

# НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЛИМФОМ. ОБЗОР ДОКЛАДОВ МЕЖДУНАРОДНЫХ КОНФЕРЕНЦИЙ



И.А. Крячок, А.В. Мартынич, Е.В. Кушевой, Т.В. Кадникова, К.С. Филоненко, Я.А. Степанишина

84

Адрес:  
Мартынич Арина Валериевна  
03002, Киев, Ломоносова, 33/43  
Тел.: (044) 257-21-56  
Моб.: (097) 727-06-05  
E-mail: aarinka@gmail.com

**Ключевые слова:** неходжкинские лимфомы, лимфома Ходжкина, международные конференции, результаты последних исследований, iPath.

В данной статье опубликованы результаты исследований, представленных на крупнейших международных конференциях, посвященных онкогематологии, в том числе диагностике и лечению лимфом. В статье отражены оптимальные подходы к лечению хронического лимфолейкоза. Приведены данные, подтверждающие, что для правильного выбора терапии фолликулярной лимфомы необходимо тщательно анализировать прогностические факторы, а также учитывать предпочтение и мнение самого пациента. Интересные результаты получены относительно первой линии терапии у пациентов с вирусным гепатитом С и индолентными лимфомами. Получены обнадеживающие результаты лечения пациентов с рецидивной или рефрактерной формой системной анапластической крупноклеточной лимфомы и лимфомы Ходжкина новым препаратом брентуксимаб ведотин. Отмечается тенденция к изменению стандартов лечения поздних стадий лимфомы Ходжкина. При лимфоме Ходжкина оценка ответа на химиотерапию может быть проведена уже после одного курса полихимиотерапии и негативные результаты позитронно-эмиссионной томографии после одного курса имеют большее прогностическое значение, чем после двух курсов полихимиотерапии. Актуальной остается проблема сохранения фертильности у молодых пациентов после лечения по поводу лимфомы. Международные конференции дают возможность узнать о многих открытиях и новых тенденциях в лечении и диагностике лимфом, а также углубить свои знания по данной проблеме.

В статье представлен обзор данных, представленных на нескольких международных конференциях, посвященных диагностике и лечению лимфом.

Международная конференция «Неходжкинские лимфомы. Современные взгляды на патогенез, подходы к диагностике и лечению», организованная в Киеве в 2010 году Национальным институтом рака, — первая в Украине конференция наивысшего мирового уровня, посвященная вопросам диагностики, лечения лимфом, а также вопросам сопроводительной терапии при лечении данного вида заболеваний. Приветственное письмо участникам конференции прислал Президент Европейской Гематологической Ассоциации, профессор Робин Фoa. В работе конференции приняли участие ведущие европейские эксперты в области злокачественных лимфом: Р. Carradini, L. Leocini (Италия), А. Osterborg (Швеция), F. Cavalli (Швейцария), M. Dolores Cabalero (Испания), F. D'Amore (Дания).

В статье также представлен обзор материалов, которые были рассмотрены на 11 Международном конгрессе по злокачественным лимфомам в Лугано, и конференции Американского Общества Онкологов (ASCO), которые были посвящены проблеме лимфом. Для удобства ознакомления материал структурирован

на разделы по диагностике и лечению основных нозологических форм.

## ДИАГНОСТИКА НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ

L. Leocini (университет Сиенны, Италия) посвятил свой доклад на конференции в Киеве новым подходам к молекулярной диагностике лимфом. Эра молекулярной диагностики лимфопрлиферативных заболеваний началась с клонирования иммуноглобулинов и Т-клеточных антигенных рецепторов генов. Вслед за методом блоттинга по Саузерну, который был основным методом определения клоальности лимфопрлиферативных новообразований, в практику клинических лабораторий вошел метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) — более быстрый и требующий меньшего количества материала. Параллельно с технологическим прогрессом существенные изменения произошли и в понимании патогенеза и биологии лимфопрлиферативных заболеваний. Инактивация генов-супрессоров опухоли ассоциируется с плохой выживаемостью или прогрессией опухоли при большинстве типов лимфом. Анализ экспрессии генов методом микрочипирования позволил установить, что существующие типы неходжкинских лимфом (НХЛ) разнородны как в молекулярном, так

и в клиническом отношении. Более того, анализ экспрессии генов может привести к открытию новых терапевтических мишеней и, следовательно, новых лекарственных препаратов для лечения НХЛ.

А.М. Ковригина (Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН) на этой же конференции рассказала о новых патогенетических подходах в диагностике лимфом. Достижения в молекулярной детекции GEP-исследования (Gene Expression Profiling) создали базу для иммуногистохимического (ИГХ) применения новых антител к таргетным белкам и новым транскрипционным факторам. Метод анализа генома клетки опухоли по технологии микроклеточирования (GEP) позволяет одновременно изучать экспрессию десятков тысяч генов и, по сути, создать «молекулярный портрет» опухоли. Новейшие исследования в области молекулярной биологии и иммунологии стали базой для диагностики первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы, ангиоиммуобластной Т-клеточной лимфомы. Сделаны выводы о необходимости введения в ИГХ диагностику новых маркеров, позволяющих дифференцировать фолликулярную лимфому (ФЛ) и лимфому из клеток маргинальной зоны: IRTA-1, MNDA, GCET1, HGAL (GCET2), LMO2.

Были продемонстрированы особенности диагностики лимфом при иммунодефицитных состояниях, в частности ассоциированных лимфомах, а так же Т-клеточных лимфом. Показаны возможности GEP-исследования.

Как сделать доступной квалифицированную гистологическую верификацию диагноза в странах с ограниченными ресурсами и нехваткой высококвалифицированных специалистов, рассказала на конференции в Киеве доктор N. Hurwitz (руководитель патоморфологического отделения Университета Базеля, Швейцария). Консультационная помощь и общение между коллегами в странах с ограниченными ресурсами обычно не практикуются по причине нехватки высококвалифицированных специалистов. Попытаться решить эту проблему призвана Программа INCTR (International Network for Cancer Treatment and Research — Международная Научная Сеть по Лечение Рака), руководителем которой является Нина Хурвигц. Программа INCTR создана для он-лайн консультаций и консультативного обучения по патоморфологии, гематологии и онкологии с помощью «iPath» и поможет преодолеть трудности путем профессионального диалога с Факультетом международных экспертов по патоморфологии и гематологии. Из оборудования необходимы лишь микроскоп с цифровой камерой и компьютер с доступом в интернет. Страница в интернете: [www.ipath-network.com/inctr](http://www.ipath-network.com/inctr). На сегодняшний день в рамках данной

программы уже создана украинская группа по Онкогематопатологии на базе украинского сервера <http://telemed-ipath.org.ua>.

### ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ

Доктор А. Osterborg (профессор онкологии в Каролинском госпитале и Институте в Стокгольме, Швеция) озглавил свое выступление на конференции в Киеве «Терапия ХЛЛ как ускользящая мишень — куда мы движемся?», пытаясь отразить этим появление новых задач в терапии хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) при достижении поставленных ранее целей. За последнее время в лечении пациентов с ХЛЛ сделано немало достижений, и большинство из них связано с применением моноклональных антител (МКАТ) как в виде монотерапии, так и в комбинации с химиопрепаратами. Число антигенов, служащих терапевтической мишенью, постоянно увеличивается: среди них уже 3 МКАТ одобрены для лечения ХЛЛ. Антиген CD20, несмотря на низкую экспрессию при ХЛЛ, был утвержден как терапевтическая мишень при комбинации ритуксимаба с химиотерапией. В настоящее время доказано, что общая выживаемость (ОВ) при применении ритуксимаба в комбинации с флударабином и циклофосфамидом (FCR) выше по сравнению со схемой FC в качестве терапии первой линии [1]. Офатумумаб, человеческое МКАТ, которое связывается с другим эпитопом CD20, продемонстрировало многообещающие результаты при монотерапии у пациентов с рефрактерным течением ХЛЛ. Уровень общих ответов (ОО) составил примерно 50% при значительно большей ОВ у ответивших пациентов [2]. Алемтузумаб, МКАТ к CD52, индуцирует клинический ответ примерно у 40% пациентов с рефрактерным течением ХЛЛ и у 80% пациентов при использовании в терапии первой линии. В отличие от большинства других схем при ХЛЛ алемтузумаб оказался одинаково эффективен у пациентов с делецией 17q-хромосомы по сравнению с другими цитогенетическими подгруппами. Тем не менее 17q-пациенты с большими размерами лимфатических узлов остаются трудной для лечения категорией больных. На стадии клинических испытаний находится еще несколько других МКАТ и постоянно растущее количество небольших молекул, которые изучают в клинических исследованиях, что дает надежду на то, что в будущем ХЛЛ превратится в длительно контролируемое заболевание.

Эрадикация минимальной остаточной болезни и поддерживающая терапия являются важным вопросом для будущих исследований, а также для понимания, как применять увеличивающееся число новых молекулярных прогностических факторов для оптимального и индивидуального риск-адаптированного лечения.

Опытом лечения больных ХЛЛ с использованием алемтузумаба в Украине на конференции в Киеве поделилась Т.В. Кадникова (заведующая клиническим отделением онкогематологии Национального института рака).

В ряде гематологических центров Украины в период с 2005 по 2010 гг. находились на лечении 68 пациентов с диагнозом В-ХЛЛ, которые получали терапию с использованием алемтузумаба в разных режимах. Для анализа эффективности и токсичности однородную группу составили 40 больных В-ХЛЛ, которые получали режим FluCam по поводу рецидива или рефрактерной формы заболевания. Возраст пациентов составил от 50 до 69 лет (медиана 59 лет), из них 20 мужчин и 20 женщин (соотношение 1:1). 12 пациентов получали лечение по поводу рефрактерной формы заболевания, 28 пациентов — по поводу рецидива (1–3). ОО на лечение составил 80% (32 пациента). Из них полный ответ (ПО) достигнут у 40% (16 пациентов), частичный ответ — тоже у 40% (16 пациентов). Прогрессия заболевания наблюдалась у 12,5% (5 пациентов), стабилизация заболевания — у 5% (2 пациентов). Период наблюдения за больными составил 48 мес. 3-летняя ОВ составила 67,5±8,8%, 3-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) — 46,8±9,2%. Всего проведено 182 курса химиотерапии с алемтузумабом. 42,5% курсов сопровождались гематологической токсичностью III–IV степени. Реактивация CMV-инфекции наблюдалась у 4 пациентов, которые получали терапию ганцикловиром, кожный зуд — у 4 пациентов. Таким образом, терапия алемтузумабом при лечении больных с рецидивом ХЛЛ или при рефрактерности к стандартной терапии продемонстрировала высокую эффективность при приемлемом профиле токсичности.

