

Национальный институт рака, Киев

ЧТО НОВОГО В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ? (ОБЗОР ПОСЛЕДНИХ ТЕНДЕНЦИЙ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЛИМФОМ)



И.А. Крячок, К.С. Филоненко,
А.В. Мартынчик, О.И. Новосад

Адрес:
Мартынчик Арина Валериевна
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Тел.: (044) 257-21-56
E-mail: novouo@bigmir.net

Ключевые слова: лимфомы, диагностика, лечение.

21–22 июня 2012 г. в Лугано, Швейцария, прошла образовательная конференция «Что нового в онкогематологии?». В рамках этой конференции ведущие специалисты в области диагностики и лечения лимфом и лейкозиев прочли доклады, посвященные современным подходам к диагностике и лечению этих заболеваний.

21–22 июня 2012 г. в Лугано, Швейцария, прошла образовательная конференция «Что нового в онкогематологии?». В рамках этой конференции ведущие специалисты в области диагностики и лечения лимфом и лейкозиев прочли доклады, посвященные современным подходам к диагностике и лечению этих заболеваний.

В своем докладе «В поисках наиболее экономичного и эффективного лечения лимфомы Ходжкина» **M. Federico** (кафедра онкологии, Университет Модены, Италия) описал исторические вехи лечения лимфомы Ходжкина (ЛХ), начиная от использования режима MOPP и заканчивая эскалированным BEACOPP. На сегодняшний день в зависимости от стадии заболевания выделяют пациентов с ранними (с факторами неблагоприятного прогноза или без них) и поздними стадиями. Согласно классической прогностической шкале EORTC пациенты с наличием даже 1 неблагоприятного фактора относятся к группе с неблагоприятным прогнозом. Для пациентов с локальными стадиями с благоприятным прогнозом стандартом лечения считаются 2 курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме ABVD с последующей лучевой терапией 20 Гр на вовлеченные области. Немецкая кооперативная группа по изучению ЛХ продемонстрировала, что лечение больных с высоким IPS по схеме BEACOPP-эскалированный обеспечивает лучший контроль над заболеванием и более высокую общую выживаемость (ОВ) по сравнению с ABVD. Однако высокая токсичность этого курса, в том числе и гонадотоксичность, и развитие последующего бесплодия ограничивают применение этой схемы у пациентов в возрасте до 35 лет. Какие же дальнейшие перспективы и направления развития опций лечения данной патологии? Наиболее важными вопросами остаются улучшение эффективности лечения пациентов, не отвечающих на стандартную терапию, и уменьшение токсичности терапии для

пациентов, для которых это лечение эффективно. В настоящее время ведутся многоцентровые исследования по определению роли позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с целью уменьшения объема лечения без снижения показателей ОВ. Так, результаты совместных исследований групп EOTORC/GELA/FIL HD10, RAPID (NCRI) и HD16 (GHSG) должны продемонстрировать достаточно ли проведения только химиотерапии у пациентов с I/II стадией ЛХ и ПЭТ-негативными результатами после 2 курсов ABVD. С аналогичной целью проводится исследование HD18 группой GHSG и GELA2011 для оценки роли промежуточного ПЭТ с целью снижения интенсивности химиотерапии у пациентов с поздними стадиями заболевания. Возможно, результаты этих и других исследований изменят подходы к лечению ЛХ.

В докладе «ПЭТ: стадирование, оценка ответа и открытые вопросы» **S.F. Barrington** (Лондон, Великобритания) остановился на использовании промежуточного ПЭТ исследования для более точной оценки ответа опухоли на лечение. ПЭТ является наилучшим прогностическим фактором при ЛХ, на ее основании разделяют пациентов на группы с хорошим и плохим прогнозом более точно по сравнению с международной прогностической шкалой (IPS). В докладе подчеркивалась важная роль количественной оценки результатов ПЭТ, такой как изменение стандартизированного уровня накопления (Δ SUV). (1 балл — нет накопления, 2 балла — накопление меньше или соответствует таковому в средостении, 3 балла — накопление больше, чем в средостении, но меньше или соответствует нормальному уровню накопления в печени, 4 балла — накопление умеренно интенсивнее, чем накопление в печени, для любого органа, 5 баллов — накопление существенно интенсивнее, чем накопление в печени, для любого органа или появление новых очагов заболевания). Данный подход был

предложен для усовершенствования точности положительного прогноза течения заболевания. Ограничение применения ПЭТ связано с вероятностью получения ложноположительных результатов при воспалительных инфекционных процессах, а также повышенном накоплении такими физиологичными структурами, как тимус. Поэтому для установления корреляции результатов ПЭТ с клинической ситуацией очень важно избежать неправильной интерпретации данных.

