, 10]. ПЭТ-негативный ответ (Довиль 1–3) после первой линии достигнут у 53,8% пациентов. Рецидив или прогрессирование зафиксированы у 56,0% (47 из 84 пациентов). Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) проведена 15 пациентам (17,6%); к окончанию периода наблюдения 75,3% пациентов живы, летальность составила 16,5%.

В результате статистической обработки данных установлены следующие значимые предикторы рецидива: экстранодальное поражение ($\chi^2 = 4,87$; $p = 0,027$; частота рецидивов 66,0% против 38,7%; $OR \approx 1,7$), более молодой возраст (медиана 38 лет у пациентов с рецидивом против 46 лет у пациентов без рецидива; $U = 633$; $p = 0,046$) и балл по шкале Довиль ≥ 4 после первой линии терапии (медиана 4,0 против 2,0; $U = 233$; $p = 0,045$). Различий по гендерной принадлежности в частоте В-симптомов выявлено не было ($\chi^2 = 0,016$; $p = 0,900$), а связь распространенных стадий (III–IV) с рецидивом не достигла статистической значимости ($p = 0,469$), что, вероятно, обусловлено ограниченной мощностью исследования [6].

Выводы:

1. Ключевыми патогенетическими механизмами кЛХ являлись конститутивная активация NF- κ B и JAK-STAT, иммунное ускользание через ось PD-1/PD-L1 (амплификация 9p24.1) и формирование иммуносупрессивного опухолевого микроокружения (Treg, M2-макрофаги).

2. В исследованной группе преобладали мужчины (70,6%), медианный возраст – 40,5 лет; доля III–IV стадии составляла 60,8%, что характеризует учреждение как центр лечения распространённой и рефрактерной кЛХ. CD30 экспрессировался у 98,6% пациентов, PAX5 – у 91,4%, CD15 – у 63,3%; низкая CD20-позитивность (21,3%) подтверждала утрату В-клеточного фенотипа.

3. Независимыми предикторами рецидива являлись: экстранодальное поражение ($\chi^2 = 4,87$; $p = 0,027$), молодой возраст ($U = 633$; $p = 0,046$) и балл Довиль ≥ 4 ($U = 233$; $p = 0,045$).

4. Высокая частота рецидивов (56%) обосновывает необходимость раннего внедрения брентуксимаба ведотина, анти-PD-1 терапии и жидкостной биопсии – (анализа циркулирующей опухолевой ДНК в крови) для мониторинга минимальной остаточной болезни (МОБ - невидимых следов опухоли после лечения).

Литература

1. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung [et al.] // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2021. – Vol. 71, № 3. – P. 209–249.
2. Kuppers, R. The biology of Hodgkin's lymphoma / R. Kuppers // Nature Reviews Cancer. – 2009. – Vol. 9, № 1. – P. 15–27.
3. Ansell, S.M. Hodgkin lymphoma: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management / S.M. Ansell // American Journal of Hematology. – 2022. – Vol. 97, № 11. – P. 1478–1488.
4. Weniger, M.A. Molecular biology of Hodgkin lymphoma / M.A. Weniger, R. Kuppers // Leukemia. – 2021. – Vol. 35, № 4. – P. 968–981.
5. PD-L1 and PD-L2 Genetic Alterations Define Classical Hodgkin Lymphoma and Predict Outcome / M.G.M. Roemer [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2016. – Vol. 34, № 23. – P. 2690–2697.
6. Hasenclever, D. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease [Электронный ресурс] / D. Hasenclever, V. Diehl // New England Journal of Medicine. – 1998. – Vol. 339, № 21. – P. 1506–1514.
7. Классическая лимфома Ходжкина: структура опухоли и прогностическое значение иммунного микроокружения / А.А. Гусак [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2023. – Т. 16, № 3. – С. 242–262.

8. Лечение пациентов с локальными стадиями впервые диагностированной классической лимфомы Ходжкина: обзор литературы, современные подходы и собственные данные / Е.В. Парамонова [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2024. – Т. 17, № 1. – С. 27–36.
9. Демина, Е.А. Лимфома Ходжкина. Новости конференций ASCO, EHA и ASH 2020 г. / Е.А. Демина // Современная онкология – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 185–191.
10. Лимфома Ходжкина: клинические рекомендации / Е.А. Демина [и др.] // Современная онкология – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 6–33.