Много внимания было уделено вопросу терапии ХЛЛ и на Международном конгрессе по злокачественным лимфомам в Лугано. Образовательную лекцию прочитал M. Hallek (Кельн, Германия), который предложил алгоритм лечения пациентов с ХЛЛ на основе 4 основных факторов: физического состояния (хорошее физическое состояние — в оригинале «go go» и с сопутствующей патологией — в оригинале «slow go»), стадии заболевания, генетических изменений в злокачественных клетках на основе метода FISH и ответом на терапию первой линии. Пациенты с ранними стадиями (Binet A, B, Rai 0–II) без наличия симптомов обычно не нуждаются в терапии. Ранее начало терапии для пациентов высокого риска теперь изучается в рамках клинических исследований. Пациентам с поздними стадиями (Binet C, Rai III–IV) или при наличии симптомов болезни необходимо начинать лечение. Опцией терапии для больных в хорошей физической форме (go go) может быть FCR. Пациенты с наличием сопутствующей патологии

(slow go) могут получать терапию хлорамбуцилом. Альтернативой может быть бендамустин или редуцированные флударабинсодержащие режимы для контроля над симптомами болезни. Пациенты с наличием сопутствующей патологии и делецией короткого плеча 17-й хромосомы или мутацией *p53* обычно демонстрируют плохой ответ на флударабинсодержащие режимы, ответ на алемтузумаб при этом составляет около 50%, но длится лишь от нескольких месяцев до 1,5 года. Таким больным показана аллогенная трансплантация в рамках клинических исследований. В выборе второй линии терапии ключевую роль играет длительность первой ремиссии. У пациентов с удовлетворительным физическим статусом и рефрактерностью или рецидивом, которые развились в первые 24 месяца после химиоиммунотерапии или флударабинсодержащих режимов, для достижения второй ремиссии показана аллогенная трансплантация костного мозга. В аналогичной ситуации, но при выраженной сопутствующей патологии стратегию лечения следует изменить на альтернативные режимы (например алемтузумаб и дексаметазон, если пациент в качестве терапии первой линии получал FCR). У всех больных с рецидивом через 24 мес после завершения терапии первой линии повторная терапия может быть проведена с использованием тех же схем [3].

На этом же конгрессе Р. Hillmen привел заключительные результаты анализа III фазы открытого исследования эффективности комбинации ритуксимаба с хлорамбуцилом у пациентов с ХЛЛ пожилого возраста с неудовлетворительным общим состоянием. В рамках исследования CLL 11 100 пациентов с ХЛЛ получали 6 28-дневных курсов ритуксимаба (375 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день 1-го курса и 500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день последующих 5 курсов,) плюс хлорамбуцил (10 мг/м<sup>2</sup>/день 1–7-й день). Контрольную группу составили 200 пациентов, которые получили только хлорамбуцил в рамках другого исследования (LRF CLL4). ОО составил 80%. У 12 (12%) пациентов был достигнут ПО в группе ритуксимаб + хлорамбуцил. В контрольной группе ОО составил 66% и ПО — 6%. Следовательно, на основании результатов данного исследования был сделан вывод о том, что сочетание R+хлорамбуцил является эффективной схемой с хорошей переносимостью для первичных пациентов с ХЛЛ при неудовлетворительном общем состоянии, что позволяет увеличить частоту ОВ по сравнению с монотерапией хлорамбуцилом [4].

В связи с данными 2010 года Mishalet и соавторов, опубликованных в журнале Blood, о том, что аутоаллотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК) удваивает показатель безрецидивной выживаемости (БРВ) и выживаемости без лечения по сравнению с обычной химиотерапией без

ритуксимаба у первичных больных ХЛЛ, Р. Dreger и соавторы сравнили результаты лечения пациентов по схеме R-FC (GCLLSG, CLL8, 2003–2008) [5] и ретроспективную группу пациентов проспективного исследования GCLLSG CLL3 (АТГСК, 1996–2002) для сравнения результатов АТГСК и обычной химиотерапии с ритуксимабом. Пациенты в этих исследованиях были младше 60 лет, не получали химиотерапию. Из исследования были исключены пациенты с делецией 17-й хромосомы. В исследование было включено 110 пациентов из исследования CLL3 и 126 пациентов из исследования CLL8. Медиана наблюдения выживаемости пациентов составила 8,3 и 4,7 года соответственно, БРВ в группе с АТГСК оказалась значительно больше по сравнению с группой R-FC (6,2 против 4,3,  $p=0,009$ ). Однако преимущество в БРВ не отразилось на показателе ОВ (86% против 90%,  $p=0,39$ ). Таким образом, результаты данного исследования доказывают, что АТГСК является высокоэффективной химиотерапией первой линии, но она не имеет никаких преимуществ по сравнению с лечением по схеме R-FC [6].

#### ФОЛЛИКУЛЯРНАЯ ЛИМФОМА

Директор Института онкологии Южной Швейцарии (IOSI), профессор Бернского университета F. Cavalli на конференции в Киеве прочел доклад «Возможно ли вылечить пациентов, больных фолликулярной лимфомой?».

В своем докладе один из лидеров в области диагностики и лечения лимфо-пролиферативных заболеваний в Европе осветил ряд вопросов относительно лечения фолликулярной лимфомы (ФЛ). Докладчик отметил, что аргументами против тактики «жди и наблюдай» могут быть возможные необратимые изменения органов, трансформация лимфомы, худшая переносимость отсроченного лечения и более низкая выживаемость, что доказано в трех различных исследованиях. С другой стороны, более позднее начало химиотерапии имеет преимущества: более позднее развитие ранних и отсроченных побочных эффектов, отсроченное развитие бесплодия, менопаузы. Медиана времени до лечения при этом составляет около 3 лет, а 25% пациентов не нуждались в лечении до 10 лет [7].

Было показано, что химиотерапия по схеме R-CHOP может быть терапией первой линии только при необходимости получения быстрого ответа, так как позволяет достигнуть самой большой частоты ПО, однако процент рецидивов в этой группе также один из самых высоких. Все пациенты (раньше или позже) нуждаются в терапии ритуксимабом, что продемонстрировано в ряде рандомизированных исследований и ретроспективных анализов.

Эффективность монотерапии ритуксимабом изучалась в исследовании SAKK 35/98. Из 202 пациентов с ФЛ, получивших ритуксимаб в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> еженедельно по 4 введения, 151 пациент достиг стабилизации заболевания, полного или частичного ответа. В последующем пациенты были рандомизированы на 2 группы — наблюдения и пролонгированного введения ритуксимаба в той же дозе каждые 2 мес по 4 введения. При медиане наблюдения 9,4 года БСВ оказалась выше в группе с пролонгированным введением ритуксимаба ( $p=0,0007$ ). Проводится поиск новых подходов в терапии ФЛ. Переживающий свое второе рождение препарат бендамустин в сочетании с ритуксимабом (схема BR) сравнивался с CHOP-R в исследовании «StiL NHL 1–2003» [8]. При ФЛ было отмечено улучшение выживаемости без прогрессии при использовании BR по сравнению с CHOP-R ( $p=0,0281$ ). F. Morschhauser сообщил о результатах изучения эффективности поддерживающей терапии ибритумамаб тиуксетаном при достижении первой ремиссии. При достижении полного и частичного ответа на индукционной терапии выживаемость без прогрессии была выше в группе, получавшей в последующем ибритумамаб тиуксетан ( $p<0,0001$  и  $p=0,0154$  соответственно, медиана наблюдения 29,3 мес). Проведение высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с АТГСК в качестве консолидации терапии первой линии не показало улучшения результатов лечения по сравнению с группой наблюдения. Такая тактика может быть успешной только у пациентов высокого риска по FLIPI [9]. По мнению докладчика, лучше оставить эту опцию для лечения рецидива заболевания, когда ВДХТ имеет существенно большую эффективность в сравнении со стандартной химиотерапией [10]. Докладчик считает, что, если у врача остаются сомнения относительно выбора тактики лечения пациента, больного ФЛ, необходимо тщательно проанализировать прогностические факторы, а также учитывать предпочтение и мнение самого пациента.

Новые данные относительно лечения ФЛ были также представлены на конгрессе в Лугано.

F. Morschhauser продемонстрировал результаты влияния индукционной химиотерапии на ответ, безопасность и результат лечения в исследовании PRIMA. Терапию индукции по схеме R-CHOP получили 885 пациентов, R-CVP — 272 пациента и R-FCM — 45 пациентов. Группы пациентов были однородны по всем характеристикам. 1018 пациентов, ответивших на терапию, были рандомизированы для дальнейшего исследования. Серьезные нежелательные явления возникли соответственно у 23; 22 и 17% пациентов, в том числе инфекционные осложнения у 6; 7 и 9%, а также фебрильная нейтропения у 2; 0 и 11%.

По завершении индукционной терапии общий уровень ответов и полных/полных неподтвержденных ответов составил для R-СНОР, R-CVP и R-FCM соответственно 92,8/67,2; 84,7/53 и 75/61,4. 3-летняя БРВ пациентов, рандомизированных для получения поддерживающей терапии ритуксимабом или без дальнейшей терапии после R-СНОР (n=768), RCVP (n=222) и R-FCM (n=28), составила 78,6 vs 59,6 (HR 0,51 [0,39–0,65]), 61,6 vs 50 (HR 0,68 [0,45–1,02]) и 78,6 vs 64,3 (0,54 [0,13–2,24]) соответственно. Согласно полученным предварительным данным R-СНОР характеризуется сравнительно лучшим профилем безопасности по сравнению с R-CVP и R-FCM, а также ассоциируется с более высокой частотой ответа, лучшей БРВ при поддерживающей терапии ритуксимабом [11].

Предварительные результаты исследования FOLL05 III были представлены в докладе М. Federico «R-CVP vs R-СНОР vs R-FM как терапия первой линии у пациентов с поздними стадиями фолликулярной лимфомы». Во многих исследованиях доказаны преимущества применения ритуксимаба в терапии запущенных стадий ФЛ, оптимальная комбинация химиопрепаратов остается дискутируемым вопросом. Для ответа на этот вопрос в открытое мультицентровое рандомизированное исследование FOLL05 III было включено 534 взрослых пациента со II–IV стадией ФЛ, целью исследования было сравнение эффективности 8 введений ритуксимаба с 6 курсами CVP, 6 курсами СНОР или FM. После медианы наблюдения 25 мес время до неудач в лечении составило 47; 57 и 60% для пациентов, получивших R-CVP, R-СНОР и R-FM соответственно (R-СНОР vs R-CVP p=0,026; R-FM vs R-CVP p=0,023; R-FM vs R-СНОР p=0,979). Частота нейтропении была выше у пациентов, получавших курсы R-FM (OR=9,37 vs R-CVP, p<0,001; OR=1,96 vs R-СНОР, p=0,004). Таким образом, по результатам данного исследования было показано, что схема R-СНОР эффективнее, чем R-FC или R-CVP (по крайней мере данное утверждение имеет силу до получения окончательных результатов применения комбинации R-Bendamustin) [8, 12].

