

3-4 октября в г. Умани состоялась научно-практическая конференция гематологов и онкологов Украины «Современные стандарты диагностики и лечения неходжкинских лимфом и хронического лимфолейкоза». Особое внимание было уделено аспектам диагностики, а также обсуждению последних международных рекомендаций, касающихся терапии указанных заболеваний.

Диагностика и лечение неходжкинских лимфом и хронического лимфолейкоза: что нового?

Об особенностях диагностики лимфом и хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) рассказал главный внештатный гематолог МЗ Украины, заведующий отделом медицинской генетики ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», профессор кафедры внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), доктор медицинских наук Сергей Викторович Клименко. По его словам, диагноз «лимфома» или «хронический лимфолейкоз» при первичном обследовании должен быть сформулирован в соответствии с действующей классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ); включать стадию заболевания, установленную в соответствии с принятыми классификационными системами, и оценку общего состояния больного в соответствии с международными критериями.

На основании всей совокупности полученных данных определяется группа риска и прогноз для пациента, имеющие большое значение при планировании лечения. Так, показатели эффективности стандартной терапии и выживаемости в зависимости от групп риска (прогностический индекс IPI) существенно отличаются. Частота достижения полных ремиссий и общая выживаемость в группе низкого риска составляют 87 и 73%, в группе низкого/промежуточного риска – 67 и 51%, в группе промежуточного/высокого риска – 55 и 43%, в группе высокого риска – 44 и 26% соответственно.

Согласно минимальным клиническим рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (2007) диагноз лимфолипролиферативного заболевания (ЛЛПЗ) всегда должен базироваться на биопсии удаленных лимфоузлов; пункционная аспирация или трепанобиопсия являются недостаточными для правильной постановки диагноза. Для обеспечения соответствующего качества диагностики удаленные лимфоузлы необходимо немедленно доставлять в патологоанатомическое отделение, где работает квалифицированный персонал. Протокол морфологического исследования должен содержать:

- макроскопическое описание материала, присланного для исследования;
- гистологическое описание лимфомы с указанием типа роста, характеристик клеточного состава, наличия реактивных и резидуальных компонентов;
- результаты иммуногистохимического исследования с указанием использованных антител, их клонов и подробностей окрашивания, указывающих на специфический характер реакции;
- диагностическое заключение, сформулированное в соответствии с действующей классификацией ВОЗ.

При определении распространенности опухолевого процесса (стадии) обязательным является гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга. Морфологическое исследование пунктата костного мозга (стерильного или др.) не заменяет гистологическое исследование трепанобиоптата.

Обращаясь к истории, докладчик отметил, что классический диагноз Томаса Ходжкина, впервые описавшего лимфогранулематоз, был основан исключительно на внешних проявлениях заболевания, оригиналы образцов до сих пор сохраняются в музее Гая. Гистологическое исследование этих образцов, проведенное в 1926 году, показало, что только в 3 из 7 случаев был установлен правильный диагноз, в остальных случаях определялись другие виды лимфом и даже туберкулез.

В диагностике лимфом сегодня широко применяются молекулярные тесты с целью дифференциации реактивных и злокачественных изменений, классификации заболевания. Современная система

классификации лимфом основана на биологических и клинических характеристиках, позволяющих объединить их в клинически значимые группы, т. е. диагностические категории определяют терапевтический подход, а во многих случаях – и прогноз. Говоря о молекулярных маркерах, определяющихся при диагностике разных ЛЛПЗ, докладчик рассказал о новом специфическом маркере в диагностике хронического лимфолейкоза CD200 (OX2). Этот маркер представляет собой гликопротеин Ig-суперсемейства, играет важную роль в иммуносупрессии, уровень его экспрессии при ХЛЛ составляет 100%. Экспрессия суррогатных маркеров типа ZAP-70 или CD38 при этом же заболевании коррелирует с выживаемостью и может служить основой для стратификации подгрупп больных высокого риска.

Заместитель директора Национального института рака (г. Киев), заведующая научно-исследовательским отделением химиотерапии гемобластозов, доктор медицинских наук Ирина Анатольевна Крячок рассказала о современных подходах к лечению неходжкинских лимфом (НХЛ). Она отметила, что современные принципы лечения лимфом предполагают:

- назначение терапии в зависимости от вида лимфомы, стадии и группы риска;
- обязательное проведение промежуточной оценки ответа опухоли на лечение;
- изменение тактики терапии при недостаточном ответе (переход на salvage-режим, высокодозовую химиотерапию с трансплантацией костного мозга);
- уменьшение объема лучевой терапии (ЛТ) и суммарной очаговой дозы;
- мониторинг после завершения лечения с целью выявления раннего рецидива.

