

**НАЦИОНАЛЬНОЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО
РОССИЙСКОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОГЕМАТОЛОГОВ**

**Клинические рекомендации по диагностике и лечению
Макроглобулинемии Вальденстрема**

Рекомендации утверждены
на II Конгрессе гематологов России
(апрель 2014г)

2014

Коллектив авторов под руководством академика В.Г.Савченко, профессора И.В.Поддубной

Авторы клинических разделов:

Аль-Ради Л.С., Белоусова И.Э., Барях Е.А., Бессмельцев С.С., Вотякова О.М., Губкин А.В., Демина Е.А., Доронин В.А., Желудкова О.Г., Загоскина Т.П., Коробкин А.В., Кравченко С.К., Кузьмин А.А., Лопаткина Т.Н., Лорие Ю.Ю., Луговская С.А., Менделеева Л.П., Михайлова Н.Б., Моисеева Т.Н., Никитин Е.А., Османов Е.А., Пивник А.В., Поддубная И.В., Поспелова Т.И., Птушкин В.В., Самойлова О.С., Самочатова Е.В., Стадник Е.А., Стефанов Д.Н., Тумян Г.С., Шатохин Ю.В.

Эксперты-патоморфологи:

Байков В.В., Ковригина А.М., Криволапов Ю.А., Мационис А.Э., Петров С.В.

Эксперты-радиологи:

Ильин Н.В., Сотников В.М., Трофимова О.П.

Российские консультанты:

Афанасьев Б.В., Масчан А.А., Румянцев А.Г., Франк Г.А., Чиссов В.И., Чойнзонов Е.Л., Абдулкадыров К.М., Агеева Т.А., Алексеев С.М., Бакиров Б.А., Булавина И.С., Вильданова Л.Р., Виноградова Е.Ю., Волкова С.А., Володичева Е.М., Гладков О.А., Давиденко И.С., Давыдкин И.Л., Данилова Л.А., Демидова И.А., Домникова Н.П., Дубов С.К., Зарицкий А.Ю., Захаров О.Д., Иванова В.Л., Капланов К.Д., Канин В.С., Капорская Т.С., Киселев И.Л., Кокосадзе Н.В., Коновалов Д.М., Константинова Т.С., Копп М.В., Королева И.А., Король В.В., Косинова М.В., Ксензова Т.И., Кучма Г.Б., Лазарев И.Е., Лапин В.А., Лееман Е.Е., Логинов А.Б., Манихас Г.М., Махсон А.Н., Медведева Н.В., Мейке Г.Н., Молостцова В.З., Москаленко О.А., Мошнина С.М., Мюльбергер Е.Т., Мякова Н.В., Пройдаков А.В., Савелов Н.А., Савинова М.Т., Савкова Р.Ф., Салогуб Г.Н., Талалаев А.Г., Тупицын Н.Н., Тюрина Н.Г., Хуажева Н.К., Чагорова Т.В., Шамрай В.С., Шинкарев С.А., Шнейдер Т.М.

Европейские консультанты:

Borchmann P. (Германия), Cavalli F. (Швейцария), Coiffier B. (Франция), Dreyling M. (Германия), Hallek M. (Германия), Kersten M.J. (Нидерланды), Mateos M.V. (Испания), Pfreundschuh M. (Германия), Terpos E. (Греция), Zinzani P.L. (Италия)

Эксперты NCCN:

Hochberg E.P. (США), Zelenetz A.D. (США)

Рекомендации обсуждены на совещании ведущих экспертов (2012г, 2013), заседании Профильной комиссии по гематологии (2013г).

Рекомендации утверждены на II Конгрессе гематологов России (апрель 2014г).

Рекомендации утверждены и рекомендованы для внедрения в клиническую практику ведущими учреждениями и организациями России:

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, г.Москва

ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии» СО РАМН, г.Томск

ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г.Санкт-Петербург

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г.Санкт-Петербург

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, г.Санкт-Петербург

НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Самара

Межрегиональная общественная организация «Ассоциация врачей-гематологов», г.Новосибирск

Рекомендации внедрены в практику внештатными гематологами России:

Главный внештатный гематолог МЗ Красноярского края Виноградова Е.Ю.

Главный внештатный гематолог МЗ Самарской области, д.м.н., проф. Давыдкин И.Л.

Главный внештатный онколог МЗ Иркутской области, главный онколог Сибирского федерального округа, д.м.н., проф. Дворниченко В.В.