Интересные данные исследования Итальянской группы, где изучался гематологический ответ на противовирусную терапию у 94 пациентов с индолентными В-клеточными лимфомами, ассоциированными с вирусом гепатита С, привел L. Argaini. Исследование проведено с целью анализа вирусного и гематологического ответа 94 пациентов с индолентными лимфомами и вирусным гепатитом, получавших противовирусную терапию. У 62% пациентов была лимфома маргинальной зоны (32% — селезенки,

8% — нодальная, 22% — MALT), у 38% — другие индолентные лимфомы.

36 пациентов получили лечение интерфероном (IFN) (26 с рибавирином) и 57 получили лечение пегилированным интерфероном (peg-IFN) (из них — 53 с рибавирином). Из пациентов, получивших противовирусную терапию в первой линии, 36 (47%) достигли ПО и 23 (30%) частичного ответа, у 14 наблюдалась стабилизация заболевания, медиана наблюдения — 3,3 года, средняя продолжительность ответа составила 23 мес. Для пациентов, получивших противовирусную терапию в первой линии, 5-летняя ОВ составила 94%; 6 пациентов умерли. 5-летняя БРВ составила 78%; БРВ была значительно больше у пациентов, получавших peg-IFN (p=0,001). Таким образом, противовирусная терапия должна быть терапией первой линии у пациентов с вирусными гепатитами С и индолентными лимфомами [13].

Другое исследование Nordic Lymphoma Group было представлено E. Kimby. Согласно его результатам ритуксимаб (R) в комбинации с интерфероном A-2A (IFN) позволяет достичь лучшего ответа по сравнению с ритуксимабом в монорежиме у пациентов с фолликулярной и другими видами индолентных лимфом. В данном исследовании пациентов с поздними стадиями индолентных лимфом и симптомами заболевания были рандомизированы в группы для терапии ритуксимабом в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю 4 последовательных введения или ритуксимабом в комбинации с 5-недельным курсом интерферона. Пациенты, достигшие полного, частичного или наименьшего ответа на 10-й неделе получали следующий курс из 4 инфузий ритуксимаба или ритуксимаба с интерфероном. Из 313 рандомизированных пациентов после 1-го курса у 8,6% достигнут ПО, у 47,9% — частичный ответ и у 22,4% — минимальный ответ. Полный ответ неподтвержденный (ПОН) у пациентов после 2-го курса составил 41 и 22,4% в группах R+IFN и в R монотерапии соответственно (p<0,001). Пациенты с FLIPI 3–5 продемонстрировали более высокую частоту ответов на лечение ритуксимабом в комбинации с интерфероном по сравнению с монотерапией ритуксимабом (ПО и ПОН соответственно 38 и 23,1%). В группе комбинированной терапии у большего количества пациентов улучшился ответ на терапию с частичного ответа после 1-го цикла до полного после 2-го цикла. Медиана наблюдения составила 49,3 мес. Таким образом, результаты рандомизированного исследования III фазы продемонстрировали безопасность и эффективность применения схемы ритуксимаба 1 раз в неделю 4 последовательных введения и большую эффективность комбинации ритуксимаба с интерфероном при индолентных НХЛ [14].

## Т-КЛЕТЧНЫЕ ЛИМФОМЫ

F. D'Amore (профессор отделения онкогематологии Аарахского Университетского госпиталя, руководитель датской группы по исследованию лимфом) на международной конференции по неходжкинским лимфомам в Киеве посвятил свой доклад тактике лечения больных периферической Т-клеточной лимфомой (ПТКЛ).

Общая 5-летняя выживаемость больных ПТКЛ составляет около 25–35%. К тому же проведено недостаточное количество больших клинических исследований в области лечения ПТКЛ — частично из-за небольшого количества больных с этим видом лимфом, частично из-за трудностей при установлении диагноза и противоречивых взглядов на необходимость проведения специфического для этого вида лимфом лечения. Аналогично стратегии лечения пациентов, больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ), химиотерапия с использованием схемы СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) и ее производных (СНОР-like) является наиболее часто применяемым вариантом терапии первой линии у пациентов с ПТКЛ. При проведении полихимиотерапии (ПХТ) в стандартном режиме каждые 3 недели эффективность данного метода терапии не выше 25–30%. Интенсификация данного режима, например путем сокращения интервалов, добавления эпопозида может улучшить результаты лечения. Однако показатели ОВ в разных исследованиях очень отличаются. Это часто связано с включением в исследования пациентов с разным прогнозом и гистологическим подтипом анапластической крупноклеточной лимфомы (АККЛ) — ALK+/+ или ALK-/-.

В нескольких исследованиях с небольшим количеством наблюдений изучалась эффективность гемцитабина в лечении ПТКЛ. ОО на терапию был высоким, однако не длительным. ВДХТ с АТГСК оказалась хорошей опцией при лечении как первичных форм заболевания, так и рецидивов ПТКЛ. ОО при проведении ВДХТ оказался лучше у первичных больных по сравнению с теми, кому проводилась сальваж-терапия без ВДХТ. Тем не менее большинство представленных данных основаны на ретроспективном материале или носят выборочный характер. В настоящее время проводится небольшое количество исследований II фазы, посвященных применению ВДХТ с АТГСК в лечении ПТКЛ как части терапии первой линии. Среди них только несколько исследований включают достаточное количество пациентов для нивелирования разнородности выбранной группы. Комбинация химиотерапии с применением специфических Т-клеточных МКАТ продемонстрировала высокий уровень ОВ и далее изучается в рамках

клинических исследований. Принимая во внимание редкость Т/НК-клеточных неоплазий, ни одно исследование III фазы, посвященное ПТКЛ, в данный период времени не было завершено. Тем не менее первые шаги на пути изучения этих лимфом уже сделаны.

P. Corradini (президент Итальянского общества экспериментальной гематологии, руководитель отделения онкологии Национального института по изучению и лечению рака, Милан, Италия) продолжил тему Т-клеточных лимфом докладом «Терапия рецидивных периферических Т-клеточных лимфом».

Автор подчеркнул, что ПТКЛ являются гетерогенной группой заболеваний с различной гистологией, иммунофенотипическими особенностями, географической и этнической частотой, клиническими проявлениями. Согласно четвертому изданию ВОЗ-классификации было выделено 4 агрессивных типа Т-клеточных лимфом: ПТКЛ неутонченная, ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, АККЛ ALK+/и ALK-/. В настоящее время стандартным лечением ПТКЛ являются курсы ПХТ СНОР. Тем не менее, за исключением АККЛ ALK+, прогноз у пациентов остается плохим с низким уровнем ПО и ранней прогрессией заболевания. Это отображается в показателе 5-летней ОВ, который составляет 25–35%, а также характерными ранними и повторяющимися рецидивами. При такой неудовлетворительной ситуации для улучшения результатов лечения была предложена интенсификация путем проведения ВДХТ с АТГСК, а также попытки использовать эффект трансплантата против лимфомы при аллогенной трансплантации стволовых клеток (ТСК).

Большинство новых препаратов на данный момент находятся на разных стадиях исследования, но пока данных по эффективности схем химиотерапии с этими препаратами недостаточно для изменения стандарта лечения на основе схемы СНОР как терапии индукции. Эффективность ромидеписина доказана во II фазе исследования для рецидивирующих ПТКЛ с общим уровнем ответа 39% и средней продолжительностью ответа 8,3 мес [15].

Эффективность другого препарата из этой группы — белиностага — во II фазе исследования составила 14% ПО, и у 28% пациентов наблюдалась стабилизация заболевания, средняя продолжительность ответа составила 14 нед [16]. Были представлены результаты II фазы исследования препарата пралатрексат для лечения рецидивных/рефрактерных ПТКЛ. В 10% был достигнут ПО, в 17% — частичный ответ и в 21% — стабилизация заболевания, общий уровень ответа составил 27% [17].

Продолжается изучение бортезомиба, гемцитабина и других препаратов для лечения данной категории больных.

Многообещающими являются результаты, полученные во II фазе исследования НК/Т-клеточных рецидивных/рефрактерных лимфом при терапии аспарагиназой (600 U/mg/день). ОО составил 87%, при этом у 7 из 15 пациентов получен ПО. Новым агентом для лечения рефрактерных/рецидивных ПТКЛ из группы mTOR-ингибиторов является эверолимус. Общий уровень ответа у пациентов с ПТКЛ составил 56% [18].

Использование МКАТ анти-CD4 (занолимумаб) в рамках II фазы исследования для терапии рецидивных/рефрактерных Т-клеточных лимфом позволило достичь позитивного ответа в 24% случаев [19].

В докладе был освещен также механизм действия денилейкина дифтитокса (Denileukin Diftitox), который является рекомбинантным цитотоксическим ДНК-протеином, состоящим из фрагментов дифтерийного токсина. Частота ответа на терапию рецидивов и рефрактерных форм ПТКЛ при применении дифтитокса составила 48% [20].

На конгрессе в Лугано были представлены следующие данные относительно Т-клеточных лимфом:

A. Shustov представил обновленные результаты исследования II фазы лечения пациентов с рецидивной или рефрактерной формой системной АККЛ новым антителом SGN-35 (брентуксимаб ведотин). SGN-35 представляет собой anti-CD30 антитела конъюгированного плазма-стабильным линкером к активному антимикротубулиновому агенту, монометил ауристатин Е (ММАЕ). В исследование было включено 58 пациентов; 57% пациентов были мужского пола, средний возраст составил 52 года (14–76). В 72% случаев отмечалась негативная экспрессия ALK. Пациенты получили до этого в среднем 2 (1–6) линии системной терапии. У 62% отмечалась рефрактерное течение заболевания, при этом 50% пациентов были рефрактерны к последней линии терапии и у 22% никогда не был достигнут ответ на терапию.

ОО на терапию SGN-35 составил 86% (n=50) и частота ПО 53% (n=31). Длительность ответа колебалась от 0,3 до 45,3 нед. Токсичность III и IV степени отмечалась у 10% пациентов (нейтропения — 21%, тромбоцитопения — 14% и периферическая сенсорная нейропатия — 10%). Таким образом, данный исследуемый препарат позволяет получить ответ у 86% пациентов с рефрактерными и рецидивными анапластическими лимфомами и в скором времени ожидается в исследованиях терапии первой линии [21].

