

СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ,  
СИМПОЗИУМЫ

CONGRESSES, CONFERENCES,  
SYMPOSIA

## Материалы 13-й Международной конференции по злокачественным лимфомам (июнь 2015 г., Лугано)

В июне 2015 г. состоялась очередная 13-я Международная конференция по злокачественным лимфомам в г. Лугано (Швейцария), в которой приняли участие 3000 специалистов из Европы (65 %), Северной (14 %) и Южной (4,5 %) Америки, Азии (11,4 %), Африки (1,5 %) и стран Океании (3,5 %). Материалы опубликованы в журнале «Hematological oncology» (2015; 33, suppl. 1). В данном обзоре приводится краткое изложение некоторых сообщений, в которых обсуждались проблемы диагностики, лечебной тактики при неходжкинских лимфомах и лимфоме Ходжкина.



### НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ

Г.С. Тумян, д-р мед. наук

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

**Получено:** 10 июля 2015 г.

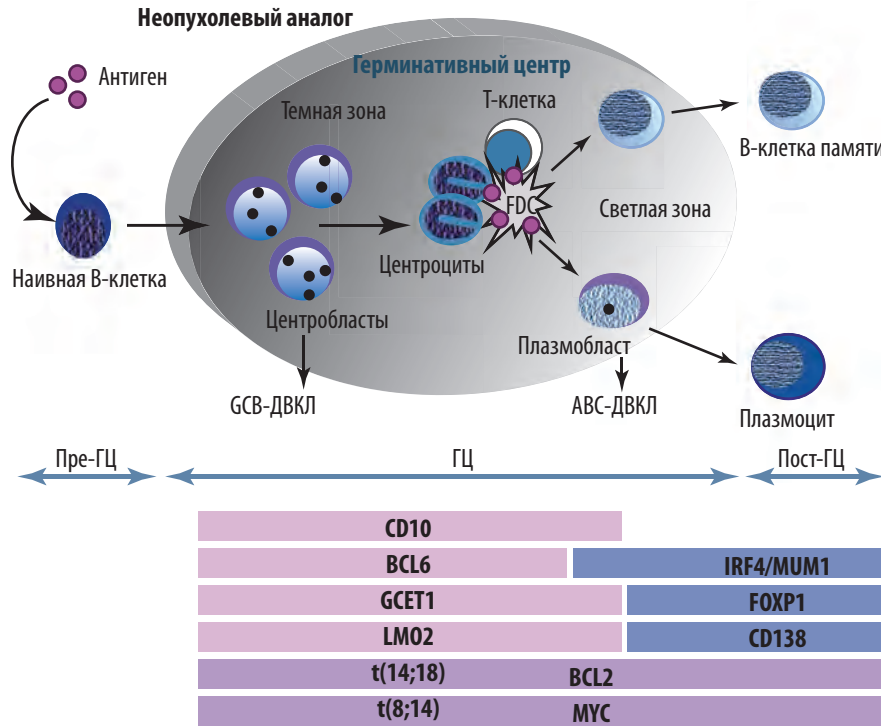
**Принято в печать:** 3 октября 2015 г.

#### Диффузная В-крупноклеточная лимфома

За последние годы наметился значительный прогресс в понимании биологии диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ). Анализ профиля экспрессии генов позволяет выделить молекулярные подгруппы ДВКЛ, отражающие разные этапы В-клеточной дифференцировки и активацию различных биологических программ. Стандартная иммунохимиотерапия R-СНОР эффективна у большинства больных ДВКЛ, однако примерно в 30 % случаев отмечается резистентность к лечению или развиваются рецидивы. Объясняется это, скорее всего, гетерогенностью опухоли, и, возможно, информация о новых генетических и молекулярных маркерах на момент постановки диагноза поможет в выборе адекватного лечения. При GCB-подтипе ДВКЛ опухолевые клетки соответствуют В-клеткам зародышевого центра с клональной мутацией генов, кодирующих синтез тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов, а также с продолженными соматическими гипермутациями, характерными для В-лимфоцитов этого этапа созревания (рис. 1). Опухолевые клетки при ABC-подтипе соответствуют активированным клеткам плазмобластного этапа созревания, в которых блокирована плазмобластная дифференцировка из-за мутации в гене *IRF4/MUM1*. При этой форме заболевания происходит одновременная активация нескольких сигнальных путей, в частности NF-κB, и передача сигнала через В-клеточный рецептор [Quintanilla-Maetinez L. Hematol. Oncol. 2015; 33: 50–5].

Внутри каждой молекулярной подгруппы ДВКЛ присутствуют различные генетические aberrации, которые в будущем могут служить мишенью для новых лекарственных средств. Так, при GCB-подтипе определяются мутации в генах *CREBBP/EP300*, *EZH2*, *BCL2*, *MYC*. Примерно в 30–40 % случаев GCB-ДВКЛ выявляется транслокация t(14;18), а при ABC-подтипе с такой же частотой встречаются транслокации с вовлечением гена *BCL6* и в около 25 % случаев мутации затрагивают ген плазмобластной дифференцировки *PRDM1/BLIMP1*. Конституционная активация комплекса транскрипционных факторов NF-κB является типичной для ABC-ДВКЛ и примерно в 30 % случаев связана с мутацией и/или делецией *TNFAIP3/A20*, негативного регулятора сигнального пути NF-κB.

Перестройка гена *MYC* встречается в 5–15 % ДВКЛ и чаще всего при GCB-подтипе. Первоначальные исследования показывали связь перестройки гена *MYC* с неблагоприятным течением ДВКЛ. В последнее время становится более очевидным, что плохим прогнозом заболевание отличается только при сочетании реаранжировки *MYC* с *BCL2*, что обозначается термином «double-hit» (DH) лимфома. Именно эта категория больных является рефрактерной к проводимой стандартной терапии, причем наиболее агрессивное течение наблюдается в тех случаях, когда партнером *MYC* являются гены, кодирующие синтез иммуноглобулинов (*MYC/IG*). Доступным методом ана-



**Рис. 1.** Природа опухолевых клеток при различных подтипах диффузной В-крупноклеточной лимфомы с ключевыми диагностическими и прогностическими маркерами [Quintanilla-Maetinez L. Hematol. Oncol. 2015; 33: 50–5] ABC-ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома из В-клеток герминативного центра; GCB-ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома из В-клеток герминативного центра; ГЦ — герминативный центр; пост-ГЦ — этап постгерминативного центра; пре-ГЦ — этап прегерминативного центра.

**Fig. 1.** Nature of tumor cells in different subtypes of diffuse large B-cell lymphoma with key diagnostic and prognostic markers [Quintanilla-Maetinez L. Hematol. Oncol. 2015; 33: 50–5] ABC-DLBCL — activated B-cell diffuse large B-cell lymphoma; GCB-DLBCL — germinal center B-cell like diffuse large B-cell lymphoma; ГЦ — germinal center; пост-ГЦ — post-germinal center stage; пре-ГЦ — pre-germinal center stage.

лиза опухолевой ткани считается иммуногистохимическое (ИГХ) определение гиперэкспрессии белка MYC, который встречается значительно чаще при ДВКЛ (25–30 %), чем реаранжировка гена MYC. Больные, у которых определяется гиперэкспрессия белков BCL2 и MYC (double-expresser — DE), имеют худший прогноз в сравнении с пациентами, у которых экспрессия указанных белков не выявляется или нет их сочетания. Интересно, что ДН-лимфома встречается чаще при GCB-ДВКЛ, а DE-лимфомы — при ABC-подтипе. Внедрение в стандартный алгоритм диагностики ИГХ-исследования белков MYC (> 40 %) и BCL2, а также выявление методом FISH (флюоресцентная гибридизация *in situ*) перестройки соответствующих генов дают важную информацию для определения прогноза ДВКЛ.

Применение многих новых лекарственных средств в лечении ДВКЛ напрямую связано с молекулярным подтипом опухоли. Так, ингибиторы протеасом и тирозинкиназы Брутона (ВТК) эффективны при ABC-подтипе, а ингибиторы EZH2 и BCL6 — при GCB-ДВКЛ (табл. 1).

Активность каждого из указанных выше препаратов при ДВКЛ не превышает 30 %, в связи с чем большое внимание уделяется изучению различных комбинаций. Так, ромидепсин в комбинации с леналидомидом тестируется при рецидивах ДВКЛ; изучается эффективность добавления к стандартной терапии первой линии ибрутиниба, леналидомид, темсиролимуса и ромидепсина.

Течение и прогноз ДВКЛ зависят также от первичной локализации опухоли. Наиболее неблагоприятной является первичная лимфома ЦНС (ПЛЦНС),

**Таблица 1.** Новые лекарственные средства в лечении диффузной В-крупноклеточной лимфомы

Препарат	Цель/сигнальный путь	Молекулярный подтип
Бортезомиб	NF-κB	ABC
Фостаматиниб	SYK	ABC
Ибрутиниб	ВТК	ABC
Энзастаурин	PKCβ	ABC
Иделалисиб	PI3K	GCB, двойные экспрессоры
Ингибиторы EZH2	EZH2	GCB
Ингибиторы BCL6	BCL6	GCB
Леналидомид	Микроокружение, NF-κB	ABC
Обинутузумаб	CD20	Все
Офатумумаб	CD20	Все
Полатузумаб ведотин	CD79b	Все

которая в абсолютном большинстве случаев является В-крупноклеточной опухолью [Illerhaus G. Hematol. Oncol. 2015; 33: 25–8]. Диагноз устанавливается после стереотаксической биопсии. Экспертами Международной группы по изучению экстранодальных лимфом (International Extranodal Lymphoma Study Group, IELSG) определено несколько неблагоприятных факторов, влияющих на прогноз ПЛЦНС: возраст старше 60 лет, ECOG > 1 балла, повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), высокая концентрация белка в спинномозговой жидкости и локализация опухоли в глубоких струк-

турах головного мозга (перивентрикулярно, базальные ганглии, ствол мозга, мозжечок). Общая 2-летняя выживаемость больных с 0–1, 2–3 и 4–5 факторами составляет 80, 48 и 15 % соответственно. Клиническая картина не имеет характерных особенностей и зависит от локализации опухоли. Высокие дозы метотрексата ( $> 1,5 \text{ г/м}^2$ ) в монорежиме или в комбинации с другими препаратами являются базовыми в лечении ПЛЦНС. Ряд исследований показал преимущество в добавлении к метотрексату (Mtx) высоких доз цитарабина (2 г/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки во 2-й и 3-й дни), ритуксимаба и тенипозиды. Лучевая терапия в качестве консолидации эффекта ассоциируется с высокой нейротоксичностью, особенно у пожилых больных, и может быть рекомендована как терапия «спасения». Молодым больным после индукционного этапа выполняется высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). У пожилых больных эффективны различные комбинации высоких доз Mtx с прокарбазином и ломустином. Медиана выживаемости при данных программах составляет 15 мес.

Риск вторичного поражения ЦНС при ДВКЛ зависит от ряда неблагоприятных факторов (высокая группа риска согласно международному прогностическому индексу, более 1 экстранодальной зоны, плохой соматический статус, высокий уровень ЛДГ, вовлечение яичек, параназальных синусов, почек и надпочечников) и может возрастать до 25–30 %. Для этой категории больных изучаются возможности профилактики поражения ЦНС. В частности, Nordic Group представлены результаты протокола интенсивного лечения больных ДВКЛ высокого риска, где наряду с индукционной терапией 2R-СНОР-14 + 4R-СНОЕР-14 перед началом лечения вводился Mtx в высоких дозах. Кроме того, 3 раза на протяжении терапии в спинномозговой канал вводился липосомальный цитарабин, а по завершении иммунохимиотерапии назначался цитарабин в высоких дозах [Lerpa S. *Hematol. Oncol.* 2015; 33: abstr. 220]. В протокол включили 143 больных ДВКЛ высокого риска в возрасте 20–64 года (медиана 56 лет), 2-летняя выживаемость без прогрессирования составила 77 %, общая — 91 % (рецидивы в ЦНС развились только у 2 больных).