Главный внештатный гематолог МЗ Кировской области, д.м.н. Загоскина Т.П.

Главный специалист по гематологии ДЗ г. Москвы Иванова В.Л.

Главный внештатный гематолог МЗ Волгоградской области, к.м.н. Капанов К.Д.

Главный внештатный гематолог-трансфузиолог МЗ Иркутской области, к.м.н. Капорская Т.С.

Главный внештатный гематолог МЗ Свердловской области, к.м.н. Константинова Т.С.

Главный врач Санкт-Петербургского городского клинического онкологического диспансера, заслуженный врач России, чл.-кор. РАЕН, проф. Манихас Г.М.

Главный внештатный патологоанатом Росздравнадзора по Южному федеральному округу, акад. РАЕН, проф. Мационис А.Э.

Главный внештатный гематолог и трансфузиолог Новосибирской области по г. Новосибирску, заслуженный врач России, д.м.н., проф. Пospelова Т.И.

Главный внештатный гематолог Министерства обороны РФ, д.м.н., проф. Рукавицын О.А.

Главный внештатный онколог МЗ Московской области, к.м.н. Савкова Р.Ф.

Главный внештатный гематолог МЗ Ленинградской области Шнейдер Т.В.

Главный внештатный онколог МЗ Приволжского федерального округа, д.м.н., проф. Хасанов Р.Ш.

Руководитель отдела патоморфологии Регионального центра Новых медицинских технологий Новосибирска, д.м.н., проф. Агеева Т.А.

Профессор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, заслуженный врач России Гладков О.А.

Оглавление

1. Методология	5
2. Заболеваемость	7
3. Диагностика	7
3.1. Критерии установления диагноза МВ	7
3.2. Обследование	8
3.3. Факторы прогноза	10
3.4. Формулирование диагноза МВ	10
4. Лечение	10
4.1. Показания к началу лечения	10
4.2. Лечение впервые выявленной МВ	11
4.3. Поддерживающая терапия	14
4.4. Лечение рецидива МВ	15
4.5. Лечение периферической нейропатии	16
4.6. Определение эффективности лечения	16
4.7. Наблюдение	17
5. Литература	18

Методология написания рекомендаций

В России рекомендации по лечению онкогематологических заболеваний до недавнего времени не были разработаны, хотя быстрое развитие современной онкогематологии требует от специалистов знания актуального алгоритма диагностики и лечения, постоянного обновления своих знаний и внедрения новых методов в практику. В этой связи необходимы клинические рекомендации, которые должны быть динамическим документом, совершенствующимся, развивающимся и обновляющимся в соответствии с научными открытиями и новыми требованиями специалистов, непосредственно занимающихся лечением больных.

В 2012 году в книге «Программное лечение заболеваний крови» под редакцией академика РАН Савченко В.Г. были опубликованы практические рекомендации по диагностике заболеваний системы крови и выбору оптимальных терапевтических подходов с детализацией сложных клинических ситуаций, критических состояний и возникающих осложнений. В том же году Российское профессиональное общество онкогематологов (под руководством член-корреспондента РАН Поддубной И.В.) и Национальное гематологическое общество (под руководством академика РАН Савченко В.Г.) начали работу по подготовке Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний.

По каждой нозологии были созданы рабочие группы, включавшие ведущих российских и европейских экспертов по лечению данной нозологии. После подготовки предварительного варианта рекомендаций было проведено расширенное заседание, в котором приняли участие Российские и зарубежные авторы, а также широкий круг Российских экспертов, включавший в себя практикующих онкологов и гематологов, а также патоморфологов, радиологов и организаторов здравоохранения из всех регионов России, которые высказали свои замечания и предложения по оптимизации документа. После совещания текст рекомендаций был выслан всем его участникам, их письменные и устные комментарии послужили основой для существенной доработки многих разделов документа. Подготовленные рекомендации были рассмотрены и обсуждены российскими и зарубежными экспертами, одобрены экспертами NCCN, в 2013 году опубликованы в журнале «Современная онкология» и выложены на сайтах обоих обществ

Обновление Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний планируется на ежегодной основе. Участниками рабочей группы будут как эксперты из ведущих научных центров России, так и специалисты из крупнейших клиник страны.

Уровни доказательности

В настоящих клинических рекомендациях в квадратных скобках приведены уровни доказательности рекомендаций, в соответствии со шкалами, разработанными Американским обществом клинической онкологии (ASCO) и Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO).

