АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ПРОТОКОЛЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ КРОВИ

Под редакцией
Е.Н. Паровичниковой

ТОМ 2

НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ

АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ПРОТОКОЛЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ КРОВИ

ТОМ 2

НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ

НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ МИНЗДРАВА РОССИИ
ИД «ПРАКТИКА»
МОСКВА 2024

АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ПРОТОКОЛЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ КРОВИ

Под редакцией
Е. Н. Паровичниковой

ТОМ 2

ББК 54.11
УДК 616.15
А45

Научный редактор:
доктор медицинских наук Е. Н. Паровичникова, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, главный внештатный специалист гематолог Минздрава России

Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови: в двух томах. Под ред. Е. Н. Паровичниковой. Том 2. — М.: Практика, 2024. — 768 с.

А45

Настоящий двухтомник, подготовленный и изданный ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, — продолжение сборников по гематологии, известных специалистам как «серая книга». Издание в полной мере отражает собственный многолетний опыт НМИЦ гематологии и те подходы, которые лежат в основе незаурядных для нашей страны успехов в области лечения гематологических заболеваний. В издании представлены не только рутинные и апробированные протоколы диагностики и лечения заболеваний системы крови, но и новые наработки, инновационные подходы, оформленные в протоколы клинических исследований, которые позволяют двигаться вперед, вовлекая в это движение всю гематологическую службу Российской Федерации.

Книга предназначена для студентов, клинических ординаторов и аспирантов, врачей-терапевтов, гематологов, химиотерапевтов, реаниматологов, клинических бактериологов и микологов, врачей клинической лабораторной диагностики, организаторов здравоохранения.

© ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, 2024 (текст)
© Издательский дом «Практика», 2024 (оформление)

ISBN 978-5-89816-205-4 (том 2)
ISBN 978-5-89816-206-1 (издание)

Содержание

Авторы 9

Сокращения и единицы измерения 13

Часть IV. Лимфопролиферативные заболевания 19

Лимфома Ходжкина 21

Е. И. Дорохина, Т. Н. Моисеева, А. М. Ковригина, А. В. Кохно, Е. Е. Звонков
Протокол диагностики и лечения классической лимфомы Ходжкина 23

Е. И. Дорохина, Т. Н. Моисеева, А. М. Ковригина, И. А. Шуплецова, А. В. Кохно, Е. Е. Звонков
Протокол диагностики и лечения больных нодулярной лимфомой Ходжкина с лимфоидным преобладанием 33

Я. К. Мангасарова, Т. Н. Моисеева, Е. И. Дорохина, Е. Е. Звонков
Протокол лечения классической лимфомы Ходжкина при рецидивах и рефрактерном течении для кандидатов на трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови 46

Индолентные В-клеточные лимфомы 61

Д. А. Королева, О. О. Щецова, Е. Е. Звонков
Протокол диагностики и лечения больных лимфомой из клеток мантии 63

Протоколы диагностики и лечения фолликулярной лимфомы 88

А. К. Смольянинова, А. В. Беляева, Е. С. Нестерова, Е. Е. Звонков
МОБ-контролируемый протокол «ФЛ-2015» 97

Е. С. Нестерова, А. М. Ковригина, А. У. Магомедова, А. К. Смольянинова, Н. Г. Габеева, Е. Е. Звонков
Протокол дифференцированной терапии больных фолликулярной лимфомой с учетом факторов риска «ФЛ-2022» 102

С. К. Кравченко, А. М. Ковригина, Л. В. Пластинина, Е. С. Нестерова
Алгоритм диагностики и протокол лечения фолликулярной лимфомы педиатрического типа у взрослых 117

А. К. Смольянинова, Л. С. Аль-Ради, У. Л. Джулакян, Т. Н. Моисеева, А. М. Ковригина, А. С. Гармаш, А. В. Кохно, Е. Е. Звонков
Протокол диагностики и лечения лимфомы из клеток маргинальной зоны 132

А. К. Смольянинова, Е. Е. Звонков, А. В. Торгашина
Экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны, ассоциированная с первичным синдромом Шегрена 160

А. Е. Грачев, Е. Е. Звонков
Протокол диагностики и интенсивного лечения больных макроглобулинемией Вальденстрема 174

И. С. Пискунова, Т. Н. Моисеева, Л. С. Аль-Ради, А. В. Кохно, Е. Е. Звонков
Диагностика и лечение хронического лимфоцитарного лейкоза / лимфомы из малых лимфоцитов 203

Л. С. Аль-Ради, С. Ю. Смирнова, Т. Н. Моисеева
Диагностика и лечение волосатоклеточного лейкоза 248

Агрессивные В-клеточные лимфомы 277

Агрессивные В-клеточные лимфомы 279

Н. Г. Габеева, А. У. Магомедова, Е. Е. Звонков
Нодальная диффузная В-крупноклеточная лимфома 290

Н. Г. Габеева, Е. Е. Звонков
Протоколы диагностики и лечения MUM1-позитивных агрессивных В-клеточных лимфом 300

Н. Г. Габеева, Е. Е. Звонков
Протоколы лечения ДВККЛ non-GCB и трансформированной из ЛКМЗ, ФЛ3В, ПБЛ (< 65 лет) 304

А. У. Магомедова, Я. К. Мангасарова
Протокол лечения больных нодальной de novo ДВККЛ до 65 лет (ДВККЛ-2002) 321

Н. Г. Габеева, А. К. Смольянинова, А. У. Магомедова, Е. Е. Звонков
Первичная экстранодальная диффузная В-крупноклеточная лимфома с поражением иммунонепривилегированных органов 329

Д. А. Королева, О. О. Щецова, Е. Е. Звонков
Протокол диагностики и лечения больных первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомой центральной нервной системы (ПДВККЛ ЦНС) 339

Д. А. Королева, О. О. Щецова, Н. Г. Габеева, Е. Е. Звонков
Протокол диагностики и лечения больных первичной тестикулярной лимфомой (ПТЛ) 361

Д. А. Королева, О. О. Щецова, Н. Г. Габеева, Е. Е. Звонков
Протокол диагностики и лечения больных первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомой молочной железы (ПДВККЛ МЖ) 387

Л. Г. Горенкова, А. У. Магомедова, А. М. Ковригина, Е. Е. Звонков
Протокол диагностики и лечения первичной кожной диффузной В-крупноклеточной лимфомы, тип нижних конечностей 411

Н. Г. Габеева, А. У. Магомедова, Е. Е. Звонков
Протокол диагностики и лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы с сочетанной экспрессией c-MYC и BCL2—DEL (double expressor) 427

Н. Г. Габеева, Е. Е. Звонков
В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с сочетанной перестройкой генов *c-MYC*, *BCL2* и/или *BCL6* (HGBL DH) 437

Д. А. Королева, Н. Г. Габеева, А. М. Данилина, А. У. Магомедова, Е. О. Грибанова, Е. Е. Звонков
Протокол диагностики и лечения пожилых больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой 455

Я. К. Мангасарова, А. У. Магомедова, Е. Е. Звонков
Протокол диагностики и лечения больных при рецидиве диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы 473

Н. Г. Габеева, Е. Е. Звонков
Лимфома Беркитта 483

Я. К. Мангасарова, А. У. Магомедова, Н. Г. Габеева, Е. Е. Звонков
Протоколы лечения больных первичной медиастинальной лимфомой 501

Я. К. Мангасарова, Н. Г. Габеева, А. У. Магомедова, Е. Е. Звонков
Протоколы лечения лимфомы «серой» зоны 517

Т-клеточные лимфомы 527

Л. Г. Горенкова
Нодальные Т-клеточные лимфомы 529

Л. Г. Горенкова, Е. Е. Звонков
Другие редкие Т-клеточные лимфомы: общие сведения 535

Л. Г. Горенкова, Е. Е. Звонков
Протокол лечения больных с интестинальными Т-клеточными лимфомами 551

Л. Г. Горенкова, Е. Е. Звонков
Протокол лечения рецидивов / рефрактерных форм грибовидного микоза (поздние стадии) и синдрома Сезари с применением пролонгированной инфузии гемцитабина 561

Д. С. Бадмажапова, Л. Г. Горенкова, Е. Е. Звонков
Протокол лечения системной и имплант-ассоциированной форм анапластической крупноклеточной АЛК-негативной лимфомы у взрослых 573

Л. Г. Горенкова, Е. Е. Звонков
Протокол лечения анапластической крупноклеточной АЛК-позитивной лимфомы у взрослых 589

М. О. Багова, Л. Г. Горенкова, Е. Е. Звонков
Протокол лечения больных периферической Т-клеточной лимфомой 599

Л. Г. Горенкова, Е. Е. Звонков
Особенности терапии подкожной панникулитоподобной Т-клеточной лимфомы 613

Л. Г. Горенкова, Н. Г. Чернова, Е. Е. Звонков
Протокол лечения больных ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомой с различными вариантами поддерживающей терапии (RAITL 2017) 625

Парапротеинемические гемобластозы 641

Л. П. Менделеева, М. В. Соловьев, М. В. Соловьева
Множественная миелома: основы диагностики, лечения и мониторинга 643

Л. П. Менделеева, М. В. Соловьев, М. В. Соловьева
Протокол лечения множественной миеломы, применяемый в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России 682

Л. П. Менделеева, М. В. Соловьева, М. В. Соловьев
Протокол исследования сочетанной системной противоопухолевой и локальной лучевой терапии пациентов с солитарной плазмоцитомой высокого риска 714

И. Г. Рехтина, Л. П. Менделеева
Протокол диагностики и лечения системного AL-амилоидоза 729

Приложение. Инструкция по назначению лекарственных препаратов 759

Авторы

Аль-Ради Любовь Саттаровна — кандидат медицинских наук, врач-гематолог клинико-диагностического отделения гематологии и химиотерапии с дневным стационаром, старший научный сотрудник отдела диагностики и лечения гематологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Багова Мадина Олеговна — кандидат медицинских наук, врач-гематолог отделения химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Бадмажапова Дарима Сэмункоевна — кандидат медицинских наук, врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Беляева Анастасия Валерьевна — врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Габеева Нэлли Георгиевна — кандидат медицинских наук, врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, старший научный сотрудник отдела лимфопролиферативных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Гармаш Анна Сергеевна — врач-гематолог клинико-диагностического отделения гематологии и химиотерапии с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Горенкова Лилия Гамилевна — кандидат медицинских наук, врач-гематолог, заведующая отделением гематологии и химиотерапии острых лейкозов и лимфом, старший научный сотрудник отдела лимфопролиферативных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Грачев Александр Евгеньевич — кандидат медицинских наук, врач-гематолог отделения химиотерапии гематологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Грибанова Елена Олеговна — кандидат медицинских наук, врач-гематолог, заведующая отделением химиотерапии гематологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Данилина Анжелика Михайловна — врач-гематолог отделения химиотерапии гематологических заболеваний, заместитель начальника отдела организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий по профилю «гематология» ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Джулакян Унан Левонович — кандидат медицинских наук, ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, врач-гематолог отделения химиотерапии гематологических заболеваний, врач-методист отдела экспертизы качества медицинской помощи ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Дорохина Елена Игоревна — кандидат медицинских наук, врач-гематолог клинико-диагностического отделения гематологии и химиотерапии с дневным стационаром, научный сотрудник отдела диагностики и лечения гематологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Звонков Евгений Евгеньевич — доктор медицинских наук, врач-гематолог, заведующий отделом лимфопролиферативных заболеваний, заведующий отделением гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Ковригина Алла Михайловна — доктор медицинских наук, врач-патологоанатом, заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Королева Дарья Александровна — кандидат медицинских наук, врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Кохно Алина Владимировна — кандидат медицинских наук, врач-гематолог, заведующая отделом диагностики и лечения гематологических заболеваний, заведующая клинико-диагностическим отделением гематологии и миелоидных неоплазий ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Кравченко Сергей Кириллович — кандидат медицинских наук, доцент, врач-гематолог, заведующий отделением гематологии и химиотерапии лимфопролиферативных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Магомедова Аминат Умарасхабовна — доктор медицинских наук, врач-гематолог отделения химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром, ведущий научный сотрудник отдела лимфопролиферативных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Мангасарова Яна Константиновна — кандидат медицинских наук, врач-гематолог, заведующая отделением химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Менделеева Лариса Павловна — доктор медицинских наук, профессор, врач-гематолог, руководитель управления по научной и образовательной работе, заведующая отделом химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Моисеева Татьяна Николаевна — кандидат медицинских наук, врач-гематолог, заведующая клинико-диагностическим отделением гематологии и химиотерапии с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Нестерова Екатерина Сергеевна — кандидат медицинских наук, врач-гематолог отделения химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром, научный сотрудник отдела лимфопролиферативных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Пискунова Инга Самвеловна — кандидат медицинских наук, врач-гематолог клинико-диагностического отделения гематологии и химиотерапии с дневным стационаром, врач-гематолог отдела организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий по профилю «гематология» ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Пластинина Любовь Васильевна — кандидат медицинских наук, начальник отдела организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий по профилю «гематология», врач-гематолог клинико-диагностического отделения гематологии и химиотерапии с дневным стационаром, научный сотрудник отдела диагностики и лечения гематологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Рехтина Ирина Германовна — доктор медицинских наук, врач-гематолог, заведующая отделением гематологии и химиотерапии плазмоклеточных дискразий, ведущий научный сотрудник отдела химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Смирнова Светлана Юрьевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Смольянинова Анна Константиновна — кандидат медицинских наук, врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, врач-гематолог отдела организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий по профилю «гематология», научный сотрудник отдела лимфопролиферативных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Соловьев Максим Валерьевич — кандидат медицинских наук, врач-гематолог, заведующий отделением гематологии и химиотерапии парапротеинемических гемобластозов с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, старший научный сотрудник отдела химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Соловьева Майя Валерьевна — кандидат медицинских наук, врач-гематолог, заведующая дневным стационаром гематологии и химиотерапии плазмоклеточных опухолей, старший научный сотрудник отдела химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Торгашина Анна Васильевна — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией редких ревматических заболеваний и болезни Шегрена ФГБНУ «НИИ ревматологии» имени В. А. Насоновой

Чернова Наталья Геннадьевна — доктор медицинских наук, врач-гематолог, заведующая Центром медицинским гематологическим, заведующая отделением гематологии и химиотерапии ГБУЗ «ММКЦ “Коммунарка” ДЗМ»

Шуплецова Ирина Александровна — кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Щецова Ольга Олеговна — врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Сокращения и единицы измерения

АВЛ — агрессивные В-клеточные лимфомы
АД — артериальное давление
АДФ — аденозиндифосфат
АИГА — аутоиммунная гемолитическая анемия
АИТЛ — ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома
АККЛ — анапластическая крупноклеточная лимфома
АЛК — δ-аминолевулиновая кислота
алло-ГСК — аллогенные гемопоэтические стволовые клетки
алло-ТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток
АЛТ — аланинаминотрансфераза
анти-HCV — антитела к вирусу гепатита С
АРВ — антиретровирусная (терапия)
АСТ — аспартатаминотрансфераза
ауто-ТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж
БГЛ — большие гранулярные лимфоциты
БДУ — без дополнительных уточнений
БПВ — беспрогрессивная выживаемость (син. ВБП)
БРВ — безрецидивная выживаемость
БСВ — бессобытийная выживаемость
БТК — тирозинкиназа Брутона (син. ТКБ)
в/в — внутривенно (-ный)
ВБП — выживаемость без прогрессирования (син. БПВ)
ВГН — верхняя граница нормы
ВДП — время до прогрессирования заболевания
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВКЛ — волосатоклеточный лейкоз
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ВП — вызванные потенциалы
ВХТ — высокодозная химиотерапия
ВЭБ — вирус Эпштейна— Барр
г — грамм
г., гг. — год, годы
ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза
Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

ГМ — грибовидный микоз
ГнРГ — гонадотропин-рилизинг гормон
ГСК — гемопоэтические стволовые клетки
ГТБ — гематотестикулярный барьер
ДВККЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание
дл — децилитр
ДЛТ — дистанционная лучевая терапия
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ДО — длительность ответа
ед — единица
ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
ИГХ — иммуногистохимический
ИГХВ — иммуногистохимический вариант
ИИКТ — ингибиторы иммунных контрольных точек
ИЛ — интерлейкин
ИМТ — индекс массы тела
ИМХ — иммунохимический
ИНФ, ИФ — интерферон
иНЯ — иммуноопосредованные нежелательные явления
ИТК — ингибиторы тирозинкиназы
иТКБ — ингибиторы тирозинкиназы Брутона
ИТКЛ — интестинальная Т-клеточная лимфома
ИФТ — иммунофенотип (-ический)
КМ — костный мозг
КТ — компьютерная томография
л — литр
ЛБ — лимфома Беркитта
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ЛКМ — лимфома из клеток мантии
ЛКМЗ, ЛМЗ — лимфома из клеток маргинальной зоны
ЛКПС — лимфома красной пульпы селезенки
ЛЛТ — локальная лучевая терапия
ЛМЛ — лимфома из малых лимфоцитов
ЛПЗ — лимфопролиферативное заболевание
ЛТ — лучевая терапия
ЛФЦ — лимфома из клеток фолликулярного центра
ЛХ — лимфома Ходжкина
м — метр
МВ — макроглобулинемия Вальденстрема

МВЛ — моноклональный В-клеточный лимфоцитоз
мг — миллиграмм
МГНГ — моноклональная гаммапатия неуточненного генеза
МДС — миелодиспластический синдром
МЖ — молочная железа
мкг — микрограмм
мл — миллилитр
млн — миллион
МЛСЗ — медиастинальная лимфома «серой» зоны
ММ — множественная миелома
мм — миллиметр
мм рт. ст. — миллиметр ртутного столба
ммоль — миллимоль
ММФ — микофенолата мофетил
МНО — международное нормализованное отношение
МО — молекулярный ответ
МОБ — минимальная остаточная болезнь
МПЗ — миелопролиферативные заболевания
МПИ — международный прогностический индекс
МПН — миелопролиферативные новообразования
МРТ — магнитно-резонансная томография
НЛХЛП — нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием
НМГ — низкомолекулярные гепарины
НТЖ — насыщение трансферрина железом
НФГ — нефракционированный гепарин
НХЛ — неходжкинские лимфомы
ОВ — общая выживаемость
ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки
ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз
ОР — отношение рисков
ОХЧР — очень хорошая частичная ремиссия
п/к — подкожно
ПБЛ — плазмобластная лимфома
ПДВККЛ — первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома
ПК — первичная кожная (лимфома)
ПЛ — первичная лимфома
ПЛЛ — пролимфоцитарный лейкоз
ПМВКЛ — первичная медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома
ПМЛ — первичная медиастинальная лимфома
ПОАК — прямые оральные антикоагулянты

ПР — полная ремиссия
ПТИ — протромбиновый индекс
ПТКЛ — периферическая Т-клеточная лимфома
ПТКЛн — периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная
ПТЛ — первичная тестикулярная лимфома
ПТЛПЗ — посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание
ПХТ — полихимиотерапия
ПЦР — полимеразная цепная реакция
ПЭ — первичная экстранодальная (лимфома)
ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
РНК — рибонуклеиновая кислота
Р/Р — рецидивирующая или рефрактерная (форма заболевания)
РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина»
РФП — радиофармацевтический препарат
СКК — стволовые клетки крови
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СЛЦ — свободные легкие цепи
СМЖ — спинномозговая жидкость
СОД — суммарная очаговая доза
соДНК — свободная опухолевая ДНК
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СП — солитарная плазмоцитома
СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита
СПР — сумма произведений перпендикулярных размеров (син. SPD)
сут — сутки
СЦИ — стандартное цитогенетическое исследование
СШ — синдром Шегрена
СЭ — спленэктомия
ТВ — тромбиновое время
ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ТКБ — тирозинкиназа Брутона (син. БТК)
ТКМ — трансплантация костного мозга
ТТГ — тиреотропный гормон
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФДГ — фтордезоксиглюкоза
ФКС — фиброколоноскопия
ФЛ — фолликулярная лимфома
ФНП — факторы неблагоприятного прогноза
ФЭГДС — фиброэзофагогастродуоденоскопия

ХЛЛ — хронический лимфолейкоз
ХТ — химиотерапия
ЦНС — центральная нервная система
ч — час
ЧР — частичная ремиссия
ЩФ — щелочная фосфатаза
ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ — электрокардиография (электрокардиограмма)
ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение
ЭЛМЗ — экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны
ЭхоКГ — эхокардиография
ABC — иммуногистохимический подтип ДВККЛ (из активированных постгерминальных В-клеток)
AL-A — AL-амилоидоз
AUC — площадь под фармакологической кривой
CAR-T — Т-клеточная терапия химерными антигенными рецепторами
CD — кластер дифференцировки
СРБ — С-реактивный белок
CRAB — гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия, остеолитические поражения
DEL — диффузная В-крупноклеточная лимфома с сочетанной экспрессией c-MYC и BCL2 (double expressor lymphoma)
DHL — В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с сочетанной перестройкой генов *c-MYC*, *BCL2* и/или *BCL6* (“double-hit” lymphoma)
EBV — вирус Эпштейна—Барр
ECOG-шкала — пятиступенчатая шкала ВОЗ для определения общего состояния больного
FISH — флюоресцентная гибридизация in situ
GCB — иммуногистохимический подтип ДВККЛ (из клеток герминального центра)
GHSG — Немецкая группа по изучению лимфомы Ходжкина (German Hodgkin Study Group)
Hb — гемоглобин
HBcAg — ядерный антиген вируса гепатита В
HBeAg — е-антиген вируса гепатита В
HBsAg — поверхностный антиген вируса гепатита В
HGBL — В-клеточные лимфомы высокой степени злокачественности

HHV8 — герпесвирус человека 8-го типа
HLA — антигены главного комплекса гистосовместимости человека (human leukocyte antigens)
ICC — Международная консенсусная классификация (International Consensus Classification)
Ig — иммуноглобулины
IMWG — Международная рабочая группа по множественной миеломе (International Myeloma Working Group)
IPI — Международный прогностический индекс (International Prognostic Index)
ISS — Международная система стадирования (International Staging System)
MALT — лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой (mucosa-associated lymphoid tissue)
MHC — главный комплекс гистосовместимости (major histocompatibility complex)
NCCN — Национальная онкологическая сеть США (National Comprehensive Cancer Network)
NGS — высокопроизводительное секвенирование (next-generation sequencing)
non-GCB — иммуногистохимический подтип ДВККЛ (из клеток постгерминальной дифференцировки)
NTproBNP — N-концевой предшественник натрийуретического гормона
P_aO_2 — парциальное давление кислорода в артериальной крови
pH — водородный показатель (pH = –lg[H+])
SPD — сумма произведений перпендикулярных диаметров (син. СПР)
SUV — стандартизованный уровень захвата радиофармпрепарата
T3 — трийодтиронин
T4 — тироксин
TCR, ТКР — Т-клеточные рецепторы
THL — В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с сочетанной перестройкой генов *c-MYC*, *BCL2* и *BCL6* (“triple-hit” lymphoma)
THRLBCL — В-крупноклеточная лимфома, богатая Т-клетками и/или гистиоцитами
Т-БГЛ-лейкоз — Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов

Часть IV

Лимфопролиферативные заболевания

Лимфома Ходжкина

Е. И. Дорохина, Т. Н. Моисеева, А. М. Ковригина, А. В. Кохно,
Е. Е. Звонков

Протокол диагностики и лечения классической лимфомы Ходжкина

Введение. Эпидемиология

Классическая лимфома Ходжкина (ЛХ) — опухоль лимфатической системы, определяющим морфологическим субстратом которой являются крупные опухолевые клетки: многоядерные клетки Рид—Березовского—Штернберга, клетки Ходжкина, лакунарные клетки, мумифицированные формы и/или атипичные опухолевые клетки (например, синцитиальный вариант нодулярного склероза), располагающиеся среди реактивного микроокружения [1].

Название «лимфома Ходжкина» введено Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2001 г. (ранее — лимфогранулематоз, болезнь Ходжкина).

Заболеваемость ЛХ не изменилась за последние десятилетия и варьирует от 0,1 до 2,8 на 100 000 населения с минимальной частотой в азиатской популяции и максимальной — в западно-европейской. 83 087 новых случаев лимфомы Ходжкина зарегистрировано в мире в 2020 г. В РФ заболеваемость составляет 2,1 на 100 000 населения (3000 новых случаев ежегодно). ЛХ — одна из самых социально значимых лимфом, так как пик заболеваемости приходится на возраст 20—35 лет, болеют чаще мужчины [2, 3].

Клиническая картина

При всем многообразии клинической картины для ЛХ наиболее характерны: бессимптомное увеличение периферических, медиастинальных, внутрибрюшных лимфоузлов; симптомы интоксикации (В-симптомы — лихорадка выше 38 °С не менее трех дней подряд без признаков воспаления; ночные профузные поты; потеря массы тела на 10% за последние 6 месяцев); интермиттирующая лихорадка; кожный зуд; у пациентов с массивным поражением медиастинальных лимфоузлов — боль в груди, сухой кашель, одышка. Увеличенные лимфатические узлы имеют плотно-эластическую консистенцию, безболезненны и крайне редко спаяны с кожей. При экстранодальном распространении чаще всего поражаются легкие, селезенка, реже — печень, кости, костный мозг и плевра. Описаны единичные случаи поражения ЦНС, молочных желез, почек, яичников. При массивных опухолевых конгломератах возможно прорастание в окружающие органы и ткани.