Другим важным показателем, определяющим прогноз ДВКЛ, является анализ данных позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в процессе и по окончании программного лечения. Помимо визуальной 5-балльной шкалы Deauville (5P-S) с качественной оценкой наличия или отсутствия патологического накопления после 2–4 курсов (промежуточная ПЭТ — пПЭТ), имеет значение количественная оценка. Количественная оценка отражает изменения максимального стандартного значения поглощения радиофармпрепарата ( $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ ) в начале и в процессе терапии. Установлено, что  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}} > 10$  позволяет дифференцировать агрессивный и индолентный процессы, а также может быть полезным при подозрении на трансформацию фолликулярной лимфомы в более агрессивную с выбором правильного участка для биопсии опухоли.

Французские авторы [Faes C. *Hematol. Oncol.* 2015; 33: abstr. 257] предлагают стратификацию больных ДВКЛ в зависимости от подтипа опухоли и ответа на лечение по программе R-СНОР, определяемого качественно (5P-S) и количественно ( $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ ) согласно данным алгоритма ПЭТ (табл. 2).

**Таблица 2.** Качественная и количественная оценка результатов промежуточной ПЭТ (алгоритм ПЭТ) [цит. по: Faes C. *Hematol. Oncol.* 2015; 33: abstr. 257]

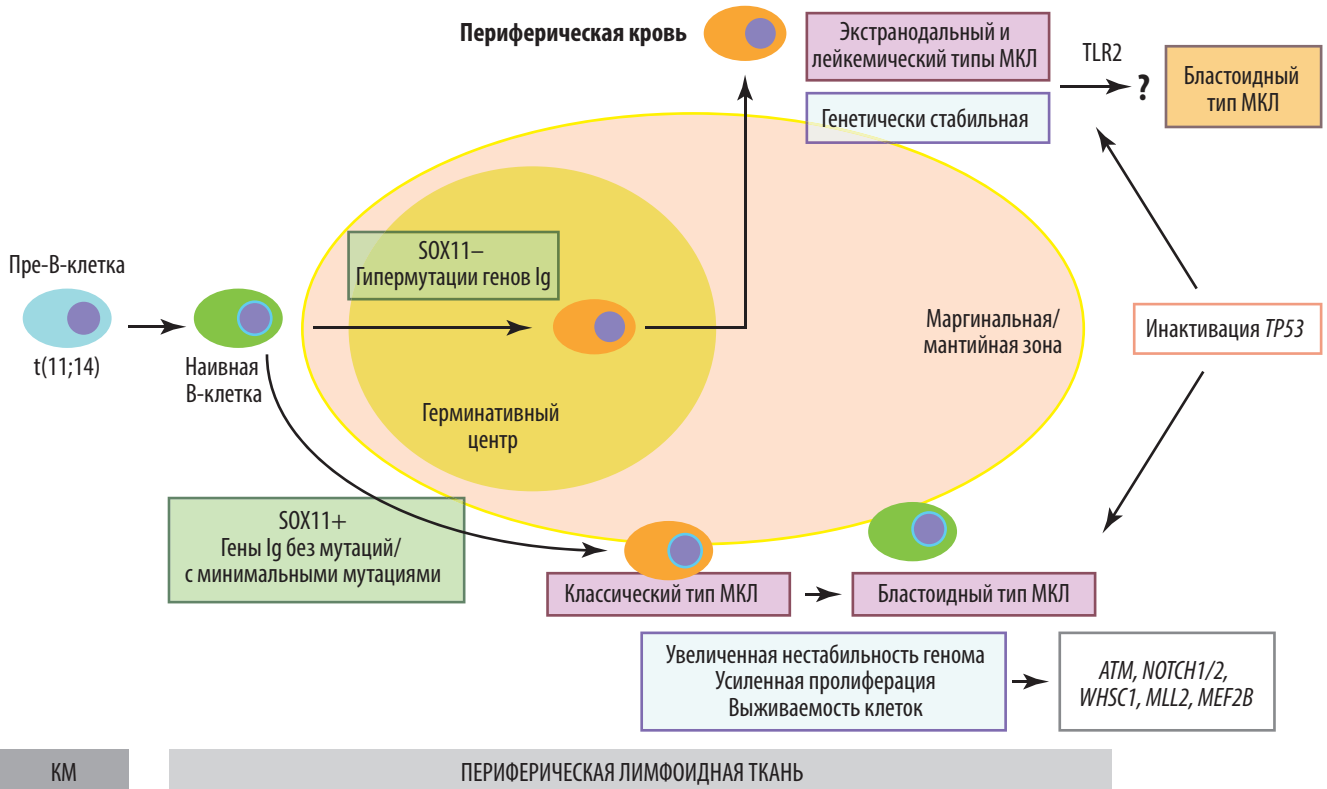
Критерии пПЭТ	ПЭТ перед и после 2-4 курсов R-СНОР			
Шкала Deauville (5P-S)	1, 2, 3	4	5	
$\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$	$> 71 \%$		$\leq 71 \%$	
ПЭТ-алгоритм	ПЭТ–	ПЭТ–	ПЭТ+	ПЭТ+

Крайне неблагоприятный прогноз имеют больные с ПЭТ+ и не-GCB-подтипом: 3-летняя бессобытийная и общая выживаемость составляют 0 и 44 % соответственно. Наилучший прогноз при GCB-ДВКЛ и ПЭТ– (93 и 93 % соответственно).

### Мантийноклеточная лимфома

Первичным онкогенным событием при этом варианте лимфомы является транслокация t(11;14) с гиперэкспрессией ключевого белка Cyclin D1, регулирующего переход клеток из G1 в фазу S клеточного цикла. Эта цитогенетическая аномалия возникает в костном мозге на ранних пре-B-этапах дифференцировки клеток в процессе рекомбинации V(D)J-сегментов. Вместе с тем опухолевые клетки мантийноклеточной лимфомы (МКЛ) имеют зрелый фенотип и в большинстве случаев относятся к небольшой субпопуляции наивных В-клеток CD5+, в которых отсутствуют мутации в варибельных генах иммуноглобулинов (*IGHV*). Примерно в 15 % МКЛ определяется большое число соматических гипермутаций, которые указывают на то, что опухоль произошла из клеток, прошедших «обучение» в герминативном центре. И наконец, в редких случаях МКЛ имеется небольшое число соматических гипермутаций, что соответствует уровню клеток маргинальной или ранней герминативной зоны. Мутационный статус при МКЛ коррелирует с экспрессией SOX11 — транскрипционного фактора, который регулирует В-клеточную дифференцировку, оказывает влияние на клеточный цикл и апоптоз. PAX5 является основной мишенью SOX11. Нарушение регуляции PAX5 индуцирует экспрессию BLIMP1 и способствует плазмочитарной дифференцировке В-клеток. Мутации гена *SOX11* приводят к развитию опухоли из-за блокирования программы дальнейшего В-клеточного созревания [Campo E. *Hematol. Oncol.* 2015; 33: abstr. 002].

Таким образом, МКЛ является гетерогенной опухолью, которую можно разделить как минимум на две подгруппы: классическую (*IGHV*<sub>unmut</sub>, SOX11+) и индолентную (*IGHV*<sub>mut</sub>, SOX11–). Индолентная МКЛ часто проявляется спленомегалией, лейкозным статусом без явной лимфаденопатии и отличается длительной выживаемостью больных даже без специфической противоопухолевой терапии. Можно ли говорить, что существуют четкие критерии разграничения агрессивной и индолентной МКЛ на основе результатов исследования мутационного статуса и экспрессии SOX11? По-видимому, нет. Полное геномное секвенирование позволило идентифицировать 25 часто мутирующих генов, которые почти всегда указывают на более неблагоприятное течение заболевания. В ряде случаев эти нарушения бывают только при определенном подтипе опухоли. Так, мутации генов *ATM*, *WHSC1*, *MLL2*, *MEF2B*, *NOTCH1/2* выявляются только при лимфоме SOX11+, связаны с плохим прогнозом и бластоидным вариантом МКЛ. Мутации гена *TP53* могут встречаться в



**Рис. 2.** Гипотетическая модель развития двух разных молекулярных подтипов мантийноклеточной лимфомы [Campo E. Hematol. Oncol. 2015; 33. Oral presentation]

TLR2 — Toll-подобный рецептор 2-го типа; KM — костный мозг; МКЛ — мантийноклеточная лимфома.

**Fig. 2.** Hypothesis model of development of two molecular subtypes of mantle cell lymphoma [Campo E. Hematol. Oncol. 2015; 33. Oral presentation]

TLR2 — Toll-like receptor 2; KM — bone marrow; МКЛ — mantle cell lymphoma.

двух разных, в т. ч. и SOX11-негативной, подгруппах МКЛ и всегда свидетельствуют о прогрессировании опухоли в более агрессивную форму. Мутации гена *TLR2* при SOX11-негативной/*IGHV<sub>mut</sub>* лимфоме приводят к увеличению продукции IL-1RA и IL-6 опухолевыми клетками, что, в свою очередь, изменяет микроокружение и способствует росту и выживанию клеток МКЛ (рис. 2). Изучение молекулярных механизмов реализации опухоли позволит в будущем определить наиболее важные мишени, которые могут служить основой для разработки таргетной терапии при МКЛ.

В последние десятилетия выживаемость больных МКЛ удвоилась за счет применения ритуксимаба, высоких доз цитарабина и ВДХТ с аутоТГСК, хотя в целом заболевание по-прежнему считается неизлечимым. Новые препараты, такие как бортезомиб, темсиролимус, леналидомид и ибрутиниб, демонстрируют высокую эффективность при МКЛ и тестируются в различных комбинациях как у первичных больных, так и при рецидивах. Так, режим ритуксимаб + бендамустин + леналидомид изучался при рецидивах МКЛ. В исследование включено 42 больных с медианой возраста 70 лет, которые получили 4 курса индукции в режиме R (ритуксимаб) — 375 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, L (леналидомид) — 10 мг в 1–14-й день, В (бендамустин) — 70 мг/м<sup>2</sup> во 2-й и 3-й дни. После достижения полной (ПР) или частичной ремиссии (ЧР) проводилась консолидация 2 курсами R 375 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день и L 15 мг в 1–21-й день каждые 28 дней. Далее больные продолжили поддерживающую терапию L 15 мг в 1–21-й день каждые 28 дней до 18 циклов [Zaja F. Hematol. Oncol. 2015; 33: abstr. 014]. При медиане наблюдения 20 мес.

выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость составили 83 и 66 % соответственно. Другой перспективный режим терапии пожилых больных МКЛ представили итальянские ученые [Visco C. Hematol. Oncol. 2015; 33: abstr. 059]. Комбинация ритуксимаб + бендамустин (70 мг/м<sup>2</sup> во 2–3-й день) + цитарабин (500 мг/м<sup>2</sup> во 2–4-й день) применялась у 57 первичных больных в возрасте 61–79 лет (медиана 71 год). Общая эффективность составила 96 % (ПР 93 %), частота ремиссий без минимальной остаточной болезни по результатам исследования крови — 76 %, костного мозга — 55 %. Бессобытийная 2-летняя выживаемость равнялась 83 %, общая — 91 %. Обнадешивающие результаты получены у больных с рецидивами МКЛ при использовании ибрутиниба в комбинации с ритуксимабом. Общая эффективность составила 88 % (ПР 44 %). При медиане наблюдения 16,5 мес. медианы бессобытийной и общей выживаемости не достигнуты. Учитывая благоприятный профиль токсичности, комбинацию ибрутиниба с ритуксимабом можно признать эффективным и удобным режимом, особенно у пожилых пациентов с рецидивами МКЛ [Wang M. Hematol. Oncol. 2015; 33: abstr. OT09].