Уровень доказательности	Тип доказательности
I	Доказательства получены в результате мета-анализа большого числа хорошо спланированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
II	Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо спланированного рандомизированного исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
III	Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных нерандомизированных исследований. Контролируемые исследования с одной группой больных, исследования с группой исторического контроля и т.д.
IV	Доказательства получены в результате нерандомизированных исследований. Непрямые сравнительные, описательно корреляционные исследования и исследования клинических случаев.
V	Доказательства основаны на клинических случаях и примерах.

Степень	Градация
А	Доказательство I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровня доказательности
В	Доказательства II, III или IV уровня, считающиеся в целом устойчивыми данными
С	Доказательства II, III, IV уровня, но данные в целом неустойчивые
Д	Слабые или несистематические эмпирические доказательства

Макроглобулинемия Вальденстрема

Заболееваемость.

Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) - В-клеточная лимфоплазмочитарная лимфома с преимущественным поражением костного мозга и секрецией моноклонального иммуноглобулина М (IgM). В редких случаях (менее 5%) могут встречаться лимфоплазмочитарные лимфомы с секрецией IgA, IgG или несекретирующий вариант болезни. Заболееваемость МВ составляет от 2 до 5 случаев на миллион населения в год. Медиана возраста больных – 63 года.

Диагностика

1. Критерии установления диагноза.

Лимфоплазмочитарная лимфома – это В-клеточная опухоль, образованная мелкими лимфоцитоподобными клетками, лимфоидными клетками с плазмочитарной дифференцировкой, плазматическими клетками.

Иммунофенотип опухолевых клеток при лимфоплазмочитарной лимфоме/макроглобулинемии Вальденстрема идентичен иммунофенотипу клеток В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны. Термин макроглобулинемия Вальденстрема используется для обозначения случаев лимфоплазмочитарной лимфомы с поражением костного мозга и секрецией моноклонального IgM. При лимфоплазмочитарной лимфоме в лимфатическом узле чаще, чем при В-клеточной лимфоме из клеток маргинальной зоны, можно иммуногистохимически выявить рестрикцию легких цепей, экспрессию IgM, IgA (цитоплазматическая, мембранная реакция), редко - IgG. В 10-20% случаев может выявляться экспрессия CD5, CD10 и CD23, что не исключает диагноза лимфоплазмочитарной лимфоме/макроглобулинемии Вальденстрема.

При установлении диагноза макроглобулинемии Вальденстрема должны присутствовать следующие критерии:

1. моноклональный IgM (независимо от уровня парапротеина);
2. инфильтрация костного мозга малыми лимфоцитами, плазмочитоидными клетками и плазматическими клетками (диффузная, интерстициальная или нодулярная).

Решающее значение в дифференциальной диагностике имеют клиническая картина (в частности, незначительная лимфаденопатия при верифицированном поражении костного мозга), наличие и уровень М-парапротеина.

2. Обследование

Больным МВ обязательно проведение следующего обследования:

- Клиническое обследование
 - Сбор анамнеза (в т. ч. семейного)
 - Физикальный осмотр, в т. ч. пальпация всех доступных пальпации групп периферических лимфатических узлов, печени, селезенки, осмотр миндалин и полости рта
- Лабораторные методы исследования
 - Развернутый клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной

формулы

- Общий анализ мочи
- Биохимический анализ крови (ЛДГ, мочевая кислота, мочеви́на, креатинин, общий белок, альбумины, билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, электролиты, кальций)
- Определение β_2 -микроглобулина в сыворотке
- Коагулограмма
- Электрофорез и иммунофиксация белков сыворотки крови с количественным определением уровня М-градиента
- Определение уровня иммуноглобулинов сыворотки крови
- Электрофорез и иммунофиксация белков суточной мочи с количественным определением уровня моноклонального белка
- Определение группы крови, резус-фактора
- Определение маркеров вирусных гепатитов В и С, ВИЧ
- Методы лучевой диагностики
 - Рентгенография легких
 - Рентгенография костей таза
 - Компьютерная томография брюшной полости, забрюшинного пространства
 - УЗИ всех групп периферических, внутрибрюшных, забрюшинных лимфатических узлов, органов брюшной полости и забрюшинного пространства
- Морфологическое исследование аспирата костного мозга с иммунофенотипированием
- Гистологическое и иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата костного мозга

Дополнительно при подозрении на криоглобулинемию необходимо выполнение исследования криоглобулинов сыворотки крови. При подозрении на наличие синдрома гипервязкости необходимо исследование вязкости крови и осмотр глазного дна. Также осмотр глазного дна нужно выполнять при уровне моноклонального IgM ≥ 30 г/л.