G. Damaј представил предварительные результаты открытого мультицентрового исследования II фазы бендамустина при рефрактерных и рецидивных формах Т-клеточных лимфом Французской Группы GOALAMS (Bently trial). Проанализировано первых 38 пациентов,

которые получили как минимум 1 цикл бендамустина. Среднее число предшествующих линий химиотерапии составило 2 (1–3), у 5 пациентов не получен ответ на ТСК. ПО и полный неподтвержденный ответ (ПОн) на терапию получен у 13 пациентов, частичный ответ — у 10 пациентов, стабилизация заболевания — у 3, прогрессия заболевания — у 10 пациентов. На момент проведения анализа длительность ответа составила 157 дней (14–350). Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 23 пациентов, самым частым нежелательным явлением был сепсис. На основании данного исследования авторами был сделан вывод о том, что при монотерапии бендамустином у значительного числа пациентов с рефрактерной/рецидивной формой ПТКЛ был достигнут полный и длительный ответ, что свидетельствует об эффективности бендамустина в лечении этой категории пациентов [22].

Отдаленные результаты лечения больных с АККЛ представлены группой GELA (D. Sibon). Из 138 пациентов, которые приняли участие в исследовании, 46% оказались ALK+, а 54% — ALK-. Участники исследования получали лечение с марта 2003 по январь 2009 года. Медиана наблюдения составила 8 лет. Во время установления диагноза ALK+ пациенты оказались моложе ALK- (p=0,02). Все, за исключением 1 пациента, получили антрациклинсо-держательные режимы, 22 пациента получили ВДХТ и АТГСК. ОО на первую линию терапии был выше при ALK+ вариантах заболевания по сравнению с ALK- (89% против 76%, p=0,042). Через 3 года в группе ALK+ не отмечалось ни одного рецидива, по сравнению с 3 рецидивами в группе ALK-. 8-летняя выживаемость составила 82% в группе ALK+ и 49% в группе ALK- (p<0,0001). Прогностическим фактором, определенным при мультивариантном анализе, оказался высокий уровень бета-2-микроглобулина (p=0,0004) и возраст пациентов (p=0,02) для ALK+ случаев, высокий уровень бета-2-микроглобулина (p=0,01), вовлечение печени (p=0,004), низкий уровень альбумина (p=0,01) и высокий международный прогностический индекс (МПИ) (p=0,007) при ALK- случаях. ОВ на 8-м году наблюдения была значительно выше у пациентов, которые получили АТГСК (77% против 47%, p=0,03) [23].

Результаты проспективного исследования (NGL-T-01) Nordic Lymphoma Group СНОЕР-14 и АТГСК у пациентов с ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомой также были представлены на конгрессе в Лугано. В исследование было включено за период с 2002 по 2007 гг. 160 пациентов в возрасте от 18 до 67 лет, которые получили 6 курсов ПХТ по схеме СНОЕР-14 с последующими курсами ВЕАМ или ВЕАС и АТГСК у ответивших

на лечение. Пациенты старше 60 лет получали в качестве терапии индукции СНОР-14. Проанализированы результаты лечения 30 из 160 пациентов, при этом 20 из 30 пациентов проводили АТГСК. ОО после 6 курсов составил 87 и 80% после проведения АТГСК, что свидетельствует о том, что у некоторых пациентов наблюдалась быстрая прогрессия после индукционной терапии или после АТГСК. 13 пациентов умерли, 1 — от лимфомы, 2 — в связи с токсичностью терапии, причиной смерти одного пациента была септицемия. Только 17 пациентов были живы при медиане наблюдения 32 мес. 4-летняя БРВ и ОВ составили 47 и 50% соответственно. Был сделан вывод о том, что СНОР-14 и АТГСК являются эффективной опцией терапии при ангиоиммунобластных Т-клеточных лимфомах, однако нерешенной проблемой остаются ранние рецидивы [24].

## РОЛЬ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ (ПЭТ) И ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

На Международном конгрессе по злокачественным лимфомам в Лугано А. Engert внес некоторую ясность в вопрос о необходимости дополнительной лучевой терапии в лечении пациентов с поздними стадиями лимфомы Ходжкина (ЛХ), который до сегодняшнего дня оставался спорным. Были проанализированы результаты лечения пациентов, у которых достигнут частичный ответ после окончания химиотерапии и которые имели как минимум один патологический очаг больше 2,5 см по данным компьютерной томографии (КТ). Всего в исследование было включено 2137 пациентов, у 728 из них отмечались очаги более 2,5 см после лечения по схеме ВЕАСОРР-эскалированный. Лучевую терапию проводили только при наличии ПЭТ-положительных очагов более 2,5 см в диаметре. Средний возраст пациентов составил 30 лет, 57% из них были мужчины, а 43% — женщины, 66% пациентов имели гистологический вариант нодулярного склероза заболевания. 74,2% пациентов были ПЭТ-негативными, у 25,8% отмечались ПЭТ-положительные очаги после завершения лечения. В ПЭТ-негативной группе у 28 пациентов зарегистрирован рецидив. При медиане наблюдения 38 мес время до прогрессии после ПЭТ на 3 году составило 92,1% для ПЭТ-негативных пациентов и 94,6% для ПЭТ-положительных пациентов. Только 11% пациентов получили дополнительную лучевую терапию по сравнению с 71% пациентов в предыдущем исследовании HD9. Таким образом, только пациенты с ПЭТ-позитивными резидуальными очагами опухоли нуждаются в дополнительной лучевой терапии, в то время как при отрицательных данных ПЭТ-исследования с поздними стадиями

ЛХ после лечения по схеме ВЕАСОРР-эскалированный лучевой терапии не требуется [25].

D. Young привел данные о прогностическом значении ПЭТ/КТ при лечении периферических Т-клеточных лимфом. В данном исследовании было проанализировано 63 пациента с впервые установленной ПТКЛ, которые получали лечение с 2005 по 2010 гг. ПЭТ/КТ проводили до начала лечения, на промежуточном этапе и по окончании лечения. У пациентов с промежуточным положительным ПЭТ отмечалась более высокая частота рецидивов (71,4%) по сравнению с пациентами с отрицательным промежуточным ПЭТ/КТ (38,5%) ( $p=0,027$ ). После медианы наблюдения 12,2 мес, промежуточный ПЭТ был достоверным прогностическим фактором достижения ОВ и БРВ. ОВ и БРВ значительно отличались у пациентов с положительным промежуточным ПЭТ (22,3 и 25,6% соответственно) и отрицательным промежуточным ПЭТ (67,3 и 63,2% соответственно,  $p<0,01$ ). Таким образом, промежуточное ПЭТ/КТ-исследование может быть достоверным прогностическим фактором прогрессии заболевания. Пациентам с положительным промежуточным ПЭТ/КТ следует интенсифицировать лечение [26].

## МАНТИЙНОКЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФОМЫ

S. Vokurka (отделение онкогематологии Университетского госпиталя, Пильзень, Чехия) на конференции в Киеве сделал сообщение об интенсивном лечении мантийноклеточной лимфомы (МКЛ). Эта лимфома составляет 3–10% всех НХЛ, преимущественно встречается у пожилых мужчин (медиана возраста — 60 лет) и в большинстве случаев представлена III–IV стадией заболевания с поражением костного мозга и лимфатических узлов, а также частым наличием экстранодальных очагов (например желудочно-кишечного тракта, вальдейерова кольца). В целом, прогноз у пациентов с МКЛ неблагоприятный. Медиана ОВ, как правило, составляет 3–4 года после окончания стандартного лечения и может быть увеличена до 5–7 лет у пациентов, получивших более агрессивное лечение. Современные схемы индукционной терапии — ритуксимаб в комбинации со стандартными схемами химиотерапии (СНОР, FCM, Нурег-CVAD) или с более интенсивными режимами, содержащими высокодозовый цитарабин, (DНАР, Nordic maxiСНОР/АгаС) — позволяют достичь ОО на терапию у 90% больных. Консолидация первой линии терапии с использованием ВДХТ приводит, главным образом, к увеличению БСВ и ОВ. Достижение молекулярной ремиссии является важным прогностическим маркером длительности ремиссии.

Аллогенная ТСК является единственной опцией, обладающей лечебным потенциалом для больных МКЛ, и должна быть проведена пациентам с рецидивом или рефрактерных к стандартному лечению. В отделении онкогематологии Университетского госпиталя города Пильзень стратегия лечения больных МКЛ включает назначение индукционной терапии (6–8 циклов по схеме R-СНОР) с последующей поддерживающей терапией ритуксимабом (каждые 3 месяца на протяжении 2 лет) или ВДХТ+АТГСК (кондиционирование R-ВЕАМ) у всех пациентов-кандидатов на трансплантацию (в возрасте до 65–70 лет) с последующей поддерживающей терапией ритуксимабом. Пациенты с рефрактерным течением лимфомы или ее рецидивом получают аллогенную ТСК в кратчайшие сроки. Внедрение АТГСК в план лечения пациентов с МКЛ привело к значительному улучшению показателей БСВ и ОВ среди этих больных.

## В-КРУПНОКЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФОМЫ

M. Dolores Cabalero (Руководитель Испанской кооперативной группы по лимфомам «GELTAMO», Координатор отделения трансплантации, Университетский госпиталь, Саламанка, Испания) на этой же конференции рассказала о тактике терапии первой линии и сальвадж-терапии пациентов с ДВККЛ.

Количество больных ДВККЛ среди взрослого населения стран Запада составляет 30% всех больных лимфомами.

Исходя из данных профиля экспрессии генов ДВККЛ разделяют на герминативный (GC) и негерминативный (non GC) подтип, хотя это не влияет на выбор тактики терапии.

При лечении больных по схемам R-СНОР-like (ставших стандартом индукционной терапии для первичных пациентов) у 30–40% пациентов развивается рецидив заболевания. Преимущество ВДХТ с АТГСК над стандартной терапией при рецидиве заболевания было показано в рандомизированном исследовании [27]. С того времени ВДХТ с АТГСК является терапией выбора в лечении пациентов с химиочувствительным рецидивом ДВККЛ, что стало одним из абсолютных показаний к проведению ВДХТ с АТГСК. При данной терапии достигнута длительная выживаемость у 30–40% пациентов.