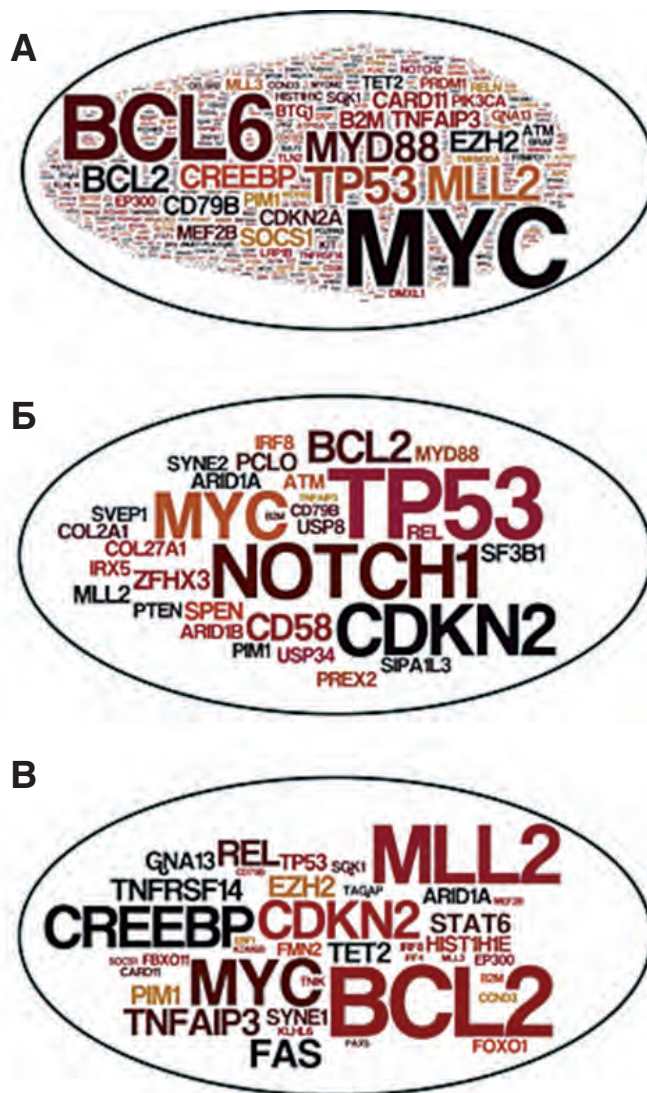
#### Индолентные лимфомы

Как наиболее драматическое событие при индолентных лимфомах признается их трансформация в агрессивные крупноклеточные формы. Согласно классификации ВОЗ, трансформированная фолликулярная лимфома (ТФЛ) представляет собой прогрессию опухоли в ДВКЛ, в то время как синдром Рихтера обозначается

ДВКЛ или, реже, лимфома Ходжкина (ЛХ), диагностированная у больных с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ). Истинной трансформацией считаются случаи, при которых доказана клональная идентичность перестройки генов иммуноглобулинов индолентной и агрессивной опухолей. Клональная идентичность наиболее часто наблюдается при ТФЛ и синдроме Рихтера. Следует отметить, что при синдроме Рихтера примерно 20 % ДВКЛ и 50 % ЛХ клонально независимы и диагностируются как вторые опухоли *de novo* у больных с ХЛЛ в анамнезе. Как при ТФЛ, так и при синдроме Рихтера не найдено одинаковых генетических aberrаций, ответственных за трансформацию. В каждом конкретном случае определяются различные число и тип генетических нарушений. Необходимо отметить, что при трансформации в ДВКЛ обычно не вовлекаются специфические сигнальные пути или В-клеточные программы дифференцировки, которые лежат в основе развития опухоли *de novo* (рис. 3). Тот факт, что в большинстве случаев ТФЛ и синдрома Рихтера участвуют гены *TP53*, *MYC*, *CDKN2A/B*, ответственные за регуляцию клеточного деления, пролиферацию и апоптоз, указывает на агрессивность течения болезни, с которой ассоциируются эффекты химиорезистентности и высокой кинетической активности опухоли [Rossi D. Hematol. Oncol. 2015; 33: 70–4].

Примерно в 90 % случаев фолликулярной лимфомы (ФЛ) ранним онкогенным событием являются транслокация  $t(14;18)(q32;q21)$  с гиперэкспрессией антиапоптотического белка *BCL2* и мутации гистонмодифицирующего гена *MLL2*. В процессе трансформации эти генетические нарушения клонально доминируют и сохраняются неизменными, что указывает на то, что данные мутации являются ключевым событием в формировании клеток-предшественниц ФЛ, из которых в дальнейшем при участии дополнительных молекулярных нарушений развивается ТФЛ. Наиболее частым генетическим нарушением в процессе трансформации является потеря двух генов-супрессоров *CDKN2A/B*, которые кодируют белки p14-ARF, p16-INK4A и p15-INK4B, играющие ключевую роль в регуляции клеточного деления и функционировании гена *TP53*. Нарушения функции генов *CDKN2A/B* и *TP53* лежат в основе генетической нестабильности и способствуют трансформации ФЛ в ДВКЛ. Примерно в 40 % ТФЛ определяются нарушения с участием гена *MYC*, что, в свою очередь, дает преимущество трансформированному клону и поддерживает большую генетическую нестабильность опухоли.

Риск трансформации ФЛ составляет примерно 3 % в год и к 10 годам колеблется в пределах 30 %. Применение ритуксимаба не отражается на частоте трансформации и не предотвращает ее. Единственным клиническим фактором риска трансформации является высокий индекс по шкале FLIPI. Прогноз больных с ТФЛ неблагоприятный, медиана выживаемости после констатации трансформации составляет 1–2 года. Применение программы R-СНОР у больных, которые ранее не получали ее, имеет такую же эффективность, как и результаты терапии больных ДВКЛ *de novo*. В тех же случаях, когда больные ранее уже получали содержащие антрациклин режимы, рекомендуются различные схемы, включающие препараты платины. При достижении эффекта и отсутствии возрастных ограничений проводится ВДХТ с аутоТГСК [Gribben J. Hematol. Oncol. 2015; 33: 80–3]. Новые лекарственные средства, такие



**Рис. 3.** Молекулярные основы патогенеза трансформации лимфом. Наиболее частые мутации генов при диффузной В-крупноклеточной лимфоме *de novo* (А), при синдроме Рихтера (Б) и трансформации фолликулярной лимфомы (В) [Rossi D. Hematol. Oncol. 2015; 33: 70–4]

**Fig. 3.** Molecular basis of pathogenesis of lymphoma transformation. The most common gene mutations in diffuse large B-cell lymphoma *de novo* (A), in Richter's syndrome (B) and transformation of follicular lymphoma (B) [Rossi D. Hematol. Oncol. 2015; 33: 70–4]

как ибрутиниб, иделалисиб, ингибиторы *BCL2* (GDC-0199/ABT199) и mTOR, изучаются в различных комбинациях как при агрессивных, так и индолентных лимфомах (табл. 3). Эффективность этих препаратов различается в зависимости от варианта опухоли, однако данных по применению их у больных ТФЛ практически нет. Понимание молекулярных механизмов трансформации индолентных лимфом лежит в основе использования рациональной таргетной терапии у этой категории больных.

Наиболее прогностически неблагоприятной можно признать группу больных с индолентными лимфомами, резистентными к содержащим ритуксимаб режимам (отсутствие ремиссии или рецидив через 6 мес. после окончания лечения). Обинутузумаб (GA101) относится к новому поколению гуманизированных, гликоинженерных, моноклональных анти-CD20-антител. В рамках большого рандомизированного исследования (GADOLIN) препарат продемонстрировал высокую эффективность у данной категории больных [Cheson B.D. Hematol. Oncol. 2015; 33:

**Таблица 3.** Эффективность новых препаратов при различных вариантах неходжкинских лимфом [Zinzani P.L. Hematol. Oncol. 2015; 33. Oral presentation]

Препарат	Мишень	Ответ на лечение при разных нозологиях					
		ДВКЛ	ФЛ	МКЛ	ХЛЛ	Т-кл.	ЛХ
Эверолимус	mTOR	30 %	50 %	32 %	18 %	63 %	42 %
Темсиrolимус	mTOR	36 %	56 %	38 %	10 %	—	—
Иделалисиб	PI3K- $\delta$	—	47–7 %	40 %	72 %	—	12 %
ИPI-145	PI3K- $\gamma\delta$	0 %	67 %	67 %	54 %	53 %	33 %
Копанлисиб	PI3K- $\alpha\delta$	13 %	40 %	71 %	43 %	50 %	—
Фостамтиниб	SYK	22 %	10 %	11 %	55 %	0 %	—
Ибрутиниб	BTK	26 %	46 %	75 %	67 %	—	—
ABT-199	BCL2	40 %	27 %	75 %	НД	НД	НД

ПРИМЕЧАНИЕ. Серым цветом выделены показатели < 30 %, розовым —  $\geq$  30 %.

Т-кл. — Т-клеточные лимфомы; НД — нет данных; «—» — препарат не изучался.

abstr. 123]. В протокол было включено 413 больных с рецидивами индолентных лимфом (80 % ФЛ), которые получали монотерапию бендамустином (120 мг 1–2-й день) или бендамустин (90 мг 1–2-й день) + GA101 (1000 мг в 1, 8 и 15-й дни в курсе 1 и 1000 мг только в 1-й день в курсах 2–6) с последующей поддерживающей терапией в течение 2 лет. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе только бендамустина составила 14 мес. и не была достигнута у больных на комбинированной терапии ( $p > 0,0001$ ). Это первое исследование, в котором показано преимущество нового моноклонального антитела в лечении индолентных лимфом.

Интересные данные по экстранодальным лимфомам маргинальной зоны (ЛМЗ) MALT-типа представили американские ученые [Teckie S. Hematol. Oncol. 2015; 33: abstr. 230]. В анализ было включено 436 (89 %) больных с IЕ стадией и 54 (11 %) — со IIЕ стадией (медиана возраста 60 лет). Распределение лимфом по их частоте было следующим: лимфомы желудка (32 %), орбиты (14 %), легкого (12 %), кожи (12 %), кишечника (7 %), околоушных желез (5 %), другие локализации — менее 5 %. Хирургический метод (30 %) и лучевая терапия (50 %) являются доминирующими в лечении MALT-лимфомы, химиотерапия была применена только у 2 % больных. Общая 5-летняя выживаемость составила 90 %, 10-летняя — 73 %. Частота рецидивов к 5 годам не превышала 29 %, к 10 годам — 35 %. Наиболее благоприятное течение отмечено у больных с локализацией опухоли в желудке и щитовидной железе. Исследование подтверждает целесообразность применения локальных методов лечения при I–IIЕ стадии ЛМЗ MALT-типа.

В отличие от других вариантов неходжкинских лимфом (НХЛ) при ЛМЗ нет прогностических моделей, которые позволили бы стратифицировать больных на группы риска. С. Thieblemont представила клинические данные 393 больных ЛМЗ, которые были в базе данных International Extranodal Lymphoma Study Group. Многофакторный анализ показал независимое прогностическое влияние трех признаков (возраст > 70 лет, повышение ЛДГ, стадия выше II) на исход ЛМЗ. Выживаемость без прогрессирования за 5 лет в зависимости от числа факторов 0, 1 или более 1 составляет 78, 63 и 29 % соответственно ( $p < 0,001$ ).

Редкий и уникальный материал представлен американскими коллегами. Синдром Бинга—Нила (Bing—Neel syndrome, BNS) представляет собой редкое осложнение у больных с макроглобулинемией Вальденстрема

(МВ), при котором опухолевые лимфоплазматические клетки проникают в ЦНС. Были представлены данные 34 больных с BNS из когорты примерно 3000 пациентов с МВ [Castillo J. Hematol. Oncol. 2015; 33: abstr. 125]. Медиана возраста составила 56 лет (диапазон 38–74 года), медиана времени от момента установления МВ до развития BNS — 36 мес. (диапазон 0–192 мес.). Больные получали 1–5 линий терапии (медиана 1 линия), в т. ч. ритуксимаб (100 %), алкилирующие препараты (79 %), аналоги нуклеозидов (25 %) и ингибиторы протеасом (25 %). Наиболее частыми симптомами были нарушение движений в конечностях (38 %), изменение психического статуса (32 %) и аномалии зрения (18 %). При МРТ диагностировано лептоменингеальное поражение у 59 % больных, спинальные изменения — у 63 %. Опухолевые клетки различными методами определялись в спинномозговой жидкости практически у всех больных. Лечение включало санацию ликвора (66 %), высокие дозы метотрексата (41 %) и ритуксимаб (41 %). При медиане наблюдения 30 мес. Общая 3-летняя выживаемость составила 59 %. Таким образом, BNS является редким и грозным синдромом, который развивается примерно у 1 % больных МВ на любом этапе течения опухоли, даже в то время, когда пациенты отвечают на системную терапию МВ.