Больные рецидивом МВ должны быть обследованы в том же объеме, что и первичные больные.

3. Факторы прогноза.

К основным факторам неблагоприятного прогноза при установлении диагноза МВ относятся: возраст старше 65 лет, уровень гемоглобина менее или равный 11,5 г/дл, уровень тромбоцитов менее или равный $100 \times 10^9/\text{л}$, β -2 микроглобулин сыворотки крови более 3 мг/л, концентрация моноклонального IgM более 70 г/л. Эти признаки болезни и возраст больных включены в международную прогностическую систему (International prognostic scoring system for Waldenstrom Makroglobulinemia). Использование этой системы позволяет прогнозировать продолжительность жизни больных и ответ на терапию, но не являются определяющими при выборе тактика лечения. Пятилетняя выживаемость пациентов МВ в зависимости от количества неблагоприятных признаков составляет от 87 до 36%.

4. Формулирование диагноза, примеры формулировок.

В диагнозе следует указывать тип секретируемого IgM и основные клинические симптомы. *Пример:* макроглобулинемия Вальденстрема с секрецией IgM к- типа, поражением подвздошных лимфоузлов.

Лечение

1. Показания к началу лечения.

Стратегия лечения определяется на этапе установления диагноза. Выбор программы лечения зависит от возраста больных, особенностей течения МВ, а именно наличия цитопений, необходимости более быстрой редукции опухоли, а также сопутствующих заболеваний. Пациентам с тлеющей (бессимптомной) МВ специфическая терапия не рекомендуется.

Показаниями к началу лечения МВ являются:

1. Рецидивирующая лихорадка, ночная потливость, потеря веса, слабость.
2. Синдром гипервязкости.
3. Симптоматическая лимфаденопатия или массивное увеличение

- лимфоузлов (≥ 5 см в диаметре).
4. Симптоматическая гепатомегалия и/или спленомегалия.
 5. Симптоматическая органомегалия.
 6. Периферическая нейропатия, связанная с МВ.
 7. Симптоматическая криоглобулинемия.
 8. Анемия с уровнем гемоглобина ≤ 10 г/дл.
 9. Тромбоцитопения с уровнем тромбоцитов $\leq 100 \times 10^9$ /л.
 10. Иммунная гемолитическая анемия и/или тромбоцитопения.
 11. Почечная недостаточность, связанная с МВ.
 12. Амиллоидоз, связанный с МВ.
 13. Уровень моноклонального IgM > 50 г/л, даже при отсутствии симптомов.

2. Лечение больных с впервые диагностированной МВ

Согласно рекомендациям 4-го Международного рабочего совещания по МВ для лечения больных с впервые диагностированной болезнью в большинстве случаев показаны программы, включающие ритуксимаб [II, B]. У пациентов с синдромом гипервязкости, большими размерами лимфоузлов или селезенки, криоглобулинемией, когда необходима быстрая редукция опухоли, целесообразны программы с включением циклофосфида (R-CHOP, RDC) [II, B]. При синдроме гипервязкости в качестве программы выбора предлагают бортезомиб-содержащий режим BDR [III, C]. Для больных с цитопениями (особенно с тромбоцитопенией) рекомендуют лечение по программе RDC. Сочетание ритуксимаба с аналогами нуклеозидов с циклофосфамидом или без него используют у пациентов с генерализованной болезнью. Для отдельных больных с низким уровнем моноклонального белка, медленно прогрессирующей болезнью, а также с сопутствующей патологией используют ритуксимаб монорежиме или лейкеран.

У пациентов МВ при наличии синдрома гипервязкости, криоглобулинемии лечение следует начинать с плазмафереза для быстрого снижения уровня моноклонального белка [III-IV, C]. Обычно выполняют 2-3 процедуры плазмафереза для снижения уровня IgM на 30-60%. После сеансов плазмафереза в ближайшее время начинают специфическое лечение, так как в течение 4-5 недель уровень парапротеина может возвратиться к исходному уровню.