Для изучения роли ритуксимаба в составе режимов сальвадж-терапии группой GELTAMO был проведен ретроспективный анализ результатов лечения 163 пациентов с рецидивом и рефрактерной формой ДВККЛ, которые получили лечение с использованием схемы R-ESHAP в качестве сальвадж-терапии. Значительное количество пациентов, которые не были рефрактерны к первичной терапии с ис-

пользованием ритуксимаба, вновь ответили на лечение. Однако БРВ и ОВ были значительно лучше у пациентов, которые ранее не получали ритуксимаб. Трехлетняя БСВ у пациентов, которым была проведена АТГСК, составила лишь 26%. Аналогичные результаты были ранее представлены в исследовании CORAL. Среди 396 пациентов, которые были рандомизированы для проведения курсов R-ICE или R-DHAP, 206 из них в итоге была проведена АТГСК. Трехлетняя БСВ была хуже среди пациентов, которые получали первичное лечение с применением ритуксимаба, и составила 21% против 47% у тех, кто ранее не получал его. Среди больных, которые имели ранний рецидив (до 12 мес после завершения лечения), трехлетняя БСВ составила 20% по сравнению с теми, кто имел поздний рецидив (45%,  $p < 0,0001$ ). Результаты этих двух исследований свидетельствуют о том, что применение терапии с использованием ритуксимаба у первичных больных усложняет лечение при последующем развитии рецидива или рефрактерности заболевания.

Важным аспектом в лечении пациентов с ДВККЛ является учет ответа на терапию. Применение ПЭТ с 18-флюородезоксиглюкозой (FDG-PET) улучшило качество рестадирирования после первой линии терапии. На сегодня в мировых научных публикациях и рекомендациях нет единого мнения касательно роли FDG-PET в диагностике лимфом. Однако на практике, учитывая разнообразие интерпретации результатов радиологических исследований, а также усовершенствование стадирования и оценки ответа, использование FDG-PET становится мощным прогностическим фактором у пациентов агрессивными лимфомами. Проведение FDG-PET даже после нескольких курсов химиотерапии может быть использовано для достаточно точного прогнозирования риска рецидива. Большинство обследованных пациентов с положительным результатом сканирования имели статистически значимо худший результат лечения, нежели пациенты с негативным результатом исследования. Учитывая эти данные, стоит использовать более индивидуализированный (риск-адаптированный) подход к лечению агрессивных лимфом. Ранее выявление пациентов высокого риска с помощью комбинации FDG-PET и существующих прогностических индексов может позволить проводить интенсификацию лечения на более ранних этапах и улучшить результаты лечения.

На съезде Американского Общества Онкологов (ASCO) D. Cunningham представил результаты рандомизированного исследования III фазы лечения пациентов с впервые диагностированной неходжкинской крупноклеточной лимфомой по схеме R-CHOP-14 по сравнению с R-CHOP-21. В исследовании приняли

участие 1080 пациентов. При лечении по схеме R-CHOP-21 и R-CHOP-14 отмечались нейтропения III–IV степени в 57 и 31% случаев, тромбоцитопения — в 5 и 9% случаев, инфекционные осложнения — в 22 и 17% случаев, кардиотоксичность — в 1 и 2%, тошнота и рвота — в 8 и 8%, мукозиты 2 и 3% соответственно. Согласно полученным результатам R-CHOP-21 все еще остается стандартом терапии. Однако R-CHOP-14 с поддержкой G-CSF может быть альтернативной опцией лечения, так как весь объем лечения может быть завершен за 3 мес [28].

Также на съезде Американского общества онкологов были представлены результаты III фазы рандомизированного канадско-американского межгруппового исследования SWOG S9704, в котором сравнивали 8 курсов ПХТ по схеме CHOP с или без ритуксимаба с 6 курсами аналогичной терапии с последующей аутологичной трансплантацией для пациентов с неходжкинскими диффузными агрессивными лимфомами группы высокого промежуточного и высокого риска по МПИ. В исследование было включено 365 пациентов моложе 65 лет из 40 центров. Пациенты получили 5 курсов ПХТ по схеме CHOP (215) или R-CHOP (182). Пациенты, достигшие как минимум частичного ответа, были рандомизированы для проведения еще 3 курсов аналогичной терапии или АТГСК. Из 370 пациентов, получивших терапию индукции, 253 пациента были рандомизированы в группы для продолжения стандартной терапии (128) или АТГСК (125). У 35% пациентов зарегистрировано высокий МПИ. У 45 пациентов, получивших трансплантацию, и у 67 пациентов в группе стандартной терапии зарегистрировано смерть или прогрессию заболевания. Двухлетняя БРВ составила 69 и 56% соответственно ( $p = 0,005$ ). Умерли 37 пациентов в группе АТГСК и 47 в группе стандартной терапии, 2-летняя ОВ составила 74 и 71% соответственно ( $p = 0,32$ ). В результате проведенного анализа установлена существенная разница в показателях БРВ и ОВ между группами высокого промежуточного и высокого риска. Показатели 2-летней БРВ в группе пациентов, которым проводили АТГСК, по сравнению со стандартной группой высокого промежуточного риска составили 66% против 63% соответственно, высокого промежуточного риска — 75% против 41% соответственно; показатели 2-летней ОВ в группе промежуточного высокого риска составили 70% против 75% и в группе высокого риска 82% против 64% соответственно.

В результате анализа установлено, что при поздних стадиях раннее проведение АТГСК улучшает результаты БРВ для пациентов с агрессивными лимфомами из группы высокого риска [29].

Итальянская группа по изучению лимфом представила результаты иссле-

дования DLCL04. Основной целью исследования было изучение 2-летней БРВ у пациентов молодого возраста с ДВККЛ из группы высокого риска (МПИ 2–3), которая составляет лишь 50% при применении обычной химиотерапии без ВДХТ и ТСК и 65% в экспериментальном плече с использованием ВДХТ и ТСК. Согласно результатам этого исследования, ВДХТ у пациентов молодого возраста с ДВККЛ из группы высокого риска уменьшает частоту рецидивов по сравнению со стандартной терапией по схеме R-CHOP-14. Применение более интенсивных режимов химиотерапии не влияет на данные показатели. Однако увеличение БРВ не отображается на показателе ОВ. Авторы делают вывод о том, что для установления значения ВДХТ с ТСК в терапии первой линии для таких больных необходим более длительный период наблюдения [30].

В своем докладе «Обычная химиотерапия (R-CHOP-14) или высокодозная терапия (R-Mega-CHOP) для лечения молодых пациентов из группы высокого риска с агрессивными В-клеточными лимфомами» N. Schmitz на международном конгрессе в Лугано представил финальные результаты исследования Mega-CHOP Немецкой группы по изучению лимфом высокой степени злокачественности (DSHNHL). Целью исследования было сравнение эффективности и безопасности 8 курсов R-CHOP-14 и 4 курсов R-MegaCHOP с последующей АТГСК в терапии первой линии молодых пациентов с агрессивными В-клеточными лимфомами. Согласно полученным результатам общая 3-летняя выживаемость не была статистически значимо выше в группе, получившей R-MegaCHOP с последующей АТГСК (77% против 84,6%,  $p = 0,08$ ). Таким образом, в эру ритуксимаба, ВДХТ и АТГСК не должны рассматриваться как стандарт терапии первой линии у молодых пациентов с агрессивными В-клеточными лимфомами [31].

Хотя роль АТГСК в первой линии терапии ДВККЛ остается предметом для споров, результаты III фазы исследования SWOG S9704 свидетельствуют о преимуществах в ОВ и БРВ при проведении консолидации ВДХТ+АТГСК у молодых пациентов группы высокого риска.

В 2000 году исследовательская группа GELA установила стандарт лечения для пациентов пожилого возраста с неходжкинскими В-крупноклеточными лимфомами и доказала преимущества применения схемы R-CHOP-21 по сравнению с CHOP-21. Согласно результатам исследования RICOVER-60 DSHNHL R-CHOP-14 стал стандартом терапии пациентов пожилого возраста. По результатам второго промежуточного анализа III фазы рандомизированного исследования LNH03-6B, представленного на конгрессе в Лугано, было проанализировано резуль-

таты лечения 600 пациентов, из которых 304 получили 8 курсов терапии по схеме R-СНОР-21 и 296 по схеме R-СНОР-14. Средний возраст пациентов составил 70 лет. Характеристики пациентов были идентичны в обеих группах. IPI 3–5 составил 72% в группе R-СНОР-14 и 78% в группе R-СНОР-21. В группе пациентов, которые получили 8 курсов R-СНОР-14 89% курсов было проведено с поддержкой Г-КСФ. Общая эффективность терапии составила 72% в группе R-СНОР-14 и 75% в группе R-СНОР-21 ( $p=0,42$ ). 3-летняя БСВ составила 57% в группе R-СНОР-14 и 60% в группе R-СНОР-21 (HR 1,03; CI 95% 0,81–1,31;  $p=0,81$ ). Аналогичная тенденция отмечалась при оценке 3-летней БРВ (60% против 62%, HR 0,98; CI 95% 0,77–1,26;  $p=0,89$ ) и 3-летней ОВ (70% против 72%, HR 0,98; CI 95% 0,77–1,26;  $p=0,89$ ). Разницы в БРВ в зависимости от интенсивности дозы не отмечалось. Токсичность III–IV степени тяжести были одинаковы в обеих группах за исключением нейтропений и анемий, которые чаще встречались в группе больных, получивших R-СНОР-14. Большая частота трансфузий эритроцитарной массы зарегистрирована также в этой группе (47% против 32%). Однако тромбоцитопении чаще встречались в группе R-СНОР-21. Подытоживая эти данные, можно констатировать, что гипотеза о преимуществах курса R-СНОР-14 не подтвердилась [32].

C. Gisselbrecht и соавторами на конгрессе в Лугано были представлены окончательные результаты французского исследования CORAL. В данном исследовании сравнивали эффективность салваж-режимов с или без поддерживающей терапии ритуксимабом у пациентов с рецидивом ДВККЛ. Проведен анализ данных 477 пациентов (243 больных получили R-ICE, 234 — R-ДНАР): у 255 пациентов зарегистрирован рецидив после 1 года, у 213 пациентов — до года или рефрактерное течение заболевания, 306 пациентов получили ритуксимаб в предыдущей линии терапии. МПИ, определенный при рецидиве заболевания, составил 0–1 у 281 пациента и 2–3 у 181 пациента. Не отмечалось различия в ответе между группами R-ICE (63,6%) и R-ДНАР (64,3%). БСВ и ОВ через 4 года после окончания терапии также не отличалась в обеих группах (26% против 37%,  $p=0,2$ , 43% против 51%,  $p=0,3$ ). Среди факторов, которые влияли на БСВ и ОВ, оказались предшествующая терапия ритуксимабом, ранний рецидив и МПИ=2–3. АТГСК была проведена 255 пациентам, 242 больных были рандомизированы в группы для поддерживающей терапии ритуксимабом (122) и наблюдения (120). Таким образом, не выявлено различия в ОВ и БСВ при лечении по схеме R-ICE или R-ДНАР, а также в группе с поддерживающей терапией ритуксимабом и наблюдением. Лучшие результаты ОВ отмечались у женщин

после ТСК с поддерживающей терапией ритуксимабом. У пациентов с ранним рецидивом после терапии первой линии с ритуксимабом отмечался худший прогноз по сравнению с больными, которые не получали ритуксимаб в терапии первой линии [33].