В своей лекции по лучевой терапии неходжкинских лимфом **M. Gospodarowicz** (Торонто, Канада) представила показания для лучевой терапии у пациентов с лимфомами. Доказано, что при I–II стадии фолликулярной лимфомы лучевая терапия в дозе 30–35 Гр позволяет достичь локального контроля над заболеванием у 90–95% пациентов. Лечение ранних стадий лимфомы маргинальной зоны аналогично такому при фолликулярной лимфоме. Однако, поскольку данный вид лимфомы чаще проявляется в виде экстранодального поражения, рецидив возникает чаще всего в отдаленных от поражения областях. Исключение составляют парные органы (орбиты, парашитовидные железы), где при поражении одного из них рецидив наиболее часто развивается в другом. Лучевой терапии в дозе 25–30 Гр достаточно, чтобы обеспечить локальный контроль в 95–100% случаев. Лечение большинства диффузных крупноклеточных лимфом (ДКЛ) с экстранодальными поражениями соответствует протоколам для нодальных ДКЛ. Роль лучевой терапии активно дискутируется, особенно при полном иссечении экстранодального поражения.

Лучевая терапия широко используется для локального контроля у пациентов с поздними стадиями заболевания. Недавно широкое применение получил режим очень низких доз лучевой терапии (2 Гр x 2 фракции), так называемая «boom-boom» лучевая терапия, позволяющий облегчить симптомы заболевания и обеспечить локальный контроль при диссеминированных формах мелкоклеточных лимфом (фолликулярная, маргинальной зоны, мантийно-клеточная лимфомы). Такой подход особенно полезен, когда планируется дальнейшее системное лечение, так как не приводит к ухудшению результатов химиотерапии и не исключает также проведения последующей лучевой терапии в больших дозах.

В докладе, посвященном медиастинальной В-клеточной лимфоме, **A. Davies** (Саусхемптон, Великобритания) сообщил, что данный вид лимфом составляет около 3% всех неходжкинских лимфом. Возникает преимущественно у лиц женского пола молодого возраста, с вовлечением передне-верхнего средостения, чаще в виде большой опухолевой массы, прорастающей в окружающие структуры.

Согласно результатам ретроспективного анализа у таких пациентов ответ на режимы 3-го поколения лучше по сравнению с СНОР-подобными. Возможно, добавление ритуксимаба нивелирует это преимущество, а также уменьшит значимость консолидирующей лучевой терапии, которую часто назначают при сохранении резидуальной опухоли в средостении. Роль ПЭТ окончательно не установлена и требует проспективной оценки.

В докладе о лимфоме маргинальной зоны **E. Zucca** (Беллинцона, Швейцария) напомнил о том, что данный вид лимфомы представлен 3 отдельными типами (экстранодальная лимфома маргинальной зоны (MALT), нодальная лимфома маргинальной зоны и лимфома маргинальной зоны селезенки). Описаны наиболее частые изменения кариотипа при всех видах лимфомы маргинальной зоны. Перестройки и делеции хромосомы 7q чаще встречаются при первичной лимфоме селезенки. При экстранодальной форме встречаются 3 различные транслокации: t[11;18](q21;q21), t[14](p22;q32) и t[14;18](q32;q21). Несмотря на вовлечение разных генов, все перечисленные транслокации влияют на один и тот же механизм патогенеза, активируя нуклеарный фактор NF-κB, который является транскрипционным фактором, играющим ключевую роль при воспалении и апоптозе. Данные транслокации не определяются при других лимфомах маргинальной зоны. Делеция или мутация фактора некроза опухоли-α-индуцированного протеина 3-го гена (TNFAIP3, A20, негативный регулятор NF-κB) на 6q хромосоме были описаны при всех подтипах лимфомы маргинальной зоны и представляют другой механизм, также приводящий к активации NF-κB.