Так как опухолевые клетки МВ экспрессируют CD20, наиболее широко

используемым препаратом для лечения МВ является ритуксимаб, как в монотерапии, так и в комбинациях. Общая эффективность лечения больных с впервые диагностированной МВ составляет от 20 до 50%, медиана продолжительности ответа на лечение от 8 до 27 мес. Противоопухолевый эффект при лечении ритуксимабом наступает в среднем спустя 3 месяца после начала терапии. После начала терапии ритуксимабом у 40-50% пациентов отмечается внезапное транзиторное повышение уровня моноклонального IgM, которое может сопровождаться синдромом гипервязкости, нарастанием полинейропатии, связанной с секрецией IgM, криоглобулинемии. Для снижения уровня моноклонального IgM используют плазмаферез. Сеансы плазмафереза для профилактики развития синдрома гипервязкости необходимо проводить у пациентов с уровнем моноклонального IgM более 50 г/л перед ведением ритуксимаба.

В исследовании II фазы была оценена эффективность бортезомиба в монорежиме у больных как с впервые диагностированной МВ, так и у ранее получавших специфическую терапию. Лечение бортезомибом проводилось в стандартном режиме до прогрессирования болезни или достижения наилучшего ответа с последующим проведением 2 курсов лечения. Общая эффективность лечения составила 26%, но при этом отмечено развитие сенсорной полинейропатии в 74% случаев.

Комбинация ритуксимаба с кортикостероидами и бортезомибом исследована у пациентов с активной МВ (схема BDR). Противоопухолевый эффект был получен 96% случаев, при этом 22 % больных достигли полной ремиссии. При медиане наблюдения 2 года, у 80% больных остаются в ремиссии. Среди нежелательных явлений наиболее частым была полинейропатия, у 30% - 3 степени. Транзиторное повышение моноклонального IgM отмечено только у 2 больных (9%). Таким образом, применение схемы BDR может снизить риск повышения уровня моноклонального IgM в процессе лечения.

Сочетание ритуксимаба с бортезомибом (схема BR) у больных с впервые диагностированной МВ также высоко эффективно. Противоопухолевый эффект, как было показано в исследовании II фазы, составил 88%, у 65% пациентов получены полные или частичные ремиссии. При медиане наблюдения 14 мес. медианы выживаемости без прогрессирования и времени до прогрессирования не достигнуты. Полинейропатии 3-4 степени не отмечено, вероятно, из-за назначения бортезомиба 1 раз в неделю. Транзиторное повышение моноклонального IgM отмечено у 31% больных

после 1 и 4 курсов лечения (после ритуксимаба).

Таким образом, для лечения больных с впервые диагностированной МВ могут быть рекомендованы программы с включением бортезомиба: BDR, BR, а у пациентов с непереносимостью ритуксимаба – сочетание бортезомиба с дексаметазоном. При лечении бортезомибом необходимо профилактическое назначение валтрекса или ацикловира в связи с увеличением риска развития опоясывающего герпеса, а также своевременное снижение дозы бортезомиба при развитии полинейропатии.

Терапия первичных больных МВ также может быть начата с программ, сочетающих циклофосфамид, ритуксимаб и кортикостероиды (RDC, R-CHOP, R-CP). Противоопухолевый эффект у больных, получающих режим RDC, достигается у 83% больных, у 7% пациентов может быть достигнута полная ремиссия. Двухлетняя выживаемость без прогрессирования составляет 67%. Переносимость лечения удовлетворительная: у 9% больных развивается нейтропения 3-4 степени, приблизительно в 20% случаях диагностируются нежелательные явления, связанные с ритуксимабом.

Включение винкристина в программы, содержащие циклофосфамид, сопровождается увеличением риска полинейропатии при МВ. В ретроспективном исследовании проведена оценка эффективности лечения активной МВ по трех схемам: R-CHOP, R-CVP и R-CP. Существенной разницы между группами по общей эффективности не получено: противоопухолевый эффект был получен у 96% больных при лечении по схеме R-CHOP, по схеме R-CVP – у 88% пациентов и по схеме R-CP – у 95% больных. Нежелательные явления, связанные с лечением, включая винкристиновую нейропатию, фебрильную нейтропению, а также необходимость госпитализации были значительно выше при лечении по схемам R-CHOP, R-CVP, чем при использовании программы R-CP.

Аналоги нуклеозидов (кладрибин и флударабин) в монорежиме или в сочетании с ритуксимабом и/или циклофосфамидом также эффективны у пациентов с впервые диагностированной МВ. Общая эффективность кладрибина и флударабина составляет от 40 до 100%. Использование этих препаратов при МВ улучшает и выживаемость. Однако длительная терапия аналогами нуклеозидов обычно сопровождается миелосупрессией, иммуносупрессией с развитием инфекционных осложнений. Кроме того, имеются сообщения, указывающие на увеличение риска трансформации МВ в агрессивные лимфомы, и увеличение развития вторичного острого миелобластного лейкоза и миелодисплазии. Поэтому использование аналогов

нуклеозидов следует ограничить.