Однако согласно результатам, представленными S. Моог (Институт Рака, Великобритания), у пациентов с рецидивом или рефрактерным течением ДВККЛ, которые получали ритуксимаб в терапии первой линии и ответили на салваж-терапию, результаты не хуже, чем у аналогичной группы больных, которые не получали ритуксимаб в терапии первой линии. 72 пациента получили лечение по схеме СНОР и 33 пациента получили терапию СНОР+ритуксимаб. Пациенты, получившие индукционную терапию с ритуксимабом не продемонстрировали худших результатов по сравнению со второй группой. Показатели 5-летней БСВ и ОВ после АТГСК составили 51 и 64% соответственно в группе СНОР и 72 и 73% в группе СНОР+R ( $p=0,41$  и  $p=0,1$  соответственно). Таким образом, у пациентов, получивших ритуксимаб в терапии индукции и при частичном или полном ответе на АТГСК, показатели ОВ и БСВ не хуже, чем у пациентов, не получивших ритуксимаб в схемах индукционной терапии [34].

Получены интересные данные относительно эффективности вакцинации пациентов, принимающих ритуксимаб. У пациентов, получающих лечение с включением препарата ритуксимаб отмечается быстрое и длительное снижение уровня нормальных В-лимфоцитов. В свете эпидемии гриппа в 2009 году О.Е. Уг и коллеги поставили задачу проверить иммунный ответ у пациентов, получивших ритуксимабсодержащие курсы ПХТ. Было проанализировано 72 пациента с НХЛ, и 89 пациентов вошли в группу контроля. У пациентов с лимфомами, в отличие от здоровых индивидуумов, не удалось получить адекватный ответ на одну дозу вакцины H1N1. Поэтому таким пациентам следует проводить повторные вакцинации, особенно в период эпидемии гриппа [35].

И.С. Коренькова (врач гематолог Киевского Центра трансплантации костного мозга) на Киевской конференции рассказала об украинском опыте высокодозной терапии и трансплантации стволовых клеток в лечении лимфом.

Были проанализированы результаты терапии 37 больных с НХЛ, получивших ВДХТ с АТГСК в Киевском центре трансплантации костного мозга (КЦТКМ) с 2001 по 2010 г., что составляет всего 12,1% от всех проведенных на настоящее время трансплантаций в КЦТКМ. Интенсивная предлеченность до поступления в КЦТКМ, часто нестандартными программами, характерна для значительного числа проанализированных пациентов.

При медиане наблюдения 20,7 мес (2,5–124,3 мес) выживаемость без прогрессии составила 61,7% (CI 95% 44,9–78,5%), ОВ — 67,0% (CI 95% 50,3–83,1%). Смертность, связанная с лечением, составила только 2,6%.

Результаты КЦТКМ подтверждают, что ВДХТ с аутологичной трансплантацией может обеспечить длительную БРВ у значительного числа больных с прогностически неблагоприятным течением НХЛ.

Учитывая формирование лекарственной резистентности и накопление органной токсичности с каждым последующим курсом лечения, необходимо планировать проведение пациентам ВДХТ в наиболее ранние сроки после диагностирования рецидива или рефрактерного течения.

### ЛИМФОМА ХОДЖКИНА

Отдельная сессия на конгрессе в Лугано была посвящена ЛХ. Этиологические факторы развития ЛХ остаются неизвестны. В связи с этим О.Е. Уг проанализировал полиморфизм некоторых генов, кодирующих цитокины IL-10 и IL-4, рецептор цитокина IL-4R, а также энзимы метаболизма препаратов и транспортные энзимы у 232 пациентов с ЛХ. Установлено, что полиморфизм в 3 генах (*IL-10*, *GSTP1*, *GSTT1*) ассоциируется с более высоким риском развития ЛХ [36].

A. Younes представил результаты II фазы пилотного исследования эффективности препарата SGN-35 у пациентов с рецидивом или рефрактерной формой ЛХ. В исследование было включено 102 пациента. Пациенты получили в среднем 3,5 курса ПХТ (кроме АТГСК). У 71% пациентов отмечалось первично рефрактерное течение заболевания, и у 42% не достигнут ответ на последнюю линию химиотерапии. В этой популяции значительно предлеченных пациентов у 34% был получен полный длительный ответ при использовании препарата SGN-35. После 9 мес наблюдения ПО сохраняется у более чем 65% пациентов [37].

M. Hutchings представил доклад о прогностическом значении негативных результатов ПЭТ-исследования после 1 курса химиотерапии. Были приведены данные 64 пациентов с ЛХ. Стадия I–IIA зарегистрирована у 27 пациентов, стадия IIВ–IV — у 37 пациентов. 59 пациентов получали химиотерапию по схеме АВВД и 5 пациентов — по схеме ВЕАСОРР-эскалированный. 22 пациента получили консолидирующую лучевую терапию. Всем пациентам проводилось ПЭТ/КТ-исследование до начала терапии и после 1 курса терапии, 59 пациентам исследование проводилось также после 2 курсов ПХТ. В результате исследования 86% пациентов достигли ПО после терапии первой линии. Негативные данные ПЭТ-исследования отмечались у 75%



пациентов после 1 курса ПХТ (2-летняя БРВ — 100%) и у 30% результаты ПЭТ были положительными (2-летняя БРВ — 34%). У 85% пациентов отмечали отрицательные результаты ПЭТ после 2 курсов ПХТ (2-летняя БРВ — 89%) и у 15% — положительные (2-летняя БРВ — 22%). Все пациенты с отрицательными результатами ПЭТ после одного курса оставались ПЭТ-отрицательными после 2 курсов и достигли длительного ПО. Таким образом, оценка ответа на химиотерапию может быть проведена уже после одного курса ПХТ, а негативные результаты ПЭТ после одного курса имеют большее прогностическое значение, чем после 2 курсов ПХТ [38].

А. Gallamini доложил о результатах мультицентрового клинического исследования GIPIL HD0607, в котором пациенты с положительным ПЭТ после 2 курсов ABVD были рандомизированы в группы для получения 4 курсов VEACOPP-эскалированный и 4 курсов VEACOPP-базовый по сравнению с 4 курсами VEACOPP-эскалированный и 4 курсами VEACOPP-базовый с добавлением ритуксимаба. Пациенты с негативными результатами ПЭТ-исследования продолжали лечение по схеме ABVD. С июля 2008 года по январь 2011 в исследование было включено и проведено ПЭТ после 2 курсов 252 пациентам с поздними стадиями ЛХ (IIВ–IV). У 45 пациентов отмечалось наличие ПЭТ-положительной резидуальной опухолевой массы. По завершении лечения проведен анализ результатов 104 пациентов, медиана наблюдения после завершения терапии составила 190 дней. У 17 пациентов зарегистрировано наличие ПЭТ-положительной резидуальной опухолевой массы, у 87 пациентов получены отрицательные данные ПЭТ-исследования после 2 курсов ПХТ. Результаты ПЭТ-исследования у 15 из 17 пациентов с наличием ПЭТ-положительной резидуальной опухолевой массы на промежуточном этапе терапии стали отрицательными после окончания лечения. Годичная БРВ составила 88,2 и 94,3% для пациентов с наличием ПЭТ-положительной резидуальной опухолевой массы после 2 курсов ПХТ и пациентов с отрицательными данными ПЭТ соответственно, что свидетельствует о возможности достижения полной ремиссии у пациентов с наличием ПЭТ-положительной резидуальной опухолевой массы после 2 курсов ABVD, если своевременно интенсифицировать лечение с помощью схемы VEACOPP-эскалированный [39].

Актуальной остается **проблема фертильности** у молодых пациентов после лечения по поводу лимфомы.

Р.Г. Шмаков (Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, Москва) в своем выступлении на Киевской конференции по злокачественным лимфомам осветил

различные аспекты влияния лимфомы и ее терапии на репродуктивную систему женщин.

Касаясь тактики ведения беременности у женщин с лимфомами, докладчик продемонстрировал результаты исследования 112 беременных женщин с лимфомами, наблюдавшихся в НЦ АГиП с 1986 по 2010 гг. Лимфомы были впервые диагностированы во время беременности у 25 женщин, у остальных беременность наступила в ремиссии заболевания. Накопленный зарубежный и собственный опыт позволил полностью пересмотреть тактику ведения беременности и особенности терапии лимфом во время беременности. До проведения исследования прерывание беременности было проведено примерно у 50% женщин с лимфомой. В последующие годы — у 2 женщин с лимфомами в связи с быстрым прогрессированием болезни.

Во время беременности химиотерапию применяли 10 из 25 женщин. Остальным женщинам с активной фазой или рецидивом лимфом родоразрешение проводили преждевременно, с дальнейшим лечением в онкологическом стационаре. Всего родились 108 живых детей. Анализ физического развития детей, частоты врожденной и приобретенной патологии новорожденных, рожденных матерями с лимфомами, не выявил их отличия от аналогичных показателей у новорожденных в общей популяции. Проведенное исследование показало, что при выявлении лимфомы в I триместр беременности вопрос о ее прерывании необходимо решать совместно акушером-гинекологом с онкологами в зависимости от онкологического статуса и состояния больной; во II и III триместр возможно проведение лечения химиопрепаратами, не обладающими выраженным мутагенным воздействием. После достижения полной ремиссии целесообразно рекомендовать планирование беременности через 3–5 лет стойкой ремиссии, которые необходимы для полноценного восстановления функциональных систем, в первую очередь — иммунной.

Другая актуальная проблема, возникающая на стыке гематологии и гинекологии, — сохранение нормального функционирования репродуктивной системы при проведении противоопухолевой терапии у пациенток с лимфомой. ПХТ, выполненная без защиты яичников, может вызвать стойкое нарушение функции яичников, аменорею, привести к обменно-эндокринным нарушениям, урогенитальным атрофическим процессам, сердечно-сосудистым заболеваниям, атеросклерозу и остеопорозу.