#### Т-клеточные лимфомы

В рамках международного наблюдательного исследования по Т-клеточным лимфомам (T-cell Project) было проанализировано 1308 больных, которые наблюдались в течение последних 10 лет в 73 разных центрах Европы, Америки и Азии [Federico M. Hematol. Oncol. 2015; 33: abstr. 070]. Наиболее частым вариантом является периферическая Т-клеточная лимфома неклассифицированная (36 %), другие формы заболеваний представлены в мире с разной частотой: ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома чаще в Европе и Америке (21 %), анапластическая крупноклеточная (АККЛ) — в Южной Америке (25 %), НК-клеточная — в Азии (29 %). Общая 5-летняя выживаемость больных составила 44 %, выживаемость без прогрессирования — 33 %. Ключ к улучшению результатов лечения, по-видимому, надо искать в молекулярной гетерогенности опухоли, что подтверждается многочисленными исследованиями. Так, исследование профиля экспрессии генов у 372 больных позволило идентифицировать две молекулярные подгруппы периферической Т-клеточной лимфомы: «GATA3» с высокой

**Таблица 4.** Прогностический индекс НК/Т-клеточной лимфомы назального типа (PINK-E) [Kim S.J., Yoon D.H. *Hematol. Oncol.* 2015; 33. Oral presentation]

Признак	0 баллов	1 балл
Возраст	≤ 60 лет	> 60 лет
Стадия	I–II	III–IV
Неназальный тип	Нет	Да
Вовлечение лимфатических узлов	Нет или регионарные	Отдаленные
ДНК ВЭБ в крови	Не определяется	Определяется

ВЭБ — вирус Эпштейна—Барр.

экспрессией генов *GATA3*, *CCR4*, *IL18RA*, *CXCR7*, *IK* и «*TBX21*» с экспрессией генов *TBX21*, *EOMES*, *CXCR3*, *IL2RB*, *CCL3* и *IFN $\gamma$* . Первая подгруппа ассоциируется с плохим прогнозом опухоли. При ALK<sup>1</sup>-негативной АККЛ определены два ключевых гена (*TP63* на хромосоме 3q28 и *DUSP22-IRF4* в локусе 6p25.3), мутации которых отчетливо влияют на течение заболевания. Так, 5-летняя выживаемость больных с мутацией *DUSP22* составляет 90 %, в то время как при выявлении мутации *TP63* только 17 % больных переживают 5-летний рубеж. При ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфоме благоприятным прогностическим параметром является определение В-клеточных маркеров, а экспрессия моноцитозидных, цитотоксических и р53-активированных генов связана с плохим прогнозом [Hargood G., Savage K.J. *Hematol. Oncol.* 2015; 33: 56–61]. Таким образом, изучение различных молекулярных параметров позволит в дальнейшем стратифицировать больных на разные группы риска. Однако к настоящему времени при Т-клеточных лимфомах мы располагаем только клиническими (возраст, стадия, показатель ECOG, вовлечение экстранодальных зон и поражение костного мозга), лабораторными (повышение ЛДГ, моноцитоз, повышение  $\beta$ 2-микроглобулина) и морфологическими параметрами (подтип Т-НХЛ, Ki-67 > 75 %). Отдельный прогностический индекс PINK-E предложен для лечения экстранодальных НК/Т-клеточных лимфом назального типа (табл. 4). Согласно этой модели, больные подразделяются на три группы риска: низкий (0–1 балл), промежуточный (2 балла) и высокий ( $\geq 3$  баллов). Общая 5-летняя выживаемость больных в группе низкого риска составляет около 80 %, в промежуточной — 40 %, в высокой — не превышает 20 % ( $p < 0,0001$ ).

В целом результаты лечения больных Т-клеточными лимфомами нельзя назвать удовлетворительными [Hargood G., Savage K.J. *Hematol. Oncol.* 2015; 33: 56–61]. Схему СНОР можно признать стандартом терапии только для больных с ALK+ АККЛ низкого и промежуточного риска. Больные с ALK– АККЛ имеют худший прогноз, хотя в целом группа крайне гетерогенна, течение заболевания зависит от молекулярного подтипа опухоли и значительно благоприятнее у больных в возрасте моложе 40 лет. В ряде клинических исследований показано преимущество в применении этопозида (СНОЕР), что служит основанием для использования данной схемы у молодых больных с Т-НХЛ. При НК/Т-клеточной лимфоме назального типа схема СНОР не применяется. В лечении этого варианта при локальных стадиях эффективной признается конкурентная или последовательная лучевая

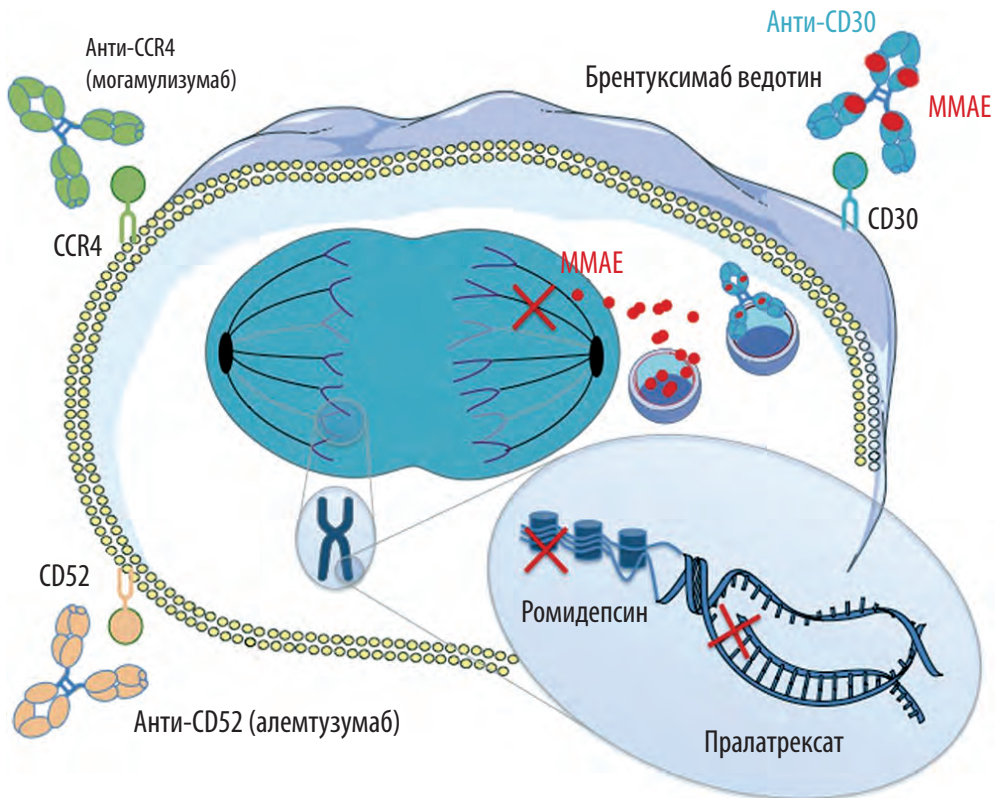
(суммарная очаговая доза до 50 Гр) и химиотерапия с включением препаратов платины, ифосфамида и этопозида. Эффективными в лечении первичных больных и при рецидивах считаются L-аспарагиназа и высокие дозы метотрексата (SMILE, AspaMetDex).

Противоречивые данные получены при оценке эффективности ВДХТ с аутоТГСК у больных с Т-НХЛ. Германская группа по изучению лимфом сравнивала стандартные схемы СНОР и СНОЕР с эскалированными режимами (highСНОЕР и megaСНОЕР), которые включали в себя поддержку аутоТГСК. Ни при одном режиме лечения преимущества в продолжительности жизни больных не получено. Ученые M.D. Anderson Cancer Centre представили результаты лечения 135 больных с Т-НХЛ, которые получали стандартную или интенсивную терапию. Различий в общей выживаемости к 3 годам наблюдения не получено (62 % при лечении СНОР и 56 % при интенсифицированных программах). ВДХТ в качестве консолидации первой ремиссии тестировалась в рамках клинического исследования Nordic group (NLG-T-01) у 160 пациентов с Т-НХЛ. При медиане наблюдения 5 лет выживаемость без прогрессирования составила 44 %, а общая выживаемость — 51 %, что оказалось вполне сопоставимым с данными исторического контроля. Больные, которым была выполнена ВДХТ с аутоТГСК, имели 5-летнюю общую выживаемость 61 %, что указывает на то, что определенная группа пациентов с Т-клеточными лимфомами имеет преимущество при интенсификации лечения.

Терапия Т-клеточных лимфом нуждается в модификации и улучшении результатов. Однако это не означает простую интенсификацию лечения, скорее всего, необходимо применение новых лекарственных средств и их комбинаций. На рис. 4 схематично представлены основные механизмы действия новых препаратов, применяемых при Т-клеточных лимфомах. Моноклональные анти-CCR4- (могамулизумаб) и CD52-антитела (алемтузумаб) реализуют свой эффект через антителозависимую и комплементзависимую клеточную цитотоксичность. Ромидепсин как мощный ингибитор гистондеацетилаз (HDAC) способен среди прочего восстанавливать экспрессию проапоптотических генов. В исследовании II фазы у 130 больных с рецидивами Т-НХЛ ромидепсин оказался эффективным в 25 % случаев, медиана длительности ответа составила 17 мес. Пралатрексат, будучи ингибитором дигидрофолатредуктазы, препятствует синтезу ДНК. Препарат эффективен примерно у 30 % пациентов с рецидивами Т-НХЛ. Новым пероральным препаратом из группы ингибиторов ALK является кризотиниб, который изучался у больных с рецидивами ALK+ АККЛ. Общий ответ на лечение составил 90 %, 2-летняя бессобытийная и общая выживаемость были равны 63 и 72 % соответственно.

Брентуксимаб ведотин представляет собой иммуноконъюгат моноклонального анти-CD30-антитела, к которому с помощью линкера присоединяется цитотоксический агент монометилауристатин (ММАЕ). Интернализация комплекса в CD30-экспрессирующих клетках вызывает протеолитическое разрушение линкера и высвобождение ММАЕ, который, в свою очередь, связывается с тубулином и нарушает полимеризацию микротрубочек, что приводит к аресту клеточного деления и гибели клетки. Применение брентуксимаба ведотина оказалось высокоэффективным у больных с рецидивами АККЛ: частота общего ответа

<sup>1</sup> ALK — киназа анапластической лимфомы.



**Рис. 4.** Механизм действия новых препаратов при Т-клеточных лимфомах [Vachy E., Coiffier B. Blood. 2014; 123: 3059–60]  
MMAE — монометилауристатин.

**Fig. 4.** Mechanism of action of novel medicines in T-cell lymphomas [Vachy E., Coiffier B. Blood. 2014; 123: 3059–60]  
MMAE — monomethyl auristatin.

составила 86 % (ПР 57 %), медиана длительности ответа 12,6 мес. В настоящее время проводится клиническое исследование по сопоставлению схемы СНОР и СНР в комбинации с брентуксимабом ведотином у первичных больных с CD30+ Т-клеточными лимфомами.

Таким образом, изучение молекулярных механизмов становления и развития опухоли с определением ключевых регуляторных белков и сигнальных путей позволит в будущем более рационально и эффективно комбинировать различные противоопухолевые препараты для лечения НХЛ.





## ЛИМФОМА ХОДЖКИНА

Е.А. Демина, д-р мед. наук

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,  
Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

**Получено:** 20 октября 2015 г.

**Принято в печать:** 10 ноября 2015 г.

Если прошедший 2014 г. был посвящен подведению итогов полувековой истории лечения лимфомы Ходжкина, то в нынешнем 2015 г. на 13-й Международной конференции по злокачественным лимфомам (ICML), прошедшей в июне этого 2015 г. в г. Лугано (Швейцария), определялась стратегия изучения и лечения этого заболевания на будущее.

Программой можно назвать лекцию профессора Joseph M. Connors «Лимфома Ходжкина: сложные проблемы и их решения» [Connors J.M. Hodgkin lymphoma: special challenges and solutions. *Hematol. Oncol.* 2015; 33: 21–4].