Алкилирующие препараты в качестве терапии 1 линии в монорежиме или в сочетании с кортикостероидами применяется в основном у пожилых больных. В исследовании по сравнению длительного приема хлорамбуцила по 0,1 мг/кг и курсового лечения по 0,3 мг/кг в течение 7 дней каждые 6 недель существенной разницы в эффективности лечения не выявлено. При длительном лечении хлорамбуцилом общая эффективность лечения составила 79%, при курсовом — 68%, медиана общей выживаемости — 5,4 года. Лечение хлорамбуцилом проводят не менее 6 месяцев, так как противоопухолевый эффект наступает медленно. После достижения плато терапию следует остановить.

Перспективным является использование нового противоопухолевого препарата бендамустина. В рандомизированном исследовании проведено сравнение эффективности лечения больных с впервые диагностированными индолентными неходжкинскими лимфомами по схемам RB (ритуксимаб, бендамустин) и R-СНОР. Среди них было 43 пациента с МВ или лимфоплазмочитарной лимфомой. Общая эффективность лечения по схеме RB и длительность сохранения противоопухолевого ответа были подобны результатам использования схемы R-СНОР. При лечении по схеме RB отмечена низкая частота нейтропении 3 и 4 степени, инфекционных осложнений и алопеции.

У молодых больных МВ аналоги нуклеозидов (флударабин, кладрибин), бендамустин и хлорамбуцил, не следует использовать в качестве терапии первой линии, так как это может помешать адекватному сбору ГСК в случае принятия решения о проведении высокодозной химиотерапии с ТГСК при рецидиве заболевания.

3. Поддерживающая терапия

Вопрос о поддерживающей терапии ритуксимабом при МВ обсуждается. В отдельных центрах назначают ритуксимаб пациентам МВ после успешного лечения по программам с включением этого препарата по 375 мг/м² каждые 3 месяца в течение 2 лет. В одном исследовании было показано, что назначение ритуксимаба в качестве поддерживающей терапии улучшает общую эффективность лечения, выживаемость без прогрессирования и общую

выживаемость. Однако при длительном лечении ритуксимабом отмечено увеличение инфекционных осложнений, по сравнению с группой больных, не получавших поддерживающей терапии. Проспективное исследование, проводимое в настоящее время, возможно позволит ответить на вопрос о целесообразности поддерживающей терапии ритуксимабом при МВ.

4. Лечение рецидивов МВ

Выбор программы лечения рецидивов МВ зависит от эффективности предшествующей терапии, длительности ремиссии, состояния и возраста пациента, сопутствующей патологии и осложнений, сопровождавших первоначальную терапию. При поздних рецидивах, развившихся через год и более после достижения противоопухолевого ответа, возможно использование применявшихся ранее методов лечения. Для лечения ранних рецидивов МВ (при длительности ремиссии менее 1 года), а также при рефрактерном течении болезни следует использовать альтернативную программу 1-й линии. Эти программы должны включать лекарственные агенты других групп, могут быть использованы как монорежиме, так и в виде комбинации препаратов.

Для лечения рецидивов высоко эффективными являются программы FR, FCR [II, A]. Результаты исследования лечения по схеме FR, используемой как у больных с впервые диагностированной МВ, так и ранее получавших терапию, показали общую эффективность лечения у 95% больных. В 86% случаев получены полные и частичные ремиссии. При длительности наблюдения 40,1 мес. медиана времени до прогрессирования составила 51,2 мес., медиана общей выживаемости не достигнута. Программа FR включала 6 курсов введения флударабина в стандартной дозе каждые 4 недели, начиная с 5 недели. Ритуксимаб назначали также стандартной дозе с 1 недели. Четыре введения ритуксимаба выполняли 1 раз в неделю, а затем вводили препарат на 17, 18 и на 30, 31 неделях (всего 8 введений). Учитывая частоту развития и длительность цитопений, авторы исследования предлагают использовать 4-дневное введение флударабина и ограничить число курсов до 4.

Использование программ с включением бортезомиба при рецидивах МВ позволяет получить противоопухолевый эффект у 60% больных, при сочетании с дексаметазоном или ритуксимабом в 60-70% случаев. При назначении бортезомиба следует отдать предпочтение программам с

назначением бортезомиба 1 раз в неделю с целью снижения частоты развития тяжелой полинейропатии.