По данным НМИЦ гематологии МЗ РФ, у 70% больных в дебюте заболевания устанавливается распространенная стадия заболевания согласно критериям Ann Arbor.

Патогенез

Клетки Ходжкина и Рид—Березовского—Штернберга происходят из В-клеток герминативного центра фолликула лимфатического узла, которые прошли процесс соматической гипермутации, но вследствие приобретенных соматических гипермутаций не сохранили В-клеточную программу и не смогли закончить процесс дифференцировки, необходимый для продукции тяжелых цепей Ig. А в дальнейшем, в результате последовательных онкогенных событий, клетки-предшественницы ЛХ смогли избежать апоптоза и получили возможность неконтролируемой пролиферации за счет формирования особого анергичного клеточного микроокружения, составляющего основную массу опухоли [4, 5].

Значимые сигнальные пути патогенеза ЛХ включают JAK/STAT, NF-κB, PI3K/AKT, пути уклонения от иммунного ответа, а также нарушение ядерно-цитоплазматического транспорта (XPO1) и эпигенетической регуляции (ARID1A).

Сигнальный путь JAK/STAT, который играет центральную роль в пролиферации и выживании опухолевых клеток, активируется в клетках Рид—Березовского—Штернберга в результате подавления его негативных регуляторов (SOCS1 и PTPN1), активирующих мутаций *STAT6* и сверхэкспрессии JAK2. Путь NF-κB конститутивно активируется

генетическими изменениями, затрагивающими *TNFAIP3*, *NFKBIA*, *NFKBIE*, *IKBKB*. Кроме того, клетки Рид—Березовского—Штернберга избегают противоопухолевого иммунного ответа за счет ингибирования PD-1-позитивных цитотоксических Т-лимфоцитов вследствие экспрессии лигандов PD-L1 и PD-L2, а также за счет мутаций *B2M* и *CIITA*, кодирующих компоненты и регулирующих экспрессию антигенов гистосовместимости MHC класса I и II соответственно [5, 6].

Инфицирование вирусом Эпштейна—Барр выявляется у 40% больных ЛХ; перенесенная инфекция, по-видимому, является одним из механизмов патогенеза заболевания у некоторых пациентов [7].

Диагностика

Диагноз ЛХ устанавливается согласно классификации ВОЗ на основании морфологического и иммуногистохимического исследований биоптата лимфатического узла.

Состав микроокружения и морфология преобладающей популяции опухолевых клеток определяют гистологический вариант опухоли [8].

Классическая ЛХ включает следующие гистологические варианты: вариант с нодулярным склерозом (I и II типа), смешанноклеточный вариант, классический вариант, богатый лимфоцитами, и редко встречающийся вариант с лимфоидным истощением.

Все варианты классической лимфомы Ходжкина характеризуются единым иммунофенотипом: CD30 (dot-like, мембранная, цитоплазматическая реакция), CD15 (dot-like, мембранная, цитоплазматическая реакция), PAX-5 (слабая ядерная реакция по сравнению с В-клетками реактивного микроокружения). В опухолевых клетках может обнаруживаться вирус Эпштейна—Барр (LMP1/EBER). В части случаев опухолевые клетки экспрессируют пан-В-клеточный маркер CD20 (гетерогенная по интенсивности мембранная реакция); экспрессия опухолевыми клетками CD45 и CD3 отсутствует. При необходимости дифференциальной диагностики с В-клеточной лимфомой, неклассифицируемой, проводится расширенное иммуногистохимическое исследование с включением в диагностическую панель широкого спектра маркеров В-клеточной дифференцировки, в том числе В-клеточных транскрипционных факторов.

В последние годы все больше внимания уделяется молекулярно-биологическим методам исследования при ЛХ, исследованию свободной опухолевой ДНК в плазме крови, которое позволяет оценить мутационный ландшафт на разных этапах диагностики и лечения заболевания и имеет важное значение в исследовании механизмов патогенеза, клональной эволюции, причин химиорезистентности при ЛХ [9].

Прогноз

В рутинной клинической практике для определения тактики терапии проводится стадирование на основании классификации Ann Arbor и стратификация на прогностические группы риска, выделяют группы с ранними стадиями благоприятного и неблагоприятного прогноза и распространенными стадиями заболевания (см. прил. 1) [9].

Подходы к терапии

Восемьдесят лет назад появились первые сообщения о радикальном излечении ЛХ с помощью цитостатической и дистанционной лучевой терапии, которые и по сегодняшний день остаются стандартным подходом для большинства пациентов. Однако стремление уменьшить токсичность проводимого лечения без потери эффективности привело к беспрецедентным усилиям международного научного сообщества и крупных исследовательских групп по всему миру, продолжающих изменять терапевтические подходы к этому излечимому заболеванию.

Ранние стадии, благоприятный прогноз

На основании результатов исследований GHSG HD10, HD13 и HD16 стандартом лечения для ранней стадии ЛХ без факторов неблагоприятного прогноза являются 2к ABVD и консолидирующая лучевая терапия в суммарной очаговой дозе (СОД) 20 Гр, при которых долгосрочная выживаемость без прогрессирования (ВБП) составляет 87%, а общая выживаемость (ОВ) 94%. Попытки исключения компонентов программы ABVD и отказа от дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) у ПЭТ-2-негативных больных приводили к значительному снижению ВБП [12, 13].

Ранние стадии, неблагоприятный прогноз

Рекомендуемой терапией для данных больных являются 4к ABVD и консолидирующая лучевая терапия в СОД 30 Гр. По результатам исследования HD14 GHSG применение 2 курсов BEACOPPesc с последующими 2 курсами ABVD («2 + 2») и ДЛТ в СОД 30 Гр показывает значительное повышение 10-летней ВБП с «2 + 2» по сравнению с ABVD (91,2% против 85,6%) и по результатам исследования GHSG HD17 позволяет исключить консолидирующую ДЛТ у ПЭТ-2-негативных пациентов (ВБП — 98,8%). Не было выявлено различий во вторичных первичных злокачественных новообразованиях, и до сих пор не было зарегистрировано различий в ОВ [14—16].

Распространенные стадии

У пациентов с распространенными стадиями чаще регистрируются рецидивы заболевания, и они нуждаются в более интенсивном лечении.

Существует две стратегии терапии таких больных — эскалационная и деэскалационная.

Стратегии деэскалации направлены на снижение токсичности химиотерапии за счет сокращения числа курсов химиотерапии либо за счет включения таргетных препаратов или ингибиторов иммунных контрольных точек в программу лечения.

Основываясь на результатах исследования GHSG HD18, в котором 5-летняя ВБП достигает 90—92%, стандартом лечения для пациентов с распространенными стадиями в возрасте до 60 лет являются 6 курсов BEACOPPesc с возможностью уменьшения числа курсов до 4 у ПЭТ-2-негативных больных и ДЛТ 30 Гр на остаточные образования [17].

Продолжающееся исследование GHSG HD21 оценивает другой подход к дальнейшему снижению токсичности — комбинация брентуксимаба ведотина с модифицированной схемой BEACOPPesc, называемой BrECADD, которая показала ВБП, равную 90% при сроке наблюдения 3 года [18].

Эскалационные стратегии подразумевают интенсификацию химиотерапии в случае недостаточного ответа за счет перехода на более интенсивное лечение или комбинации с таргетными препаратами.

Gallamini et al. на основании исследования с участием 160 пациентов показали пользу такого подхода интенсификации химиотерапии до BEACOPPesc для ПЭТ-положительных пациентов после двух курсов ABVD [19]. Тем не менее, по результатам исследования SWOG S0816, не удается достигнуть ВБП выше 75% как у ПЭТ-2-позитивных, так и у ПЭТ-2-негативных больных после 2 курсов ABVD и дальнейшей интенсификации [20].

По-видимому, прогностическое значение ПЭТ зависит от программы индукционной терапии. Трехлетняя ВБП для ПЭТ-негативных пациентов после 2 курсов ABVD в исследовании RATHL составила всего 85%; однако в исследовании GHSG HD18 она составила 95% после 2 курсов BEACOPPesc. Эти различия указывают на необходимость тщательной разработки стратегии ПЭТ-адаптированного лечения в свете различных терапевтических подходов.

В исследовании Echelon-1 оценивался подход к интенсификации за счет комбинации с брентуксимаба ведотином, которая показала более высокую 6-летнюю выживаемость по сравнению с ABVD: ОВ — 93,9% и 89,4%, ВБП — 93,9% и 89,4%, однако отмечено увеличение токсичности терапии [21].

Продолжающиеся клинические исследования по изучению эффективности комбинаций ингибиторов иммунных контрольных точек (ниволумаб, пембролизумаб) с программой AVD показывают ВБП, достигающую 92—100% при сроке наблюдения до 2 лет [22].

Применение брентуксимаба ведотина и ингибиторов иммунных контрольных точек в монорежиме и в комбинации, но без стандартной химиотерапии, не показало высокой эффективности, ВБП не превысила 60—70% [23].

Таким образом, на сегодняшний день исчерпаны возможности снижения токсичности без потери эффективности при применении стандартной химиотерапии и ДЛТ. Учитывая высокую курабельность кЛХ, дальнейшая индивидуализация лечения для оптимального баланса рисков и преимуществ будет связана с поиском эффективных и безопасных комбинаций стандартной химиотерапии с иммунными и таргетными препаратами, а также поиском новых потенциальных биологических маркеров и факторов прогноза.

Протокол лечения больных кЛХ

Ранние стадии, благоприятный прогноз, возраст 18—60 лет

Пациентам с I и II стадиями проводят 4 курса ABVD и ДЛТ на первично вовлеченные зоны, при ответе по ПЭТ-2 и ПЭТ-4 — 1—2 балла по шкале Deauville и размерах остаточных лимфоузлов менее 2,5 см — в СОД 20 Гр, при ответе по ПЭТ-2 и ПЭТ-4 — 3 балла по шкала Deauville или остаточных образованиях более 2,5 см — в СОД 30 Гр.

Ранние стадии, неблагоприятный прогноз, возраст 18—60 лет

Поражение 3 и более областей лимфатических коллекторов, ускоренное СОЭ, без bulky disease, без экстранодального поражения.

- Пациентам с I и II стадиями проводят 4 курса ABVD и ДЛТ в СОД 30 Гр на зоны исходного поражения.
- Пациентам с I и II стадиями возможно проведение 2 курсов BEACOPP-14 и 2 курсов ABVD с последующей ДЛТ в СОД 30 Гр на зоны исходного поражения. При таком варианте лечения при ответе по ПЭТ-2 и ПЭТ-4 — 1—2 балла по шкале Deauville — возможен отказ от консолидирующей ДЛТ.

Распространенные стадии

Стадии III—IV и стадия IIB, bulky disease, экстранодальное поражение.

- Пациентам с IIB стадией, III и IV стадиями без массивного опухолевого поражения проводят 6 курсов BEACOPP-14, при ответе по

ПЭТ-2 и ПЭТ-6 — 1—2 балла по шкале Deauville — возможен отказ от ДЛТ, при ответе по ПЭТ-6 — 3 балла по шкале Deauville — консолидирующая ДЛТ в СОД 30 Гр на остаточное образование, соответствующее 3 баллам.

- Пациентам с IV стадией при массивном опухолевом поражении при ответе по ПЭТ-2 — 4—5 баллов по шкале Deauville — проводят 8 курсов BEACOPP-14, консолидирующая ДЛТ в СОД 30 Гр на остаточное образование, соответствующее bulky.

В НМИЦ гематологии с 2007 г. применялась тактика максимально интенсивной терапии в индукции для больных ЛХ с распространенными стадиями заболевания, которые составляют около 70% нашей группы больных, позволившая достигнуть 10-летней безрецидивной выживаемости 93%.

В настоящее время с целью уменьшения числа курсов химиотерапии и отказа у большинства больных от консолидирующей ДЛТ, а также для оценки возможности применения ПЭТ-адаптированного подхода при терапии по программе BEACOPP-14 в НМИЦ гематологии используется тактика деэскалации. Однако применение этого подхода осуществимо только при возможности выполнить ПЭТ-2 на 14—15-й день курса BEACOPP-14 или на 28-й день курса ABVD и своевременно начать очередной курс химиотерапии. Если такой возможности нет, то в интересах больного необходимо своевременно выполнить всю программу лечения без промежуточного ПЭТ-исследования и оценивать эффект по ПЭТ через 1 месяц после завершения последнего курса химиотерапии, а рестадирование необходимо осуществлять по компьютерной томографии (КТ) грудной клетки и брюшной полости, ультразвуковому исследованию (УЗИ) органов брюшной полости и периферических лимфоузлов.

Программы терапии классической лимфомы Ходжкина

BEACOPP-14			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Доксорубицин	25 мг/м^2	в/в капельно	1
Циклофосфамид	650 мг/м^2	в/в капельно	1
Этопозид	100 мг/м^2	в/в капельно	1—3
Дакарбазин	375 мг/м^2	в/в капельно	1
Блеомицин	10 мг/м^2	в/в капельно	8
Винкристин	1,4 мг/м^2	в/в капельно	8
Преднизолон	80 мг/м^2	внутрь	1—7
Начало очередного курса — на 15-й день			

ABVD			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Доксорубицин	25 мг/м^2	в/в капельно	1, 15
Блеомицин	10 мг/м^2	в/в капельно	1, 15
Винбластин	6 мг/м^2	в/в капельно	1, 15
Дакарбазин	375 мг/м^2	в/в капельно	1, 15
Начало очередного курса — на 29-й день			

Литература

1. Steidl C, Connors JM, Gascoyne RD. Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma: increasing evidence of the importance of the microenvironment. J Clin Oncol 2011; 29:1812—1826.
2. Hazane Leroyer E, Ziegler C, Moulin C et al. Filling the gap: the immune therapeutic armamentarium for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. J Clin Med 2022; 11(21):6574. DOI: 10.3390/jcm11216574.
3. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с.
4. Schwering I, Brauninger A, Klein U et al. Loss of the B-lineage-specific gene expression program in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of Hodgkin lymphoma. Blood 2003; 101:1505—1512. DOI: 10.1182/blood-2002-03-0839.
5. Liu WR, Shipp MA. Signaling pathways and immune evasion mechanisms in classical Hodgkin lymphoma. Blood 2017; 130:2265—2270. DOI: 10.1182/blood-2017-06-781989.
6. Wienand K, Chapuy B, Stewart C et al. Genomic analyses of flow-sorted Hodgkin Reed-Sternberg cells reveal complementary mechanisms of immune evasion. Blood Adv 2019; 3:4065—4080.
7. Bechtel D, Kurth J, Unkel C, Kuppers R. Transformation of BCR-deficient germinal-center B cells by EBV supports a major role of the virus in the pathogenesis of Hodgkin and posttransplantation lymphomas. Blood 2005; 106:4345—4350.
8. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia 2022; 36(7):1720—1748.
9. Spina V, Bruscaggin A, Cuccaro A et al. Circulating tumor DNA reveals genetics, clonal evolution, and residual disease in classical Hodgkin lymphoma. Blood 2018; 131(22):2413—2425. DOI: 10.1182/blood-2017-11-812073.
10. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol 1989; 7(11):1630—1636.
11. Eichenauer DA, Engert A, Andre M et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014; 25(Suppl 3):iii70—iii75.

12. Sasse S, Brockelmann PJ, Goergen H et al. Long-term follow-up of contemporary treatment in early-stage Hodgkin lymphoma: updated analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 Trials. J Clin Oncol 2017; 35:1999—2007. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.9410.
13. Fuchs M, Goergen H, Kobe C et al. PET-guided treatment of early-stage favorable Hodgkin lymphoma: final results of the international, randomized phase 3 trial HD16 by the German Hodgkin Study Group. Blood 2018; 132:925. DOI: 10.1182/blood-2018-99-114519.
14. Engert A, Schiller P, Josting A et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: Results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. J Clin Oncol 2003; 21:3601—3608. DOI: 10.1200/jco.2003.03.023.
15. Gillessen S, Plütschow A, Fuchs M et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin lymphoma: long-term follow up of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD14 Trial. Blood 2019; 134:129. DOI: 10.1182/blood-2019-125249.
16. Borchmann P, Plütschow A, Kobe C et al. PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavorable Hodgkin lymphoma: final results of the international, randomized phase III HD17 trial by the GHSG. Lancet Oncol 2021; 22(2): 223—234. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30601-X.
17. Borchmann P, Goergen H, Kobe C et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): Final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. Lancet 2017; 390:2790—2802. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32134-7.
18. Eichenauer DA, Plütschow A, Kreissl S et al. Incorporation of brentuximab vedotin into first-line treatment of advanced classical Hodgkin's lymphoma: Final analysis of a phase 2 randomised trial by the German Hodgkin Study Group. Lancet Oncol 2017; 18:1680—1687. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30696-4.
19. Gallamini A, Patti C, Viviani S et al. Early chemotherapy intensification with BEACOPP in advanced-stage Hodgkin lymphoma patients with a interim-PET positive after two ABVD courses. Br J Haematol 2011; 152:551—560. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08485.x.
20. Stephens DM, Li H, Schoder H et al. Long-term follow-up of SWOG S0816: response-adapted therapy for stage III/IV Hodgkin lymphoma demonstrates limitations of PET-adapted approach. Blood 2018; 132:929. DOI: 10.1182/blood-2018-99-113034.
21. Ansell SM, Radford J, Connors JM et al. Overall survival with brentuximab vedotin in stage III or IV Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2022; 387(4): 310—320. DOI: 10.1056/NEJMoa2206125.
22. Ramchandren R, Domingo-Domènech E, Rueda A et al. Nivolumab for newly diagnosed advanced-stage classic Hodgkin lymphoma: safety and efficacy in the phase II CheckMate 205 Study. J Clin Oncol 2019; 37(23):1997—2007. DOI: 10.1200/JCO.19.00315.

23. Yasenchak CA, Bordoni R, Patel-Donnelly D et al. Frontline brentuximab vedotin as monotherapy or in combination for older Hodgkin lymphoma patients. Blood 2020; 136(Suppl 1):18—19.

Е. И. Дорохина, Т. Н. Моисеева, А. М. Ковригина,
И. А. Шуплецова, А. В. Кохно, Е. Е. Звонков

Протокол диагностики и лечения больных нодулярной лимфомой Ходжкина с лимфоидным преобладанием

Введение. Эпидемиология

Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП) — В-клеточная лимфатическая опухоль, которая характеризуется нодулярной или нодулярно-диффузной пролиферацией рассеянных крупных опухолевых клеток, известных как popcorn-клетки или LP-клетки («преимущественно лимфоидные»). Согласно данным разных авторов, на долю НЛХЛП приходится от 5% до 10% случаев лимфом Ходжкина (ЛХ) или 1,5:1 000 000 населения в год. Болеют преимущественно мужчины (соотношение мужчин и женщин составляет 3:1) в возрасте 30—50 лет, редко заболевание встречается в детском или подростковом возрасте.

Нодулярная ЛХ впервые была выделена в отдельный вариант ЛХ в классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2001 г. В редакцию классификации ВОЗ 2017 и 2022 гг. внесены некоторые изменения интерпретации различных морфологических и иммуногистохимических вариантов заболевания [1, 2].

Клиническая картина

В соответствии с классификацией ВОЗ при НЛХЛП выделяют иммуногистохимические варианты (ИГХВ) с типичной картиной опухолевого роста и варианты с атипичной иммуногистоархитектоникой в зависимости от взаимного расположения опухолевых клеток и преобладающей В- или Т-клеточной популяции реактивного микроокружения, которые отличаются по клиническому течению [1].

Для заболевания с типичной морфологией (75% случаев) характерно индолентное течение без признаков интоксикации, которое может наблюдаться в течение нескольких лет, при этом у большинства больных наблюдаются ранние стадии заболевания, редко вовлекаются экстранодальные области, массивные опухолевые конгломераты ("bulky disease") встречаются в 10% случаев. Однако отмечается тенденция к развитию поздних рецидивов.

Атипичные иммуногистохимические варианты (25% случаев) ассоциированы с распространенными стадиями заболевания, более высокой частотой рецидивов, преимущественно ранних, а также с возможностью трансформации в В-крупноклеточную лимфому (3—10%) [3, 4].

В НМИЦ гематологии показано клиническое значение выделения ИГХВ с наличием THRLBCL-подобных (напоминающих В-крупноклеточную лимфому, богатую Т-клетками и/или гистиоцитами) диффузных участков (42%) среди ИГХВ с атипичной иммуногистоархитектоникой, который связан с распространенными стадиями у 87%, наличием симптомов интоксикации у 43%, экстранодальным поражением у 64% больных, высокой частотой ранних рецидивов (18%) [5].

По данным НМИЦ гематологии МЗ РФ, у 60% больных в дебюте заболевания устанавливается распространенная стадия заболевания согласно критериям Ann Arbor.

Патогенез

LP-клетки экспрессируют В-клеточные антигены и В-клеточные транскрипционные факторы фолликулярного этапа В-клеточной дифференцировки, включая *BCL6* и дезаминазу, индуцируемую активацией (AID), — ключевой активационный фермент для соматической гипермутации и class-switch рекомбинации, что указывает на происхождение LP-клеток из герминальных антиген-селектированных В-клеток. Патогенез заболевания, роль сигнальных путей и генетические изменения при НЛХЛП мало изучены. LP клетки демонстрируют конститутивную активацию пути JAK/STAT, за счет мутаций в гене *SOCS1*, которая обнаруживается примерно в 50% случаев НЛХЛП.

Сигнальный путь NF-kB, как правило, также изменен в LP-клетках, однако без мутаций *TNFAIP3* и *NFKBIA*, за счет которых он активируется при классической ЛХ. По результатам исследований Schuhmacher и соавт. варианты типичной морфологии НЛХЛП, атипичной и дальнейшей THRLBCL-like трансформации могут быть последовательными звеньями одной цепи лимфомагенеза, так как отличаются увеличением числа соматических мутаций в одних и тех же генах *JUNB*, *DUSP2*, *SGK1* и *SOCS1* [6].

Диагностика

Диагноз НЛХЛП устанавливается согласно классификации ВОЗ на основании гистологического и иммуногистохимического исследований биоптата лимфатического узла. Если диагноз установлен на основании исследования экстранодального биоптата, то рекомендуется выполнить биопсию лимфоузла для избежания ошибки диагностики.

Пункционная биопсия лимфоузлов является неинформативной.

НЛХЛП протекает с частичным, субтотальным или тотальным поражением лимфатического узла в виде крупных нодулярных структур без перифокального кольцевидного коллагенового фиброза. В 10% наблюдений НЛХЛП возникает на фоне прогрессивно трансформированных центров размножения (как правило, более 5 в срезе ткани лимфатического узла). При длительно протекающей лимфаденопатии при гистологическом исследовании отмечается утолщение капсулы, очаговый фиброз стромы с компартментализацией за счет тонких фиброзных тяжей, что может имитировать нодулярный склероз классической ЛХ. В пределах крупных нодулярных структур среди мелких лимфоидных клеток, зрелых плазматических клеток, гистиоцитов / эпителиоидных гистиоцитов или их небольших кластеров, фолликулярных дендритических клеток, отдельных крупных лимфоидных клеток с округло-овальными ядрами с морфологией центробластов определяются равномерно и разрозненно расположенные крупные клетки со светлыми многолопастными ядрами с различимыми ядрышками с морфологией LP-клеток (ранее L&H-клетки); могут встречаться отдельные многоядерные фолликулярные дендритические клетки, многоядерные клетки с морфологией клеток Рид—Березовского—Штернберга. Нередко в пределах нодулярных структур могут присутствовать резидуальные центры размножения предсуществующих вторичных фолликулов. В части случаев LP-клетки крайне немногочисленны и хорошо визуализируются с помощью иммуногистохимического исследования.

В настоящее время выделяют несколько морфологических и иммуногистохимических вариантов (ИГХВ) НЛХЛП, характеризующихся различным соотношением нодулярных, экстранодулярных и диффузных участков опухолевого инфильтрата, а также различным соотношением В- и Т-клеточной популяций в пределах нодулярных струтур, в экстранодулярных и диффузных участках опухолевого роста. Среди ИГХВ различают типичные (А, В) и атипичные (С—F), которые были описаны Fan и соавт. еще в 2003 г. и без изменений внесены в последнюю классификацию ВОЗ [3].

В НМИЦ гематологии А. М. Ковригиной и И. А. Шуплецовой показана целесообразность выделения ИГХВ с наличием THRLBCL-подобных участков (напоминающих В-клеточную крупноклеточную лимфому, богатую Т-клетками и/или гистиоцитами) как фактора неблагоприятного прогноза [5].