В своей лекции Joseph M. Connors кратко остановился на успехах, достигнутых в лечении лимфомы Ходжкина (ЛХ), подчеркнув, что в 2015 г. большинство впервые выявленных больных будут излечены независимо от стадии заболевания. Современное лечение высокоэффективно и, как правило, неплохо переносится большинством больных. Оно предоставляет максимальный шанс на излечение и сводит к минимуму не только раннюю и позднюю токсичность, дискомфорт при проведении, но и затраты на терапию. Такой подход отвечает двуединой цели: максимальный эффект при минимальной токсичности.

Многолетний опыт терапии ЛХ показал, что около 30 % пациентов с локализованными стадиями могут быть излечены одним коротким курсом химиотерапии, однако для отдельной группы больных необходима дополнительная лучевая терапия. Более длительная программа химиотерапии, состоящая, как правило, из 6 циклов, необходима 70 % больных с распространенными стадиями ЛХ. Только части из них также потребует дополнительная лучевая терапия. Определенное число больных (5–8 % с ранними стадиями и 15–20 % — с распространенными) излечить с помощью первой программы терапии не удастся. Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) эффективна у 50–60 % из них. Однако для отдельных пациентов требуется разработка специальной стратегии лечения, которая должна быть столь же эффективной, но менее токсичной. Это больные с сердечно-сосудистой и легочной патологией, женщины, у которых заболевание выявлено во время беременности, пациенты с ВИЧ-инфекцией, а также с очень благоприятным течением болезни, когда акцент делается не столько на лечение, сколько на минимизацию токсичности.

### **Лечение лимфомы Ходжкина у больных с выраженной легочной или сердечно-сосудистой патологией**

Наилучшим вариантом лечения больных ЛХ сегодня является полихимиотерапия по схемам ABVD (доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин)

или BEACOPP (блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон). Перед началом лечения целесообразно оценить функциональное состояние легких. Оценивать функциональное состояние легких лучше всего с помощью тщательно собранного анамнеза о переносимости физической нагрузки, длительности курения и контакта с промышленной пылью, асбестом. При снижении функции дыхания на  $\frac{1}{3}$  следует исключать блеомицин из программы лечения, тем более что результаты исследования RATHL показали возможность исключения блеомицина из дальнейших циклов ABVD у больных с отрицательными результатами позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) после 2 циклов без снижения общей эффективности лечения [Johnson P.W. et al. *Hematol. Oncol.* 2015; 33: abstr. 008].

В связи с тем, что доксорубицин вызывает нарушения функции сердца, применение этого препарата может быть небезопасным для больных с уже существующими или вновь возникшими кардиальными изменениями. Функцию сердца лучше всего оценивать по фракции выброса с использованием ЭхоКГ или изотопного (MUGA-сканирование) методов диагностики. Снижение фракции выброса до менее 50 % или документально подтвержденная застойная сердечная недостаточность должны стать основанием для применения альтернативных доксорубицину препаратов. У пациентов старше 65 лет или с любым кардиологическим заболеванием в анамнезе необходимо оценивать функцию сердца по ЭхоКГ или MUGA-сканированию как до начала лечения, так и периодически во время химиотерапии. В British Columbia Cancer Agency, где схема ABVD является стандартной комбинацией, у больных с фракцией выброса менее 50 % или сердечной недостаточностью в анамнезе доксорубицин заменяется на этопозид в дозе, которая вызывает примерно эквивалентную миелосупрессию. В схеме BEACOPP или в аналогичных режимах доксорубицин следует исключить.

### **Лечение лимфомы Ходжкина во время беременности**

Диагноз ЛХ, установленный во время беременности, — уникальная клиническая ситуация. Жизнь будущей матери находится под угрозой, а развивающийся плод подвергается риску повреждения. Решение о тактике ведения беременности и лечения лимфомы должно приниматься коллегиально онкологом (гематологом), акушером и неонатологом. При установлении диагноза ЛХ следует избегать ионизирующего излучения. Обследование должно включать физикальные методы, анализы крови, однократную прямую рентгенограмму грудной клетки и УЗИ брюшной полости. У больных с отсутствием симптомов или с минимальными их проявлениями следует избегать химиотерапии, осо-

бенно в I триместр беременности. Нет необходимости в преждевременном родоразрешении. Беременность должна быть доношена до срока. При появлении угрозы прогрессирования следует проводить монохимиотерапию винбластином каждые 2–4 нед. с целью стабилизировать болезнь. По мнению J. M. Connors, у больных с симптомами ЛХ, резистентных к монохимиотерапии винбластином, ABVD является схемой выбора.

#### **Лечение лимфомы Ходжкина у больных с ВИЧ-инфекцией**

ЛХ у пациентов с ВИЧ-инфекцией встречается в 5–10 раз чаще, чем в общей популяции. ВИЧ-ассоциированная ЛХ чаще выявляется в генерализованных стадиях, имеет более агрессивное течение, гистологические варианты смешанно-клеточный и лимфоидное истощение. Более 80 % больных поступают с распространенными стадиями, часто с поражением костного мозга, что оказывает отрицательное влияние на переносимость лечения и прогноз. Чаще выявляются несколько экстранодальных поражений и В-симптомы.

Терапия ВИЧ-ассоциированной ЛХ всегда затруднена из-за оппортунистических инфекций. Эффективное лечение ВИЧ-ассоциированной ЛХ должно включать стандартную полихимиотерапию, высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ) и адекватное сопроводительное лечение, состоящее из противовирусных, противогрибковых препаратов, колониестимулирующих факторов. При условии обеспечения адекватной сопроводительной терапии используют схемы ABVD и BEACOPP, однако следует ожидать большую, чем обычно, токсичность. Даже при интенсивной поддерживающей и химиотерапии эффективность лечения ниже, чем у не инфицированных ВИЧ больных. Тем не менее к настоящему времени 5-летняя общая выживаемость (ОВ) достигает 60–70 %. Главное нововведение в терапии ВИЧ-ассоциированной ЛХ — широкое использование ВААРТ до, во время и после противоопухолевого лечения лимфомы. Такая тактика значительно улучшила прогноз у этой категории больных. Однако даже в самое последнее время, когда ВААРТ позволяет снизить частоту инфекционных осложнений, вызываемых ВИЧ-инфекцией, и подавляет сам ретровирус, эффективность противоопухолевого лечения ЛХ ниже, чем у не инфицированных ВИЧ больных.

#### **Лечение лимфомы Ходжкина с очень благоприятным прогнозом**

К 90-м годам прошлого века было показано, что 2–4 цикла ABVD с последующим облучением зон исходного поражения излечивают большинство больных с локализованными стадиями ЛХ. Следующий шаг был сделан в середине 2000 г., когда было показано, что 90–95 % больных с локализованными стадиями ЛХ можно излечить двумя циклами ABVD с последующей лучевой терапией (ЛТ) небольшим полем. Дальнейший этап — поиск столь же эффективного, но менее токсичного лечения, и инструмент для достижения такой цели предоставила ПЭТ.

Важно помнить, что успешное выполнение этой задачи и оптимизация результатов основываются на использовании соответствующих ресурсов, которые включают перечисленные ниже.

- Установление диагноза ЛХ на основании результатов современного иммуногистохимического ис-

следования опухолевой ткани; диагноз должен устанавливать опытный эксперт-гемопатолог или специалист референс-центра.

- Наличие современного ПЭТ/КТ-сканера второго и третьего поколений для адекватного стадирования ЛХ и грамотной интерпретации данных промежуточной ПЭТ.
- Интерпретацию результатов ПЭТ необходимо проводить в соответствии с международными критериями Deauville; воспроизводимость результатов ПЭТ в течение длительных сроков наблюдения в различных лечебных учреждениях напрямую зависит от строгих и хорошо понятных критериев.
- Лечение должна проводить команда, состоящая из опытных химиотерапевта (онколога, гематолога) и радиолога; на протяжении обоих этапов программной терапии необходим тщательный и квалифицированный контроль.
- Понимание необходимости длительного наблюдения за больными, поскольку поздние осложнения лечения (в отличие от прогрессирования заболевания) проявляются, как правило, после первого десятилетия наблюдения.
- Наличие отделения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток; при незначительном числе развивающихся рецидивов вторая линия терапии имеет наиболее высокую эффективность при минимальной токсичности.

Современные доказательства для выбора программы лечения первичных больных с локализованными стадиями ЛХ были получены в нескольких исследованиях, начиная с протокола HD6, проведенного Национальным институтом рака Канады (National Cancer Institute of Canada, NCIC) и Восточной объединенной онкологической группой (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG). Это исследование по сравнению эффективности стандартной комбинированной химиотерапии (ABVD) + ЛТ с одной только химиотерапией по схеме ABVD. В связи с тем, что в контрольной группе применялись устаревшие программы ЛТ, настоящая ценность этого исследования заключается в удовлетворительных результатах, достигнутых в группе, где применялась только химиотерапия. Они оказались наилучшими из когда-либо опубликованных у больных с локализованными стадиями ЛХ. При медиане наблюдения 11,3 года 12-летняя ОВ в группе, получавшей только ABVD, составила 94 %. Представляет интерес сравнение результатов исследования HD6 с результатами HD10 Германской группы по изучению лимфомы Ходжкина (GHSG). В исследовании HD10 были включены пациенты с локализованными стадиями и более благоприятным прогнозом, чем в исследовании HD6. Больные получали 2 или 4 цикла ABVD и облучение зон поражения в дозе 20 или 30 Гр, 8-летняя ОВ составила 95 %. Таким образом, эффективность одной только химиотерапии по схеме ABVD, как выполнялось в исследовании HD6, по показателю ОВ соответствует или даже превышает эффективность комбинированной химиолучевой терапии (HD6: 12-летняя ОВ 94 %; HD10: 8-летняя ОВ 95 %). Таким образом, в исследовании NCIC/ECOG HD6 показано, что как минимум 80 % больных с локализованными стадиями ЛХ можно излечить одной только полихимиотерапией.

Однако возникает вопрос, каким образом можно идентифицировать эти 80 % больных как можно раньше для исключения у них ЛТ. Полезную информацию по этому вопросу принесли 2 ПЭТ-адаптированных исследования: RAPID — британское и HD10 — совместное EORTC/GELA/FIL (EORTC/Франция/Италия). При анализе объединенной группы больных ( $n = 850$ ) с локализованными стадиями ЛХ и благоприятным прогнозом стало ясно, что приблизительно 80 % из них достигают ПЭТ-отрицательной ремиссии после 2–3 циклов ABVD. Если для оценки эффективности лечения использовать развитие рецидива ЛХ, то прогностическое значение отрицательных результатов ПЭТ оказывается более 90 % при проведении 4 запланированных циклов ABVD. Эти 2 исследования прекрасно дополняют данные протоколов HD6 NCIC/ECOG и HD10 GHSG и позволяют выработать стратегию лечения для локализованных стадий ЛХ, при которой сохраняется очень высокая эффективность, но ликвидируется воздействие потенциально токсичного облучения.

Теоретический расчет может оказаться полезным для обоснования использования подхода, основанного на результатах ПЭТ. Рассмотрим результаты лечения 100 больных ЛХ, получивших 2 цикла ABVD с последующим облучением вовлеченных зон. Сопоставим результаты исследований HD10 GHSG и H10 EORTC/GELA/FIL: 95 больных будут вылечены после первой программы терапии и минимум 4 из 5 больных, у которых возникнет рецидив, будут вылечены после второй линии с аутоТГСК. Тем не менее все 100 пациентов получили ЛТ и 5 — ВДХТ. Для сравнения, рассмотрим тех 100 больных, которым выполнена ПЭТ после 2 циклов ABVD. Основываясь на данных исследований HD6 NCIC/ECOG, RAPID и H10 EORTC/GELA/FIL ( $n > 1200$  больных), у 80 больных ПЭТ будет отрицательной и лечение будет дополнено 1 или 2 циклами ABVD. Завершат программу облучением пораженных зон 20 больных с положительными результатами ПЭТ. Из исходных 100 пациентов у 9 возникнет рецидив — это 8 (10 %) из тех 80, кто не получил ЛТ, и 1 (5 %) из 20, кто проходил облучение. Все 9 получают ВДХТ с аутоТГСК.