Рассматривая подходы к лечению разных типов диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), выступающая отметила, что для пациентов молодого возраста из группы низкого риска режим R-CHOP-21 признан оптимальным. В исследовании MiNT, в котором сравнивались разные режимы химиотерапии с добавлением и без добавления ритуксимаба, общая выживаемость в группе пациентов, получавших ритуксимаб, составила 93 против 84% в группе химиотерапии; также показаны преимущества режима R-CHOP по сравнению с R-CHOEP. В настоящее время проводится исследование UNFOLDER, посвященное сравнению двух ритуксимаб-содержащих режимов: R-CHOP-21 и R-CHOP-14 (по 6 курсов). Первые результаты исследования будут получены в апреле 2015 г.

Сегодня Европейское общество медицинской онкологии (ESMO) рекомендует назначать этой группе больных (IPI 0-1) 6R-CHOP-21 и ЛТ на зоны с массивным поражением (не доказаны преимущества ЛТ у других категорий пациентов). В рекомендациях Национальной онкологической сети США (NCCN) в качестве стандарта указаны 3R-CHOP-21 в сочетании с ЛТ, или 6 R-CHOP-21 ± ЛТ.

Относительно пациентов молодого возраста из группы высокого риска (IPI ≥2) нет окончательного мнения по поводу оптимальной терапии. Исследование III фазы MegaCHOEP не показало преимуществ R-CHOP-14, R-CHOEP и других режимов. Также не доказаны преимущества ЛТ для таких больных. Проведение высокодозовой химиотерапии с последующей трансплантацией не увеличивает общую выживаемость пациентов. Сегодня ESMO рекомендует 8 R + 6-8-CHOP-21, тогда как NCCN – 3 R-CHOP-21 + ЛТ (для ранних стадий), 6 R-CHOP-21 ± ЛТ (для поздних стадий) или включение больных в клинические исследования.

Пациенты пожилого возраста составляют специфическую группу в связи с высокой частотой коморбидности (70% больных имеют сопутствующую патологию) и плохой переносимостью токсичной химиотерапии. В исследованиях В. Coiffier и соавт. (2010) показано, что терапия ритуксимабом увеличивает общую выживаемость пациентов

Продолжение на стр. 16.



рної лімфоми



бтера®

11; 22 (Suppl.6): vi59-vi63.

вці. **Показання до застосування:**
 групних рецидивів після хіміотерапії
 не лікована фолікулярна лімфома
 іше нелікований і рецидивуючий /
 інфекції, виражений імунодефіцит.
 евого ритму. Спосіб застосування
 препаратів відповідно до інструкції.
 ане лікування. Індукційна терапія
 терапія: У пацієнтів, які отримували
 ної терапії) до прогресування або
 а 1 раз на 3 міс (починаючи через
 а терапія - 375 мг/м² поверхні тіла
 м² поверхні тіла 1-й день кожного
 начення препаратів, які знижують
 ну в дозі 100 мг з метою зниження
 верхні тіла в 1-й день циклу, потім
 ції (50% випадків), синдром лізису
ня розчину: Готовий розчин для
ту: Зберігати флакони при т-2-8 С.
 центом.

я імунобіологічного препарату
 препарату Mabthera®. Сертифікат
 працівників. Для розміщення

Ukraine 13.007

Діагностика і лікування неходжкінських лимфом і хронічного лимфолейкоза: що нового?

Продолжение. Начало на стр. 15.

на 4,9 года. В отношении данной категории больных ESMO рекомендует: для лиц в возрасте до 80 лет – 8 R-CHOP-21 либо 8 R + 6 CHOP-14, для пациентов старше 80 лет – R-miniCHOP, замену доксорубина на эпоподид, липосомальный доксорубин или его исключение; преимущества ЛТ не доказаны. В то же время NCCN рекомендует 3 R-CHOP-21 + ЛТ (для ранних стадий) и 6 R-CHOP-21 ± ЛТ (для поздних стадий).

Важно помнить, что при определении тактики терапии ДВККЛ необходимо учитывать распространенность процесса, возраст пациента и группу риска. Лечение с применением ритуксимаба у всех категорий больных обеспечивает лучшие результаты. Профилактика поражения ЦНС при наличии показаний проводится путем внутривенного введения высоких доз метотрексата (3-3,5 г/м²) после окончания терапии 1-й линии. Для молодых пациентов из группы высокого риска необходима интенсификация лечения, при ведении пожилых больных следует учитывать кардиотоксичность. При отсутствии возможности добавления ритуксимаба для молодых пациентов оптимален режим CHOP-14 для пожилых – CHOP-14. Роль ЛТ при ДВККЛ минимальна.