В настоящее время проводятся исследования по оценке эффективности высокодозной химиотерапии (ВХТ) с трансплантацией аутологичных ГСК при МВ. Обсуждается целесообразность использования этого метода лечения у молодых пациентов с множественными рецидивами или первично рефрактерной болезнью. Высокодозная химиотерапия при рецидивах у молодых больных МВ может быть использована в отдельных случаях по согласованию с трансплантационным центром.

5. Лечение периферической нейропатии

Периферическая полинейропатия при МВ встречается с частотой от 10 до 20%. При сложности механизмов развития полинейропатии в качестве основного обсуждается иммунная активность моноклонального IgM, направленная против миелинассоциированного гликопротеина (MAG) и других антигенов нервной ткани. Поэтому периферическая полинейропатия при МВ рассматривается в большинстве случаев как IgM-ассоциированная.

Для лечения IgM-ассоциированной периферической полинейропатии используют плазмаферез, программы на основе ритуксимаба. У пациентов с медленно прогрессирующей умеренно выраженной полинейропатией используют ритуксимаб в монорежиме. При тяжелой периферической полинейропатии применяют комбинации R-CP и DRC для более выраженного снижения парапротеина.

6. Определение эффективности лечения

Оценка эффективности лечения МВ проводится согласно международным критериям, предложенным на 6 международном рабочем совещании по МВ, по изменению уровня моноклонального IgM в сыворотке крови и моче, динамике размеров лимфоузлов и пораженных органов. При полной ремиссии необходимо выполнение стеральной пункции и трепанобиопсии подвздошной кости.

- Полная ремиссия (ПР) – нормальный уровень IgM, отсутствие моноклонального белка в сыворотке крови и моче по данным иммунофиксации; отсутствие инфильтрации костного мозга по данным гистологического исследования, отсутствие лимфаденопатии и органомегалии (если определялись исходно) по данным КТ, отсутствие симптомов МВ. Для подтверждения ПР необходимо повторное исследование М-градиента методом иммунофиксации;
- Очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР) – снижение уровня моноклонального IgM сыворотки крови на 90% и более и уменьшение размеров лимфаденопатии/органомегалии (если определялись исходно) по данным физикального обследования или КТ. Отсутствие новых симптомов активной МВ;
- Частичная ремиссия (ЧР) – снижение уровня моноклонального IgM сыворотки крови на 50% и более и уменьшение размеров лимфаденопатии/органомегалии (если определялись исходно), по данным физикального обследования или КТ. Отсутствие новых симптомов активной МВ;
- Минимальный ответ (МО) – снижение уровня моноклонального IgM сыворотки крови на 25% и более, но менее 50%. Отсутствие новых симптомов активной МВ;
- Стабилизация болезни (Ст) – менее 25% снижение или менее 25% увеличение уровня моноклонального IgM сыворотки крови без признаков нарастания лимфаденопатии/ органомегалии, цитопений или клинически значимых симптомов, связанных с МВ;
- Прогрессирование болезни - увеличение уровня моноклонального IgM сыворотки крови на 25% и более при повторном исследовании или прогрессирование клинически значимых симптомов болезни (необъяснимая лихорадка $\geq 38,4$ градуса, ночная потливость, потеря веса тела $\geq 10\%$ или синдром гипервязкости, нейропатия, симптоматическая криоглобулинемия или амилоидоз), связанные с МВ.

7. Динамическое наблюдение.

Электрофорез белков сыворотки крови и мочи следует выполнять каждые 3 месяца, при отсутствии М-протеина необходима иммунофиксация белков сыворотки крови и мочи. Исследование уровня иммуноглобулинов

следует выполнять каждые 3 месяца. При использовании ритуксимаба во время первых курсов лечения необходимо выполнение электрофореза белков сыворотки крови 1 раз в неделю. Исследование костного мозга, включая трепанобиопсию подвздошной кости, рекомендуется только для подтверждения полной ремиссии. увеличение уровня моноклонального IgM сыворотки крови следует выполнять каждые 3 месяца. Рентгенографию грудной клетки проводят 1 раз в год. Рентгенография костей выполняется по клиническим показаниям. Компьютерная томография брюшной полости при исходном увеличении лимфоузлов или поражении органов показана для оценки эффективности лечения и по клиническим показаниям.