При оценке менструальной функции у 236 женщин с ЛХ, получавших различные схемы ПХТ, а также лучевую терапию с 1968 г., было выявлено нарушение гормонального статуса у 27,8% женщин с ЛХ уже до начала лечения: гипотестерония — у 22,2% пациенток,

уменьшение продукции прогестерона — у 28,6% и ингибина В — у 15,9% больных.

Было установлено, что у пациенток с первичными отклонениями уровня гормонов менструальная функция после лечения нарушилась в 50% случаев, при исходно нормальном гормональном статусе — в 21,8% ( $p=0,007$ ).

Достоверно значимое увеличение риска нарушения функции яичников было связано с гипотестеронемией ( $p=0,045$ ), уровня ингибина В  $<40$  нг/мл ( $p=0,003$ ).

Для определения состояния функции яичников использовались: ультразвуковое исследование органов малого таза, исследование гормонального статуса (лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина, эстрадиола, прогестерона и ингибина В).

При сравнении эффективности двух методов защиты яичников — комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и антигонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) было показано, что через 6 месяцев после ПХТ менструальный цикл не был нарушен у 43 (56,6%) женщин, из них 23 (44,2%) пациентки получали КОК и 20 (83,3%) — аГнРГ ( $p<0,001$ ). Уменьшение объема яичников, истощение фолликулярного аппарата достоверно значимо чаще наблюдались у женщин, которым проводилась защита яичников КОК ( $p<0,05$ ).

На конгрессе в Лугано группа EORTC-GELA также представила результаты исследования материнства у пациенток с ЛХ в ремиссии методом случай-контроль в общей популяции. Произведен контакт с 3604 пациентами в 5 странах, ответ получен от 1910 пациентов (53%). Данные 1654 пациентов из Дании и Франции были проанализированы и сопоставлены с данными 6414 пациентов из группы контроля. Медиана наблюдения составила 14 лет. Перед лечением 45,7% пациентов и 48,8% человек из группы контроля имели детей. Из 898 пациентов, не имевших детей до лечения, 60,1% пытались забеременеть и 46,7% смогли иметь детей по сравнению с 49,3% из 3196 в группе контроля, которые изначально страдали бесплодием. Среди 756 пациенток, имевших детей до лечения, 16,8% пытались забеременеть, и это получилось у 12,4% по сравнению с 22,2% из 3218 группы контроля. 26 пациентов усыновили ребенка по сравнению с 59 из группы контроля. Результаты данного исследования показали, что у пациенток с ЛХ после лечения дети рождаются несколько реже по сравнению с контрольной группой общей популяции. Данная разница достоверна у пациенток, у которых уже были дети до начала терапии. У 75% пациенток, не имевших детей до начала лечения, после его окончания получилось стать матерями [40].

К. Behringer прочел доклад о фертильности у пациенток с ранними стадиями

ЛХ и неблагоприятным прогнозом. В исследование включены молодые пациентки (18–40 лет) без прогрессии и рецидива как минимум в течение года после окончания терапии. Лечение состояло из 4 курсов АВВД (группа А) и 2 ВЕАСОРР-эскалированных + 2 АВВД (группа В) с последующей лучевой терапией на вовлеченные области. У всех пациенток были забраны образцы крови для определения ФСГ, ЛГ, бета-эстрадиола и антимюллеринового гормона (АМГ). Было проанализировано 293 пациентки. Показатели ФСГ и АМГ были значительно лучше в группе А. Число менструальных циклов после окончания терапии не отличалось в обеих группах (А — 88%, В — 84%). Более того, время восстановления регулярных менструаций также не отличалось в обеих группах, максимальное время составило 1 год. Частота беременностей и рождений детей составила 11% в группе А и 18% в группе В. Интересным фактом оказалось то, что показатель материнства в группе пациентов с ЛХ практически не отличался от аналогичного показателя в общей популяции в Германии. Симптомы менопаузы оказались идентичными в обеих группах, но были более выражены по сравнению с общей популяцией. Таким образом, по сравнению с 4 АВВД, 2 АВВД + 2 ВЕАСОРР-эскалированный вызывают некоторые изменения в уровне гормонов. Однако эти изменения не сказываются на показателях фертильности и симптомах менопаузы по сравнению с 4 АВВД. Более того, показатель материнства после лечения по схеме ВЕАСОРР-эскалированный не хуже даже по сравнению с аналогичным показателем общей популяции Германии. Поэтому данные курсы ПХТ можно рекомендовать больным с неблагоприятным прогнозом ЛХ и желанием иметь детей после окончания терапии [41].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продолжается поиск оптимальных подходов в лечении ХЛЛ в зависимости от возраста и физического состояния пациента, предложены новые комбинации препаратов для пациентов с выраженной сопутствующей патологией. Сегодня АТГСК является высокоэффективной первой линией химиотерапии у пациентов с ХЛЛ, но не имеет преимуществ в ОВ по сравнению со стандартной терапией.

Для правильного выбора терапии ФЛ необходимо тщательно анализировать прогностические факторы, а также учитывать предпочтение и мнение самого пациента. При выборе терапии индукции, согласно новым полученным данным, преимущество следует отдавать курсу R-СНОР, который характеризуется сравнительно лучшим профилем безопасности по сравнению с R-СVP

и RFM, а также ассоциируется с более высокой частотой ответа, лучшей БРВ и более хорошими результатами при поддерживающей терапии ритуксимабом.

Противовирусная терапия должна быть терапией первой линии у пациентов с вирусным гепатитом С и индолентными лимфомами.

Получены обнадеживающие результаты лечения пациентов с рецидивной или рефрактерной формой системной АККЛ и ЛХ препаратом брентуксимаб ведотин.

Отмечается тенденция к изменению стандартов лечения поздних стадий ЛХ согласно результатам исследования GHSG HD 15: пациенты с ПЭТ-положительными результатами нуждаются в дополнительной лучевой терапии, в то время как ПЭТ-негативные пациенты с поздними стадиями ЛХ после лечения по схеме ВЕАСОРР-эскалированного не нуждаются в лучевой терапии.

Важной новостью стали результаты исследования SWOG S9704, свидетельствующие о том, что при поздних стадиях неходжкинской В-крупноклеточной лимфомы раннее проведение АТГСК улучшает результаты БРВ пациентов с агрессивными лимфомами из группы высокого риска. Анонсировано, что для пожилых больных с ДВКЛ R-СНОР-14 больше не является стандартом терапии, поэтому у этой категории больных следует применять R-СНОР-21. Не зарегистрировано различия между салвадж-курсами R-ICE и R-ДНАР, однако лучшие показатели ОВ отмечались у женщин после ТСК с поддерживающей терапией ритуксимабом. У пациентов с ранним рецидивом после терапии первой линии с ритуксимабом отмечался худший прогноз по сравнению с больными, которые не получали ритуксимаб в терапии первой линии.

При ЛХ оценка ответа на химиотерапию может быть проведена уже после одного курса ПХТ, а негативные результаты ПЭТ после одного курса имеют большее прогностическое значение, чем после двух курсов ПХТ. При ПЭТ-положительных результатах после 2 курсов АВВД возможно достижение полной ремиссии, если вовремя перейти на терапию по схеме ВЕАСОРР-эскалированный.

Актуальной остается проблема фертильности у молодых пациентов после лечения по поводу лимфомы.

Лимфомы — это динамичная часть онкологии и гематологии. Знания о механизмах патогенеза лимфом, подходы к их диагностике и лечению постоянно пополняются новыми данными. Для того чтобы пациент мог получить самую эффективную терапию, необходимо постоянно следить за новыми данными всех современных исследований в области лимфом. Международные конференции позволяют узнать о многих открытиях еще до публикации результатов исследований

в научной периодике. Поэтому надеемся, что приведенный обзор будет интересен всем специалистам, занимающимся диагностикой и лечением лимфом.

## ЛИТЕРАТУРА

- Hallek M., Fingerle-Rowson G., Fink A.-M. et al. (2009) First-Line Treatment with Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Improves Overall Survival (OS) in Previously Untreated Patients (pts) with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results of a Randomized Phase III Trial On Behalf of An International Group of Investigators and the German CLL Study Group. *Blood*, 114.
- Wierda W.G., Kipps T.J., Mayer J. et al. (2010) Ofatumumab As Single-Agent CD20 Immunotherapy in Fludarabine-Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J. Clin. Oncol.*, 28(10): 1749–1756.
- Hallek M. et al. (2011) Chronic lymphocytic leukemia for the clinician. *Ann of Onc.*, 22(4): iv54–iv56.
- Hillmen P., Gribben J., Follows G. et al. (2011) Rituximab plus chlorambucil as first line treatment for chronic lymphocytic leukemia (CLL): Final analysis of an open-label phase II study. *Ann of Onc.*, 22(4): Abstract 120.
- Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G. et al. (2010) Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet.*, 376(9747): 1164–1174.
- Dreger P., Busch R., Stilgenbauer S. et al. (2011) FCR vs autologous stem cell transplantation as first line treatment for chronic lymphocytic leukemia (CLL): a comparison of two prospective studies of GCLLSG. *Ann of Onc.*, 22(4): Abstract 121.
- Ardesna K.M., Smith P., Norton A. et al. British National Lymphoma Investigation. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *The Lancet.*, 200(362): 516–22.
- Rummel M.J., Niederle N., Maschmeyer G. et al. (2009) Bendamustine plus rituximab is superior in respect of progression free survival and CR rate when compared to CHOP plus rituximab as first-line treatment of patients with advanced follicular, indolent, and mantle cell lymphomas: final results of a randomized phase III study of the StIL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). Program and abstracts of the 51st American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; Dec 5–8; New Orleans, Louisiana. Abstract 405.
- Sebban C., Mounier N., Brousse N. et al. (2006) Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood.*, 108: 2540–2544.
- Ladetto M., De Marco F., Benedetti F. et al. (2008) Prospective, multicenter randomized GITMO/IL trial comparing intensive (R-HDS) versus conventional (CHOP-R) chemoimmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis: the superior disease control of R-HDS does not translate into an overall survival advantage. *Blood.*, 111: 4004–4013.
- Morschhauser F., Seymour J., Feugier P. et al. (2011) Impact of induction chemotherapy regimen on response, safety and outcome in the PRIMA study. *Ann of Onc.*, 22(4): Abstract 022.
- Federico M., Luminary S., Dondi A. et al. (2011) R-CVP vs R-CHOP vs R-FM for the initial treatment of patients with advanced stage follicular lymphoma. Preliminary results of FOLL05 IIL trial. *Ann of Onc.*, 22(4): Abstract 135.
- Arcaini L., Vallisa D., Merli M. et al. (2011) Hematological response to antiviral treatment in 94 patients with indolent B-cell lymphomas associated with hepatitis C virus infection: a study of Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Ann of Onc.*, 22(4): Abstract 138.
- Kimby E., Ostenstad B., Brown P. et al. (2011) Randomized phase III study from Nordic Lymphoma Group. Rituximab in combination with interferon-A2A shows better response than single R in patients with follicular or other CD20+ low grade lymphoma. *Ann of Onc.*, 22(4): Abstract 136.
- Piekarczyk R., Wright J., Frye R. et al. (2008) Results of a Phase 2 NCI Multicenter Study of Romidepsin in Patients with Relapsed Peripheral T-Cell Lymphoma (PTCL). *Blood.*, 112: Abstract 1567.
- Foss F., Pohlman B., Jacobsen E. et al. (2008) Phase II open-label trial of belinostat (PXD101) in patients with recurrent or refractory peripheral or cutaneous T-cell lymphoma. EMSO Conference. *Ann of Onc.*, 19(154): Abstract 241.
- O'Connor O., Pro B., Pinter-Brown L. et al. (2009) PROPEL: Results of the pivotal, multicenter, phase II study of pralatrexate in patients with relapsed or refractory

peripheral T-cell lymphoma (PTCL). *J Clin Oncol.*, 27(15): abstr 8561.