Относительно терапии редких форм ДВККЛ выступающая отметила, что лечение первичной лимфомы ЦНС должно быть основано на применении высоких доз метотрексата (в комбинации с цитарабином). Лечение первичной ДВККЛ яичка должно состоять из курсов химиотерапии по схеме R-CHOP, ЛТ на зону контралатерального яичка (риск распространения на контралатеральное яичко достигает 25%) и профилактики поражения ЦНС. Лечение первичной медиастинальной В-клеточной лимфомы, которая имеет более благоприятный прогноз, проводится на основе курсов с ритуксимабом (R-CHOP, R-MACOP-B, DA-EPOCH-R); роль ЛТ пока что не ясна. В настоящее время проводится исследование IELSG 37, посвященное изучению целесообразности использования ЛТ у данной категории пациентов.

Говоря о терапии фолликулярной лимфомы (ФЛ), И.А. Крячок напомнила, что это заболевание характеризуется длительным течением и медленным прогрессированием, умеренной чувствительностью к химиотерапии, отсутствием возможности излечения при стандартной химиотерапии и вероятностью трансформации в ДВККЛ. Генерализованные стадии неизлечимы, и поэтому главной задачей является сохранение высокого качества жизни пациента. В данном контексте продолжится обсуждение выжидательной тактики. С одной стороны, при отсрочке начала лечения возможно формирование резистентности, трансформация в ДВККЛ, развитие необратимых органных изменений. С другой стороны – у 30-40% больных при такой тактике удается отсрочить начало терапии на 3 года (а по данным Ardeshta и соавт. (2003), около 25% пациентов не нуждались в лечении и через 10 лет от начала заболевания). При таком подходе отсутствуют ранние и отсроченные побочные эффекты лечения, не наблюдается развитие ранней менопаузы и потеря фертильности.

Сегодня показаниями для начала терапии при ФЛ (GELF критерии) являются: наличие большой опухолевой массы (более 3 зон, диаметр которых составляет более 3 см, нодальные или экстранодальные очаги более 7 см), нарушение функции органов, В-симптомы заболевания, постоянное прогрессирование, наличие цитопении (лейкоциты менее 1×10⁹, тромбоциты менее 100×10⁹, гемоглобин менее 100 г/л).

Таким образом, у больных с низкой опухолевой нагрузкой начало лечения целесообразно при наличии клинических симптомов. Благодаря высокой чувствительности клеток ФЛ к облучению первичным больным с локальными стадиями показана терапия ритуксимабом + ЛТ на пораженные зоны. Если ЛТ ассоциируется с нежелательными поздними осложнениями (средостение), то альтернативой может быть 4R и в дальнейшем – поддерживающая терапия ритуксимабом. При высокой опухолевой нагрузке вне зависимости от наличия

клинических симптомов показана терапия ритуксимабом в сочетании с ХТ и поддерживающая терапия ритуксимабом. У всех больных с ФЛ применение ритуксимаба в комбинации с химиотерапией в 1-й линии индукционной терапии способствовало увеличению общей выживаемости во всех исследованиях (Marcus R. et al., 2005; Buske C. et al., 2008; Herold M. et al., 2007; Herold M. et al., 2008; Salles G. et al., 2008).

В первой линии терапии ФЛ режим R-CHOP предпочтителен у пациентов моложе 70-75 лет, при 3 цитологическом типе и высокой опухолевой нагрузке; режим R-CVP показан больным старше 70-75 лет с 1-2 цитологическим типом опухоли. Сочетание ритуксимаба и бендамустина – высокоэффективная схема, которая имеет преимущества у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Режимы R-F, F-C и R-FCM у первичных больных используются редко из-за высокой токсичности,



действия на гемопоэтические клетки. Поддерживающая терапия ритуксимабом увеличивает продолжительность ремиссии, улучшает качество ответа (полных ремиссий), позволяет отсрочить начало противоопухолевой терапии, повышает показатели выживаемости без прогрессирования, не влияет на показатели общей выживаемости.

Современные подходы к лечению ХЛЛ осветил доцент кафедры гематологии и трансфузиологии Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого, кандидат медицинских наук Владимир Львович Матлан.

По его словам, показаниями к началу лечения ХЛЛ являются:

- наличие системных симптомов без признаков инфекции;
- прогрессирующая спленомегалия (>6 см) или лимфаденопатия (>10 см);
- прогрессирующее поражение внутренних органов, связанное с ХЛЛ;
- прогрессирующая анемия (<110 г/л) или тромбоцитопения (<100×10⁹/л) вследствие лимфоидной метаплазии костного мозга (поздние стадии);
- резистентные к кортикостероидам анемия и/или тромбоцитопения аутоиммунного генеза.