Литература

1. World Health Organization Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. IARS Press: Lyon 2008.
2. Treatment of multiple myeloma and related disorders. Ed. Rajkumar SV and Kyle RA. Cambridge University Press, 2009.
3. Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer Statistics 2005. CA Cancer J Clin. 2005;55:10-30
4. Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's Macroglobulinemia: consensus panel recommendations from Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. Semin Oncol. 2003;30:110-115
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™) Waldenstrom's Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma. Version 1.2012 www.NCCN.org.
6. Kyle RA, Treon SP, Alexanian R, et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. Semin Oncol. 2003;30:116-120
7. Treon SP, Merlini G, Morra E, et al. Report from Sixth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. Clin Lymph Myeloma Leukemia. 2011;11:69-73
8. Балакирева Т.В., Андреева Н.Е. Макроглобулинемия Вальденстрема. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2009;2(2):121-136
9. Varghese AM, Ashcroft AJ, et al. Assessment of bone marrow response in Waldenstrom's Macroglobulinemia. Clin Lymph Myeloma Leukemia. 2009;9: 53-55
10. Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom Macroglobulinemia. Blood. 2009;113(18): 4163-4170
11. Kyle RA, Greip PR, Gertz MA, et al. Waldenstrom's Macroglobulinemia: a prospective study comparing daily with intermittent oral chlorambucil. Br J Haematol. 2000;108:737-742
12. Treon SP. How I treat Waldenstrom Macroglobulinemia. Blood. 2009;114:2375-2385

13. Johnson SA, Birchall J, Luckie C, et al. Guidelines on the management of Waldenstrom Macroglobulinemia. *Br J Haematol.* 2006;132:683-697
14. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Zervas C, et al. Predictive factors for response to rituximab in Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Clin Lymphoma.* 2005;5:270-272
15. Treon SP, Ioakimi L, Soumerai JD, et al. Primary therapy of Waldenstrom Macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *J Clin Oncol.* 2009;27:3830-3835
16. Chen C, Kouroukis CT, White D, et al. Bortezomib is active in patients with untreated or relapsed Waldenstrom's Macroglobulinemia: a phase II study of the Nationale Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group. *J Clin Oncol.* 2007;25:1570-1575
17. Ghobrial IM, Xie W, Padmanabhan S, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenstrom Macroglobulinemia. *Am J Hematol.* 2010;85:670-674
18. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsonis MC, et al. Primary treatment of Waldenstrom Macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol.* 2007;25:3344-3349
19. Ioakimidis L, Patterson CJ, Hunter ZR, et al. Comparative outcomes following CP-R, CVP-R, and CHOP-R in Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2009;9:62-66
20. Buske C, Hoster E, Dreyling M, et al. The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: results of randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Leukemia.* 2009;23:153-161
21. Leleu XP, Manning R, Soumerai JD, et al. Increase incidence of disease transformation and development of MDS/AML in Waldenstrom's Macroglobulinemia patients treated with nucleoside analogues. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2007;25: 445s.
22. Dimopoulos MA, Gertz MA, Kastiris E, et al. Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *J Clin Oncol.* 2009;25:120-126
23. Leblond V. Role of purine analogs in front-line treatment of Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Haematol.* 2007;92 (s2):85
24. Thomas SK, Delasalle KB, Gavino M, et al. 2-CDA- cyclophosphamide +/- rituximab for symptomatic Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Haematol.* 2007(Supplement);92:PO-1227
25. Myeloma: Biology and management. Second Edition. Ed. Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA, Anderson CA. SAUDERS 2004
26. Treon SP, Hanzis C, Manning RJ, et al. Maintenance Rituximab is associated with improved clinical outcome in rituximab naïve patients with Waldenstrom Macroglobulinemia who respond to a rituximab-containing regimen. *Br J Haematol.* 2011;154:357-362
27. Treon SP, Branaham AR, Ioakimidis L, et al. Long-term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenstrom Macroglobulinemia. *Blood.* 2009;113:3673-2378

28. Rummel MJ, Von Gruenhagen U, Niederle N, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab in the firstline treatment of patients with follicular, indolent and mantle cell lymphomas: result of a randomized phase III study of the StudyGroup Indolent Lymphomas (Stil). *Blood*. 2008;112:Abstract 2596.
29. Rummel MJ, Von Gruenhagen U, Niederle N, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab in the first line treatment of patients with Waldenstrom s Macroglobulinemia: first interim result of a randomized phase III study of the Study Group Indolent Lymphomas (Stil). *Proceeding of the 5th International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia; Stockholm, Sweden 2008; Abstract 139.*