Также предложена концепция гистологической (не опухолевой) трансформации заболевания с изменением ИГХВ от типичного к атипичному диффузному варианту заболевания с наличием THRLBCL-подобных участков при морфологическом исследовании. В THRLBCL-подобных участках мелкоклеточная В-клеточная популяция может быть малочисленной с преобладанием Т-клеток и наличием цитотоксической популяции, патогномоничными розеткоподобными структурами, сформированными Tfh-клетками (PD1+).

Опухолевая трансформация НЛХЛП в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому, согласно литературным данным, встречается нечасто, составляет 3—14% наблюдений и характеризуется скоплениями LP-клеток или участками диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы с морфологией центробластов или иммунобластов по типу композитной лимфомы.

При преимущественно диффузном росте и обнаружении хотя бы одной нодулярной структуры опухолевый субстрат следует относить к НЛХЛП. Редкие случаи диффузного варианта НЛХЛП требуют дифференциальной диагностики с В-клеточной крупноклеточной лимфомой, богатой Т-клетками/гистиоцитами, имеющей идентичный иммунофенотип опухолевых клеток и выраженное Т-клеточное/гистиоидное микроокружение. Решающим фактором в дифференциальной диагностике может считаться наличие длительного анамнеза и хотя бы одна нодулярная структура при НЛХЛП или быстро прогрессирующее течение заболевание в дебюте (II—IV стадии заболевания) при В-клеточной крупноклеточной лимфоме, богатой Т-клетками/гистиоцитами de novo.

Иммуногистохимическая характеристика

Крупные опухолевые LP-клетки экспрессируют В-клеточные антигены и В-клеточные транскрипционные факторы: CD19–/+, CD20+, PAX5+, BCL-6+, Oct.2+ (гиперэкспрессия), BoB.1+, часто PU.1+; отсутствует экспрессия CD15 и CD30 опухолевыми клетками. Реактивное микроокружение НЛХЛП при иммуногистохимическом исследовании может быть представлено преимущественно мелкими В-клетками, или иммуногистохимическим вариантом с лимфоидным истощением, или вариантом с преобладанием Т-клеток (по типу THRLBCL-подобных участков), с характерными хотя бы единичными PD1-позитивными розеткоподобными структурами вокруг опухолевых клеток. Случаи нодулярной ЛХ с промежуточным иммунофенотипом, EBV-позитивные, следует относить к классической ЛХ, богатой лимфоцитами (LRCHL).

Прогноз

В рутинной клинической практике для определения тактики терапии используется деление на прогностические группы аналогично классической ЛХ (см. приложение).

Специфических факторов прогноза при НЛХЛП не выделено.

Однако показано неблагоприятное значение возраста, поздней стадии заболевания, анемии (гемоглобин $< 10^5 \times$ г/л) и лимфопении (< 8% от количества лейкоцитов), экстранодального поражения (печени, селезенки, костного мозга), по данным некоторых авторов [7].

GHSG предложила прогностический индекс для НЛХЛП, включающий три фактора, каждый из которых независимо связан с худшим прогнозом: мужской пол (2 балла), сывороточный альбумин < 40 г/л (1 балл) и иммуногистохимический вариант С—F (1 балл). Прогностическая оценка, объединяющая эти факторы, распределяет пациентов по трем определенным группам риска: низкая (0–1 балл), промежуточная (2 балла) и высокая степень риска (3—4 балла), связанная с 5-летней выживаемостью без прогрессирования (ВБП) 95%, 88% и 69%, и 5-летней общей выживаемостью (ОВ) 99%, 96% и 88% соответственно [8].

Кроме того, немецкие и японские исследователи отмечают, что атипичную гистологию следует признать важным фактором риска, который может оправдать более интенсивное лечение, хотя проспективные доказательства в пользу такого подхода при этом редком заболевании отсутствуют. Однако, по международным рекомендациям, до сих пор морфологический фактор не является определяющим при выборе оптимальной терапии.

В НМИЦ гематологии показана значимость выделения ИГХВ с наличием участков, напоминающих В-крупноклеточную лимфому, богатую Т-клетками и/или гистиоцитами (THRLBCL-подобных) в субстрате опухоли, как морфологического фактора неблагоприятного прогноза, ассоциированного с клиническими негативными факторами (распространенными стадиями заболевания в 87% случаев, экстранодальным поражением в 64%, В-симптомами в 71%, массивным опухолевым поражением в 29%), а также низкой вероятностью достижения полной ремиссии на терапии 1-й линии (49%). Выявление THRLBCL-подобных участков более 50% от площади среза при исследовании биоптата опухоли (> 50% THRLBCL-like) — неблагоприятный фактор, связанный с низкой общей (70%) и бессобытийной 5-летней выживаемостью (33%) и вероятностью раннего рецидива заболевания до 55% в течение 24 месяцев после завершения лечения [5, 9].

Подходы к терапии

Учитывая редкость заболевания и его сравнительно недавнее выделение в отдельную нозологию, в настоящее время отсутствуют рандомизированные исследования по оценке эффективности терапии НЛХЛП. Имеющиеся исследования ретроспективны и включают, как правило, небольшое число больных. Подходы к лечению значительно отличаются от таковых при классической ЛХ: возможно динамическое наблюдение без применения химиотерапии в дебюте и рецидиве заболевания, возможно использование только дистанционной лучевой терапии (ДЛТ), применение химиотерапии по программам для лечения как ЛХ, так и неходжкинских лимфом.

В соответствии с современными отечественными и международными рекомендациями, для лечения пациентов с НЛХЛП стадии IA без клинических факторов риска целесообразно проведение только ДЛТ, которая не уступает по эффективности комбинированной терапии, но менее токсична, 8-летняя ВБП и ОВ в этой группе больных превышает 90% независимо от применяемого лечения, по данным немецкой исследовательской группы (GHSG) [10—11].

Пациентам с ранними стадиями, кроме IA, рекомендуется комбинированная терапия. Проведение 2—4 курсов ABVD и консолидирующей ДЛТ позволяет достигнуть 10-летней ВБП и ОВ 75,5% и 92,1% у пациентов с ранней стадией и благоприятным прогнозом и 72,1% и 96,2% у пациентов с неблагоприятным прогнозом по данным GHSG [12—13]. У пациентов, которым противопоказана химиотерапия ABVD в связи с кардиальной патологией, возможно использовать безантрациклиновые протоколы, такие как «бендамустин и ритуксимаб» (BR)

и «ритуксимаб, циклофосфамид, винбластин и преднизолон» (R-CVP) [14—16].

При лечении больных НЛХЛП с распространенными стадиями возможно применение режимов химиотерапии аналогично классической ЛХ в комбинации с ритуксимабом. Ретроспективный анализ GHSG, включающий 144 пациента, которым проведена терапия BEACOPPesc, BEACOPP ст. или BEACOPP-14, показал 10-летнюю ВБП и ОВ 69,8% и 87,4% соответственно [12]. По результатам более позднего анализа 86 пациентов, которым проводилась терапия BEACOPPesc на основе ПЭТ-адаптированной стратегии, при достижении ПЭТ-2 негативности 5-летняя ВБП составила 90,4%, а при ПЭТ-2 позитивности — 70,2% [17].

Применение программы ABVD для лечения распространенных стадий НЛХЛП менее эффективно и связано с большим числом рецидивов заболевания. По данным ретроспективного анализа 42 больных, проведенного американскими исследователями, через 10 лет частота рецидивов составила 40%. Тем не менее ОВ составила 83,5% [18].

В небольших исследованиях ретроспективно оценивали эффективность протоколов терапии для неходжкинских лимфом. Анализ, проведенный в одном центре в США, включал 14 пациентов с НЛХЛП, которым проведена терапия R-CHOP, 5-летняя ВБП составила 85,7%. Однако обращает на себя внимание, что у 61% больных выявлены типичные гистологические варианты и у 62% — ранние стадии заболевания [19].

В другом исследовании терапия по программе BR проведена 9 больным НЛХЛП. У всех достигнута полная ремиссия заболевания при сроке наблюдения 34 месяца. У 8 пациентов наблюдались распространенные стадии заболевания, однако нет информации о гистологических вариантах [15]. Хотя эти данные обнадеживают, роль R-CHOP и BR в лечении больных НЛХЛП пока не определена в связи с небольшим числом пациентов, включенных в доступные исследования.

В целом применяемые режимы первой линии высокоэффективны у больных НЛХЛП и позволяют достигнуть 10-летней ВБП и ОВ, равной 90% и близкой к 100% при IA стадии без факторов неблагоприятного прогноза [11]. Показатели 10-летней ВБП и ОВ у пациентов с более поздними стадиями заболевания колеблются от 70% до 80% и от 88% до 96% соответственно [12].

Подход к индукционной терапии больных НЛХЛП, рекомендованный GHSG [20], представлен в табл. 1.

Однако оптимальную терапию для каждого больного НЛХЛП в настоящее время рекомендуется выбирать индивидуально с учетом различных факторов, включая возраст пациента, стадию и объем опухоле-

Таблица 1. Терапия первой линии по рекомендациям GHSG

Группа риска	Варианты лечения
Стадия IA без факторов риска	• Только ДЛТ • Активное наблюдение • Монотерапия ритуксимабом
Ранние стадии	• 2—4 курса ABVD ± ритуксимаб + ДЛТ • BR ± ДЛТ • R-CVP ± ДЛТ • Только ДЛТ • Активное наблюдение
Распространенные стадии	• 6 курсов R-CHOP ± ДЛТ • 4—6 курсов BEACOPPesc ± ДЛТ (под контролем ПЭТ) • BR ± ДЛТ • R-CVP ± ДЛТ • ABVD ± ритуксимаб ± ДЛТ • Активное наблюдение

вого поражения, наличие клинических факторов неблагоприятного прогноза.

В ФГБУ «НМИЦ гематологии» для лечения больных НЛХЛП применяется протокол, разработанный в результате анализа собственных данных по эффективности терапии около 200 больных, а также их сопоставления с морфологическими и ИГХ-особенностями опухолевых биоптатов пациентов. При выборе индукционной терапии учитывается морфологический и ИГХ-вариант опухоли (наличие и выраженность фактора неблагоприятного прогноза — THRLBCL-like ИГХВ) и стадия опухолевого поражения.

Протокол лечения больных НЛХЛП в зависимости от наличия морфологического и иммуногистохимического фактора неблагоприятного прогноза (НЛХЛП-2022)

Протокол лечения больных НЛХЛП без морфологического фактора неблагоприятного прогноза (без THRLBCL-like ИГХВ)

На основании проведенного в ФГБУ «НМИЦ гематологии» анализа собственных данных было показано, что для 87 пациентов без морфологического ФНП (без THRLBCL-like ИГХВ) 5-летние бессобытийная (БСВ) и общая выживаемость составили 75% и 99% соответственно. За период наблюдения в этой группе 34% больных не нуждались в проведении химиотерапии: 67% из них — в полной ремиссии после ДЛТ, 33% — под наблюдением после хирургического лечения, без показаний к цитостатической терапии. Остальным была проведена химиотерапия первой линии, с достижением полной ремиссии у всех больных,

зарегистрировано 17 рецидивов заболевания, однако все они были поздними (в основном не ранее 3 лет от завершения лечения) и ответили на последующую терапию. Учитывая индолентное течение заболевания, благоприятный прогноз, а также возможность поздних рецидивов, целью терапии в этой группе больных является достижение длительной полной ремиссии при минимальной токсичности:

1. При хирургическом удалении единственного опухолевого очага — динамическое наблюдение.
2. При IA стадии — наблюдение, при активном росте лимфоузлов, увеличении накопления радиофармацевтического препарата (РФП) при ПЭТ — ДЛТ в СОД 30 Гр на зону поражения.
3. При IIA, IIB стадиях — наблюдение, при активном росте лимфоузлов, увеличении накопления РФП при ПЭТ — 4—6 курсов RB или 2—4 курса R-ABVD ± ДЛТ.
4. При III стадии (без bulky disease) — 6 курсов RB ± ДЛТ.
5. При III (bulky disease), IV стадиях — 4—6 курсов R-ABVD ± ДЛТ.

Протокол лечения больных НЛХЛП с морфологическим фактором неблагоприятного прогноза (< 50% THRLBCL-like ИГХВ)

На основании проведенного в ФГБУ «НМИЦ гематологии» анализа собственных данных было показано, что для пациентов с морфологическим ФНП (THRLBCL-like ИГХВ) 5-летние БСВ и ОВ составили 68% и 100% соответственно. За период наблюдения в этой группе из 32 больных всем проведена химиотерапия. Наблюдалось 5 рецидивов, из них 2 — ранние (после индукционной программы ABVD и R-EPOCH). Эффективность программы R-BEACOPP-14 показала преимущество в сравнении с R-CHOP, 5-летняя БСВ составила 68% и 50% соответственно. Учитывая более агрессивное течение заболевания в этой группе больных (90% с распространенными стадиями), с целью достижения длительных ремиссий и предотвращения ранних рецидивов и трансформации, рекомендуется интенсифицированная индукционная терапия:

1. При хирургическом удалении единичного опухолевого очага — динамическое наблюдение.
2. При IIA, IIB стадиях (без bulky disease) — 6 курсов R-ABVD ± ДЛТ.
3. При IIB (bulky disease), III, IV стадиях — 6 курсов R-BEACOPP-14 ± ± ДЛТ.

Протокол лечения больных НЛХЛП с морфологическим фактором неблагоприятного прогноза (> 50% THRLBCL-like ИГХВ)

На основании проведенного в ФГБУ «НМИЦ гематологии» анализа собственных данных было показано, что группа больных с преобладанием THRLBCL-like участков > 50% площади среза — прогностически самая

неблагоприятная, 5-летние БСВ и ОВ 32% и 68% соответственно. Эффективность программы R-BEACOPP-14 показала преимущество в сравнении с R-CHOP, 3-летняя БСВ составила 44% и 29% соответственно. Полной ремиссии на программе R-BEACOPP-14 удалось достичь у 9 (47%) из 21 больных, у остальных определялся частичный ответ или прогрессирование заболевания. Программа R-CHOP оказалась неэффективной у всех 9 больных. Все рецидивы в этой группе были ранними, в течение 24 мес после завершения терапии. Терапия 2-й линии с консолидацией ауто-ТГСК выполнена у 7 больных с частичным ответом и прогрессированием после терапии 1-й линии. В дальнейшем у 2 больных констатирован ранний рецидив. Терапия 2-й линии без ауто-ТГСК выполнена 7 больным, из них отмечено 4 рецидива заболевания.

Учитывая агрессивное течение заболевания, недостаточный ответ на стандартную химиотерапию 1-й линии, развитие ранних рецидивов заболевания, для пациентов данной группы предлагается протокол с включением ниволумаба в первую линию терапии (6 курсов Nivo-R-BEACOPP-14). При достижении полного ответа после 6-го курса — проведение поддерживающей терапии ниволумабом, 40 мг 1 раз в 2 недели в течение 6 месяцев.

1. 6 курсов Nivo–R-BEACOPP-14.
2. При достижении полной ремиссии — поддерживающая терапия ниволумабом, 40 мг 1 раз в 2 недели в течение 6 месяцев.
3. При недостижении полной ремиссии — терапия 2-й линии (BeGEV, DHAP с ниволумабом) с консолидацией ауто-ТГСК.

Программы химиотерапии нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием

R-B			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Ритуксимаб	375 мг/м^2	в/в капельно	1
Бендамустин	90 мг/м^2	в/в капельно	2—3
Начало очередного курса — на 29-й день			
R-ABVD			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Ритуксимаб	375 мг/м^2	в/в капельно	0
Доксорубицин	25 мг/м^2	в/в капельно	1, 15
Блеомицин	10 мг/м^2	в/в капельно	1, 15
Винбластин	6 мг/м^2	в/в капельно	1, 15
Дакарбазин	375 мг/м^2	в/в капельно	1, 15
Начало очередного курса — на 29-й день			

R-BEACOPP-14			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Ритуксимаб	375 мг/м^2	в/в капельно	0
Доксорубицин	25 мг/м^2	в/в капельно	1
Циклофосфамид	650 мг/м^2	в/в капельно	1
Этопозид	100 мг/м^2	в/в капельно	1—3
Дакарбазин	375 мг/м^2	в/в капельно	1
Блеомицин	10 мг/м^2	в/в капельно	8
Винкристин	1,4 мг/м^2	в/в капельно	8
Преднизолон	80 мг/м^2	внутрь	1—7
Начало очередного курса — на 15-й день			

Nivo-R-BEACOPP-14			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Ниволумаб	40 мг	в/в капельно	0
Ритуксимаб	375 мг/м^2	в/в капельно	1-й день 1, 3, 5-го курсов
Доксорубицин	25 мг/м^2	в/в капельно	1
Циклофосфамид	650 мг/м^2	в/в капельно	1
Этопозид	100 мг/м^2	в/в капельно	1—3
Дакарбазин	375 мг/м^2	в/в капельно	1
Блеомицин	10 мг/м^2	в/в капельно	8
Винкристин	1,4 мг/м^2	в/в капельно	8
Преднизолон	80 мг/м^2	внутрь	1—7
Начало очередного курса — на 15-й день			

Литература

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia 2022; 36(7):1720—1748.
2. Eichenauer DA, Engert A. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a unique disease deserving unique management. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2017; 2017(1):324—328.
3. Fan Z, Natkunam Y, Bair E et al. Characterization of variant patterns of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma with immunohistologic and clinical correlation. Am J Surg Pathol 2003; 27(10):1346—1356.
4. Hartmann S, Eichenauer DA. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: pathology, clinical course and relation to T-cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma. Pathology 2020; 52(1):142—153.
5. Шуплецова И. А., Ковригина А. М., Моисеева Т. Н. и др. Клинико-патоморфологическое сопоставление различных иммуноморфологических

подвариантов нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием на этапе первичной диагностики опухоли. Клиническая онкогематология 2019; 12(2):185—193.
6. Schuhmacher B, Bein J, Rausch T et al. JUNB, DUSP2, SGK1, SOCS1 and CREBBP are frequently mutated in T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma. Haematologica 2019; 104:330—337.
7. Nogová L, Reineke T, Brillant C et al. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. J Clin Oncol 2008; 26:434—439.
8. Hartmann S, Eichenauer DA, Plütschow A et al. The prognostic impact of variant histology in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group (GHSG). Blood 2013; 122, 4246—4252.
9. Дорохина Е. И., Моисеева Т. Н., Шуплецова И. А. и др. Иммуногистохимический подвариант заболевания, определяющий прогностический фактор для выбора тактики индукционной терапии (ИТ) при нодулярной лимфоме Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП). Гематология и трансфузиология 2022; 67(S2):105.
10. Eichenauer DA, Plütschow A, Fuchs M et al. Long-term course of patients with stage ia nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. J Clin Oncol 2015; 33:2857—2862.
11. Chen RC, Chin MS, Ng AK et al. Early-stage, lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: Patient outcomes from a large, single-institution series with long follow-up. J Clin Oncol 2010; 28:136—141.
12. Eichenauer DA, Plütschow A, Fuchs et al. Long-term follow-up of patients with nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma treated in the HD7 to HD15 trials: a report from the German Hodgkin Study Group. J Clin Oncol 2020; 38:698—705.
13. Savage KJ, Skinnider B, Al-Mansour M et al. Treating limited-stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma similarly to classical Hodgkin lymphoma with ABVD may improve outcome. Blood 2011; 118: 4585—4590.
14. Wilson MR, Bagguley T, Smith A et al. Frontline management of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma — a retrospective UK multicentre study. Br J Haematol 2019; 186(6):e214—e217.
15. Prusila REI, Haapasaari KM, Marin K et al. R-bendamustine in the treatment of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. Acta Oncol 2018; 57(9):1265—1267.
16. Binkley MS, Rauf MS, Milgrom SA et al. Stage I-II nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a multi-institutional study of adult patients by ILROG. Blood 2020; 135(26):2365—2374.
17. Eichenauer DA, Kreissl S, Bühnen I et al. PET-2-guided escalated BEACOPP for advanced nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a subgroup analysis of the randomized German Hodgkin Study Group HD18 study. Ann Oncol 2021; 32(6):807—810.

18. Xing KH, Connors JM, Lai A et al. Advanced-stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma compared with classical Hodgkin lymphoma: a matched pair outcome analysis. Blood 2014; 123(23):3567—3573.
19. Fanale MA, Cheah CY, Rich A et al. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. Blood 2017; 130(4):472—477.
20. Borchmann S. Individualized patient care in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2022; 2022(1):717—722. DOI: 10.1182/hematology.2022000364.

Я. К. Мангасарова, Т. Н. Моисеева, Е. И. Дорохина, Е. Е. Звонков

Протокол лечения классической лимфомы Ходжкина при рецидивах и рефрактерном течении для кандидатов на трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови

Введение

Стратификация пациентов на группы риска и выбор советующих протоколов терапии у пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ) позволяет добиться 5-летней выживаемости без прогрессии (БПВ) в 80% случаев [1, 2]. Однако стратегия терапии ЛХ в случае рецидива или прогрессии заболевания не разработана [3—8]. По данным литературы, схема BeGEV демонстрирует относительно высокую частоту достижения полной ремиссии заболевания (73%) как при рефрактерном течении, так и в первом рецидиве. Для остальных режимов химиотерапии на основе платины или гемцитабина БПВ не превышает 60%, а общая выживаемость (ОВ) — 80%. Статистически значимых отличий в эффективности терапии между наиболее часто используемыми химиотерапевтическими протоколами не отмечается.

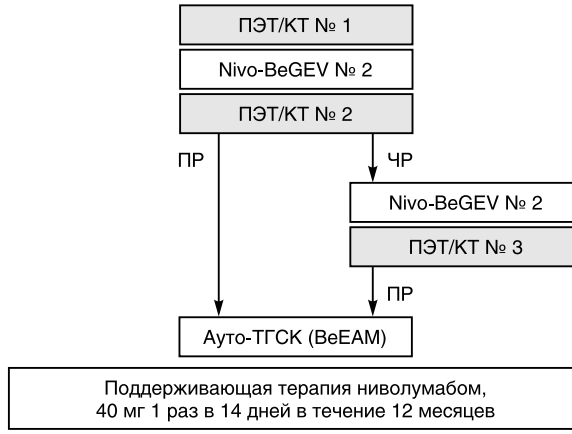
Терапия «спасения» может включать как традиционные режимы химиотерапии, так и более современные подходы терапии, с включением таргетных препаратов. Использование брентуксимаба ведотина у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным течением ЛХ, в том числе после ауто-ТГСК, позволило достигнуть частоты общего ответа 87% [9—14]. Однако длительное наблюдение продемонстрировало, что у большинства больных возникает рецидив и в дальнейшем исполь-

зуются схемы лечения с ингибиторами иммунных контрольных точек (ИИКТ) [9—12].

Данные о генетике и опухолевом микроокружении ЛХ, а именно обнаружение высокого уровня экспрессии лиганда программируемой клеточной смерти на поверхности опухолевых клеток, дали основу к исследованиям иммунотерапевтических подходов терапии с использованием ИИКТ [15, 16]. Ретроспективные исследования продемонстрировали, что общий ответ на противоопухолевую терапию у больных с с рецидивирующим или рефрактерным течением ЛХ после проведения терапии с использованием ИИКТ составил 62—67% [17, 18]. Лучший ответ продемонстрирован в группе пациентов, у которых ингибиторы PD-1 интегрировались в протокол химиотерапии (общий ответ 87%).

С 2018 по 2022 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» было проведено проспективное исследование, посвященное оценке эффективности Nivo-BeGEV у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным течением ЛХ (n = 51). При сроке наблюдения 3—54 месяца (медиана 12 месяцев) 2-летняя БПВ и ОВ составили 93% и 100% соответственно. Использование данного протокола продемонстрировало возможность проведения химиотерапии в условиях дневного стационара, приемлемый профиль токсичности и ранний срок достижения ремиссии заболевания. Полный метаболический ответ после 2 курсов химиотерапии по схеме Nivo-BeGEV был констатирован в 98% случаев [19].

Дизайн протокола «r/r HL-2022»



Протокол «r/r HL-2022» является ПЭТ-адаптированным. При достижении полного метаболического ответа после 2 курсов химиотерапии Nivo-BeGEV выполняется предтрансплантационный режим кондиционирования по схеме BeEAM с последующей ауто-ТГСК. В случае частичной ремиссии заболевания дополнительно проводится 2 курса химиотерапии Nivo-BeGEV, и при достижении полного метаболического ответа переходят к этапу ауто-ТГСК.

Мобилизацию гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) рекомендуется выполнять после одного курса химиотерапии. Однако, если пациенту индукция ремиссии будет проводиться вне трансплантационного центра, возможно проведение мобилизации ГСК на стабильном кроветворении при отсутствии поражения костного мозга.

Срок поддерживающей терапии ниволумабом в фиксированной дозе 40 мг каждые 14 дней в течение 1 года от окончания химиотерапии. В период поддерживающей терапии ниволумабом оценка эффективности проводится клинически и ПЭТ/КТ согласно стандартным критериям LYRIC (см. приложение).

Пациенты исключаются из протокола на любом этапе лечения в случае прогрессирования заболевания, неэффективности терапии (ответ меньше частичной ремиссии заболевания), а также в случае отказа больного от лечения.

После проведения полного обследования, если больной удовлетворяет критериям включения в протокол, он подписывает информированное согласие и включается в исследование — см. приложение.