Сравним полный объем лечения в двух исходных группах больных. В общей сложности 200 циклов ABVD, ЛТ 100 исходных зон поражения и 5 курсов ВДХТ получили первые 100 пациентов, а 100 последующих пациентов получили 360 циклов ABVD ( $80 \times 4 + 20 \times 2$ ), ЛТ 20 зон поражения и 9 курсов ВДХТ с аутоТГСК. В обеих группах 99 % больных были излечены, поэтому выбор программного лечения между группами определяется с учетом относительной токсичности, стоимости терапии и влияния на качество жизни. После того как больные получили еще 2 цикла ABVD, окончательная суммарная токсичность оказалась невелика. Таким образом, нет доказательств, что этот дополнительный курс химиотерапии сколько-нибудь значимо увеличивает позднюю токсичность. Результатом первоначальной стратегии стало 5 наблюдений с ВДХТ из 1-й группы и 9 — из 2-й. Тем не менее в результате первой стратегии 80 из 100 больных получили ЛТ без необходимости. При использовании стратегии одной химиотерапии по схеме ABVD облучению подвергается малое число пациентов (20 %). В то время как при использовании комбинированного химиолучевого лечения ЛТ получают все больные (100 %). Затраты на лечение трудно оценить, т. к. они различаются в

разных странах, однако отказ от ЛТ у 80 % больных всегда приводит к снижению расходов в группе с ПЭТ-адаптированной терапией. Риски и значение второго новообразования остаются неясными, т. к. неизвестно, насколько можно ожидать снижения риска второй злокачественной опухоли при использовании современной (улучшенной) ЛТ. Промежуточная ПЭТ должна стать хорошим обоснованием при выборе тактики лечения локализованных стадий ЛХ.

Большинство больных ЛХ можно излечить. Лечение оказывается успешным даже у тех пациентов, у которых имеются сложные клинические проблемы, описанные выше.

Рассуждения Joseph M. Connors о смене приоритетов в лечении ЛХ и смещении акцента на поиск высокоэффективных, но менее токсичных программ дополняют результаты рандомизированного исследования RATHL [Johnson P.W. et al. *Hematol. Oncol.* 2015; 33: abstr. 008]. Это проспективное рандомизированное многоцентровое исследование было разработано с целью получить ответ на вопрос, можно ли по результатам промежуточной ПЭТ/КТ корректировать терапию у больных с распространенными стадиями классической ЛХ. В исследование включено 1214 взрослых пациентов с распространенными стадиями ЛХ, лечение которых начиналось с 2 циклов полихимиотерапии по схеме ABVD. Всем больным выполнялась ПЭТ до начала лечения и после 2-го цикла (ПЭТ-2). Пациентов с отрицательными результатами ПЭТ-2 рандомизировали на две группы, в которых лечение продолжалось либо по схеме ABVD 4 цикла, либо из дальнейшего лечения исключался блеомицин — схема AVD 4 цикла. У больных с отрицательными результатами ПЭТ-2 ЛТ не проводилась независимо от наличия массивного поражения или остаточной опухолевой массы. У больных с положительными результатами ПЭТ-2 терапию интенсифицировали. Лечение продолжалось по схеме BEACOPP-14 (4 цикла) или BEACOPP-эскалированный (BEACOPPesc; 3 цикла). Вновь выполнялась ПЭТ (ПЭТ-3). При отрицательных результатах проводилась консолидация либо 2 циклами BEACOPP-14, либо 1 циклом BEACOPPesc.

Медиана наблюдения составила 32 мес. ПЭТ-2 была отрицательной у 84 % больных. 3-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) не различалась в группах рандомизации и составила при продолжении лечения по схеме ABVD 85,45 % (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 83,42–89,70 %), а по схеме AVD — 84,48 % (95% ДИ 82,47–88,97 %). Кроме того, не различалась и 3-летняя ОВ, составив 97 % (95% ДИ 94,5–98,4 %) при использовании ABVD и 97,5 % (95% ДИ 95,1–98,7 %) — AVD. Однако в группе ABVD было значительно больше случаев пульмональной токсичности по сравнению с группой AVD как на момент окончания лечения ( $p < 0,001$ ), так и через 1 ( $p < 0,001$ ) и 2 года ( $p = 0,049$ ).

ПЭТ-2 была положительной у 174 больных, а после интенсификации терапии ПЭТ-3 стала отрицательной у 74 % этих пациентов. В данной группе 3-летняя ВБП составила 68 %, а 3-летняя ОВ — 86 %, без различий между BEACOPP-14 и BEACOPPesc. Умерло 53 больных, но только 19 из них от ЛХ.

В группе в целом 3-летняя ОВ составила 95 % (95% ДИ 94–97 %), а 3-летняя ВБП — 83 % (95% ДИ 80–85 %). Авторы делают вывод, что промежуточная

ПЭТ может использоваться для коррекции терапии у больных с ранними стадиями ЛХ. Отказ от блеомицина у пациентов с отрицательной ПЭТ-2 уменьшает легочную токсичность без снижения эффективности лечения.

Более подробно проблему легочной токсичности в исследовании RATHL обсуждает С. Hague и соавт. в реферате «Функция легких и осложнения III–IV степени у ПЭТ-отрицательных больных, принимавших участие в международном исследовании RATHL (CRUK/07/033): сравнение 12 и 4 доз блеомицина» [Hague С. et al. *Hematol. Oncol.* 2015; 33: abstr. 041]. Дизайн исследования представлен выше (abstract 008). Всего 928 больных с ранними стадиями ЛХ и ПЭТ-отрицательными результатами лечения были рандомизированы на две группы: продолжающие лечение по схеме ABVD 4 цикла и по схеме AVD (без блеомицина) 4 цикла. В итоге пациенты 1-й группы получили 12 доз блеомицина, а 2-й — только 4. Легочная функция оценивалась по диффузионной способности угарного газа в легочной ткани (diffusing capacity of the lung for carbon monoxid — DLCO). Проводилось сравнение данных непосредственно после окончания лечения и через 1 год с данными до начала терапии.

Легочная токсичность III–IV степени в группе больных, получивших 12 доз блеомицина (6 циклов ABVD), отмечалась в 3 % случаев, а в группе, получившей 2 ABVD + 4 AVD, — в 1 %. Это сопровождалось более глубоким и длительным снижением DLCO: различие составило 8,7 % в конце лечения и 6,06 % через 1 год.

Авторы делают вывод, что 12 доз блеомицина чаще связаны с легочной токсичностью III–IV степени, значимо большим снижением DLCO и более медленным его восстановлением до исходных значений по сравнению с 4 дозами блеомицина.

Поиск группы больных, которым можно уменьшить объем терапии и тем самым снизить токсичность лечения, продолжается в различных направлениях. В своей лекции, посвященной значению ПЭТ при лимфомах, Michel Meignan [Meignan M. *Hematol. Oncol.* 2015; 33: 38–41] обратил внимание аудитории на исследование С.А. Agostinelli, представленное на 5-й Международной встрече по ПЭТ при лимфомах в сентябре 2014 г. [Agostinelli С. А. *Clinical-pathological algorithm based on the combination of interim PET with biological markers in Classical Hodgkin Lymphoma in 5<sup>th</sup> International workshop on PET in lymphoma. 2014, Available at: <http://www.lymphomapet.com>].*

Исследования, в которых предпринимаются попытки определить морфологические или иммуногистохимические факторы риска у больных ЛХ, ведутся очень давно. Однако значение их весьма ограничено. В исследование С.А. Agostinelli включено 310 больных с распространенными стадиями ЛХ, получавших лечение по схеме ABVD. Группе исследователей, возглавляемой С.А. Agostinelli, удалось на основании комплекса маркеров клеток микроокружения (CD68KP-1 и PD1) и клеток Березовского — Рид — Штернберга (STAT-1), определяющих низкий или высокий молекулярный профиль риска, выделить группу с плохим прогнозом среди больных с отрицательными результатами ПЭТ-2. С.А. Agostinelli делает вывод, что ни один биологический фактор не позволяет определить прогноз ЛХ лучше, чем ПЭТ-2. Однако на основе клинико-биологического алгоритма, основанного на комбинации биологических маркеров и результатов ПЭТ-2,

в этой благоприятной прогностической группе можно выделить больных с плохим прогнозом.

В своей лекции М. Meignan добавил, что, возможно, мы стоим на пороге новой системы факторов риска для больных ЛХ — сочетании иммуноморфохимических данных и результатов промежуточной ПЭТ.

### **Можем ли мы сегодня использовать промежуточную ПЭТ в рутинной клинической практике?**

Дискуссия на эту тему состоялась между М. Hutchings [Hutchings M. *Hematol. Oncol.* 2015; 33: abstr. 006], который настаивал на утверждении, что еще рано делать выводы, и J.M. Connors [Connors J.M. *Hematol. Oncol.* 2015; 33: abstr. 007], по мнению которого необходимость использования промежуточной ПЭТ в клинической практике у больных с ранними стадиями ЛХ уже назрела.

М. Hutchings соглашается, что сегодня имеется большое число исследований, подтверждающих прогностическое значение промежуточной ПЭТ. Однако осторожная позиция М. Hutchings основана на отсутствии стандартизованных методологий и интерпретации данных, что делает сравнение результатов и внедрение ПЭТ в повседневную клиническую практику весьма проблематичным. Несмотря на попытки стандартизации полученных изображений и интерпретации данных, критерии разграничения ПЭТ-отрицательных и ПЭТ-положительных результатов по-прежнему определены недостаточно. К тому же результаты большинства исследований, адаптированных по результатам ПЭТ, еще не опубликованы.

Возражения J.M. Connors основываются на тех же теоретических расчетах, которые он приводил в своей лекции (см. выше), и сводятся к тому, что независимо от того, будем ли мы ориентироваться на результаты промежуточной ПЭТ у больных с ранними стадиями ЛХ или нет, 99 % пациентов в каждой группе будут излечены. В связи с этим выбор лечебной тактики должен основываться на относительной токсичности терапии, ее стоимости и влиянии на качество жизни. Как показали результаты ПЭТ-адаптированных исследований RAPID и HD10 EORTC/GELA/FIL, ЛТ оказалась необходимой только 20 % больным. Однако в группе, где не учитывались результаты промежуточной ПЭТ, ЛТ была выполнена всем 100 % пациентов, т. е. 80 % больных получили ЛТ без достаточных на то оснований. В результате повысились общие затраты на лечение и токсичность терапии, снизилось качество жизни и увеличился риск серьезных поздних осложнений. J.M. Connors делает вывод, что использование промежуточной ПЭТ при ранних стадиях ЛХ должно опираться на здравый смысл с учетом терапевтических, экономических и клинических аспектов.

Более подробно на оптимизации терапии у больных с ранними стадиями ЛХ остановился John Radford в своей лекции «Ранние стадии лимфомы Ходжкина» [Radford J. *Early stage Hodgkin lymphoma. Hematol. Oncol.* 2015; 33: 84–6]. J. Radford также подчеркивает, что основным принципом выбора лечения для этой категории больных является достижение максимального противоопухолевого эффекта при минимизации риска поздних осложнений лечения, прежде всего сердечно-сосудистых заболеваний и вторых опухолей. Последние снижают качество жизни больных и уменьшают ее продолжительность. Последствия ЛТ по прошествии двух десятилетий после ее

окончания привели к уменьшению как полей облучения, так и доз химиотерапии. Но достаточно ли этих изменений в лечении для минимизации риска поздних осложнений? И что лучше: отказаться от ЛТ совсем или заменить ее на химиотерапию?