Согласно последним рекомендациям абсолютное количество лимфоцитов <300×10⁹/л без клинических проявлений лейкостаза, увеличенное время удвоения лимфоцитоза (<6 мес) или наличие инфекционных осложнений не являются самостоятельными показаниями для инициации цитостатической терапии. С другой стороны, таким показанием может быть участие в клинических исследованиях, в частности с включением новых групп препаратов (не цитостатиков). Не выявлено преимуществ в инициации лечения ХЛЛ до развития клинической симптоматики, независимо от геномных особенностей заболевания.

Лечение пациентов с ХЛЛ пожилого возраста требует отдельных подходов, учитывая токсичность традиционной химиотерапии на основе пуриновых аналогов – FCR, PCR (возможно применение лишь в редуцированных дозах). Предпочтительны:

- комбинация хлорамбуцила (10 мг/м² в 1-7-й дни ежемесячно, 6-12 курсов) и ритуксимаба (375 мг/м² в первый месяц и 500 мг/м² – во 2-6-й месяцы);
- сочетание преднизона, циклофосфамида и ритуксимаба;

- комбинация бендамустина и ритуксимаба;
- для больных с мутацией del(17p) – терапия высокими дозами метилпреднизолона в сочетании с ритуксимабом;

- комбинация обинутузумаба и хлорамбуцила – стандартная для всех категорий пожилых лиц.

В 2014 г. утверждены новые рекомендации NCCN относительно иницирующей терапии при ХЛЛ. Во всех случаях, за исключением мутаций del(17p) или del(11q), для пациентов моложе 70 лет (или старше без существенной патологии) доступны режимы:

- FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб);
- PCR (пентостатин, циклофосфамид, ритуксимаб);
- BR (бендамустин ± ритуксимаб);
- FR (флударабин и ритуксимаб);
- обинутузумаб + хлорамбуцил.

Больным в возрасте ≥70 лет (или моложе с сопутствующей патологией) показаны режимы:

- обинутузумаб + хлорамбуцил;
- ритуксимаб + хлорамбуцил;
- бендамустин ± ритуксимаб;
- циклофосфамид + преднизолон ± ритуксимаб;
- монотерапия ритуксимабом;
- флударабин ± ритуксимаб;
- кладрибин;
- хлорамбуцил.

В исследовании M. Hallek и соавт. (2010) показано, что добавление ритуксимаба и циклофосфамида к аналогам пурина (схема FCR) позволяет устранить риск (ухудшение прогноза), связанный с мутацией del(11q). Пациенты с мутацией del(17p13.1), имея существенно худший прогноз, требуют особых подходов к выбо-

ру лечения. Для них рекомендованы режимы FCR и FR, применение комбинации алектузумаба и ритуксимаба, высоких доз метилпреднизолона в сочетании с ритуксимабом, комбинации обинутузумаба и хлорамбуцила. При рецидивах/рефрактерности могут также использоваться режимы R-CHOP, CFAR, OFAR, леналидомид в сочетании с ритуксимабом, новый препарат ибрутиниб, офатумумаб. В целом при ведении больных с неблагоприятным цитогенетическим профилем важно отдавать предпочтение новым терапевтическим агентам (режим FCR считался стандартным 4-5 лет назад). У молодых пациентов из группы высокого риска с мутацией del(17p) целесообразно изначально рассматривать возможность трансплантации стволовых клеток. Таким образом, определенные генетические исследования могут существенно помочь в стратификации при выборе схем лечения больных с впервые выявленным ХЛЛ.

Таргетная терапия, направленная против CD20, предопределяет существенное улучшение показателей выживаемости при симптоматическом ХЛЛ. В настоящее время в области лечения ХЛЛ активно исследуются новые лекарственные средства, и получены многообещающие результаты. По мнению докладчика, ингибиторы киназы (ибрутиниб, идеалисиб) и ингибиторы BCL-2 могут революционно изменить парадигмы лечения ХЛЛ. В частности, лечение рецидивов ХЛЛ может подвергнуться существенному улучшению в будущем благодаря сочетанному применению ингибиторов киназы и BCL-2. Кроме того, можно прогнозировать достижение положительных результатов при комбинировании анти-CD20-терапии с ингибиторами киназы у пациентов с впервые выявленным ХЛЛ. Докладчик также отметил, что в случаях рецидивирующего ХЛЛ необходимо рассмотреть возможность аллотрансплантации стволовых клеток или немедленно прибегнуть к применению ингибиторов киназы.

В рамках конференции также были рассмотрены клинические случаи, демонстрирующие особенности диагностики и лечения ЛПЗ. Активная дискуссия и экспертные мнения очень важны, когда речь идет об этой непростой и разнообразной группе заболеваний.

Подготовила Катерина Котенко