Программы терапии лимфомы Ходжкина с Р/Р течением

Nivo-BeGEV			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Бендамустин	90 мг/м^2	В/в капельно	2, 3
Гемцитабин	800 мг/м^2	В/в капельно	1 и 4
Преднизолон	100 мг	В/в капельно	1, 2, 3, 4
Винорелбин	20 мг/м^2	В/в капельно	1
Ниволумаб	Фиксированная доза 40 мг	В/в капельно	0
Начало очередного курса на 21-й день			

BeEAM с ауто-ТГСК			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Бендамустин	170 мг/м^2	В/в капельно	−7, −6
Цитарабин	200 мг/м^2 2 раза в сутки	В/в капельно	−5, −4, −3, −2
Этопозид	200 мг/м^2	В/в капельно	−5, −4, −3, −2
Мелфалан	140 мг/м^2	В/в капельно	−1

Поддерживающая терапия ингибиторами иммунных контрольных точек

Срок поддерживающей терапии ниволумабом в фиксированной дозе 40 мг каждые 14 дней — 12 месяцев от окончания химиотерапии или до появления тяжелых иммуноопосредованных нежелательных явлений.

Литература

1. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. N Engl J Med 1992; 327(21):1478—1484. DOI: 10.1056/NEJM199211193272102.
2. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med 2003; 348(24):2386—2395. DOI: 10.1056/NEJMoa022473.
3. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. Lancet 2002; 359(9323):2065—71. DOI: 10.1016/S0140–6736(02)08938–9.
4. André M, Henry-Amar M, Pico JL et al. Comparison of high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation with conventional therapy for Hodgkin's disease induction failure: a case-control study. Société Francaise de Greffe de Moelle. J Clin Oncol 1999; 17(1):222—9. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.1.222. PMID: 10458237.
5. Rancea M, Monsef I, von Tresckow B et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. Cochrane Database Syst Rev 2013; 6:CD009411.
6. Visani G, Malerba L, Stefani P et al. BEAM (bendamustin, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell tranplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. Blood 2011; 118 (12):3419—25.
7. Tombleson RL, Green MR, Fancher KM. Putting causion in TEAM: high dose hemotherapy with autologous HSCT for primapy central nervous system lymphoma. Bone Marrow Transplant 2012; 47(10):1383—1384.
8. Santoro A, Mazza R, Pulsoni A et al. Five-year results of the BEGEV salvage regimen in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. Blood Adv 2020; 4:136—140.
9. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. Lancet 1993; 341(8852):1051—1054.
10. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A et al. KEYNOTE-204: Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol 2021; 22:512—24. DOI: 10.1016/S1470-2045 (21)00005-X.

11. Armand P, Engert A, Younes A et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin's lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: extended follow-up of the multicohort single-arm phase II CheckMate 205 Trial. J Clin Oncol 2018; 36(14):1428—1439. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.0793.
12. Yamamoto R, Nishikori M, Kitawaki T et al. PD-1-PD-1 ligand interaction contributes to immunosuppressive microenvironment of Hodgkin lymphoma. Blood 2008; 111(6):3220—3224. DOI: 10.1182/blood-2007-05-085159.
13. Green MR, Monti S, Rodig SJ et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. Blood 2010; 116(17):3268—3277. DOI: 10.1182/blood-2010-05-282780.
14. Roemer MG, Advani RH, Ligon AH et al. PD-L1 and PD-L2 genetic alterations define classical Hodgkin lymphoma and predict outcome. J Clin Oncol 2016; 34(23):2690—2697. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.4482.
15. Topalian S, Hodi S, Brahmer J et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med 2012; 366:2443—2454.
16. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010; 363(8):711—723.
17. Wang DY, Salem JE, Cohen JV et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors. JAMA Oncol 2018; 4(12):1721—1728.
18. Timmerman JM, Engert A, Younes A et al. Checkmate 205 update with minimum 12-month follow up: a phase 2 study of nivolumab in patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. Blood 2016; 128(22):1110.
19. Lambertin M, Horicks F, Del Mastro L et al. Ovarian protection with gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy in cancer patients: from biological evidence to clinical application. Cancer Treat Rev 2019; 72:65—77.

Приложение

Прогностические группы риска

В рутинной клинической практике для определения тактики терапии лимфомы Ходжкина используется стратификация на прогностические группы риска.

Таблица 1. Прогностические группы риска

Группы риска	GHSG	EORTC/LYSA
Ранние стадии, благоприятный прогноз	Стадии I—II, без факторов риска	Стадии I—II, поражение выше диафрагмы, без факторов риска
Ранние стадии, неблагоприятный прогноз	Стадии I—II, с факторами риска C или D, но без факторов риска A и B	Стадии I—II, поражение выше диафрагмы, с одним или более факторов риска
Распространенные стадии	Стадии I—II, с факторами риска A и B, стадии III—IV	Стадии III—IV

Таблица 1 (окончание). Прогностические группы риска

Группы риска	GHSG	EORTC/LYSA
Факторы риска	A — массивное средостение*. B — экстранодальное поражение. C — ускорение СОЭ. D — ≥ 3 областей лимфатических коллекторов	A — массивное средостение*. B — возраст ≥ 50 лет. C — ускорение СОЭ**. D — ≥ 4 областей лимфатических коллекторов
EORTC/LYSA — Европейская организация по изучению и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer); GHSG — Немецкая группа по изучению лимфомы Ходжкина (German Hodgkin's Lymphoma Study Group); LYSA — Ассоциация по изучению лимфом у взрослых (Lymphoma Study Association). * Максимальный диаметр опухоли более 1/3 максимального диаметра грудной клетки на прямой рентгенограмме грудной клетки. ** СОЭ > 30 мм/ч при стадии B и > 50 мм/ч при стадии A по Панченкову, > 35 мм/ч или > 65 мм/ч по Вестергрену.		

В группе больных с распространенными стадиями для выбора терапии может использоваться также международный прогностический индекс (МПИ) (International Prognostic Score — IPS) (табл. 2).

Таблица 2. Международный прогностический индекс

Фактор	Баллы
Уровень альбумина < 40 г/л	1
Уровень гемоглобина < 10,5 г/дл	1
Мужской пол	1
Возраст ≥ 45 лет	1
Стадия IV	1
Лейкоцитоз ≥ 15×10^9/л	1
Лимфопения < 8% при подсчете формулы крови или $0{,}6 \times 10^9$/л	1

Обследование перед началом терапии

1. Эксцизионная биопсия периферического лимфатического узла с дальнейшим гистологическим и ИГХ-исследованием. Если диагноз установлен по cor-биопсии, то при стабильном состоянии пациента выполняется повторная эксцизионная биопсия лимфатического узла или опухолевого очага.
2. Трепанобиопсия костного мозга (билатеральная) с выполнением гистологического и цитологического исследования.
3. Определение В-клеточной клональности по реаранжировкам генов тяжелых или легких цепей иммуноглобулинов в биоптате опухоли, костном мозге и в других биологических жидкостях при подозрении на специфические поражение.

4. ПЭТ-КТ, в случае отсутствия возможности ее выполнения показана КТ органов грудной клетки, брюшной полости и органов малого таза, при вовлечении паренхиматозных органов — с внутривенным контрастированием, УЗИ всех групп периферических лимфоузлов, органов малого таза и брюшной полости.
5. Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой и СОЭ.
6. Биохимический анализ крови (в том числе общий белок, белковые фракции, креатинин, мочевина, мочевая кислота, электролиты, ЛДГ, АЛТ, АСТ, ЩФ, глюкоза).
7. Общий анализ мочи.
8. Проба Реберга, определение клиренса креатинина (при наличии признаков почечной недостаточности).
9. Коагулограмма (АЧТВ, протромбин, фибриноген).
10. Определение маркеров вирусных гепатитов В и С, ВИЧ-инфекции.
11. ЭКГ.
12. ЭхоКГ.
13. КТ или МРТ головного мозга.
14. Группа крови, резус-фактор.
15. При подозрении на вовлечение желудочно-кишечного тракта необходимо выполнение эзофагогастродуоденоскопии и колоноскопии.
16. Консультация гинеколога.
17. Криоконсервирование спермы или ооцитов с целью сохранения фертильности (по желанию пациента).

Критерии включения и невключения

Критерии включения

1. Подписанное информированное согласие.
2. Гистологически и ИГХ подтвержденный диагноз.
3. Отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний.

Дополнительные критерии включения для пациентов с рецидивирующим или рефрактерным течением ЛХ

1. Рецидив или рефрактерность по крайней мере к одной предыдущей линии лечения.
2. Пациент является кандидатом для проведения ауто-ТГСК.
3. Отсутствие предшествующей терапии BeGEV.

Критерии невключения

1. Активный гепатит В и/или С.
2. ВИЧ-инфекция.
3. Беременность или кормление грудью.
4. Соматическое или психическое расстройство, из-за которого пациент не может подписать информированное согласие.

5. Другие злокачественные новообразования.
6. Застойная сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, тяжелые нарушения ритма и проводимости, инфаркт миокарда.
7. Почечная недостаточность (концентрация сывороточного креатинина более 0,2 ммоль/л), кроме случаев специфического поражения почек.
8. Печеночная недостаточность (кроме случаев специфического поражения печени).
9. Пневмония тяжелой степени (дыхательная недостаточность — одышка более 30 дыхательных движений в минуту, артериальная гипоксемия — PaO_2 менее 70 мм рт. ст.) при невозможности скомпенсировать нарушения в течение 2—3 дней.
10. Сепсис (септикопиемические очаги, нестабильность гемодинамики).
11. Угрожающие жизни кровотечения (желудочно-кишечные, кровоизлияние в мозг).
12. За исключением желудочно-кишечных кровотечений вследствие специфического поражения органов при успешном консервативном лечении.
13. Кахексия (концентрация общего белка в крови ниже 35 г/л), кроме случаев специфического поражения печени.
14. Декомпенсированный сахарный диабет.

Дополнительные критерии невключения при использовании в схемах терапии ингибиторов иммунных контрольных точек

1. Активное или ранее документированное аутоиммунное заболевание, требующее системного лечения.
2. Вакцинация живой вакциной в течение 30 дней до первого введения ниволумаба.
3. Неинфекционный пульмонит, который потребовал использования глюкокортикоидов.

Особенности мобилизации ГСК и режим кондиционирования перед ауто-ТГСК

Мобилизацию ГСК желательно выполнять после 1-го курса химиотерапии. Однако, если пациенту индукция ремиссии будет проводиться вне трансплантационного центра, возможно проведение мобилизации ГСК на стабильном кроветворении при отсутствии поражения костного мозга. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) используется в дозе 10 мкг/кг/сутки в течение 4 дней или ПЭГ-КСФ, 7,5 мкг однократно. Лейкоцитаферез с целью сепарации клеток проводится на четвертый день введения Г-КСФ/ПЭГ-КСФ при наличии

адекватного количества CD34+ клеток в периферической крови (более 10—20 клеток/мкл). Успешная мобилизация определяется как количество CD34+ клеток, составляющая 2×10^6/кг веса тела реципиента (минимальная безопасная доза стволовых клеток для обеспечения быстрого восстановления нейтрофилов и тромбоцитов), собранных за 1—2 процедуры афереза.

Оценка токсичности терапии

Оценка токсичности терапии проводится по общим критериям токсичности Национального института рака (CTC-NCIC).

Сопроводительная терапия

Под термином «сопроводительная терапия» подразумевается комплекс терапевтических мероприятий, позволяющий предотвратить или уменьшить осложнения, вызываемые цитостатической терапией.

1. **Профилактика ульцерогенного действия глюкокортикоидов.** На весь период терапии глюкокортикоидами назначают перорально H_2-блокаторы либо ингибиторы протонного насоса. Один из возможных вариантов: омепразол, 20 мг 2 раза в сутки внутрь, или ранитидин, 150 мг 2 раза в сутки внутрь. При невозможности перорального приема препаратов возможна замена на внутривенные формы: фамотидин, 20 мг 2 раза в сутки в/в струйно, или омепразол, 40 мг 1 раз в сутки в/в струйно.
2. **Антибактериальная терапия.** Антимикробная терапия проводится по общим правилам назначения при фебрильной нейтропении и согласно чувствительности возбудителя по результатам микробиологических и вирусологических исследований крови, мочи и нестерильных локусов.
3. **Профилактика пневмоцистной пневмонии.** Используют триметоприм/сульфаметоксазол, 480 мг 1 раз в сутки внутрь с первого дня использования глюкокортикоидов.
4. **Противорвотная терапия.** За 30 минут до начала химиотерапии назначают в/в антагонисты серотониновых 5-НТ3-рецепторов: ондансетрон, трописетрон, гранисетрон. Возможно повторное болюсное введение этих препаратов каждые 6—8 часов или применение таблетированных форм.
5. **Профилактика тромбозов.** Больным с высоким риском тромбозов (тромбозы в анамнезе, массивное опухолевое поражение, молекулярно-биологические маркеры тромбофилии, гиперкоагуляция и тромбоцитоз) показано назначение низкомолекулярного или нефракционированного гепарина. Для профилактики тромботических

осложнений назначают гепарин в/в в начальной дозе 500 Ед/ч под контролем АЧТВ. При сохранении гиперкоагуляции дозу увеличивают на 250 Ед/ч до достижения АЧТВ, равного 1,5—2,0 нормы. При невозможности проводить круглосуточную инфузию гепарина назначают низкомолекулярные гепарины п/к под контролем анти-Ха активности. Критерии прекращения терапии гепарином: снижение количества тромбоцитов ниже 100×10^9/л и развитие геморрагического синдрома. При развитии тромбозов профилактическую дозу необходимо увеличить до лечебной.

6. **Профилактика синдрома массивного лизиса опухоли.** При проведении специфической терапии лимфомы Ходжкина синдром лизиса опухоли встречается редко. В случае большой массы опухоли необходимо проведение гидратации во время 1-го курса химиотерапии, назначение аллопуринола. Аллопуринол назначается внутрь в дозе 300—600 мг в сутки в течение всего периода проведения 1-го курса химиотерапии, в дальнейшем с учетом концентрации мочевой кислоты в биохимическом анализе крови.
7. **Профилактика фебрильной нейтропении.** Всем пациентам рекомендуется введение препаратов Г-КСФ короткого действия или ПЭГ-КСФ через 24 часа после завершения химиотерапии. Противопоказанием к введению препаратов Г-КСФ служит реактивация вирусной инфекции.
8. **Сохранение фертильности у женщин.** С каждой пациенткой необходимо обсудить риск наступления ранней менопаузы с учетом возраста и интенсивности проводимой химиотерапии. С целью сохранения фертильности у женщин с лимфопролиферативными заболеваниями перед началом химиотерапии рекомендована криоконсервация половых клеток. У женщин с клональными гематологическими заболеваниями как в рандомизированных исследованиях, так и в метаанализе, оценивающих эффективность использования агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) с целью овариопротекции в период проведения химиотерапии, существенной разницы в показателях преждевременной недостаточности яичников или наступления беременности получено не было. Кроме того, одновременное использование ГнРГ во время химиотерапии связано с более высокой частотой симптомов менопаузы. Таким образом, использование ГнРГ может быть обсуждено с учетом других его потенциальных эффектов, которые включают контроль менструального цикла и профилактику менометроррагии. Важно отметить, что для пациенток, заинтересованных в сохранении фертильности, временное подавление яичников ГнРГ во время химиотерапии не должно рассматриваться как альтернатива методам криоконсервации

[1—5]. На сегодняшний день существует 2 основных метода: криоконсервирование ооцитов (эмбрионов) или ткани яичника. Из двух методов предпочтительным является криоконсервирование ооцитов или эмбрионов [1—5]. Забор яйцеклеток из созревших фолликулов может быть осуществлен в естественном и стимулированном цикле. Для проведения стимуляции яичников гонадотропинами, за которой будет следовать аспирация яйцеклеток, требуется около 2 недель. Возможно проведение забора яйцеклеток из созревших фолликулов в естественном цикле, но их количество, как правило, значимо меньше, чем в стимулированном. Хранение эмбрионов требует использования спермы партнера или донора. Криоконсервирование яйцеклеток проводится без использования спермы, и в дальнейшем оплодотворение происходит непосредственно перед процедурой ЭКО [5]. Криоконсервирование ткани яичника рекомендовано женщинам ≤ 36 лет без опухолевого поражения яичников и в случае, когда клиническая ситуация не позволяет провести забор яйцеклеток из созревших фолликулов в стимулированном или естественном цикле. Забор ткани яичника и ее трансплантация осуществляется лапароскопическим путем. Перед проведением трансплантации ткани яичника необходимо проведение гистологического, иммуногистохимического и молекулярного исследования с целью предотвращения возможного переноса опухолевой ткани [5].

9. **Сохранение фертильности у мужчин.** С целью сохранения рекомендовано выполнить криоконсервацию спермы.

Иммуноопосредованные нежелательные явления

Системные иммунные нежелательные явления (иНЯ) включают слабость, повышенную утомляемость и инфузионные реакции. Учитывая, что в 25% случаев встречаются инфузионные реакции, перед введением ИИКТ рекомендуется проведение премедикации нестероидными противовоспалительными препаратами и антигистаминными лекарственными средствами. Слабость, повышенная утомляемость наблюдаются у 37% пациентов [6].

Со стороны кожи иНЯ возникают у 40% пациентов. Редкими явлениями являются псориаз, буллезный дерматит и повторная пигментация седых волос. Большинство иНЯ со стороны кожи являются легкими и регрессируют при использовании местной терапии глюкокортикоидными гормонами и пероральными антигистаминными препаратами. Терапию ИИКТ следует прервать при возникновении токсичности ≥ 3-й степени и начать введение системных глюкокортикостероидов (1—2 мг/кг метилпреднизолона). Терапия ИИКТ может быть продол-

жена при возникновении токсичности 2-й степени. Если иНЯ не разрешаются до ≤ 1-й степени в течение 7—14 дней, требуется приостановить введение ИИКТ [6].

Со стороны эндокринной системы наиболее частым иНЯ является гипотиреоз (6—20% случаев). Гипертиреоз является достаточно редким нарушением и не превышает 3% и часто предшествует снижению функции щитовидной железы. Терапия гипотиреоза стандартная и состоит в заместительной гормональной терапии препаратами L-тироксина. При этом терапия ИИКТ может быть продолжена [6].

Неврологические иНЯ встречаются в 6% случаев. Большинство из них представлены неспецифическими проявлениями, такими как головная боль. Тяжелые (≥ 3-й степени) неврологические иНЯ возникают менее чем в 1% случаев и представлены аутоиммунным энцефалитом, асептическим менингитом, миастенией, синдром Гийена—Барре, периферической сенсомоторной нейропатией [6].

Частота развития **пневмонита** в рамках иНЯ не превышает 5% случаев. Наиболее часто проявляется такими симптомами, как одышка и кашель. В случае подозрения на наличие пневмонита терапию ИИКТ следует приостановить. Необходимо исключить инфекционную природу перед назначением иммуносупрессивной терапии. Терапию глюкокортикоидами в дозе 1—2 мг/кг следует начинать в случае развития пневмонита ≥ 2-й степени. В случае отсутствия клинического или рентгенологического улучшения в течение 2 суток возможно введение инфликсимаба, мофетила микофенолата (ММФ) или циклофосфамида. Повторное назначение ИИКТ у пациентов с пневмонитом 1—2-й степени возможно и относительно безопасно [6].

Поражение печени, обусловленное использованием ИИКТ, обычно проявляется в виде бессимптомного повышения активности трансаминаз, однако отмечаются редкие тяжелые случаи (1,3%), сопровождающиеся высокой концентрацией билирубина и развитием острой печеночной недостаточности. При ≥ 2-й степени гепатита следует приостановить терапию ИИКТ, при развитии тяжелого гепатита (≥ 3-й степени) следует начать терапию глюкокортикоидами. В случаях резистентности к глюкокортикоидам возможно использование ММФ. Описаны успешные случаи применения антитимоцитарного глобулина для лечения фульминантного гепатита [6].

Дебют **колита** обычно наблюдается через 10—12 недель после начала лечения, хотя описаны случаи развития колита уже после одного введения ИИКТ. Тяжелый (≥ 3-й степени) колит является относительно редким осложнением (1—3%). Диагностический алгоритм должен обязательно включать: бактериологическое исследование кала, в том числе на наличие токсина *Clostridioides difficile*, репликацию герпесви-

русной инфекции, исследование фекального кальпротектина и выполнение колоноскопии с биопсией. Терапию ИИКТ следует прервать при возникновении колита ≥ 2-й степени. В случае длительной диареи ≥ 2-й степени следует начать терапию системными глюкокортикоидами (1—2 мг/кг метилпреднизолона). Эффект терапии глюкокортикоидами следует ожидать в диапазоне 3—5 дней. В случае клинического ответа глюкокортикоиды следует постепенно отменять в течение 8 недель. При отсутствии эффекта через 5 дней глюкокортикоидов следует инициировать терапию инфликсимабом (5 мг/кг), положительная динамика наступает в течение 1— 3 дней [6].

Острое повреждение почек в рамках иНЯ встречается менее чем в 2% случаев. В случае снижения функции почек следует рассмотреть возможность проведения биопсии. При тяжелом остром повреждении почек терапию ИИКТ следует прекратить и обсудить терапию глюкокортикоидами [6].

Поражение сердца, обусловленное введением ИИКТ, встречается менее чем у 1% пациентов и может проявляться аутоиммунным миокардитом, нарушением ритма, кардиомиопатией и перикардитом. Терапия в таких случаях складывается из назначения высоких доз глюкокортикоидов и прекращения введения ИИКТ [6].

Офтальмологические иНЯ встречаются менее чем в 1% случаев и включают увеит, язвенный кератит, синдром Фогта—Коянаги—Харада, хориоидальную неоваскуляризацию, хориоретинит и ретинопатию. В случае развития легкой степени тяжести НЯ возможно проведение терапии местными глюкокортикоидами. Однако при сохранении жалоб или тяжелой степени НЯ требуется назначение системных глюкокортикоидов и прекращение терапии ИИКТ [6].

Имеются сообщения о развитии апластический анемии, аутоиммунной гемолитической анемии, иммунной тромбоцитопенической пурпуры, нейтропении, приобретенной гемофилии А и криоглобулинемии [6].

Оценка эффективности терапии

Полный ответ

ПЭТ-КТ: уровень метаболической активности 1, 2 или 3 балла по шкале Deauville с или без остаточной опухолевой массы.

Частичный ответ

ПЭТ-КТ: уровень метаболической активности 3, 4 или 5 баллов по шкале Deauville с уменьшением стандартизованного уровня накопления (SUV) по сравнению с исходным значением, сохранение остаточной опухолевой массы.

Стабилизация заболевания

ПЭТ-КТ: 3, 4 или 5 баллов по шкале Deauville без значимого изменения SUV по сравнению с исходным.

Прогрессирование заболевания

ПЭТ-КТ: 4 или 5 баллов по шкале Deauville с увеличением SUV по сравнению с исходным и/или новые метаболически активные очаги.

В случае применения в схемах лечения ингибиторов иммунных контрольных точек с целью оценки эффективности терапии используются критерии LYRIC, особенностью которых является внедрение категории неопределенного ответа. Неопределенный ответ разделен на 3 типа с учетом нескольких возможных паттернов нестандартного ответа.

Псевдопрогрессирование или неопределенный ответ

Неопределенный ответ типа 1: увеличение SPD (сумма произведений перпендикулярных диаметров) более чем на 50% в первые 12 недель терапии, без ухудшения клинического состояния больного.

Неопределенный ответ типа 2: увеличение SPD менее чем на 50%:

а) обусловленное новыми очагами,
или
б) увеличение PPD (произведение перпендикулярных диаметров) очага или нескольких очагов более чем на 50% в любой момент терапии.

Неопределенный ответ типа 3: увеличение метаболической активности очага без увеличения размеров, соответствующих критериям прогрессии, без появления новых очагов и без увеличения размеров, соответствующих критериям прогрессии.

Шкала визуальной оценки ПЭТ-данных

1 балл — отсутствие накопления препарата в определяемом ранее патологическом очаге.

2 балла — накопление препарата в патологическом очаге не превышает по интенсивности накопление препарата в неизмененных отделах средостения.

3 балла — накопление препарата в патологическом очаге выше, чем в средостении, но не превышает накопление препарата в правой доле печени.

4 балла — накопление препарата в патологическом очаге несколько выше, чем в печени.

5 баллов — накопление препарата в патологическом очаге значительно выше, чем в печени, или определяется появление новых патологических очагов, связанных с заболеванием.

Также введено понятие Х-баллов, характеризующих наличие очагов накопления 18F-ФДГ неясного, скорее воспалительного генеза, связь которых с основным заболеванием маловероятна.

Наблюдение при завершении лечения

В течение первого года — каждые 3 месяца, в течение второго года — каждые 6 месяцев, далее — 1 раз в год.

1. Компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости, органов малого таза в зависимости от исходных локализаций опухоли, УЗИ периферических лимфоузлов, общий анализ крови, биохимический анализ крови — в течение первого года каждые 3 месяца, в течение второго года каждые 6 месяцев, далее — 1 раз в год.
2. ПЭТ-КТ-исследование при наличии показаний.