Попытки ответить на эти вопросы предприняты в 4 крупных исследованиях. В канадском рандомизированном исследовании (R.M. Meyer, M.K. Gospodarowicz, J.M. Connors et al.) проводилось сравнение эффективности и токсичности только химиотерапии (4–6 циклов ABVD) с комбинированной (ABVD + ЛТ) с облучением (субтотальным) лимфатических коллекторов выше диафрагмы у больных с IA–IIA стадией ЛХ без массивных опухолевых образований. Исследование было начато в 1994 г. и включило 405 пациентов, медиана наблюдения составила 11,3 года. ОВ оказалась лучше у больных, получавших только химиотерапию ABVD, т. к. умерло только 12 vs 24 больных в группе комбинированного лечения с облучением (94 vs 87 %;  $p = 0,04$ ). Важно отметить, что в группе только химиотерапии ABVD 6 больных умерли от ЛХ или от ранней ее токсичности и 6 — по другим причинам (4 — от второй опухоли и 2 — от кардиологических осложнений). В группе, получившей субтотальное облучение, было 4 летальных исхода от ЛХ или ранней токсичности лечения и 20 больных умерли по другим причинам (10 — вторая опухоль, 2 — кардиологические осложнения, 3 — инфекции и 5 — другие причины). ВБП составила 87 % в группе одной ABVD и 92 % в группе с ЛТ. Авторы подчеркивают, что ОВ оказалась лучше в группе, получившей только химиотерапию ABVD, из-за меньшего числа случаев смерти по иным, чем ЛХ, причинам. R.M. Meyer и соавт. признают, что субтотальное облучение является устаревшей программой ЛТ, но полагают, что даже те исследования, в которых используется более современная ЛТ, тоже будут связаны со смертностью из-за иных, чем ЛХ, причин. В исследовании германской группы HD10 показано, что результаты, аналогичные 4–6 циклам химиотерапии по схеме ABVD в исследовании R.M. Meyer, у больных с ранними стадиями ЛХ можно получить при сочетании 2 циклов ABVD с облучением зон исходного поражения в дозе 20 Гр. При медиане наблюдения 8 лет ОВ составила 95 %, а ВБП — 86 %. Однако, несмотря на меньшие поля облучения и дозу в исследовании HD10, 6 больных умерли от второго онкологического заболевания и еще у 14 человек была диагностирована вторая опухоль. Это подтверждает точку зрения R.M. Meyer и соавт., что более длительный период наблюдения необходим для правильной оценки рисков, связанных с менее интенсивной ЛТ.

#### **Какая же программа лечения все-таки лучше?**

Один из подходов выяснения преимущества одного из методов заключается в последовательной и тщательной оценке уменьшения программы лечения в конкретной подгруппе больных. Этот метод использовался в протоколе HD10 GHSG, в котором стандартом лечения стал минимальный объем комбинированной терапии у больных с благоприятными прогностическими признаками.

Другой подход заключается в использовании характера ответа на лечение по данным ПЭТ после проведения первых циклов химиотерапии для коррекции последующего лечения в различных группах больных с ранними стадиями ЛХ. Британское рандомизированное

исследование III фазы (RAPID) было проведено для определения роли ПЭТ после 3 циклов ABVD у больных с IA–IIA стадией ЛХ без массивного поражения средостения. Если результаты ПЭТ были положительными, проводили 4-й цикл ABVD и облучение исходных зон поражения. Больных с отрицательными результатами ПЭТ ( $n = 420$ ) рандомизировали на две группы, одна из которых не получала больше лечения, а в другой — проводилось облучение зон исходного поражения. После достижения медианы наблюдения 60 мес. в группе с ЛТ у 8 пациентов было констатировано прогрессирование, 8 больных умерли (5 из 8 умерших ЛТ не получили), а в группе без ЛТ прогрессирование отмечено в 20 случаях и 4 пациента умерли. В группах с ЛТ и без нее 3-летняя ВБП составила 94,6 и 90,8 % соответственно. Тем не менее результаты исследования RAPID показали, что у больных с отрицательными результатами ПЭТ после химиотерапии отмечались хорошие результаты лечения как с консолидацией ЛТ, так и без нее.

Эти результаты дают возможность выработать более индивидуальный подход к лечению ранних стадий ЛХ. Так, для больных, у которых риск терапии второй линии может оказаться высоким или ее проведение невозможно в силу возраста либо сопутствующих заболеваний, контроль над ЛХ имеет первостепенное значение и современная комбинированная терапия остается лучшим выбором. У остальных больных, особенно молодых, токсичность ЛТ вызывает большое беспокойство, и 3 цикла ABVD с последующим наблюдением при отрицательных данных ПЭТ дают хороший шанс на выздоровление без риска индуцированной ЛТ второй опухоли или сердечно-сосудистых заболеваний.

Группа EORTC/LYSA в исследовании H10 также оценила эффективность ПЭТ-адаптированной терапии у больных с IA–IIA стадией ЛХ. Больные с благоприятным (H10F) или неблагоприятным (H10U) прогнозом были рандомизированы на стандартное лечение (ABVD + ЛТ на зоны исходного поражения) и лечение, основанное на результатах ПЭТ после 2 циклов ABVD. Больные с ПЭТ-отрицательными результатами после 2 циклов ABVD (ПЭТ-2) получали дополнительно 2 (H10F) или 4 (H10U) цикла ABVD, а при ПЭТ-2-положительных данных терапия интенсифицировалась до BEACOPPesc с последующим облучением зон исходного поражения. Промежуточный анализ результатов был проведен при достижении медианы наблюдения 1,1 года и показал, что в исследовании H10F (ранние стадии ЛХ с благоприятным прогнозом и отрицательными результатами ПЭТ) 1-летняя ВБП достигла 100 % в группе, получившей химиотерапию по схеме ABVD + ЛТ на зоны исходного поражения. В группе, получившей только химиотерапию по схеме ABVD, 1-летняя ВБП оказалась значимо хуже и составила лишь 94,9 % ( $p = 0,017$ ). Анализ, проведенный в исследовании H10U, дал аналогичные результаты: 1-летняя ВБП составила 97,3 vs 94,7 % соответственно в группах, получавших и не получавших ЛТ ( $p = 0,026$ ). На основании этого статистического анализа авторы пришли к выводу о недостаточности одной только химиотерапии такого объема для лечения больных с ранними стадиями ЛХ, и исследование было остановлено.

Однако можно утверждать, что оба исследования, и H10 (EORTC/LYSA), и RAPID, продемонстрировали аналогичные результаты: ЛТ после химиотерапии улучшает

результаты ВБП по сравнению с одной только химиотерапией, но за счет облучения всех ПЭТ-отрицательных пациентов, большинство из которых уже излечены. Очевидно, для полной оценки этой стратегии потребуются длительное наблюдение и изучение причин смерти этих больных. Однако, как указали R.M. Meurer и соавт., это станет обязательным требованием в будущих исследованиях по лечению локализованных стадий ЛХ.

Дальнейшие исследования должны основываться на улучшении методов интерпретации данных ПЭТ с целью уменьшить ошибки в оценке положительных и отрицательных тестов. Интеграция ПЭТ в оценку результатов первых циклов химиотерапии может более точно определить группы с благоприятным и неблагоприятным прогнозом после химиотерапии. Кроме того, новый таргетный препарат брентуксимаб ведотин может найти свое место в лечении ранних стадий ЛХ благодаря замене ряда химиопрепаратов и/или исключению ЛТ либо уменьшению их токсического воздействия. Исследование всех этих возможностей в настоящее время разрабатывается.

За последние 4 десятилетия лечение ранних стадий ЛХ значительно продвинулось: от радикальной ЛТ широкими полями до современной комбинированной терапии с уменьшением объемов химиотерапии и ЛТ до облучения только зон поражения минимальными полями в сниженных дозах. Наконец, сегодня разрабатываются индивидуальные подходы, основанные на оценке результатов лечения по данным ПЭТ. Этот прогресс достигнут благодаря выполнению тщательно разработанных клинических исследований. Данный факт подчеркивает важность продолжения таких разработок и показывает стремление оптимизировать результаты лечения.

Andreas Engert в лекции «Лечение распространенных стадий лимфомы Ходжкина» [Engert A. Treatment of advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Hematol. Oncol.* 2015; 33: 87–9] сделал краткий обзор успехов, достигнутых в терапии распространенных стадий ЛХ, и остановился на современных ее проблемах.

До создания первой программы полихимиотерапии выживаемость больных с распространенными стадиями ЛХ (III–IV и IIB с такими факторами риска, как массивный конгломерат лимфатических узлов в средостении и экстранодальные поражения) составляла лишь 5 %.

Первые программы полихимиотерапии (схемы МОРР — хлорметин, винкристин, прокарбазин, преднизолон — и АВВД) доказали возможность излечения ЛХ у этих больных, а последующие исследования выявили преимущество АВВД перед МОРР: ВБП 80,8 vs 62,8 % ( $p < 0,002$ ) и ОВ 77,4 vs 76,9 % соответственно ( $p = 0,03$ ).

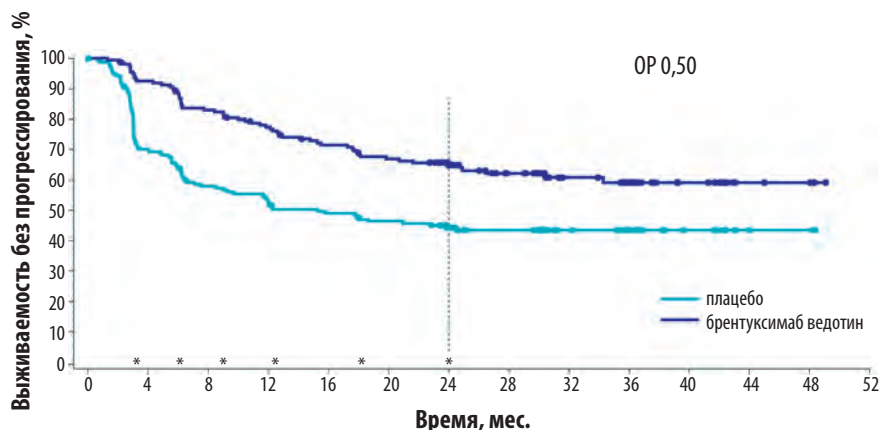
На основании статистической модели GHSg разработана интенсивная программа полихимиотерапии BEACOPPesc (8 циклов) и показала ее преимущество перед чередующимися циклами АВВД и СОРР (циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон) в исследовании HD9. При 10-летнем наблюдении большей группы больных ( $n = 1195$ ) преимущество в контроле над опухолью (ВБП) схемы BEACOPPesc составило 18 %, а по ОВ достигло 11 %. Важно отметить, что превосходство BEACOPPesc оказалось наиболее значимым в группе больных с IPS 2–3 балла. Последние составляют большинство среди пациентов с распространенными стадиями ЛХ. Однако токсичность 8 циклов BEACOPPesc по таким

параметрам, как лейкопения, тромбоцитопения, анемия, инфекции, бесплодие и вторичные лейкозы, выше, чем 6–8 циклов АВВД. Последующие исследования GHSg были направлены на снижение токсичности программы 8 циклов BEACOPPesc при сохранении ее эффективности. В исследовании HD15 приняло участие около 400 центров Европы, включено 2196 больных. Это исследование показало, что 6 циклов BEACOPPesc имеют преимущество перед 8 циклами как по 5-летней ОВ (95,3 vs 91,9 % соответственно), так и по ВБП (90,3 vs 85,6 %) вследствие более низкой смертности, связанной с проводимым лечением (0,8 vs 2,1 %). Меньшая токсичность, возможно, связана с уменьшением доли больных, получавших ЛТ, по сравнению с предыдущими исследованиями: ЛТ в HD15 получили только 11 % больных vs более 70 % в HD9. По мнению GHSg, новым стандартом лечения распространенных стадий ЛХ должны стать 6 циклов BEACOPPesc.

В настоящее время наиболее острая дискуссия ведется о выборе стандарта терапии первой линии у больных с распространенными стадиями ЛХ. Что предпочтительнее: АВВД или BEACOPPesc, каковы преимущества и недостатки каждого из них? Эффективность лечения выше, если использовали BEACOPPesc, но при этом выше токсичность. С другой стороны, АВВД лучше переносится, но излечивает меньше больных.

Можно ли более высокой частоте рецидивов противопоставить успешное их лечение? Еще одним аргументом против BEACOPPesc было отсутствие с-равнительных исследований с бесспорным стандартом АВВД, т. к. в HD9 GHSg сравнивали BEACOPPesc и СОРР/АВВД. Проведенный недавно анализ нескольких исследований, включивший более 10 000 пациентов, длительность наблюдения за которыми составила 47 033 человеко-лет, показал преимущество 10 % в выживаемости больных, получавших лечение по программе BEACOPPesc по сравнению с 6 циклами АВВД.