Наиболее частой локализацией при MALT-лимфоме является желудок, хотя первично вовлекаться в процесс могут и другие органы, в том числе тонкий кишечник, легкие, слюнная железа, щитовидная железа, кожа и другие ткани. Большинство экстранодальных лимфом возникают в органах и тканях, в норме лишенных лимфоидной ткани, часто им предшествуют хронические воспалительные процессы. Доказана роль *Helicobacter pylori* в развитии MALT-лимфомы желудка. Другие инфекционные агенты могут также играть патогенетическую роль (*Borrelia burgdorferi* — при кожных лимфомах, *Chlamidia psittaci* — при поражении придатков глаза и *Campylobacter jejuni* — при поражении тонкого кишечника). Вирусный гепатит С ассоциирован с некоторыми нодальными и маргинальной лимфомой селезенки. У пациентов с лимфомой маргинальной зоны селезенки и нодальной лимфомой маргинальной зоны при наличии гепатита С зарегистрирована

ремиссия лимфомы после применения противовирусной терапии. Адекватная антибиотикотерапия хеликобактерной инфекции приводит к регрессии MALT-лимфомы желудка в 75% случаев. При отсутствии ответа на антихеликобактерную терапию показана лучевая терапия. Химиотерапия с ритуксимабом эффективна только при диссеминированных стадиях. В рандомизированном исследовании Международной группы по изучению экстранодальных лимфом продемонстрирована эффективность режима хлорамбуцила и ритуксимаба у пациентов с или без поражения желудка при антибиотикорезистентности. Агрессивные антрациклин-содержащие режимы для лечения таких больных обычно не применяются, за исключением пациентов с большой опухолевой массой и диффузной инфильтрацией крупными клетками, которых следует лечить по протоколам ДКЛ.

Доклад, посвященный лечению первичной лимфомы центральной нервной системы (ПЛЦНС), прочел **A. Ferreri** (Италия). Автор доклада подчеркнул, что изучение этого типа лимфом занимает особое место. Это связано с возрастающей заболеваемостью, особенностями клинического течения, специфической локализацией опухоли в органах, где лимфоидная ткань в норме не представлена, а также крайне неблагоприятным прогнозом заболевания. Ввиду этих особенностей лечение данного типа лимфом не стандартизировано и прогресс в этом направлении чрезвычайно скромный. Всего в мире проведено несколько проспективных рандомизированных исследований, остальные данные основаны на ретроспективном анализе, эмпирическом подборе химиотерапевтических агентов в схемах ПХТ. В качестве прогностической модели автор представил шкалу определения факторов риска, разработанную IELSG (международной группой по изучению экстранодальных лимфом). Среди неблагоприятных прогностических факторов перечислены: возраст старше 60 лет, ECOG ≥ 2 баллов, повышение уровня лактатдегидрогеназы, повышение уровня белка в ликворе, поражение глубоких структур головного мозга. При выборе терапии докладчик акцентировал внимание участников на всевозрастающей роли химиотерапии в лечении ПЛЦНС. Выбор схем и препаратов для лечения должен быть основан на способности цитостатиков проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). К таким препаратам относятся кортикостероиды, алкилирующие агенты, метотрексат (МТХ) и цитарабин в высоких дозах. Стандартные схемы ПХТ, которые используются в лечении других типов лимфом (СНОР-подобные режимы), не эффективны в данной ситуации. Таким образом, основой ПХТ

ПЛЦНС является МТХ в высоких дозах. Введение препарата в дозе $>1 \text{ г/м}^2$ создает необходимую терапевтическую концентрацию в ткани головного мозга, а в дозе $>3 \text{ г/м}^2$ — в ликворе. Продленные инфузии МТХ не эффективны, выбор делается в пользу 3-часовых инфузий. К сожалению, существующие в данный момент исследования с участием очень небольшого количества пациентов не дают четкого представления о наилучшей комбинации цитостатиков для лечения ПЛЦНС. Ввиду отсутствия крупных исследований в области лечения ПЛЦНС А. Фергери сделал акцент на построении последовательной стратегии выбора тактики терапии, отталкиваясь от результатов уже завершённых исследований 2-й фазы, например исследования IELSG, в котором была показана высокая эффективность комбинации высокодозного МТХ и цитарабина.

В докладе, посвященном Т-клеточным лимфомам (ТКЛ), были освещены биологические, гистологические и молекулярные особенности разных подтипов ТКЛ, а также особенности течения заболеваний. Так, согласно классификации лимфоидных образований Всемирной организации здравоохранения 2008 г. все ТКЛ условно можно поделить на лейкоэмические подтипы (пролимфоцитарная лейкоэмия, лейкоэмия из больших гранулярных лимфоцитов, хронические и агрессивные НК-лимфопрролиферативные заболевания, ТКЛ/лейкемия взрослых и др.), нодальные (ангиоиммунобластная лимфома, анапластические крупноклеточные лимфомы (АККЛ), периферическая ТКЛ неспецифицированная и др.) и экстранодальные (экстранодальная Т-/НК-клеточная лимфома назального типа, гепатоспленическая лимфома и др.).