Литература

1. Lambertin M, Horicks F, Del Mastro L et al. Ovarian protection with gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy in cancer patients: from biological evidence to clinical application. Cancer Treat Rev 2019; 72:65—77.
2. Senra JC, Roque M, Talim MCT et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists for ovarian protection during cancer chemotherapy: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2018; 51:77—86.
3. Regan MM, Walley BA, Francis PA et al. Concurrent and sequential initiation of ovarian function suppression with chemotherapy in premenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: an exploratory analysis of TEXT and SOFT. Ann Oncol 2017; 28:2225—2232.
4. Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2020; 31(12):1664—1678.
5. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017; 28(Suppl 4):iv119—iv142.
6. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. Blood 2016; 128(21):2489—2496.

Индолентные В-клеточные лимфомы

Д. А. Королева, О. О. Щецова, Е. Е. Звонков

Протокол диагностики и лечения больных лимфомой из клеток мантии

Введение. Эпидемиология

Лимфома из клеток мантии (ЛКМ) – В-клеточная лимфатическая опухоль, характеризующаяся наличием транслокации (11;14)(q13;q32), приводящей к гиперэкспрессии белка циклин-D1 [1]. На долю ЛКМ приходится около 3—10% от всех неходжкинских лимфом (НХЛ) [2]. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) выделяют две основные подгруппы ЛКМ в зависимости от молекулярных путей развития заболевания: классический нодальный и лейкемический ненодальный вариант [3, 4].

Клиническая картина

ЛКМ встречается преимущественно у пожилых мужчин с медианой возраста 65 лет. Для классического варианта (80—90%) в клинической картине характерна генерализованная лимфаденопатия, поражение селезенки и вовлечение экстранодальных областей —желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), часто по типу лимфоматоидного полипоза, кольца Пирогова—Вальдейера, костного мозга (в 30% случаев с лейкемизацией). Классический вариант ЛКМ отличается агрессивным течением заболевания, в 50% случаев отмечается наличие В-симпто-

мов и повышение активности сывороточной лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [2].

Лейкемический ненодальный вариант ЛКМ наблюдается в 10—20% случаев и характеризуется, как правило, индолентным течением. При данном подтипе обычно у пациентов наблюдается поражение костного мозга (90%), лейкемизация (30%) и спленомегалия (50%). В ряде случаев возможна трансформация ненодальной ЛКМ в агрессивные формы [2].

Патогенез

Первым, но не единственным патогенетическим событием при ЛКМ является гиперэкспрессия белка циклин-D1 в опухолевых клетках, возникающая в результате реципрокной транслокации между протоонкогеном *CCND1* и локусом тяжелой (реже легкой) цепи иммуноглобулина [транслокация (11;14)(q13;q32)]. Циклин-D1 с сочетании с циклинзависимыми киназами приводят к инактивации гена ретинобластомы (*RB*), что способствует переходу G1 в S-фазу клеточного цикла и быстрой пролиферации. В настоящее время выделены и циклин-D1-негативные варианты ЛКМ, которые экспрессируют циклин D2 или D3 с отсутствием или наличием экспрессии SOX11 [2, 5].

Более чем у 80% пациентов наблюдаются и другие цитогенетические аберрации (потеря 1p, 6q, 8p, 9p, 9q, 10p, 11q, 13q и 17p и увеличение количества копий 3q, 7p, 8q, 10p, 15q и 18q). Примерно в 20% случаев у больных ЛКМ выявляется комплексный кариотип (более 3 цитогенетических аберраций), что характеризуется неблагоприятным прогнозом.

Большое число хромосомных изменений объясняется тем, что при ЛКМ часто возникают мутации генов *ATM* (40—50%) и *TP53* (21—45%), участвующие в реакции на повреждение ДНК. Ген *TP53* инактивируется точечными мутациями и делецией 17p13, что приводит к невозможности p53-опосредованной остановки клеточного цикла и апоптозу в ответ на повреждение ДНК. Аберрации гена *TP53* определяются в одинаковом проценте в классическом и лейкемизированном ненодальном подтипах ЛКМ [6]. По данным Американского общества гематологов (ASH) 2022 г., наличие мутаций в гене *ATM* является основным фактором неблагоприятного прогноза у больных ЛКМ без мутаций в гене *TP53* [7].

Дополнительные генетические изменения, затрагивающие гены, участвующие в таких процессах, как контроль клеточного цикла (*CDKN2A*, *CDK4* и *RB1*), реакция на повреждение ДНК (*CDKN2A* и *c-MYC*), эпигенетическая модуляция (*KMT2D*, *SMARCA4* и *NSD2*) и

сигнальные пути NF-kB (*BIRC3*, *NFKBIE* и *TNFAIP3*), также могут оказывать влияние на патогенез ЛКМ [6, 8].

В 2022 г. S. Yi et al. были представлены данные генетического и транскриптомного анализа 134 больных, которые позволили идентифицировать 4 кластера ЛКМ, характеризующихся различным прогностическим значением [9]. Учитывая трудоемкость и высокую стоимость выполнения анализа на сегодняшний день его применение в рутинной клинической практике не представляется доступным.

Диагностика

Диагноз ЛКМ устанавливается согласно классификации ВОЗ на основании гистологического, иммуногистохимического и цитогенетического исследований биоптата лимфатических узлов, костного мозга или другого доступного опухолевого очага (селезенка, биоптат слизистой оболочки ЖКТ и пр.) [3]. Пункционную биопсию лимфоузлов выполнять не рекомендуется.

При гистологическом исследовании выделяют 4 типа роста опухоли: нодулярный, диффузный, мантийно-клеточный и фолликулярный. Кроме того, различают 4 цитологических подтипа ЛКМ: мелкоклеточный, классический, плеоморфный и бластоидный. Для классического варианта ЛКМ характерна типичная морфологическая картина — опухолевые клетки мелкого или среднего размера с неправильной формой ядра и слабобазофильной цитоплазмой. Мелкоклеточный вариант представлен лимфоидными клетками с мелкими компактными ядрами и плотным хроматином, напоминающими клетки хронического лимфолейкоза (ХЛЛ). Бластоидный тип может являться как следствием трансформации из классического варианта, так и определяться de novo. Для бластоидного варианта характерно наличие крупных клеток с нежным хроматином в ядрах и высокая митотическая активность, что требует проведения дифференциальной диагностики с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, особенно в случаях CD5-негативной ЛКМ. Плеоморфный клеточный вариант встречается редко и представлен опухолевыми клетками с крупными ядрами, мелкозернистым или глыбчатым хроматином, с высоким уровнем пролиферативной активности [3]. Иммунофенотип при ЛКМ характеризуется экспрессией пан-В-клеточных маркеров, CD5+, CyclinD1+, BCL2, κ/λ и отсутствием CD10, BCL6, CD23, CD200, что позволяет дифференцировать ЛКМ от ХЛЛ и фолликулярной лимфомы [8].

Выполнение цитогенетического исследования на наличие транслокации (11;14)(q13;q32) позволяет окончательно подтвердить диагноз ЛКМ [10].

Пациенты с классическим вариантом ЛКМ демонстрируют немутированную реаранжировку генов IGHV, гиперэкспрессию SOX11. Лейкемический ненодальный подтип обычно IGHV-мутирован с отсутствием экспрессии SOX11 [8].

Прогноз и предиктивные факторы

В рутинной клинической практике наиболее распространены стандартные международные прогностические индексы для ЛКМ (MIPI, MIPIb, cMIPI), которые основаны на клинических и пролиферативных особенностях опухоли (табл. 1) [11, 12]. Однако применение данных индексов позволяет только приблизительно оценить прогноз.

Таблица 1. Стандартные прогностические индексы для ЛКМ

MIPI			
Факторы	**Баллы**	**Группа риска**	**ОВ**
Возраст ECOG Активность ЛДГ Лейкоцитоз	< 5,7	Низкого риска	5-летняя ОВ — 60%
	< 5,7—< 6,2	Промежуточного риска	Медиана ОВ — 51 мес
	> 6,2	Высокого риска	Медиана ОВ — 29 мес
См. www.omnicalculator.com/health/mipi.			

Упрощенный MIPI (sMIPI)				
Баллы	**Возраст, годы**	**ECOG, баллы**	**ЛДГ/ВГН**	**Лейкоциты × 10^9/л**
0	< 50	1—2	< 0,67	< 6,7
1	50—59	1—2	0,67—0,99	6,7—9,9
2	60—69	3—4	1—1,49	10—14,9
3	> 70	3—4	> 1,5	> 15
0—3 балла для каждого прогностического фактора (максимальная сумма 11). Группа низкого риска — 0—3 балла. Группа промежуточного риска — 4—5 баллов. Группа высокого риска — 6—11 баллов.				
ВГН — верхняя граница нормы.				

MIPIb*	
Возраст (годы) ECOG > 1 ЛДГ/ВГН Число лейкоцитов Ki-67 (%)	Группа низкого риска — < 5,7. Группа промежуточного риска — 5,7—6,5. Группа высокого риска — > 6,5
* Комбинированный биологический индекс MIPI, учитывающий индекс пролиферации по Ki-67. См. www.omnicalculator.com/health/mipi.	

По данным разных исследователей, к факторам неблагоприятного прогноза при ЛКМ относят наличие гиперлейкоцитоза, бластоидной/плеоморфной морфологии, высокого индекса пролиферации по Ki-67 более 30%, комплексного кариотипа, делеции 17p13 и мутации в гене *TP53* [13—16].

В 2016 году в работе C. W. Eskelund et al. в многофакторном анализе было доказано, что основным фактором неблагоприятного прогноза при ЛКМ является обнаружение мутаций в гене *TP53*. Показано, что безрецидивная (БРВ) и общая выживаемость (ОВ) больных ЛКМ с мутациями в гене *TP53* составила 0,8 и 1,2 года в сравнении с 8,2 и 12 лет в группе с диким типом *TP53* (рис. 1) [17].

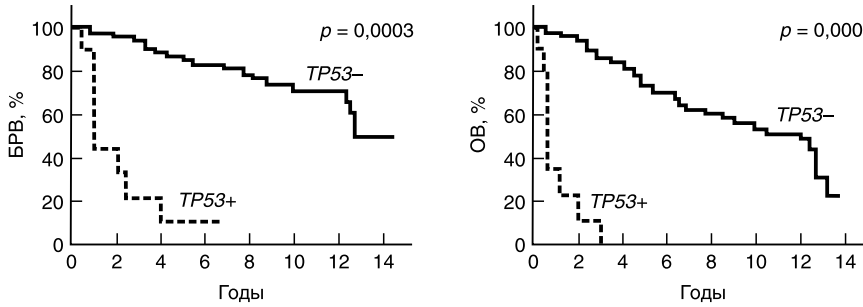


Рисунок 1. БРВ и ОВ больных ЛКМ с мутациями в гене *TP53*. *TP53*+ — мутации в гене *TP53*; *TP53*– — отсутствие мутаций в гене *TP53*.

На основе индекса MIPI-c с добавлением генетических факторов (мутации гена *KMT2D* и аберрации гена *TP53*) был разработан новый международный генетический прогностический индекс MIPI (MIPI-g), который позволил с более высокой точностью определять прогноз больных ЛКМ (табл. 2) [18].

В большинстве случаев обнаружение мутаций в гене *TP53* коррелирует с агрессивным течением ЛКМ, выявлением бластоидной морфологии, высокой пролиферативной активностью, наличием комплексного кариотипа, делеции 17p13 и ранним прогрессированием заболевания в течение 24 месяцев после установления диагноза (POD24). Прогностическое значение каждого фактора по отдельности в настоящее время остается спорным. Таким образом, выполнение молекулярно-генетического исследования на наличие мутаций в гене *TP53* является необходимым для больных с вышеперечисленными факторами в дебюте ЛКМ. Кроме того, по данным ASH 2019 г. было показано, что в рецидиве ЛКМ частота выявления мутаций в гене *TP53* увеличивается вдвое — до 49%, что требует обязательного повторного молекулярного исследования [10].

Таблица 2. Генетический международный прогностический индекс для ЛКМ

Характеристики	**Баллы**
Мутации *KMT2D*	2
Аберрации *TP53*	2
MIPI-c	
Группа низкого риска	0
Группа промежуточно-низкого риска	0
Группа промежуточно-высокого риска	0
Группа высокого риска	1
Группа низкого риска: 0—1 балл	
4-летняя ВБП — 72%	4-летняя ОВ — 94,5%
Группа промежуточного риска: 1—2 балла	
4-летняя ВБП — 42,2%	4-летняя ОВ — 65,8%
Группа высокого риска: 3—5 баллов	
4-летняя ВБП — 11,5%	4-летняя ОВ — 44,9%

Эволюция терапии ЛКМ

Применение химиотерапии (ХТ) по схеме CHOP/R-CHOP не показало высокой эффективности в терапии ЛКМ [19]. Уже с 1990-х гг. начали предприниматься попытки интенсификации первой линии ХТ ЛКМ (табл. 3). К настоящему времени для больных в возрасте до 65 лет основными принципами лечения являются первичная интенсификация индукционных программ, проведение высокодозной консолидации с выполнением трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) в первой линии и поддерживающая терапия ритуксимабом в течение 2—3 лет [20—22]. Максимальное соотношение эффективности и токсичности в терапии ЛКМ было достигнуто при применении ротирующей программы RB/R-HA + ауто-ТГСК, где с чувствительностью 10^{-6} у 93% больных удалось достичь МОБ-негативных ремиссий. Однако в исследование были включены больные преимущественно из группы низкого риска согласно критериям MIPI [23].

В большинстве проведенных исследований при выборе тактики терапии не учитывались молекулярно-генетические характеристики опухоли, что существенно влияло на прогноз заболевания. Хотя уже в 2016 г. в работе C. W. Eskelund et al. было показано, что, несмотря на первичную интенсификацию ХТ, данная стратегия позволяла достичь медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ 8,5 и 12,7 года, соответственно, только в группе больных без мутаций в гене *TP53* [17].

Таблица 3. Эволюция терапии ЛКМ

Исследования	Терапия	N больных	Медиана наблюдения	Общий ответ, %	Полный ответ, %	Медиана длительности ремиссии/ВБП	Медиана ОВ
G. Lenz et al., 2005 [19]	CHOP против R-CHOP	60/62	Н/д	75 против 94	7 против 34	Н/д	Н/д
J. Romaguera, 2005 [24]	R-HCVAD/ Mtx-ara (без ауто-ТГСК)	97	11,4 года	97	87	4,8 года	10,7 года
C. Geisler et al., 2012 [25]	R-maxi-CHOP/ R-HiDAC (с ауто-ТГСК), Nordic regimen	160	10 лет	96	54/89	8,5 года	12,7 года
O. Hermine et al., 2016 [26]	R-CHOP + ауто-ТГСК против R-CHOP/ R-DHAP + ауто-ТГСК	234/232	50 мес	97 против 98	61 против 63	4,3 года против 9,1 года	Не достигнута против 11,3 года
S. Le Gouill et al., 2017 [27]	R-DHAP № 4 + ауто-ТГСК ± поддержка R	120/120	45 мес	89	77	4-летняя 83% против 64%	4-летняя 89% против 80%
R. Merryman et al., 2020 [23]	RB/RC	88	33 мес	97	90	3-летняя 83%	3-летняя 92%
M. Rummel et al., 2017 [28]	BR против R-CHOP (StiL)	46/48	65 мес	93 против 91	40 против 30	35,1 мес против 22,1 мес	Не достигнута
I. Flinn et al., 2019 [29]	BR против R-CHOP/ R-CVP (BRIGHT)	36/38	82 мес	97 против 91	31 против 25	5-летняя 40% против 14%	82% против 85%
C. Visco et al., 2017 [30]	R-BAC_{500}	57	86 мес	Н/д	91	7-летняя 56%	7-летняя 63%
Н/д — нет данных.							

Подгруппа больных ЛКМ с наличием мутаций в гене *TP53* представляет собой наиболее сложную терапевтическую ситуацию, требующую поиска отдельной стратегии лечения с акцентом на раннее применение таргетной и клеточной терапии (табл. 4) [31]. Исследования по применению таргетных препаратов в основном направлены на терапию рецидивирующих и рефрактерных форм ЛКМ уже после множества линий ХТ [32—36]. Данные о применении их в первой линии ЛКМ, особенно при наличии мутаций в гене *TP53*, ограниченны. К настоящему времени появляются только первые предварительнные данные о высокой эффективности политаргетных комбинаций (исследования OASIS и BOVen) у больных с мутациями в гене *TP53*.

Таблица 4. Эволюция терапии *TP53*+ ЛКМ

Исследования	Терапия	N больных *TP53*+	Общий ответ / полный ответ	ВБП/ОВ
Монотерапия таргетными препаратами				
S. Rule et al. (2018) [42]; M. Dreyling et al. (2016) [32]; M. Dreyling (2022)	Ибрутиниб	20/144 (14%)	ОО — 11/20 (55%). ПО — 0/20 (0%)	мВБП — 4 мес; мОВ — 10,3 мес
Y. Song et al. (2020) [43]; Y. Song et al. (2022); NCT03206970	Занубрутиниб	15/54 (28%)	ОО — 12/15 (80%). ПО — 10/15 (66,7%)	мВБП — 14,7 мес; мОВ — 37,1 мес
Политаргетная терапия				
E. Gine et al. (2022); NCT02682641	Ибрутиниб. Ритуксимаб	6/41 (15%)	ОО — 5/6 (83%). ПО — 5/6 (83%)	мВБП — 38,5 мес; мОВ — 38,5 мес
M. Jerkeman et al., (2018) [33]; NCT02460276	Ибрутиниб. Ритуксимаб. Леналидомид	11/49 (22%)	ОО — 8/11 (73%). ПО — 7/11 (64%)	мВБП < 10 мес; мОВ — н/д
C. Tam et al. (2018) [35]; S. Handunnetti et al. (2019); NCT02471391	Ибрутиниб. Венетоклакс	12/24 (50%)	ОО — 6/6 (50%). ПО — 6/6 (50%)	мВБП — 9 мес; мОВ — н/д
S. Le Gouill et al. (2021); NCT02558816	Ибрутиниб. Венетоклакс. Обинутузумаб	5/18 (28%) Р/Р 2/14 (2%) первичные	Н/д	Р/Р — н/д. Первичные — при медиане 14 мес ПЗ не было
A. Kumar et al. (2021); NCT03824483	Занубрутиниб. Венетоклакс. Обинутузумаб	12/12 (100%)	ОО — 8/10 (80%). ПО — 8/10 (80%)	Н/д
Комбинация ХТ и таргетной терапии				
M. Wang et al. (2022); NCT01776840	Ритуксимаб. Бендамустин + ибрутиниб/ плацебо	50/269 (32%)	Н/д	Группа с ибрутинибом: мВБП — 28,8 мес. Группа плацебо — 11 мес
M. Wang et al. (2022); NCT02427620	12 циклов ибрутиниб, ритуксимаб + 4—8 курсов hyperCVAD	11/34 (11%)	ОО — 10/11 (91%). ПО — 6/11 (55%)	< 36 мес

Таблица 4 (окончание). Эволюция терапии *TP53*+ ЛКМ

Алло-ТГСК				
R. Lin et al. (2019) [39]	Алло-ТГСК	19/42 (45%)	Н/д	Н/д
T. Lew et al. (2021) [31]	Алло-ТГСК	10/10 (100%)	Н/д	2-летняя ВБП — 50%; 2-летняя ОВ — 60%
CAR-T-клеточная терапия				
M. Wang et al., (2020) [41]; NCT02601313; M. Wang et al. (2022)	Brexu-cell	6/36 (17%)	ОО — 6/6 (100%). ПО — 6/6 (100%)	2-летняя ВБП — 50%; 30-месячная ОВ — 83%
M. Palomba et al. (2020); NCT02601313	Liso-cell	7/32 (22%)	ОО — 7/7 (100%). ПО — 4/7 (57%)	Н/д

мВБП — медиана ВБП; мОВ — медиана ОВ; н/д — нет данных; Р/Р — рецидивирующие и рефрактерные формы; ПЗ — прогрессия заболевания.

При комбинированном применении таргетных препаратов и ХТ (исследование WINDOW1) у больных с наличием аберраций гена *TP53* удалось достичь медианы ВБП до 36 месяцев [37].

Результаты применения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) основаны преимущественно на данных ретроспективных исследований, проведенных на небольших когортах больных рецидивирующих и рефрактерных форм ЛКМ с мутациями в гене *TP53*. Однако при условии множества предшествующих курсов ХТ и, как правило, резистентного течения *TP53*+ ЛКМ выполнение алло-ТГСК сопряжено с рисками прогрессирования опухоли до реализации реакции «трансплантат против лимфомы» и развитием тяжелых инфекционных осложнений [38—40].

CAR-T-клеточная терапия обладает рядом преимуществ перед алло-ТГСК в виде отсутствия реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и более низкой безрецидивной смертности. Применение CAR-T-клеточной терапии у больных ЛКМ с мутациями в гене *TP53* позволило достичь достижения полной ремиссии (ПР) от 57% до 100% случаев. В исследовании M. Wang et al. было показано, что 2-летняя ВБП в группе *TP53*+ ЛКМ составила 50%. Стоит отметить, что все больные были резистентны к предшествующим линиям ХТ, в том числе и к ингибиторам тирозинкиназы Брутона [41]. Ранняя интеграция клеточной терапии уже в первую линию лечения больных *TP53*+ ЛКМ кажется наиболее рациональной и перспективной стратегией.

Протоколы лечения больных ЛКМ

Протокол «ЛКМ-2016» для лечения больных без факторов неблагоприятного прогноза

На основании проведенного в ФГБУ «НМИЦ гематологии» проспективного исследования «ЛКМ-2016» было показано, что для пациентов (n = 36) без факторов неблагоприятного прогноза (комплексный кариотип, мутации в гене *TP53*) бессобытийная (БСВ) и общая выживаемость составили 77% и 84,6% соответственно [44—46]. За период наблюдения в этой группе больных не было зарегистрировано рецидивов заболевания, что позволяет сделать вывод о высокой эффективности данного подхода в этой когорте пациентов.

Критерии включения

При отборе больных на лечение по данному протоколу должны соблюдаться следующие критерии:

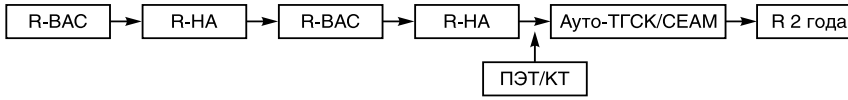
1. Наличие подтвержденного диагноза ЛКМ.
2. Возраст от 18 до 65 лет.
3. Наличие добровольного информированного согласия пациента и/или его законного представителя.
4. Отсутствие мутаций в гене *TP53/KK*.

Критерии невключения

1. Возраст ≥ 65 лет.
2. Отсутствие добровольного информированного согласия пациента и/или его законного представителя на участие в исследовании.
3. Наличие мутации в гене *TP53/KK*.
4. Тяжелые инфекционные осложнения.
5. Тяжелый соматический статус.
6. Наличие второго активного опухолевого процесса.
7. Застойная сердечная недостаточность; нестабильная стенокардия; нарушения ритма и проводимости, не поддающиеся медикаментозной коррекции; инфаркт миокарда, перенесенный в последние 6 месяцев.
8. Почечная недостаточность (уровень сывороточного креатинина более 150 мкмоль/л) за исключением случаев, обусловленных лимфоидной инфильтрацией почек.
9. Печеночная недостаточность (за исключением случаев, обусловленных лимфоидной инфильтрацией печени), острый гепатит (содержание билирубина более 2 норм, активность АЛТ и АСТ более 4 норм, протромбиновый индекс менее 50%).

10. Тяжелые психические нарушения.
11. ВИЧ-инфекция.
12. Беременность, кормление грудью.

Схема протокола



Программы химиотерапии

Интервалы между курсами индукционной ХТ составляют 24 дня.

R-BAC			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день курса
Бендамустин	70 мг/м^2	В/в капельно	1—2-й дни курса
Цитарабин	800 мг/м^2	В/в капельно	1—3-й дни курса

R-HA			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день курса
Цитарабин	3000 мг/м^2 2 раза в сутки	В/в капельно в течение 2 часов	1—2-й дни курса

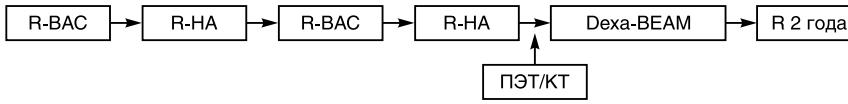
СЕАМ + ауто-ТГСК			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Ломустин	360 мг/м^2	Перорально	–7-й день перед ауто-ТГСК
Цитарабин	100 мг/м^2 2 раза в сутки	В/в капельно	–6, –5, –4, –3-й дни перед ауто-ТГСК
Этопозид	100 мг/м^2 2 раза в сутки	В/в капельно	–6, –5, –4, –3-й дни перед ауто-ТГСК
Мелфалан	140 мг/м^2	В/в капельно	–2-й день перед ауто-ТГСК
Трансфузия ауто-ГСК		В/в капельно	0-й день

Через 3 месяца после ауто-ТГСК проводится поддерживающая терапия ритуксимабом в течение 2 лет каждые 3 месяца.