В настоящее время проводится большое число исследований по адаптации терапии у больных с распространенными стадиями ЛХ, основанных на прогностических возможностях ПЭТ в процессе лечения. В большинстве исследований терапия начинается с 2 циклов АВВД и продолжается в случае отрицательных данных ПЭТ. При положительных результатах ПЭТ терапия интенсифицируется до BEACOPPesc. Альтернативными представляются начало лечения с 2 циклов BEACOPPesc и деэскалация его до АВВД при отрицательных результатах ПЭТ. В исследовании GHSg HD15 ПЭТ использована после химиотерапии для оценки активности остаточных масс 2,5 см и более. ПЭТ-положительными оказалось только 11 % больных ( $n = 191$ ), которые и получили дополнительную ЛТ. В этом исследовании 4-летняя ВБП у ПЭТ-отрицательных пациентов составила 92,6 %, а у ПЭТ-положительных — 86,2 %. Прогностическое значение отрицательных результатов ПЭТ в течение 12 мес. равно 94,1 %. Автор делает вывод, что для получивших лечение по программе BEACOPPesc такой подход является адекватным. В будущем лечение больных с распространенными стадиями ЛХ будет больше адаптировано по ответу и профилю риска. Комбинации как АВВД, так и BEACOPP с брентуксимабом ведотином (конъюгат анти-CD30 и монометилауристатина Е) в настоящее время начинают изучаться в проспективных протоколах.



**Рис. 1.** Выживаемость без прогрессирования больных лимфомой Ходжкина с высоким риском рецидивов после высокодозной химиотерапии с аутоТГСК, получавших брентуксимаб ведотин в сравнении с плацебо [цит. по: Walewski J. et al. ASCO Meeting Abstracts. 2015: abstr. 8519]

\* Время выполнения КТ.

ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОР — отношение рисков.

**Fig. 1.** Progression-free survival rate in patients with Hodgkin's lymphoma at high risk of relapses after high-dose therapy with allo-HSCT treated with brentuximab vedotin as compared to placebo [cited according to Walewski J. et al. ASCO Meeting Abstracts. 2015: abstr. 8519]

\* Scheduled CT scans.

ВБП — progression-free survival; ОР — hazard ratio.

Кроме того, другие таргетные препараты, весьма вероятно, также найдут свое место в первой линии терапии распространенных стадий ЛХ, а следовательно, лечение станет более конкретным и менее токсичным.

Несколько сообщений и постеров было посвящено поиску места применения новых молекул в лечении ЛХ. Прежде всего, это брентуксимаб ведотин (БВ) — конъюгат анти-CD30-антитела и монометилауристатина E. Препарат хорошо зарекомендовал себя в лечении резистентных форм CD30+ лимфом, и в настоящее время ведется активный поиск его места как в лечении рецидивов и резистентных форм ЛХ, так и в первой линии терапии. Результаты крупного исследования AETHERA были представлены в этом году Американским обществом ASCO [Walewski J. et al. ASCO Meeting Abstracts. 2015: abstr. 8519] и на ICML-13 [Moskowitz C.H. et al. Hematol. Oncol. 2015; 33: abstr. 120]. Изучалось воздействие БВ на остаточную минимальную опухоль у больных с высоким риском рецидива после ВДХТ с аутоТГСК в слепом плацебо-контролируемом исследовании. Было показано не только преимущество в ВБП у больных, получавших БВ, но и вычисленные в многофакторной модели отношения рисков. Оказалось, что консолидация БВ была столь же важной или даже более важной, чем все другие оцененные клинические факторы, в т. ч. достижение полной ремиссии (ПР) при терапии рецидивов (рис. 1).

Интересное дополнение, сделанное по результатам анализа исследования AETHERA, было представлено в постерном сообщении V. Bonthapally и соавт. [Bonthapally V. et al. Hematol. Oncol. 2015; 33: abstr. 177]. Авторы сравнили качество жизни больных, получавших БВ и плацебо, и выявили дополнительное преимущество применения БВ. Больным в группе, получавшей БВ, реже требовалась госпитализация, и они реже пропускали работу. Авторы делают вывод, что необходимо дальнейшее изучение экономического аспекта применения ранней консолидации БВ после аутоТГСК при ЛХ (табл. 1).

Высокая эффективность БВ в монорежиме у больных с резистентностью и его низкая токсичность позволили рассмотреть вопрос о включении препарата в схемы

**Таблица 1.** Рабочая активность больных лимфомой Ходжкина с высоким риском рецидивов после высокодозной химиотерапии с аутоТГСК, получавших брентуксимаб ведотин в сравнении с плацебо [цит. по: Bonthapally V. et al. Hematol. Oncol. 2015; 33: abstr. 177]

Пациенты	БВ + ОСТ, n = 165	Плацебо + ОСТ, n = 164	Всего, n = 329
Пациенты, пропустившие ≥ 1 дня работы, n	85 (52 %)	94 (57 %)	179 (54 %)
Медиана	15	26	18
Всего	1648	3147	4795
Работники здравоохранения, пропустившие ≥ 1 дня работы, n	7 (4 %)	24 (15 %)	31 (9 %)
Медиана	7	16	11
Всего	48	436	484

БВ — брентуксимаб ведотин; ОСТ — оптимальная сопутствующая терапия.

первой линии терапии ЛХ. Несколько сообщений было посвящено предварительным результатам включения БВ в схему ABVD.

J.S. Abramson и соавт. [Abramson J.S. et al. Hematol. Oncol. 2015; 33: abstr. 087] сообщили о первых результатах лечения 36 больных с ранними (IA–IIB без массивного поражения лимфатических узлов) стадиями классической ЛХ с весьма интересным дизайном, предполагающим отказ от ЛТ у этой группы пациентов. Лечение начинается с 2 введений БВ в дозе 1,2 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 15-й дни. Оценка эффекта проводится по данным ПЭТ. Больные без прогрессирования получают 2 цикла по схеме БВ + AVD. Повторяют ПЭТ и по ее результатам проводят еще 2 цикла БВ + AVD при достижении ПР или 4 цикла при достижении частичной ремиссии (ЧР) или стабилизации. При оценке результатов после монотерапии БВ у 53 % больных достигнута ПР. После завершения всей терапии число ПР увеличилось до 91 %. Прогрессирование констатировано у 1 больного. В оценку не включены 2 больных в ПР в связи с токсическими осложнениями. Наиболее частыми осложнениями были лихорадка в период нейтропении и нейропатия. Последнюю авторы

объясняют сочетанием БВ и винбластин, в связи с чем планируют в дальнейшем исследовании исключить винбластин и оценить эффективность сочетания БВ + АД.

А. Kumar и соавт. [Kumar A. et al. *Hematol. Oncol.* 2015; 33: abstr. 088] представили результаты лечения 24 больных со II стадией ЛХ и неблагоприятным прогнозом, половину составили пациенты со ПВХ (ширина тени средостения 10,0–16,9 см) и ПВЕ стадиями. Программа лечения включала 4 цикла БВ + AVD с последующей ЛТ на зоны исходного поражения в дозе 30 Гр и ПЭТ-контролем после 2 и 4 циклов. После 2 циклов ПЭТ-отрицательная ПР была достигнута у 88 % больных в группе в целом. В группе с массивным поражением средостения и стадией E ПЭТ-отрицательная ПР установлена у 82 % больных после 4-го цикла. Авторы отмечают отсутствие значимой пульмональной токсичности, а развитие периферической нейропатии III степени, потребовавшей прекращения лечения, наблюдали у 3 пациентов. Делается вывод о высокой эффективности сочетания БВ + AVD даже у больных с массивным поражением средостения.

При лечении больных ЛХ старшей возрастной группы наиболее частым грозным осложнением является «блеомициновый» пневмонит. В связи с этим весьма актуальна возможность замены блеомицина на менее токсичный препарат. А.М. Evens и соавт. [Evens A.M. et al. *Hematol. Oncol.* 2015; 33: abstr. 089] сообщили о собственном опыте лечения больных ЛХ ( $n = 26$ ; медиана возраста 69 лет, диапазон 60–88 лет; III–IV стадии в 92 % случаев, IPS 3–7 балла — в 54 %, медиана индекса коморбидности CIRS 5 — от 0 до 19) старшей возрастной группы по программе, сочетающей монотерапию БВ и циклы полихимиотерапии AVD. Лечение начиналось с 2 введений БВ в дозе 1,8 мг/м<sup>2</sup> с интервалом 3 нед., затем следовало 6 циклов полихимиотерапии по схеме AVD. Больным, достигшим ПР или ЧР, проводилось еще 4 консолидирующих введения БВ. ПР получены после окончания химиотерапии AVD у 94 % больных, а у 30 % — уже после первых 2 введений БВ (общий ответ на этом этапе составил 85 %). Авторы указывают на непосредственную высокую эффективность и удовлетворительную переносимость лечения, однако выводы об отдаленных результатах делать еще рано.

Продолжается поиск возможных комбинаций БВ с различными препаратами второй линии для лечения рецидивов ЛХ после ВДХТ и больных с резистентным течением заболевания, не кандидатов на ВДХТ. Результаты сочетания БВ с бендамустином в этой группе больных представили J. Kuguvilla и соавт. [Kuguvilla J. et al. *Hematol. Oncol.* 2015; 33: abstr. 090]. Лечение проведено 27 больным ЛХ и 1 — с анапластической крупноклеточной лимфомой. В этой крайне неблагоприятной группе

пациентов (медиана линий системной терапии — 5, диапазон 1–19) общий ответ составил 63 %: ПР — 15 % и ЧР — 48 %.

Еще один таргетный препарат, ниволумаб, показал свою эффективность при ЛХ. Ниволумаб является блокаторм взаимодействия между рецептором запрограммированной клеточной гибели-1 (PD-1) Т-лимфоцитов и его лигандом (PD-L1) на опухолевой клетке. Блокада рецептора PD-1 препятствует подавлению иммунитета опухолью, оказывая тем самым противоопухолевое действие. Результаты применения ниволумаба у больных с рецидивами и рефрактерным течением некоторых лимфоидных опухолей и классической ЛХ представлены J. Timmerman и соавт. [Timmerman J. et al. *Hematol. Oncol.* 2015; 33: abstr. 010]. Препарат вводился в дозе 1 и 3 мг/кг каждые 2 нед. в течение 2 лет. Всего лечение получило 105 пациентов, 23 из которых были с ЛХ. В группе больных ЛХ общий ответ составил 87 %, ПР достигнута у 17 % пациентов, ЧР — у 70 % и стабилизация заболевания — у 13 %. При сроке наблюдения от 2 до 76 мес. и более медиана продолжительности ответа не достигнута.

Лекция Ranjana N. Advani и Richard T. Hoppe «Стратегия ведения нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием» [Advani R.N., Hoppe R.T. Management of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Hematol. Oncol.* 2015; 33: 90–5] посвящена подробному обзору клинических особенностей, течению и возможностям терапии этого крайне редкого варианта лимфомы — 5 % всех случаев классической ЛХ. Выработать тактику лечения этого редкого заболевания трудно из-за очень небольшого числа наблюдений во всех исследовательских центрах. Авторы подчеркивают, что при ранних стадиях болезни локальная ЛТ обеспечивает прекрасный контроль над болезнью и высокую ОВ. Однако при распространенных стадиях сочетание ритуксимаба и интенсивных схем, содержащих алкилирующие агенты (типа R-CHOP), следует предпочесть существовавшей ранее стратегии лечения по аналогии с классической ЛХ — схеме ABVD. Авторы делают акцент на обязательности повторной биопсии при рецидивах для исключения трансформации в диффузную В-крупноклеточную лимфому. Фактором риска трансформации служит поражение селезенки и абдоминальных лимфатических узлов, а также генерализованные стадии в дебюте заболевания. Смерть от прогрессирования крайне редка, поэтому выбранная терапия должна преследовать две цели: свести к минимуму риск рецидива и позднюю токсичность. Оптимальная программа терапии определяется уникальными особенностями этого заболевания.