Некоторые подтипы этих лимфом были рассмотрены более подробно. Ведущую роль в патогенезе АККЛ ALK^+ играет $t[2;5]$. Этот тип лимфом чаще встречается у детей и молодых людей, имеет типичную иммуногистохимическую (ИГХ) картину (CD30^+ , EMA^+ , CD3^- , CD20^-), благоприятное течение (до 80% пациентов отвечают на лечение). ALK^- АККЛ имеет менее благоприятное течение, чаще встречается у пожилых пациентов, имеются сообщения о более высокой заболеваемости у женщин с грудными имплантами. Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (АИТЛ) была впервые описана в 70-х годах XX столетия как «дисиммунное» неопухоловое состояние. Часто пациенты с этим типом лимфомы имеют иммунологические нарушения. Типичный иммунофенотип этой лимфомы представлен как CD4^+ , часто CD10^+ , часто EBV^+ . Медиана возраста больных — 62 года, В-симптомы встречаются у 72% пациентов, III–IV стадии — у 81%, поражение костного мозга у — 47%, 5-летняя ОВ — 33%. Периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная (ПТКЛ, нес) является наиболее часто встречающимся подтипом ТКЛ в странах Европы и Северной Америки (34%) и является диагнозом «исключения». Этот подтип не имеет каких-либо типичных цитогенетических аномалий, часто экспрессируются CXCR3 , CCR4 , TCM , $\text{CD4} > \text{CD8}$, имеется вариабельная экспрессия CD30 . Клинические особенности данного типа ТКЛ: чаще встречается у пациентов пожилого возраста, диагностируется на IV стадии заболевания, 5-летняя ОВ составляет всего 30%. Экстранодальная Т-/НК-клеточная лимфома назального типа имеет большее распространение в странах Азии и Латинской Америки, типичную локализацию, что отражено

в названии. Впрочем, часто встречается поражение кожи, яичек, печени, почек, желудочно-кишечного тракта. При ИГХ исследовании выявляется НК-клеточное происхождение опухоли, практически в 100% случаев заболевание ассоциировано с EBV-инфекцией. Прогноз заболевания крайне неблагоприятный.

Таким образом, в рамках конференции «Что нового в онкогематологии?» были освещены наиболее актуальные вопросы диагностики и лечения лимфом. Авторами докладов была подчеркнута исключительная роль правильной диагностики разных типов лимфом с использованием современных методов (ИГХ исследований, цитогенетического анализа, ПЭТ), была отмечена роль определения прогностических групп для всех типов лимфом и стратификации терапии в зависимости от групп риска. Наиболее точное установление диагноза и понимание патогенеза некоторых типов лимфом невозможно без использования цитогенетического метода. Многими авторами докладов подчеркивалась важная роль ПЭТ в определении прогноза заболевания и выбора дальнейшей терапии в зависимости от результатов этого исследования, а также необходимость дальнейшего изучения данного метода и скрупулезной оценки результатов исследований. В докладах продемонстрированы результаты последних исследований в области лечения лимфом, неоднократно подчеркнуто, насколько динамично меняются подходы в диагностике и терапии лимфом, чрезвычайную важность проведения многоцентровых рандомизированных исследований. Все это даст возможность в скором будущем достичь нового уровня в оказании помощи пациентам с лимфопрролиферативными заболеваниями.

Що нового в онкогематології? (Огляд останніх тенденцій у діагностиці та лікуванні лімфом)

I.A. Kryachok, K.S. Filonenko, A.V. Martynchuk, O.I. Novosad
Національний інститут раку, Київ

Резюме. 21–22 червня 2012 р. в Лугано, Швейцарія, проїшла освітня конференція «Що нового в онкогематології?». У рамках даної конференції провідні спеціалісти в галузі діагностики та лікування лімфом і лейкоемій прочитали доповіді, присвячені сучасним підходам до діагностики та лікування цих захворювань.

Ключові слова: лімфоми, діагностика, лікування.

What's new in hematooncology? (Review of the last approaches to the diagnosis and treatment of lymphomas)

I.A. Kryachok, K.S. Filonenko, A.V. Martynchuk, O.I. Novosad
National Cancer Institute, Kyiv

Summary. On 22nd June 2012 Educational cancer convention Lugano "What's new in hematooncology?" (Switzerland) was performed. The most prominent experts in the field of diagnosis and treatment of lymphomas and leukemias had lectures dedicated to the modern approached to the diagnosis and treatment of these diseases.

Key words: lymphomas, diagnosis, treatment.