Протокол лечения больных ЛКМ без факторов неблагоприятного прогноза для региональных центров «ЛКМ-2016*»

Для региональных центров в условиях отсутствия возможности выполнения ауто-ТГСК для пациентов без факторов неблагоприятного прогноза рекомендовано проведение 4 курсов ХТ по ротирующей программе R-BAC № 2/R-HA № 2 с консолидацией высокодозной ХТ по программе Dexa-BEAM с последующей поддерживающей терапией ритуксимабом в течение 2 лет каждые 3 месяца. В настоящее время протокол внедрен в клиническую практику в ГБУЗ ЯО «ОКБ» г. Ярославль, ФГБОУ ВО «СГМУ им. В. И. Разумского» МЗ РФ г. Саратов (3 больных в ПР ЛКМ).

Схема протокола



Программы химиотерапии

Интервалы между курсами индукционной ХТ составляют 24 дня.

R-BAC			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день курса
Бендамустин	70 мг/м^2	В/в капельно	1—2-й дни курса
Цитарабин	800 мг/м^2	В/в капельно	1—3-й дни курса

R-HA			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день курса
Цитарабин	3000 мг/м^2 2 раза в сутки	В/в капельно	1—2-й дни курса

Dexa-BEAM			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Кармустин	60 мг/м^2	В/в капельно	2-й день курса
Мелфалан	20 мг/м^2	В/в капельно	3-й день курса
Цитарабин	100 мг/м^2 2 раза в сутки	В/в капельно	4, 5, 6, 7-й дни курса
Этопозид	75 мг/м^2	В/в капельно	4, 5, 6, 7-й дни курса
Дексаметазон	8 мг 3 раза в сутки	В/в капельно	1—14-й дни курса

Через 3 месяца после высокодозной ХТ по программе Dexa-BEAM проводится поддерживающая терапия ритуксимабом в течение 2 лет каждые 3 месяца.

Стадирование

1. Пункция костного мозга с цито- и молекулярно-генетическими исследованиями, трепанобиопсия после каждого курса ХТ. При достижении санации костного мозга, подтвержденной данными морфологических, цитогенетических, иммунофенотипического и молекулярно-генетических исследований, после очередного курса ХТ выполняется мобилизация и сбор ауто-ГСК (согласно протоколу, принятому в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ).
2. Ультразвуковые исследования (УЗИ) периферических лимфоузлов, органов брюшной полости, органов малого таза, компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости, органов малого таза в зависимости от исходных локализаций опухоли
3. Фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС), фиброколоноскопия (ФКС) при исходном вовлечении ЖКТ выполняется после 2-го и 4-го курсов ХТ.
4. Контрольное ПЭТ/КТ-исследование выполняется после 4 курсов ХТ. При достижении полного метаболического ответа выполняется ауто-ТГСК в режиме кондиционирования CEAM.

Критерии удлинения интервалов между курсами ХТ

1. Развитие тяжелых инфекционных осложнений, требующих проведения массивной антимикробной терапии.
2. Развитие тяжелых токсических осложнений (почечная, печеночная, сердечная токсичность).
3. Развитие длительных периодов цитопении (лейкопении, тромбоцитопении), требующих проведения заместительной терапии компонентами крови.

Исследовательский протокол лечения больных ЛКМ с факторами неблагоприятного прогноза без мутаций в гене *TP53* («WAIT CAR-T I»)

Во 2-й группе больных (n = 24) исследования «ЛКМ-2016» без мутаций в гене *TP53*, но с наличием комплексного кариотипа, бластоидной морфологии и делеции 17p13 было констатировано 5 ранних рецидивов заболевания и у 1 больного отмечалось резистентное течение ЛКМ. Таким образом, БСВ и ОВ составили 62,7% и 73,5% соответственно, в связи с чем был необходим дальнейший поиск более эффек-

тивной стратегии терапии. Для этой когорты больных предлагается применение исследовательского протокола «WAIT CAR-T I»: проведение биологической предфазы ритуксимабом, ибрутинибом и венетоклаксом в течение 3 месяцев с последующим выполнением протокола «ЛКМ-2016» для больных без факторов неблагоприятного прогноза.

Критерии включения

1. Возраст от 18 до 65 лет.
2. Наличие подтвержденного диагноза ЛКМ.
3. Наличие комплексного кариотипа, бластоидного морфологического варианта, делеции 17p13.
4. Наличие подписанного информированного добровольного согласия.

Схема протокола

Протокол заключается в проведении терапии ибрутинибом в дозе 560 мг/сутки непрерывно с 2-го по 84-й день, с однократным еженедельным введением ритуксимаба в 1-й день каждого курса в дозе 375 мг/м^2, с 15-го дня к проводимой терапии ибрутинибом добавляется венетоклакс по схеме с 15-го по 21-й день в дозе 20 мг/сутки; с 22-го по 28-й день в дозе 50 мг/сутки; с 29-го по 35-й день в дозе 100 мг/сутки, с 36-го по 42-й день в дозе 200 мг/сутки, с 43-го по 84-й день в дозе 400 мг/сутки. По окончании каждых 28 дней биологической терапии выполняется промежуточное стадирование с обязательным исследованием МОБ. После завершения 3 курсов таргетной терапии предполагается выполнение протокола «ЛКМ-2016» (см. протокол «ЛКМ-2016» для лечения больных без факторов неблагоприятного прогноза).

	Курс 1				Курс 2				Курс 3				Курсы 4, 6				Курсы 5, 7			
	Н1	Н2	Н3	Н4	Н1	Н2	Н3	Н4	Н1	Н2	Н3	Н4	Н1	Н2	Н3	Н4	Н1	Н2	Н3	Н4
Ритуксимаб, 375 мг/м^2	Д1				Д1				Д1				Д0				Д0			
Ибрутиниб, 560 мг	Д2	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
Венетоклакс			20	50	100	200	400	400					Д1–2							
ВАС																				
НА																	Д1–3			

Ауто-ТГСК

CAR-T

Д — день; Н — неделя.

Исследовательский протокол лечения больных ЛКМ с мутациями в гене *TP53* («WAIT CAR-T II»)

В 3-й группе больных (n = 18) исследования «ЛКМ-2016» с мутациями в гене *TP53* достижение излечения стало возможным только после применения клеточной терапии (8 больных – алло-ТГСК, 1 – CAR-T-клеточная терапия). Вероятность развития рецидива после алло-ТГСК составила 41,5%. Смертность, не связанная с рецидивом, в раннем посттрансплантационном периоде составила 41,6%. БСВ и ОВ составили 0% и 23,1% соответственно. Достижение ПР в группе больных с мутациями в гене *TP53* давало возможность значительно снизить риски проведения алло-ТГСК и повысить ее эффективность. Кроме того, было необходимо снизить токсичность индукционной терапии, чтобы сохранить «биологический резерв» для дальнейшей алло-ТГСК, особенно с учетом возраста больных ЛКМ (медиана — 55—60 лет). Основной целью нового предлагаемого протокола терапии ЛКМ с мутациями в гене *TP53* (WAIT CAR-T II) являлась разработка эффективной индукционной терапии, направленной на увеличение частоты ПР и БСВ. Интеграция битаргетной терапии ибрутинибом и венетоклаксом в первую линию для больных с мутациями в гене *TP53* имеет ряд преимуществ: увеличение глубины молекулярного ответа и процента ПР за счет короткого, но интенсивного воздействия; сохранение «биологического резерва» за счет минимальной гематологической и негематологической токсичности; предотвращение развития прогрессирования и резистентности опухоли. В качестве консолидации после биологической предфазы для больных с мутациями в гене *TP53* предлагается применение клеточной терапии уже в первой линии, в первую очередь — это выполнение алло-ТГСК или при возможности CAR-T-клеточной терапии.

Критерии включения

1. От 18 до 65 лет.
2. Наличие подтвержденного диагноза ЛКМ.
3. Наличие мутаций в гене *TP53*.
4. Наличие подписанного информированного добровольного согласия.

Схема протокола

Протокол заключается в проведении терапии ибрутинибом в дозе 560 мг/сутки непрерывно с 2-го по 84-й день, с однократным еженедельным введением ритуксимаба в 1-й день каждого курса в дозе 375 мг/м^2, с 15-го дня к проводимой терапии ибрутинибом добавляется венетоклакс по схеме: с 15-го по 21-й день в дозе 20 мг/сутки; с 22-го

	Курс 1				Курс 2				Курс 3				Алло-ТГСК	CAR-T
	Н1	Н2	Н3	Н4	Н1	Н2	Н3	Н4	Н1	Н2	Н3	Н4		
Ритуксимаб, 375 мг/м^2	Д1				Д1				Д1					
Ибрутиниб, 560 мг	Д2	→												
Венетоклакс			20	50	100	200	400	400	→					

Д — день; Н — неделя.

по 28-й день в дозе 50 мг/сутки; с 29-го по 35-й день в дозе 100 мг/сутки; с 36-го по 42-й день в дозе 200 мг/сутки; с 43-го по 84-й день в дозе 400 мг/сутки. По окончании каждых 28 дней биологической терапии выполняется промежуточное стадирование с обязательным исследованием МОБ. После завершения 3 курсов предполагается выполнение алло-ТГСК или, при возможности, CAR-T-клеточной терапии.

Обследование перед началом терапии

1. Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, морфологическое исследование мазков-отпечатков.
2. Иммунофенотипирование клеток периферической крови (при наличии лаборатории проточной цитофлуометрии).
3. Молекулярно-генетическое исследование периферической крови (определение В-клеточной клональности по реаранжировкам генов тяжелых цепей иммуноглобулинов — при наличии лаборатории молекулярной генетики).
4. Общий анализ мочи.
5. Биохимический анализ крови (общий белок и белковые фракции, креатинин, мочевина, мочевая кислота, билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, ЛДГ, амилаза, электролиты, глюкоза).
6. Анализ крови на кислотно-щелочное равновесие (по показаниям).
7. Проба Реберга (или клиренс креатинина по формуле Кокрофта—Голта).
8. Коагулограмма (АЧТВ, ПТИ, ТВ, фибриноген, XIIa-зависимый фибринолиз, D-димер).
9. Иммунохимическое исследование сыворотки и мочи, С-реактивный белок, β_2-микроглобулин.
10. Исследование крови на гепатиты, сифилис, ВИЧ-инфекцию (+ дополнительные маркеры гепатитов В и С, ПЦР гепатитов).

11. Исследование крови на антитела к герпесвирусам, ПЦР герпесвирусов.
12. Группа крови, резус-фактор.
13. Маркеры тромбофилии.
14. ПЭТ/КТ для оценки исходной распространенности процесса.
15. Цитологическое, гистологическое, иммуногистохимическое исследование, с обязательным определением экспрессии следующих антигенов: CD5, CD10, CD43, CD19, CD20, FMC7, CD23, cyclin D1, BCL2+, sIgM, sIgD, SOX11, p53, c-MYC и Ki-67.
16. Молекулярно-генетическое исследование лимфатического узла или другой ткани опухоли (В-клеточная клональность).
17. Трепанобиопсия с цитологическим, гистологическим, молекулярно-генетическим исследованием (В-клеточная клональность) костного мозга, иммунофенотипирование клеток костного мозга.
18. ФЭГДС, ФКС с обязательной биопсией.
19. Выполнение цитогенетического исследования в клетках лимфоузла, другой ткани опухоли или костного мозга / периферической крови для выявления t(11;14)(q13;q32), делеции 17p13. При невозможности выполнения стандартного цитогенетического исследования целесообразно определение t(11;14)(q13;q32) методом FISH в костном мозге, периферической крови, биоптате и на цитологических отпечатках лимфоузла (опухолевой ткани), на срезах с парафиновых блоков.
20. Исследование мутационного статуса: мутации генов *TP53/Notch2* методом секвенирования по Сэнгеру, перестройки гена *c-MYC* методом FISH в биоптате лимфоузла, другой ткани опухоли, костном мозге и периферической крови
21. Хранение биоматериалов (биоптат опухоли, периферической крови и костного мозга)
22. Генотипирование реципиента, сиблингов по системе HLA-DR и HLA-ABC для алло-ТГСК (для группы с факторами неблагоприятного прогноза).
23. Диагностическая люмбальная пункция с интратекальным введением трех цитостатиков (метотрексат, 15 мг, цитарабин, 30 мг, дексаметазон, 4 мг) с цитологическим, вирусологическим, микробиологическим исследованиями СМЖ, исследованием В-клеточной клональности в СМЖ, иммунофенотипическое исследование СМЖ.
24. Электрокардиограмма.
25. Эхокардиография.
26. Холтеровское мониторирование ЭКГ.
27. МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием.
28. МРТ сосудов головного мозга (МР-ангиография) (по показаниям).

29. КТ органов брюшной полости, грудной клетки, мягких тканей шеи, малого таза.
30. УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства.
31. УЗИ органов малого таза.
32. УЗИ периферических лимфатических узлов.
33. УЗИ вен нижних конечностей (других локализаций — по показаниям).
34. Осмотр гинеколога (для женщин), выполнение теста на беременность.
35. Криоконсервирование спермы (по желанию больного).

Сопроводительная терапия

1. **Водная нагрузка.** Необходимо проводить гипергидратацию из расчета 3000 мл/м^2 в сутки в/в, начиная за 1—2 дня до начала ХТ и завершая через 3—5 дней после ее окончания, и коррекцию метаболических нарушений. Для оценки состояния водного баланса, предотвращения объемной перегрузки ежедневно взвешивают пациента, контролируют центральное венозное давление 2 раза в день, диурез и баланс жидкости — каждые 6 часов.
2. **Противоязвенная терапия.** Для профилактики эрозивного гастрита назначается омепразол, 20 мг 2 раза в сутки, или ранитидин, 150 мг 2 раза в сутки. При невозможности перорального приема препаратов — фамотидин, 20 мг 2 раза в сутки в/в струйно, или омепразол, 40 мг 1 раз в сутки в/в струйно.
3. **Антикоагулянтная терапия.** Для профилактики тромботических осложнений на каждом курсе химиотерапии назначают гепарин в/в в начальной дозе 500 Ед/ч под контролем АЧТВ. При сохранении гиперкоагуляции дозу увеличивают на 250 Ед/ч до достижения АЧТВ, равного 1,5—2,0 нормы. При невозможности проводить круглосуточную инфузию гепарина назначают низкомолекулярные гепарины п/к под контролем анти-Ха активности. Критерии прекращения терапии гепарином: снижение количества тромбоцитов менее 100×10^9/л и развитие геморрагического синдрома. При назначении ибрутиниба проведение антикоагулянтной терапии обсуждается по индивидуальным показаниям.
4. **Противорвотная терапия.** Перед введением противоопухолевых препаратов назначают ондансетрон в дозе 8 мг в/в струйно. При возникновении тошноты возможно введение дополнительной дозы препарата.
5. **Для профилактики конъюнктивита** на фоне терапии цитарабином необходимо использовать глазные капли с глюкокортикоидами (дек-

саметазон), по 1 капле 2 раза в сутки в каждый глаз до окончания курса ХТ.

6. **Введение препаратов колониестимулирующего фактора.** Всем пациентам рекомендуется введение препаратов Г-КСФ в дозе 300—480 мкг в сутки п/к при снижении числа лейкоцитов ниже $1{,}0 \times 10^9$/л. Противопоказанием к введению препаратов Г-КСФ служит реактивация вирусной инфекции.
7. **Антибактериальная терапия и профилактика инфекционных осложнений** осуществляются согласно протоколу, разработанному в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ. Всем пациентам назначается полоскание полости рта антисептическими растворами (хлоргексидин, мирамистин, гексэтидин, элюдрил, стоматофит) с целью профилактики инфекционных процессов в ротовой полости.

Критерии эффективности терапии

Критерии полной ремиссии

1. Полный метаболический ответ по результатам ПЭТ/КТ (отсутствие патологического накопления радиофармацевтического препарата).
2. Санация костного мозга по результатам морфологических и генетических исследований, отсутствие МОБ.

Критерии частичной ремиссии

Уменьшение размеров опухоли по данным инструментальных методов обследования, снижение интенсивности накопления контрастного препарата в ранее выявляемых очагах.

Критерии стабилизации

Стабилизация заболевания определяется как эффект меньший, чем частичная ремиссия, но не являющийся прогрессированием заболевания.

Критерии прогрессирования

1. Увеличение любого ранее определяемого опухолевого очага $\geq 50\%$ у больных с частичной ремиссией и у больных, не имевших эффекта.
2. Появление любого нового очага во время терапии или после ее окончания.

Критерии рецидива

Появление любого нового очага (после полной ремиссии) либо увеличение в размерах ранее существующих очагов $\geq 50\%$.

Оценка токсичности терапии

Проводится по общим критериям токсичности Национального института рака (CTC-NCIC).

Контрольные точки обследования

В течение первого года — каждые 3 месяца, в течение второго года — каждые 6 месяцев, далее 1 раз в год.

Контрольные обследования

1. Пункция костного мозга с цито- и молекулярно-генетическими исследованиями, трепанобиопсия — 1 раз в 6 месяцев в течение первого года, далее 1 раз в год.
2. УЗИ периферических лимфоузлов, органов брюшной полости, органов малого таза; КТ органов грудной клетки и брюшной полости, органов малого таза в зависимости от исходных локализаций опухоли — в течение первого года каждые 3 месяца, в течение второго года каждые 6 месяцев, далее 1 раз в год.
3. ФЭГДС, ФКС при исходном вовлечении ЖКТ выполняется 1 раз в 6 месяцев в течение первого года, далее 1 раз в год.
4. ПЭТ/КТ-исследование 1 раз в год.

Литература

1. Cortelazzo S, Ponzoni M, Ferreri AJM et al. Mantle cell lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol 2020; 153:103038. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.103038.
2. Jain P, Wang M. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. Am J Hematol 2019; 94(6):710—725. DOI: 10.1002/ajh.25487.
3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. (editors). WHO classification of tumours of haemopoietic and lymphoid tissues. Revisied 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017. P. 291—297.
4. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia 2022; 36(7):1720—1748. DOI:10.1038/s41375-022-01620-2.
5. Jain P, Wang ML. Mantle cell lymphoma in 2022 – A comprehensive update on molecular pathogenesis, risk stratification, clinical approach, and current and novel treatments. Am J Hematol 2022; 97:638—656. DOI: 10.1002/ajh.26523.
6. Yang P, Zhang W, Wang J et al. Genomic landscape and prognostic analysis of mantle cell lymphoma. Cancer Gene Ther 2018; 25(5—6):129—140. DOI: 10.1038/s41417-018-0022-5.
7. Koff JL, Kositsky R, Jaye DL et al. Mutations of ATM confer a risk of inferior survival in patients with TP53. Blood 2022; (140):3500—3503.

8. Sethi S, Epstein-Peterson Z, Kumar A, Ho C. Current knowledge in genetics, molecular diagnostic tools, and treatments for mantle cell lymphomas. Front Oncol 2021; 11:739441. DOI: 10.3389/fonc.2021.739441.
9. Yi S, Yan Y, Jin M et al. Genomic and transcriptomic profiling reveals distinct molecular subsets associated with outcomes in mantle cell lymphoma. J Clin Invest 2022; 132(3):17—22.
10. Hill HA, Qi X, Jain P et al. Genetic mutations and features of mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. Blood Adv 4(13):2927—2938. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001350.
11. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A et al. The Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) is superior to the International Prognostic Index (IPI) in predicting survival following intensive first-line immunochemotherapy and autologous stem cell transplantation (ASCT). Nat Rev Immonology 2010; 3(8):875—885. DOI: 10.1182/blood-2009-08-236570.
12. Hoster E, Dreyling M, Klapper W et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. Blood 2008; 111(2):558—565. DOI: 10.1182/blood-2007-06-095331.
13. Dreyling M, Klapper W, Rule S. Blastoid and pleomorphic mantle cell lymphoma: still a diagnostic and therapeutic challenge! Blood 2018; 132(26):2722—2729. DOI: 10.1182/blood-2017-08-737502.
14. Obr A, Procházka V, Jirkuvová A et al. TP53 mutation and complex karyotype portends a dismal prognosis in patients with mantle cell lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2018; 1:1—7. DOI: 10.1016/j.clml.2018.07.282.
15. Halldórsdóttir AM, Lundin A, Murray F et al. Impact of TP53 mutation and 17p deletion in mantle cell lymphoma. Leukemia 2011; 25(12):1904—1908. DOI: 10.1038/leu.2011.162.
16. Aukema SM, Hoster E, Rosenwald A et al. Expression of TP53 is associated with the outcome of MCL independent of MIPI and Ki-67 in trials of the European MCL Network. Blood 2018; 131(4):417—420. DOI: 10.1182/blood-2017-07-797019.
17. Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. Blood 2017; 130(17):1903—1910. DOI: 10.1182/blood-2017-04-779736.
18. Ferrero S, Rossi D, Rinaldi A et al. KMT2D mutations and TP53 disruptions are poor prognostic biomarkers in mantle cell lymphoma receiving high-dose therapy: A FIL study. Haematologica 2020; 105(6):1604—1612. DOI: 10.3324/haematol.2018.214056.
19. Lenz G, Dreyling M, Hoster E et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: Results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). J Clin Oncol 2005; 23(9):1984—1992. DOI: 10.1200/JCO.2005.08.133.
20. Romaguera JE, Fayad LE, Feng L et al. Ten-year follow-up after intense chemoimmunotherapy with Rituximab-HyperCVAD alternating with Rituximab-high dose methotrexate/cytarabine (R-MA) and without stem cell transplantation in

patients with untreated aggressive mantle cell lymphoma. Br J Haematol 2010; 150(2):200—208. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08228.x.
21. Visco C, Finotto S, Zambello R et al. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. J Clin Oncol 2013; 31(11):1442—1449. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.9842.
22. Khouri IF, Romaguera J, Kantarjian H et al. Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem-cell transplantation: An active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. J Clin Oncol 1998; 16(12):3803—3809. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.12.3803.
23. Merryman RW, Kahl BS, Redd RA et al. Rituximab/bendamustine and rituximab/cytarabine (rb/rc) induction chemotherapy for transplant-eligible patients with mantle cell lymphoma: a pooled analysis of two phase 2 clinical trials and off-trial experience. Blood 2018; 132 (Suppl 1):145. DOI: 10.1182/blood-2018-99-110520.
24. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. J Clin Oncol 2005; 23(28):7013—7023. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.1825.
25. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A et al. Nordic MCL2 trial update: six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: Still very long survival but late relapses do occur. Br J Haematol 2012; 158(3):355—362. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09174.x.
26. Hermine O, Hoster E, Walewski J et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. Lancet 2016; 388(10044):565—575. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00739-X.
27. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L et al. Rituximab after autologous stem-cell transplantation in mantle-cell lymphoma. N Engl J Med 2017; 377(13): 1250—1260. DOI: 10.1056/nejmoa1701769.
28. Rummel MJ, Maschmeyer G, Ganser A et al. Bendamustine plus rituximab (B-R) versus CHOP plus rituximab (CHOP-R) as first-line treatment in patients with indolent lymphomas: Nine-year updated results from the StiL NHL1 study. J Clin Oncol 2017; 35(15_suppl):7501. DOI: 10.1200/jco.2017.35.15_suppl.7501.
29. Flinn IW, Van Der Jagt R, Kahl B et al. First-line treatment of patients with indolent non-Hodgkin lymphoma or mantle-cell lymphoma with bendamustine plus rituximab versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-year follow-up study. J Clin Oncol 2019; 37(12):984—991. DOI: 10.1200/JCO.18.00605.
30. Visco C, Chiappella A, Nassi L et al. Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. Lancet Haematol 2017; 4(1):e15—e23. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30185-5.