18. Witzig E., Habermann T., Reeder C. et al. (2009) A phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed non-Hodgkin lymphoma (NHL) and Hodgkin disease (HD). *Haematologica.*, 94(2): 436 abstr/ 1081.

19. d'Amore F., Radford J., Relander T. et al. (2010) Phase II trial of zanolimumab (HuMax-CD4) in relapsed or refractory non-cutaneous peripheral T cell lymphoma. *Br J Haematol.*, 150(5): 565–73.

20. Dang N.H., Pro B., Hagemeister F.B. et al. (2007) Phase II trial of denileukin difitox for relapsed/refractory T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.*, 136(3): 439–47.

21. Shustov A., Advani R., Brice P. et al. (2011) Durable remissions with SGN-35 (Brentuximab vedotin): updated results of a phase 2 study in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma (SALCL). *Ann of Onc.*, 22(4): Abstract 125.

22. Damai G., Gressin R., Bouabdallah K. et al. (2011) Preliminary results from an open-label, multicenter, phase II study of bendamustine in relapsed or refractory T-cell lymphoma from French GOELAMS group: BENTLY TRIAL. *Ann of Onc.*, 22(4): Abstract 126.

23. Sibon D., Fournier M., Briere J. et al. (2011) Long-term outcome of adult with systemic anaplastic large-cell lymphoma treated with the Groupe D'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) trial. *Ann of Onc.*, 22(4): Abstract 127.

24. Lauritzen G., Relander T., Jantunen E. et al. (2011) CHOEP-14 and autologous stem cell transplantation in angioimmunoblastic T-cell lymphoma: prospective study by the Nordic Lymphoma Group (NGL-T-01). *Ann of Onc.*, 22(4): Abstract 128.

25. Engert A., Koble C., Markova J. et al. (2011) FDG-PET to guide radiotherapy in advanced-stage Hodgkin's lymphoma patients with residual bulky disease after chemotherapy: results of GHSB HD 15 trial. *Ann of Onc.*, 22(4): Abstract 045.

26. Yang D., Min J., Jeong Y. et al. (2011) Clinical usefulness and prognostic significance of interim F-FDG

PET/CT for the treatment of peripheral T-cell lymphomas. *Ann of Onc.*, 22(4): Abstract 048.

27. Philip T. et al. (1995) Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.*, 333(23): 1540–5.

28. Cunningham D., Smith P., Mouncey P. et al. (2011) R-CHOP14 versus R-CHOP21: Result of a randomized phase III trial for the treatment of patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 29: abstr 8000.

29. Stiff P.J., Unger J.M., Cook J. et al. (2011) Randomized phase III US / Canadian intergroup trial (SWOG S9704) comparing CHOP ± R for eight cycles to CHOP ± R for six cycles followed by autotransplant for patients with high-intermediate (H-Int) or high IPI grade diffuse aggressive non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.*, 29: abstr 8001.

30. Vitolo U., Chiappella A., Brussamolino E. et al. (2011) A Randomized Multicentre Phase III study for first line treatment of young patients with high risk (AAIPI 2-3) diffuse large B-cell lymphoma: Rituximab plus dose-dense chemotherapy CHOP14/MegaCHOP14 with or without intensified high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. Results of DLCL04 trial of Italian Lymphoma Foundation. *Ann of Onc.*, 22(4): Abstract 072.

31. Schmitz N., Nickelsen M., Ziepert M. et al. (2011) Conventional chemioimmunotherapy (R-CHOE) or high-dose therapy (R-MEGA-CHOEP) for young, high risk patients with aggressive B-cell lymphoma: final results of randomized MEGA-CHOEP trial of the German High-grade non-hodgkin lymphoma study group (DSHNHL). *Ann of Onc.*, 22(4): Abstract 073.

32. Delarue R., Tilly H., Salles G. et al. (2011) R-CHOP14 compared to R-CHOP21 in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results of the second interim analysis of the LNHO3-6B Gela study. *Ann of Onc.*, 22(4): Abstract 106.

33. Gisselbrecht C., Glass B., Fournier M. et al. (2011) Salvage regimen with autologous stem cell trans-

plantation with or without rituximab maintenance for relapsed diffuse large B-cell lymphoma: CORAL final report. *Ann of Onc.*, 22(4): Abstract 075.

34. Moore S., Peggs K., Thomson K. et al. (2011) Autologous stem cell transplantation remains beneficial for patient relapsing after R-CHOP and who respond to salvage therapy. *Ann of Onc.*, 22(4): Abstract 076.

35. Yri O.E., Torfoss D., Hungnes O. et al. (2011) Lymphoma patients treated with rituximab-containing regimens do not achieve protective serological responses to H1N1 influenza virus after vaccination. *Ann of Onc.*, 22(4): Abstract 141.

36. Yri O.E., Hilden V., Smeland E. et al. (2011) Genetic polymorphisms influence the risk of Hodgkin's lymphoma. *Ann of Onc.*, 22(4): Abstract 159.

37. Younes A., Gopal A., Smith E. et al. (2011) Durable complete remission in a pivotal phase 2 study of SGN-35 (Brentuximab vedotin) in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann of Onc.*, 22(4): Abstract 160.

38. Hutchings M., Kostacoglu L., Zaucha J.M. et al. (2011) Early determination of treatment sensitivity in Hodgkin Lymphoma: FDG-PET after one cycle of therapy has a higher negative predictive value than after two cycles of chemotherapy. *Ann of Onc.*, 22(4): Abstract 162.

39. Gallamini A., Tarella C., Patti C. et al. (2011) Multicentric clinical study with early treatment intensification in high-risk Hodgkin lymphoma patients, with a positive FDG-PET scan after two ABVD courses — GITIL HD0607 study. *Ann of Onc.*, 22(4): Abstract 163.

40. van Der Kaaj M.A., Heutte N., Meijnders P. et al. (2011) Parenthood in survivors of Hodgkin lymphoma: EORTC-GELA general population case-control study. *Ann of Onc.*, 22(4): Abstract 165.

41. Behringer K., Mueller H., Goergen H. et al. (2011) Gonadal function in women after treatment of early unfavourable hodkin lymphoma. First results of the fertility research project within the 5th trial generation, German Hodgkin study group (GHSB). *Ann of Onc.*, 22(4): Abstract 166.

## Нові підходи до діагностики та лікування лімфом. Огляд доповідей міжнародних конференцій

I.A. Крячок, A.B. Мартинчик, E.B. Куцевий, T.B. Каднікова, K.C. Філоненко, Я.А. Степанішина

Національний інститут раку, Київ

**Резюме.** В даній статті опубліковано результати досліджень, представлених на найбільших міжнародних конференціях, присвячених онкогематології, у тому числі діагностиці та лікуванню лімфом. У статті відображено оптимальні підходи в лікуванні хронічного лімфолейкозу. Наведено дані, які підтверджують те, що для правильного вибору терапії фолікулярної лімфоми необхідно ретельно аналізувати прогностичні фактори, а також враховувати думку самого пацієнта. Цікаві результати відносно першої лінії терапії у пацієнтів із вірусним гепатитом С та індолентними лімфомами. Отримано обнадійливі результати лікування пацієнтів з рецидивною або рефрактерною формою системної анапластичної великоклітинної лімфоми та лімфоми Ходжкіна новим препаратом брентуксимаб ведотином. Відмічається тенденція до змін стандартів лікування пізніх стадій лімфоми Ходжкіна. При лімфомі Ходжкіна оцінка відповіді на хіміотерапію може бути проведена вже після одного курсу поліхіміотерапії й негативні результати позитивно-емісійної томографії після одного курсу мають більше прогностичне значення, ніж після двох курсів поліхіміотерапії. Актуальною залишається проблема збереження фертильності у молодих пацієнтів після лікування з приводу лімфоми. Міжнародні конференції дають можливість дізнатися про відкриття та нові тенденції в лікуванні та діагностиці лімфом, а також поглибити свої знання щодо даної проблеми.

**Ключові слова:** неходжкінські лімфоми, лімфома Ходжкіна, міжнародні конференції, результати останніх досліджень, iPath.

## New approaches to diagnosis and treatment of lymphomas. Review of international conferences

I.A. Kriachok, A.V. Martynchuk, E.V. Kushchevyy, T.V. Kadnikova, K.S. Filonenko, Y.A. Stepanishyna

National Cancer Institute, Kyiv

**Summary.** The results of studies dedicated to the diagnosis and treatment of lymphomas presented during major international conferences on oncology are presented in this paper. The paper describes the best approaches in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. There are data confirming that the correct choice of therapy for follicular lymphoma should be carefully analyzed depending on the prognostic factors, as well as taking into account the preferences and of the patient. Interesting results were obtained regarding to first-line therapy in patients with viral hepatitis C and indolent lymphomas. Encouraging results were seen in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large form of lymphoma and Hodgkin's lymphoma after treatment with new drug-brentuximab vedotin. There is a tendency to change the standard treatment of advanced Hodgkin's lymphoma. For the evaluation of Hodgkin's lymphoma response to chemotherapy positron emission tomography may be performed after one cycle of chemotherapy and negative results of positron emission tomography after one cycle have a greater prognostic value. Fertility preservation remains a problem in young patients with lymphoma. International conferences provide an opportunity to learn more about the study results and new trends in the treatment and diagnostics of lymphoma, as well as deepening of knowledge on this issue.

**Key words:** non-hodgkin's lymphoma, Hodgkin's lymphoma, international conferences, results of randomized studies, iPath.