31. Lew TE, Minson A, Dickinson M et al. Treatment approaches for patients with TP53-mutated mantle cell lymphoma. Lancet Haematol 2023; 10(2):e142—e154. DOI: 10.1016/S2352-3026(22)00355-6.
32. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: An international, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 2016; 387(10020):770—778. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00667-4.
33. Jerkeman M, Eskelund CW, Hutchings M et al. Ibrutinib, lenalidomide, and rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (PHILEMON): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. Lancet Haematol 2018; 5(3): e109—e116. DOI: 10.1016/S2352-3026(18)30018-8.
34. Wang ML, Lee H, Chuang H et al. Ibrutinib in combination with rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a single-centre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2015; 38(15):1—9. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00438-6.
35. Tam CS, Anderson MA, Pott C et al. Ibrutinib plus venetoclax for the treatment of mantle-cell lymphoma. N Engl J Med 2018; 378(13):1211—1223. DOI: 10.1056/nejmoa1715519.
36. Morabito F, Skafi M, Recchia AG et al. Lenalidomide for the treatment of mantle cell lymphoma. Expert Opin Pharmacother 2019; 20(5):487—494. DOI: 10.1080/14656566.2018.1561865.
37. Wang ML, Jain P, Lee HJ et al. Frontline treatment with ibrutinib plus rituximab (IR) followed by short course R-Hypercvad/MTX is extremely potent and safe in patients (age ≤ 65 years) with mantle cell lymphoma (MCL) — results of phase-II Window-1 clinical trial. Blood 2019; 134 (Suppl 1):3987.
38. Sandoval-Sus JD, Faramand R, Chavez J et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation is potentially curative in mantle cell lymphoma: results from a single institution study. Leuk Lymphoma 2019; 60(2):309—16. DOI: 10.1080/10428194.2018.1468894.
39. Lin RJ, Ho C, Hilden PD et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation impacts on outcomes of mantle cell lymphoma with TP53 alterations. Br J Haematol 2019; 184(6):1006—1010. DOI: 10.1111/bjh.15721.
40. Munshi PN, Hamadani M, Kumar A et al. ASTCT, CIBMTR and EBMT clinical practice recommendations for transplant and cellular therapies in mantle cell lymphoma. Bone Marrow Transplant 2022; 56(12):2911—2921. DOI: 10.1038/s41409-021-01288-9.
41. Wang M, Munoz J, Goy A et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med 2020; 382(14):1331—1342. DOI: 10.1056/nejmoa1914347.
42. Rule S, Jurczak W, Jerkeman M et al. Ibrutinib versus temsirolimus: 3-year follow-up of patients with previously treated mantle cell lymphoma from the phase 3, international, randomized, open-label RAY study. Leukemia 2018; 32(8): 1799—1803. DOI: 10.1038/s41375-018-0023-2.
43. Song Y, Zhou K, Zou D et al. Safety and activity of the investigational bruton tyrosine kinase inhibitor zanubrutinib (BGB-3111) in patients with mantle cell lymphoma from a phase 2 trial. Blood 2018; 132 (Suppl 1):148.

44. Королева Д. А., Звонков Е. Е., Габеева Н. Г. и др. Исследовательский протокол лечения лимфомы из клеток мантийной зоны у больных в возрасте до 65 лет // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови / под ред. В. Г. Савченко. М.: Практика, 2018. Т. 2. С. 531—556.
45. Королева Д. А., Габеева Н. Г., Кузьмина Л. А. и др. Негативное влияние мутаций в гене TP53 на эффективность терапии лимфомы из клеток мантии. Промежуточные результаты протокола «ЛКМ-2016». Гематология и трансфузиология 2019; 64(3):256—273. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-3-256-273.
46. Королева Д. А., Габеева Н. Г., Дроков М. Ю. и др.. Первый опыт трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у больных лимфомой из клеток мантии с мутациями в гене TP53. Гематология и трансфузиология 2020; 65(4):483—500.

Протоколы диагностики и лечения фолликулярной лимфомы

Введение. Эпидемиология

Классическая фолликулярная лимфома (ФЛ) — это опухоль с преимущественно центроцитарным составом, экспрессией BCL2 В-лимфоцитами герминального (зародышевого) центра из-за маркерной транслокации t(14;18)(q32;q21) и характерным фолликулярным типом гистоархитектоники [1]. ФЛ является наиболее распространенной формой неходжкинских лимфом (НХЛ) в западных странах, США, России (25—30% от всех НХЛ) [2]. Заболеваемость составляет 5—7 случаев на 100 тысяч населения. Медиана возраста — 60 лет (пациенты моложе 40 лет составляют 8,8%). Соотношение мужчин и женщин 1:1,7.

За последние десятилетия значительно эволюционировало понимание ФЛ, полученные новые данные о молекулярно-генетических особенностях опухоли позволили существенно изменить классификацию, ввести новые подтипы ФЛ. Так, описаны варианты ФЛ с локальным типом поражения (например, ФЛ педиатрического типа) или с экстранодальной локализацией (например, первичная кожная лимфома фолликулярного центра) с отсутствием перестройки *BCL2* и очень благоприятным прогнозом [1, 3]. Эти варианты ФЛ имеют отличные от классической нодальной ФЛ мутационные профили. В 5-м издании классификации лимфоидных опухолей Всемирной организа-

ции здравоохранения (ВОЗ) предложена новая система подклассов ФЛ. Выделены классическая ФЛ, ФЛ с преимущественно диффузным типом роста, фолликулярная крупноклеточная лимфома и ФЛ с необычными цитологическими особенностями [1]. При диагностике ФЛ оценка цитологических градаций больше не является обязательной.

Клиническая картина

При классической ФЛ в большинстве случаев наблюдается длительный анамнез, генерализованная лимфаденопатия, у 80% больных диагностируется поражение костного мозга [4]. Редко наблюдаются В-симптомы, изменения в общем анализе крови (лейкемизация диагностируется у 7—10% больных), повышение активности ЛДГ и концентрации сывороточного β_2-микроглобулина [5].

Патогенез и предиктивные факторы

Доказано, что ФЛ имеет раннее происхождение из стволовых клеток предшественников, в которых возникает инициирующее генетическое событие — транслокация t(14;18)(q32;q21) [6]. Клетки-предшественники ФЛ способны выживать в течение многих лет и давать начало рецидивам заболевания. ФЛ является опухолевым эквивалентом физиологической реакции зародышевого центра на антиген, в опухоли фактически воспроизводится клеточный состав реактивных лимфоидных фолликулов. Конституциональная гиперэкспрессия антиапоптотического белка BCL2 приводит к аккумуляции в зародышевом центре ошибочно «спасенных» В-лимфоцитов. В этих В-лимфоцитах со временем возникают дополнительные генетические нарушения, в результате чего развивается злокачественная лимфома [7, 8]. Реаранжировка гена *BCL2* и t(14;18) выявляется у 80—90% пациентов ФЛ. В 15—20% случаев t(14;18) отсутствует. ФЛ с отсутствием t(14;18) отличается рядом патогенетических особенностей. Например, в патогенезе t(14;18)—ФЛ играет роль реаранжировка гена *BCL6* (3q27), которая встречается гораздо чаще при ФЛ без t(14;18) по сравнению с классической ФЛ (44% против 22% случаев) [7].

Диагностика

Диагноз ФЛ устанавливается на основании гистологического, иммуногистохимического и цитогенетического исследований биоптата лимфатических узлов, костного мозга или другого доступного опухо-

левого очага. Пункционную биопсию лимфоузлов выполнять не рекомендуется.

Субстратом опухоли являются В-лимфоидные клетки центра фолликула — центроциты и центробласты, имеющие тенденцию к фолликулярному росту (классификация ВОЗ, 2017). Опухолевые клетки ФЛ экспрессируют В-клеточные антигены CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, поверхностные иммуноглобулины (sIgM+/–, sIgD > IgG > IgA), CD10+, BCL-2+ в центре фолликула. Маркер Ki67 определяет пролиферирующий клеточный пул. Процент пролиферативной активности, как правило, низкий (менее 30%) [9].

При цитогенетическом исследовании материала (биоптат опухоли) выявляется t(14;18), что позволяет подтвердить диагноз классической ФЛ [9]. В кариотипе опухоли могут выявляться такие дополнительные генетические нарушения, как делеция 11q, 1p, 10q, 13q, 6q, трисомия по 5-й, 7-й и 12-й хромосомам, полиплоидия. Перестройка *c-MYC*, del(17p), мутация *TP53*, множественные хромосомные аномалии являются прогностически неблагоприятными и нередко выявляются на этапе гистологической трансформации опухоли [9]. Вариантные транслокации с участием *BCL2* и легких цепей иммуноглобулинов, t(2;18)(p12;q21) и t(18;22)(q21;q11) встречаются крайне редко [1].

В трепанобиоптате костного мозга в 80% случаев определяются гиперклеточные участки, представленные очагово-интерстициальной лимфоидной инфильтрацией из клеток небольших размеров с округло-овальными и неправильной формы ядрами, расположенной меж- и паратрабекулярно [9].

Прогноз

Примерно у 80% больных ФЛ наблюдается индолентное течение заболевания, и применение стандартной ИХТ позволяет достичь многолетней ремиссии [10—12]. Однако, несмотря на «легкость» достижения ремиссии, у многих больных впоследствии развивается рецидив, что позволяет относить ФЛ распространенной стадии к некурабельным опухолям с длительной прогнозируемой общей выживаемостью (ОВ) (средняя ОВ 10—20 лет) [10]. С другой стороны, у 20% больных в течение 24 месяцев от начала стандартной иммунохимиотерапии наблюдается прогрессирование/рецидив заболевания: это так называемая группа POD24 (progression of disease within 24 months). Пациенты с POD24 имеют очень неблагоприятный прогноз: только 35—50% из них переживают 5 лет с момента установления диагноза ФЛ [13]. Больные ФЛ с POD24 составляют уникальную подгруппу ФЛ ультравысокого риска, характеризующуюся высокой вероятностью рефрактерного те-

чения, гистологической трансформации и ранней смерти от опухоли [14]. Для того, чтобы выявить больных ФЛ высокого риска рефрактерного течения, постоянно разрабатываются различные прогностические шкалы. Наиболее распространенный прогностический индекс, который используется для ФЛ — это разработанный в 2004 г., до эпохи ритуксимаба, индекс FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) [14]. FLIPI включает 5 факторов неблагоприятного прогноза: возраст старше 60 лет, стадии III—IV, концентрация гемоглобина менее 120 г/л, 4 или более вовлеченных групп лимфоузлов и повышение активности ЛДГ. FLIPI делит пациентов ФЛ на 2 группы: низкого/промежуточного риска и высокого риска, значимо отличающихся по общей и бессобытийной выживаемости.

Активный поиск прогностических и предиктивных маркеров для ФЛ продолжается. Например, активно идет работа по интеграции мутационного статуса, профиля экспрессии генов в клетках опухоли и микроокружения в прогностические модели (шкала m7-FLIPI, POD24 Prognostic Index (POD24-PI), шкала PReDiCt) [4].

Использование моделей риска на основе генотипа в рутинной практике пока недоступно в связи с высокой стоимостью. Прогностическая значимость многих новых шкал зависит от варианта терапии, которую получает больной, что существенно ограничивает их применение. Продолжается поиск прогностических факторов, позволяющих идентифицировать больных с высоким риском POD24 на этапе установления диагноза, что позволит минимизировать риски гистологической трансформации и снизить раннюю летальность больных [15].

Из общедоступных для оценки прогностических факторов большое значение имеет метаболическая активность опухоли. В ряде исследований установлено, что максимальный стандартизованный уровень накопления (SUVmax) > 13,0 достоверно ассоциирован с риском гистологической трансформации ФЛ, короткой выживаемостью без прогрессирования (ВБП) и POD24 [16—19].

В работе китайских авторов показано, что высокая метаболическая активность ФЛ (SUVmax> 9,5) коррелирует с коротким временем до начала терапии в когорте больных «жди и наблюдай», то есть если этот показатель высокий, то рационально начинать полихимиотерапию сразу, несмотря на низкую опухолевую массу или локальную стадию [20].

Быстро развивающимся и перспективным направлением является оценка минимальной остаточной болезни (МОБ). Такие высокочувствительные методы определения МОБ, как аллель-специфичная ПЦР, высокопроизводительное секвенирование, могут идентифицировать единичные нуклеотидные последовательности, связанные с опухоле-

вым клоном (чувствительность до 10^{-5}) [21, 22]. Определение МОБ является надежным методом оценки прогноза и диагностики рецидива при ФЛ. Важно, что положительный результат оценки МОБ в течение первых 2 лет после окончания терапии ФЛ является предиктором POD24 и низкой ВПБ независимо от результата ПЭТ. То есть фактически мониторинг МОБ в периферической крови является простым и неинвазивным методом, позволяющим проводить динамический контроль опухоли и выявлять больных с высоким риском рецидива в том числе в ПЭТ-негативной группе [23].

Эволюция терапии ФЛ

Российские и международные клинические рекомендации по лечению ФЛ при наличии показаний к проведению системной терапии предлагают широкий выбор химиотерапевтических режимов (R/G-CHOP/R/G-B/R/G-CVP) [24, 25]. В качестве индукционной терапии в большинстве случаев показано проведение режимов R/G-CHOP или R/G-B; в случае противопоказаний к введению антрациклинов или при наличии сопутствующей патологии, ограничивающей назначение данных режимов (сердечно-сосудистые, эндокринные заболевания в стадии декомпенсации и др.), — проведение курсов R/G-CVP.

Как отмечалось выше, клиническое течение ФЛ очень вариабельно: некоторые больные с агрессивными вариантами погибают в течение нескольких лет с момента установления диагноза, в то время как у других больных медиана выживаемости превышает 20 лет [26]. Однако, несмотря на очевидную гетерогенность, современные клинические руководства рекомендуют единые терапевтические подходы для всех больных.

Основными нерешенными проблемами ФЛ являются:

1) патогенетическая, морфологическая, клиническая, молекулярно-генетическая гетерогенность ФЛ;
2) невозможность идентификации больных из группы высокого риска до начала терапии;
3) отсутствие критериев выбора первой и последующих линий терапии;
4) проблема химиорезистентных рецидивов, связанная с невозможностью излечения опухоли при использовании стандартных подходов.

Выбор терапии больных ФЛ должен основываться на дифференцированном подходе с учетом факторов риска, возраста, соматического статуса пациента и сопутствующей патологии.

Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с ауто-ТГСК) при ФЛ — это

эффективный метод терапии, позволяющий достичь длительной ремиссии у пациентов с распространенными стадиями ФЛ. Этот метод лечения традиционно используется у соматически сохранных больных с рецидивом ФЛ, при этом у 30—40% пациентов достигаются ремиссии длительностью 10 лет и более, это группа так называемых "very long responders" [10, 27]. Однако эффективность ВДХТ с ауто-ТГСК в рецидиве хоть и превосходит все другие терапевтические опции, но, тем не менее, примерно у половины больных даже такое лечение оказывается неэффективным [28]. Результаты применения ВДХТ с ауто-ТГСК во втором, третьем и последующих рецидивах становятся еще хуже.

С другой стороны, если проводить ВДХТ с ауто-ТГСК уже в первой линии, то у большинства больных достигается полная, в том числе молекулярная, ремиссия. Более того, сегодня получены данные о долгосрочных наблюдениях за больными ФЛ после ВДХТ в первой линии, и эти результаты можно назвать очень впечатляющими. В опубликованных исследованиях наблюдается формирование явного плато на кривой ВБП, а 25—30-летние ремиссии ФЛ после ВДХТ с ауто-ТГСК убедительно свидетельствуют о возможности не только функционального, но и биологического излечения опухоли, считавшейся ранее некурабельной [29—31]. На сегодняшний день отсутствуют рандомизированные исследования эффективности двух вариантов терапии — последовательной интенсификации терапии первой линии без ауто-ТГСК и с выполнением ауто-ТГСК.

В ФГБУ «НМИЦ гематологии» проводятся два независимых проспективных исследования терапии ФЛ. В нерандомизированное исследование «ФЛ-2015» набираются молодые больные с распространенной стадией ФЛ, все включенные больные получают ВДХТ с ауто-ТГСК под контролем МОБ в нескольких временных точках [32, 33]. Исследование «ФЛ-2022» является рандомизированным и предлагает дифференцированный выбор терапии больных ФЛ в зависимости от возраста, клинико-биологических и генетических факторов риска, а также промежуточных результатов терапии.

Литература

1. Louissaint A. Navigating the heterogeneity of follicular lymphoma and its many variants: an updated approach to diagnosis and classification. Surg Pathol Clin. 2023; 16(2):233—47. DOI: 10.1016/J.PATH.2023.02.001.
2. Cahill KE, Smith SM. Follicular lymphoma: a focus on current and emerging therapies. Oncology (Williston Park). 2022; 36(2):97—106. DOI: 10.46883/2022.25920946.

3. Пластинина Л. В., Ковригина А. М. Алгоритм диагностики фолликулярной лимфомы педиатрического типа у взрослых // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови / под ред. В. Г. Савченко. М.: Практика, 2018. Т. 2. С. 133—144.
4. Mozas P, Rivero A, Rivas-Delgado A et al. Prognostic ability of five clinical risk scores in follicular lymphoma: A single-center evaluation. Hematol Oncol 2021; 39(5):639—649. DOI: 10.1002/hon.2922.
5. Cartron G, Trotman J. Time for an individualized approach to first-line management of follicular lymphoma. Haematologica 2022; 107(1):7—18. DOI: 10.3324/haematol.2021.278766.
6. Haebe S, Keay W, Alig S et al. The molecular ontogeny of follicular lymphoma: gene mutations succeeding the BCL2 translocation define common precursor cells. Br J Haematol 2022; 196(6):1381—1387. DOI: 10.1111/bjh.17990.
7. Leich E, Salaverria I, Bea S et al. Follicular lymphomas with and without translocation t(14; 18) differ in gene expression profiles and genetic alterations. Blood 2009; 114(4):826—834. DOI: 10.1182/blood-2009-01-198580.
8. Glas AM. Gene expression profiling in follicular lymphoma to assess clinical aggressiveness and to guide the choice of treatment. Blood 2005; 105(1):301—307. DOI: 10.1182/blood-2004-06-2298.
9. Swerdlow S.H, Campo E, Pileri S.A et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016; 127(20):2375. DOI: 10.1182/BLOOD-2016-01-643569.
10. Passucci M, Assanto G, Pulsoni A. Achieving the cure of follicular lymphoma: is it time to finalize treatment strategies to reach this goal in a subset of patients? Mediterr J Hematol Infect Dis 2023; 15(1):e2023018. DOI: 10.4084/MJHID.2023.018.
11. Bruna R, Benedetti F, Boccomini C et al. Prolonged survival in the absence of disease-recurrence in advanced-stage follicular lymphoma following chemo-immunotherapy: 13-year update of the prospective, multicenter randomized GITMO-IIL trial. Haematologica. 2019; 104(11):2241—2248. DOI: 10.3324/haematol.2018.209932.
12. Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA et al. Immunochemotherapy with obinutuzumab or rituximab for previously untreated follicular lymphoma in the GALLIUM study: influence of chemotherapy on efficacy and safety. J Clin Oncol 2018; 36(23):2395—2404. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.8960.
13. Casulo C. Upfront identification of high-risk follicular lymphoma. Hematol Oncol 2021; 39(S1):88—93. DOI: 10.1002/hon.2852.
14. Nogueira DS, Lage LAPC, Culler HF, Pereira J. Follicular Lymphoma: Refining Prognostic Models and Impact of Pod-24 in Clinical Outcomes. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2022; 22(2):67—75. DOI: 10.1016/j.clml.2021.08.004.
15. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. Cancer 1982; 49(10):2112—2115. DOI: 10.1002/1097-0142(19820515)49:10<2112::AID-CNCR2820491024>3.0.CO; 2-2.

16. Kahl BS. Follicular lymphoma: are we ready for a risk-adapted approach? Hematology. 2017; 2017(1):358—364. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.358.
17. Xie M, Wang L, Jiang Q et al. Significance of initial, interim and end-of-therapy 18F-FDG PET/CT for predicting transformation risk in follicular lymphoma. Cancer Cell Int. 2021; 21(1):394. DOI: 10.1186/s12935-021-02094-5.
18. Rossi C, Tosolini M, Gravelle P et al. Baseline SUVmax is related to tumor cell proliferation and patient outcome in follicular lymphoma. Haematologica. 2020; 107(1):221—230. DOI: 10.3324/haematol.2020.263194.
19. Karam M, Novak L, Cyriac J et al. Role of fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas. Cancer 2006; 107(1):175—183. DOI: 10.1002/cncr.21967.
20. Mondello P, Strati P, Merryman RW et al. R-CHOP versus r-bendamustine with or without rituximab maintenance in newly diagnosed follicular lymphoma patients with high SUV at baseline PET. Blood 2020; 136(Suppl 1):39—40. DOI: 10.1182/blood-2020-136438.
21. Yang Q, Luo Y, Zhang Y et al. Baseline [18F]FDG PET/CT may predict the outcome of newly diagnosed follicular lymphoma in patients managed with initial "watch-and-wait" approach. Eur Radiol 2022; 32(8):5568—5576. DOI: 10.1007/s00330-022-08624-7.
22. Sarkozy C, Wu S, Takata K et al. Abstract A19: Integrated single cell analysis reveals co-evolution of malignant B cells and the tumor microenvironment in transformed follicular lymphoma. Blood Cancer Discov 2022; 3(5_Suppl):A19. DOI: 10.1158/2643-3249.lymphoma22-a19.
23. Fernández-Miranda I, Pedrosa L, Llanos M et al. Monitoring of circulating tumor DNA predicts response to treatment and early progression in follicular lymphoma: results of a prospective pilot study. Clin Cancer Res 2023; 29(1):209—220. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-1654.
24. Jiménez-Ubieto A, Poza M, Martin-Muñoz A et al. Real-life disease monitoring in follicular lymphoma patients using liquid biopsy ultra-deep sequencing and PET/CT. Leukemia 2023; DOI: 10.1038/s41375-022-01803-x.
25. Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS et al. NCCN Guidelines Insights: B-Cell Lymphomas, Version 3.2019. J Natl Compr Cancer Netw 2019; 17(6):650—661. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0029.
26. Бабичева Л. Г., Тумян Г. С., Османов Е. А. и др. Фолликулярная лимфома. Клинические рекомендации, 2020. URL: cr.minzdrav.gov.ru/recomend/151_1.
27. Mercadal S, Sancho J, Climent F et al. Long-term outcome comparing histological grades of follicular lymphoma patients treated with immunochemotherapy as first-line therapy: a retrospective analysis from two institutions. Eur J Haematol 2020; 104(3):198—206. DOI: 10.1111/ejh.13359.
28. Casulo C, Byrtek M, Dawson K.L et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the National LymphoCare Study. J Clin Oncol 2015; 33(23):2516—2522. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.7534.

29. Casulo C, Dixon JG, Le-Rademacher J et al. Validation of POD24 as a robust early clinical end point of poor survival in FL from 5225 patients on 13 clinical trials. Blood 2022; 139(11):1684—1693. DOI: 10.1182/blood.2020010263.
30. Metzner B, Pott C, Müller TH et al. Long-term clinical and molecular remissions in patients with follicular lymphoma following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation. Ann Oncol 2013; 24(6):1609—1615. DOI: 10.1093/annonc/mds657.
31. Jiménez-Ubieto A, Grande C, Caballero D et al. Autologous stem cell transplantation for follicular lymphoma: favorable long-term survival irrespective of pretransplantation rituximab exposure. Biol Blood Marrow Transplant 2017; 23(10):1631—1640. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.05.021.
32. Smolyaninova AK, Gabeeva NG, Nesterova ES et al. Fifteen-year remission in a patient with follicular lymphoma after high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation as a first-line treatment. Open J Clin Med Case Rep 2023; 9(14):2023—2026.
33. Gabeeva N, Smolyaninova A, Belyaeva A et al. High-dose therapy with autologous stem cell transplantation as the first-line therapy of follicular lymphoma: results from a prospective single-center study . Hemasphere 2023; 7(Suppl): e7482903.

А. К. Смольянинова, А. В. Беляева, Е. С. Нестерова, Е. Е. Звонков

МОБ-контролируемый протокол «ФЛ-2015»

Проспективное одноцентровое нерандомизированное исследование по оценке эффективности и токсичности высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в первой линии терапии «ФЛ-2015»

Для самостоятельной оценки ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии терапии ФЛ в 2015 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ было начато одноцентровое нерандомизированное проспективное исследование. Целью исследования являлась долгосрочная оценка эффективности и безопасности нового высокодозного протокола «ФЛ-2015» у первичных пациентов с ФЛ распространенной стадии и высокой опухолевой нагрузкой. Восьмилетние результаты работы продемонстрировали высокую эффективность ВДХТ с ауто-ТГСК: в когорте из 35 больных 7-летняя ОВ, ВБП и безрецидивная выживаемость составили 95%, 93% и 93% соответственно (рис. 1). Обращает внимание, что у 37% больных сроки наблюдения составили более 24 месяцев, при этом частота POD24 составила всего 3%. Следовательно, после ВДХТ с ауто-ТГСК фактически мы наблюдали нивелирование фактора POD24. Длительная ВПБ с выходом на плато всего лишь после одной линии терапии может поменять многолетний императив о неизлечимости ФЛ и о неизбежности ранних рецидивов у 20% больных.

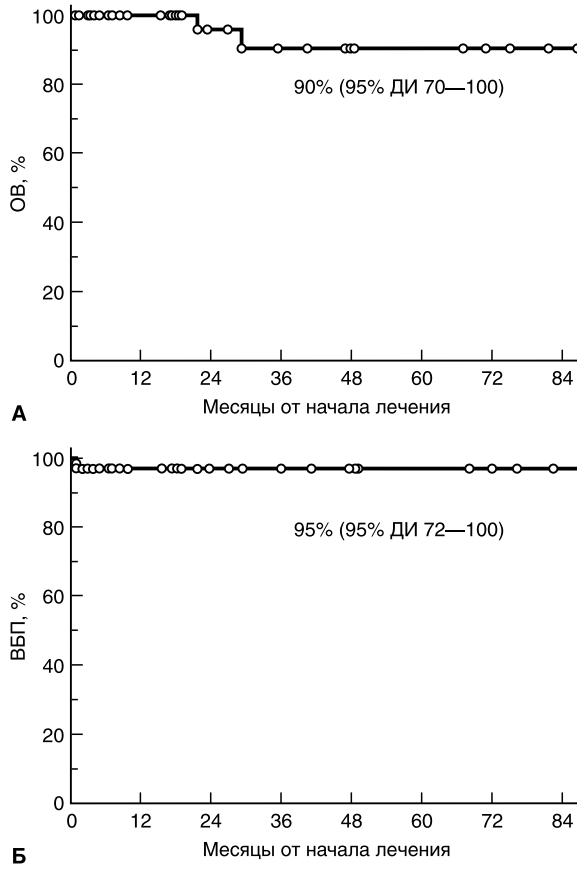


Рисунок 1. ОВ и ВБП больных ФЛ.

Таким образом, первичная эскалация терапии ФЛ дает ряд важнейших преимуществ:

1. Пациент получает основные препараты из стандартной химиотерапии (ХТ) ФЛ, то есть и CHOP, и бендамустин в первой линии лечения.
2. Предотвращение ранних рецидивов и трансформации (POD24).
3. Дизайн протокола «ФЛ-2015» предполагает проведение высокодозной консолидации и ауто-ТГСК всем больным независимо от достижения полной или частичной ремиссии после подготовительного этапа R-CHOP. Таким образом, значительно увеличивается вероятность длительной ремиссии и, возможно, излечения от опухоли.
4. При использовании современных программ сопроводительной терапии, интеграции режимов кондиционирования с высоким профилем безопасности (BeEAM, BEAM) в программу высокодозной те-

рапии частота ранней и поздней токсичности и в том числе вторых опухолей не увеличивается.
5. Снижение нагрузки на лечебные учреждения за счет отсутствия рецидивов; пациентам не нужна дорогостоящая поддерживающая терапия, таргетная терапия второй и последующих линий.
6. Достижение многолетнего свободного от опухоли периода имеет значительный потенциал улучшения качества жизни и психоэмоционального состояния, особенно в когорте молодых трудоспособных людей.
7. Длительные ремиссии увеличивают шанс пациентам в хорошем соматическом статусе без тяжелой предлеченности множеством линий терапии дождаться появления доступа к новым препаратам и технологиям, которые можно будет использовать даже если рецидив возникнет.

Критерии включения

1. Возраст от 18 до 65 лет.
2. ФЛ 1—3А цитологического типа t(14;18)+ (Международная рабочая классификация (WF B, C, or D) или пересмотренная Европейская и Американская классификация лимфом (REAL: градация I, II или III), классификация ВОЗ, 5 издание).
3. III—IV стадии или II стадия с большим размером опухоли (> 6 см) по классификации Ann Arbor.
4. Как минимум один критерий начала терапии — Groupe d'Etudes des Lymphomes Folliculaires (GELF).

Критерии невключения

1. ХТ или лучевая терапия в анамнезе.
2. Тяжелые конкурирующие заболевания ЦНС, легких, почек и печени, активный вирусный гепатит В и/или С и ВИЧ-инфекция.
3. 3В цитологический тип ФЛ, трансформация ФЛ.
4. t(14;18)-негативные случаи ФЛ.
5. ФЛ с патогенной мутацией в гене *TP53.*

Определение МОБ-статуса и временные точки оценки МОБ

Для подтверждения диагноза ФЛ всем пациентам на материале опухоли проводилось цитогенетическое исследование методом FISH на наличие t(14;18).

Первичный скрининг для определения маркера МОБ проводится в биоптате лимфоузла, периферической крови (ПК) и/или костном моз-

ге (КМ). В дальнейшем статус МОБ определяется в ПК и/или КМ после 4 курсов R-CHOP, перед сбором ГСК, после окончания протокола «ФЛ-2015» и далее каждые 6 месяцев в период поддерживающей терапии или наблюдения.

Для определения МОБ проводилось исследование В-клеточной клональности по генам IGH (ПЦР-IGH) и перестроек *BCL2::IGH* методом ПЦР с мультиплексными системами праймеров BIOMED-2 с последующим фрагментным анализом (капиллярным электрофорезом). Перестройки *BCL2::IGH* определяются методом ПЦР в реальном времени. Чувствительность анализа составляет 10^{-2}—10^{-3} для ПЦР-IGH и 10^{-4}—10^{-5} для исследования перестроек BCL2::IGH (ПЦР-BCL2::IGH), то есть определяется 1 опухолевая клетка на 100—1000 и 10 000—100 000 лейкоцитов соответственно.

Лечение

Протокол «ФЛ-2015» состоит из индукционного этапа перед высокодозной ХТ, включающего 4 курса ХТ по схеме R-CHOP, для минимизации объема поражения перед высокодозной консолидацией. После подготовительного этапа пациенты получают 2 интенсивных курса ХТ по схеме R-DHAP.

Сбор гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) проводится при условии достижения отрицательного результата ПЦР-исследования В-клеточной клональности по генам IGH в крови и/или костном мозге. Если после 2 курсов R-DHAP по-прежнему определяется персистенция В-клеточной клональности, дополнительно проводится курс высокими дозами циклофосфамида (HD-CFS). Для снижения вероятности контаминации лейкоконцентрата опухолевыми клетками сбор ГСК осуществляется после последнего курса интенсивной ХТ (R-DHAP или HD-CFS). Минимальное достаточное количество ГСК для проведения трансплантации составляет 5×10^6 CD34+ клеток/кг. Режим кондиционирования для ауто-ТГСК BeEAM включает бендамустин в дозе 160 мг/м^2 в –7-й и –6-й дни в сочетании со стандартными дозами этопозида, цитарабина и мелфалана. Г-КСФ вводится в дозе 5 мг/кг после ХТ по схеме R-DHAP, HD-CFS и ауто-ТГСК. Дизайн протокола «ФЛ-2015» представлен на рис. 2.

Если на индукционном этапе, то есть после любого по счету курса R-CHOP, наблюдается прогрессия опухоли, пациент сразу переводится на этап ВДХТ. Если заготовить ГСК больному не удается, то вместо схемы BeEAM с ауто-ТГСК проводится консолидирующий высокодозный курс Dexa-Beam, не требующий поддержки ауто-ТГСК. Если ни после R-DHAP, ни после HD-CFS у пациента не достигается

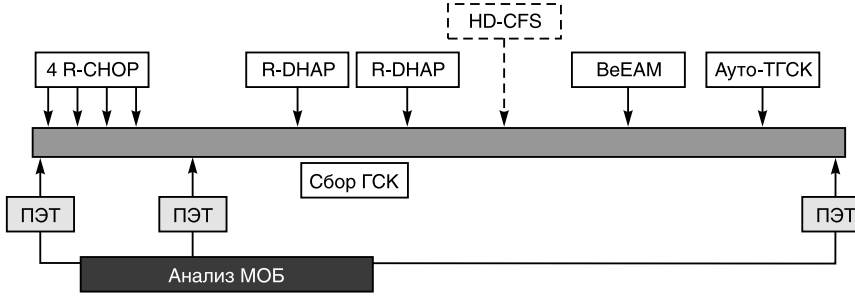


Рисунок 2. Схематичное представление дизайна исследования.

МОБ-негативная ПЭТ-негативная ремиссия, пациент переводится на ХТ другой линии (блоковая программа mNHL-BFM90 с леналидомидом). После окончания протокола «ФЛ-2015» поддерживающая терапия не проводилась.

Противоопухолевый ответ оценивается после каждого курса ХТ, затем при обследовании через 2 месяца после окончания терапии и далее 1 раз в 3 месяца на протяжении первого года наблюдения и 1 раз в 6 месяцев в последующие годы. Оценка проводится в соответствии с пересмотренными критериями для злокачественных лимфом Cheson et al.

Для оценки метаболического ответа применяется ПЭТ-КТ, которая проводится до начала терапии, после 4 курсов R-CHOP и через 2 месяца после окончания лечения. Для оценки результатов ПЭТ-КТ использовалась 5-балльная шкала Deauville (DS).

Е. С. Нестерова, А. М. Ковригина, А. У. Магомедова,
А. К. Смольянинова, Н. Г. Габеева, Е. Е. Звонков

Протокол дифференцированной терапии больных фолликулярной лимфомой с учетом факторов риска «ФЛ-2022»

Рандомизированное, многоцентровое, контролируемое (сравнительное) открытое, проспективное исследование по оценке эффективности и токсичности терапии первой линии больных фолликулярной лимфомой с учетом факторов риска (FL-2022)

В результате проведенного многолетнего ретроспективно-проспективного исследования по оценке эффективности терапии первой линии у больных фолликулярной лимфомой (ФЛ) (n = 362, 2001—2022 гг., НМИЦ гематологии) были обнаружены следующие статистически значимые факторы риска для общей (ОВ) и бессимптомной (БСВ) выживаемости: 3А цитологический тип (p = 0,0001, HR 3,1), наличие больших опухолевых конгломератов размерами более 6 см (bulky) (p = 0,005, HR 2,4), индекс пролиферации опухоли Ki-67 > 35% (p = 0,0008, HR 1,6), короткий анамнез заболевания < 7 месяцев (p = 0,14, HR 1,2) [1—5]. Параметры были объединены в новую 4-факторную прогностическую модель PPI для ФЛ (Personalized Predictive Index), которая впервые учитывает морфологию опухоли и совершен-

но новый параметр оценки клинического течения опухоли — анамнез заболевания. Количество факторов в наличии — сумма баллов. PPI в зависимости от суммы баллов распределяет пациентов на 3 группы риска (PPI3): 0—1 — низкий риск, 2 — средний риск, 3—4 — высокий риск (рис. 1).

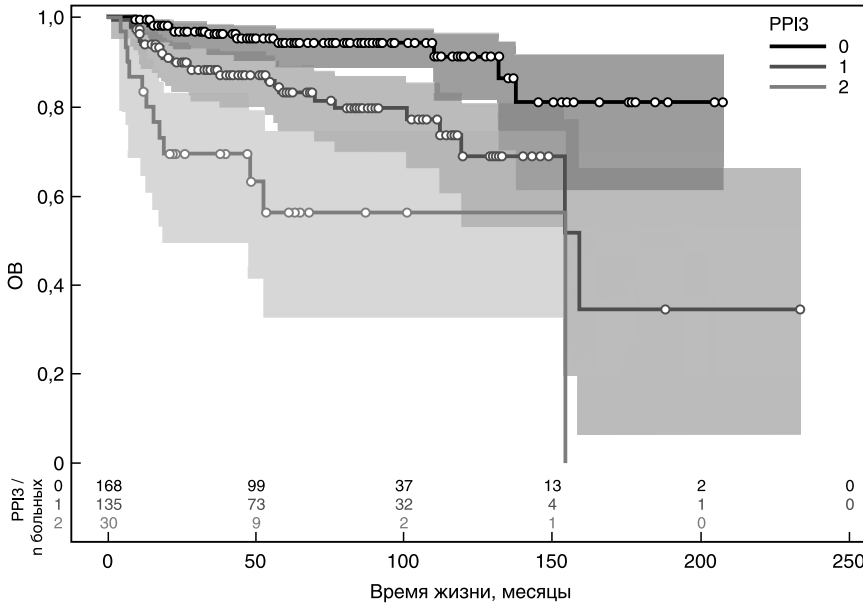


Рисунок 1. ОВ больных ФЛ в зависимости от индекса PPI: 0 — низкий риск (0—1 фактор), 1 — средний риск (2 фактора), 2 — высокий риск (3—4 фактора).

При сопоставлении результатов терапии с индексами PPI3 и FLIPI нами определено, что прогностическая модель PPI3 более точно стратифицирует больных по группам высокого—промежуточного—низкого риска при проведении иммунохимиотерапии. С учетом полученных данных стратификация пациентов с ФЛ по PPI3 является перспективным направлением.

Применение PPI3 в клинической практике и анализ неудач лечения согласно PPI3 впервые продемонстрировали, что одним из статистически значимых факторов, влияющих на прогноз заболевания, является обнаружение t(14;18). Анализ эффективности применяемых режимов терапии на большой когорте больных выявил, что t(14;18)+ ФЛ — прогностически более благоприятная группа, где оправдан риск-адаптированный подход терапии с учетом индекса PPI3. В данной группе при

низком риске по PPI3 эффективны режимы R-CHOP и R-B и их эффективность сопоставима (ОВ 100% и 93%; БСВ 85% и 85%). При среднем и высоком риске по PPI3 стандартные режимы терапии малоэффективны, лишь высокодозная терапия ± ауто-ТГСК позволяет преодолевать фактор раннего (в течение 24 месяцев) прогрессирования — POD24 (progression of disease 24 month) и достигать полных продолжительных ремиссий.

Группа t(14;18)– ФЛ — прогностически неблагоприятный вариант ФЛ. У 48—60% больных в данной группе развиваются ранние рецидивы/прогрессии на стандартных протоколах терапии. Выполнение ауто-ТГСК в терапии таких случаев является наиболее эффективным вариантом лечения, увеличивает БСВ на 35% (p = 0,0001). Все же у 30% больных t(14;18)– ФЛ продолжают случаться ранние рецидивы/прогрессии, что требует принципиально нового подхода к терапии таких больных.

Согласно имеющемуся опыту ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, включение леналидомида, как основного ингибитора транскрипционного фактора MUM1, в первую линию терапии пациентов с ФЛ с экспрессией *MUM1* позволяет достигать полные продолжительные ремиссии. Леналидомид в комбинации с ритуксимабом согласно российским и международным клиническим рекомендациям зарегистрирован в терапии пациентов с рецидивом ФЛ без признаков трансформации, развившимся в любые сроки. По данным крупного международного рандомизированного исследования III фазы AUGMENT (n = 358) по изучению эффективности комбинации леналидомид + ритуксимаб (R2; доза леналидомида 20 мг в сутки, с 1-го по 21-й день 28-дневного курса, 12 курсов) и ритуксимаба в монорежиме (группа контроля) у пациентов с индолентными лимфомами (рецидивирующей/рефрактерной ФЛ и лимфомой из клеток маргинальной зоны), терапия леналидомидом позволила достоверно увеличить выживаемость без прогрессии (ВБП), общую частоту ответа (p = 0,001) и время до следующей противоопухолевой терапии (p = 0,007). Учитывая высокую эффективность препарата, в настоящее время уже проводятся исследования применения леналидомида в сочетании анти-CD20 моноклональными антителами в первой линии терапии первичных пациентов с ФЛ. Опыт НМИЦ гематологии в проведении терапии по программе mNHL-BFM-90 в сочетании с леналидомидом при ФЛ 3B цитологического типа демонстрирует высокие обнадеживающие результаты: 3-летняя ОВ и 3-летняя БСВ равны 100% [7].

Принимая во внимание высокую стратификационную способность индекса PPI3, принципиальные различия эффективности лечения в группах t(14;18)+/– ФЛ, отсутствие критериев выбора терапии первой

линии (R-B/R-CHOP), отсутствие рандомизированных исследований, касающихся выбора терапии первой линии с учетом факторов риска, отсутствие рандомизированных исследований, касающихся определения роли ауто-ТГСК, нами разработан протокол дифференцированной терапии больных ФЛ с учетом факторов риска.

Цель исследования

Цель исследования — оценить эффективность и токсичность терапии первой линии (схемы R-CHOP, R-B, R-CHOP + R-DHAP с проведением ауто-ТГСК и без ауто-ТГСК, G-L-CHOP и терапии по программе R-mNHL-BFM-90 с леналидомидом) у больных фолликулярной лимфомой с учетом факторов риска.

Задачи исследования

1. Оценка эффективности терапии первой линии (R-CHOP, R-B, R-CHOP + DHAP с проведением ауто-ТГСК и без ауто-ТГСК, терапии по программам G-CHOP с леналидомидом и R-mNHL-BFM-90 с леналидомидом) у больных фолликулярной лимфомой.
2. Оценка необходимости проведения ауто-ТГСК у больных фолликулярной лимфомой из группы среднего и высокого риска с учетом индекса PPI3.
3. Оценка скорости достижения ремиссии заболевания на индукционной терапии на каждой из ветвей протокола.
4. Оценка ОВ и БСВ и факторов, на них влияющих.
5. Оценка продолжительности лечения, причин снятия с протокола.

Критерии включения

1. 1—2-й, 3-й цитологические типы [3A/3B / de novo / с участками трансформации (тФЛ)].
2. ФЛ с трансформацией в ДВККЛ.
3. Возраст старше 18 лет.
4. Наличие добровольного информированного согласия пациента и/или его законного представителя.

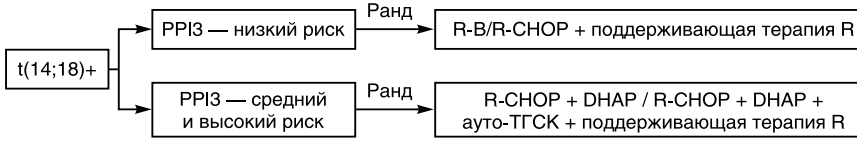
Критерии невключения

1. ФЛ с наличием del17p/13.
2. Наличие мутаций в гене *TP53*.
3. Предшествующая терапия.
4. Редкие формы ФЛ (педиатрическая, кожная, тестикулярная).
5. Изолированное поражение ЦНС.

6. Застойная сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, тяжелые нарушения ритма и проводимости, инфаркт миокарда.
7. Почечная недостаточность (уровень сывороточного креатинина более 0,2 ммоль/л), кроме случаев специфического поражения почек.
8. Печеночная недостаточность (кроме случаев специфического поражения, обусловленного лейкемической инфильтрацией органа), острый гепатит или активная фаза хронического гепатита (содержание сывороточного билирубина более 1,5 нормы, активность АЛТ и АСТ более 3 норм, протромбиновый индекс менее 70%).
9. Пневмония тяжелой степени (дыхательная недостаточность — одышка более 30 дыхательных движений в минуту, артериальная гипоксемия — PaO_2 менее 70 мм рт. ст.) при невозможности скомпенсировать ситуацию в течение 2—3 дней.
10. Сепсис (септикопиемические очаги, нестабильность гемодинамики).
11. Высокая лихорадка не должна служить поводом для задержки начала химиотерапии, так как может носить специфический характер.
12. Угрожающие жизни кровотечения (желудочно-кишечные, кровоизлияние в мозг), за исключением желудочно-кишечных кровотечений на фоне специфического поражения органов при успешном консервативном лечении.
13. Психические нарушения тяжелой степени (бред, тяжелый депрессивный синдром, другая продуктивная симптоматика).
14. Кахексия (уровень общего белка ниже 35 г/л), кроме случаев специфического поражения печени.
15. Декомпенсированный сахарный диабет.
16. Беременность.

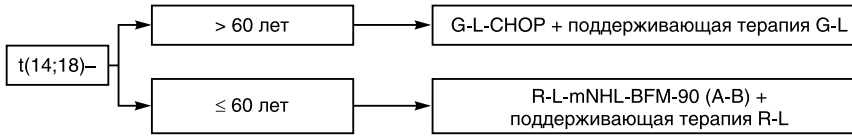
Дизайн исследования

Терапия t(14;18)+ ФЛ



Ранд — рандомизация; R — ритуксимаб.

Терапия t(14;18)– ФЛ



G — обинутузумаб; L — леналидомид; R — ритуксимаб.

Дизайн протокола предполагает следующий алгоритм, состоящий из трех этапов:

1. Первый этап включает в себя гистологическое, иммуногистохимическое и цитогенетическое [t(14;18)] исследования опухолевого субстрата.
2. Второй этап — определение группы риска по PPI3.
3. Третий этап — выбор линии терапии согласно указанной выше схеме.

1-й этап исследования — выполнение стандартного гистологического и иммуногистохимического исследования биоптата опухоли, цитогенетического исследования методом кариотипирования (стандартное цитогенетическое исследование —СЦИ) или FISH-исследования на наличие t(14;18)(q32;q21) в клетках биоптата опухоли, костного мозга или сыворотки крови при достаточном количестве опухолевых клеток. С учетом результатов исследования пациент включается в соответствующую группу исследования.

2-й этап исследования — определение группы риска по PPI3 в зависимости от суммы баллов (1 фактор — 1 балл):

- 3А цитологический тип,
- bulky (> 6 см),
- Ki-67 > 35%,
- короткий анамнез — < 7 месяцев.

PPI в зависимости от суммы баллов распределяет пациентов на 3 группы риска (PPI3): 0—1 — низкий риск, 2 — средний риск, 3—4 — высокий риск.

3-й этап исследования — выбор линии терапии согласно указанной выше схеме.

Все этапы исследования проводятся до начала терапии. Перед началом полихимиотерапии целесообразна вакцинация против новой коронавирусной инфекции. Целесообразно проводить вакцинацию против COVID-19 как минимум за 2—4 недели до начала системной полихимиотерапии.

Терапия t(14;18)+ ФЛ

Первая рандомизация выполняется в случае t(14;18)+ ФЛ и PPI3 низкого риска: определяется схема индукционной терапии — 6 курсов R-CHOP или R-B. После каждых двух курсов проводится контрольное обследование — компьютерная томография (КТ), ультразвуковое исследование (УЗИ). До начала терапии, после 4-го и 6-го курсов выполняется позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ/КТ). В случае отсутствия частичной/полной ремиссии заболевания пациент исключается из протокола, происходит изменение схемы терапии на альтернативную (если R-B, то на R-CHOP, и наоборот) или продолжение терапии согласно протоколу последовательной высокодозной химиотерапии (R-DHAP) на усмотрение лечащего врача.

После окончания лечения пациентам вне зависимости от линии терапии показана поддерживающая терапия ритуксимабом в дозе 375 мг/м^2 1 раз в 2 месяца. Минимальный срок поддерживающей терапии — 2 года от окончания химиотерапии (12 введений).

Вторая рандомизация выполняется в случае t(14;18)+ ФЛ PPI3 среднего/высокого риска: определяется схема индукционной терапии — 4 курса R-CHOP + 2 курса R-DHAP / 4 курса R-CHOP + 2 курса R-DHAP + кондиционирование в режиме R-BEAM и ауто-ТГСК. После каждых двух курсов проводится контрольное обследование (КТ, УЗИ). До начала терапии, после 4-го курса R-CHOP и 2 курсов R-DHAP выполняется ПЭТ/КТ. В случае отсутствия частичной/полной ремиссии заболевания после окончания выбранной схемы – исключение пациента из протокола, проведение альтернативных режимов терапии (G-B, леналидомид и др.)

Если у пациента с поражением костного мозга в результате лечения костный мозг санирован после 4 курсов R-CHOP, то мобилизация стволовых клеток крови проводится после первого курса R-DHAP. Если после 4 курсов R-CHOP сохраняется поражение костного мозга (гистологически или методом ПЦР), то мобилизация стволовых клеток крови выполняется при достижении санации костного мозга — после второго курса R-DHAP. Если у пациента санация костного мозга не достигается после второго курса R-DHAP, то мобилизация стволовых клеток выполняется в любом случае, однако в лейкоконцентрате методом ПЦР проводится определение В-клеточной клональности для исключения контаминации лейкоконцентрата опухолевыми клетками.

После 4 курсов R-CHOP проводится высокодозная терапия, которая предполагает 2 курса R-DHAP.

После 2 курсов R-DHAP показано проведение ПЭТ/КТ для оценки противоопухолевого ответа.

Если пациенту по результатам рандомизации показано проведение ауто-ТГСК, то перед ауто-ТГСК выполняется консолидирующая терапия с кармустином/ломустином, этопозидом, цитарабином и мелфаланом (BEAM).

После окончания лечения пациентам показана поддерживающая терапия ритуксимабом в дозе 375 мг/м^2 1 раз в 2 месяца. Срок поддерживающей терапии — 2 года от окончания химиотерапии (12 введений).

Терапия t(14;18)– ФЛ

Терапия пациентов старше 60 лет с t(14;18)– ФЛ: 6 курсов G-CHOP с леналидомидом. После каждых двух курсов проводится контрольное обследование (КТ, УЗИ). Перед началом терапии, после 4-го и 6-го курсов выполняется ПЭТ/КТ. В случае отсутствия частичной/полной ремиссии заболевания — исключение пациента из протокола, выполняется изменение схемы терапии (R-B) или интенсификация лечения курсами второй линии (R-DHAP).

После окончания лечения в зависимости от рандомизации пациентам показана поддерживающая терапия обинутузумабом в дозе 1000 мг 1 раз в 2 месяца в сочетании с редуцированной дозой леналидомида, 10 мг в сутки внутрь в 1—21-й дни 28-дневного курса. Срок поддерживающей терапии обинутузумабом — 2 года от окончания химиотерапии; срок поддерживающей терапии леналидомидом — 1 год от окончания химиотерапии (12 курсов).

В случае невозможности проведения курсов с обинутузумабом (после обсуждения совместно с руководителями протокола) возможна замена обинутузумаба на ритуксимаб.

Терапия пациентов ≤ 60 лет с t(14;18)– ФЛ: 4 курса терапии по схеме R-mNHL-BFM-90(A-B) с леналидомидом. После каждых двух курсов проводится контрольное обследование (ПЭТ/КТ или КТ, УЗИ). В случае отсутствия частичной/полной ремиссии заболевания или прогрессии опухоли — исключение пациента из протокола, выполняется изменение схемы терапии (например, R/G-DHAP).

После окончания лечения проводится поддерживающая терапия ритуксимабом в дозе 375 мг/м^2 1 раз в 2 месяца в сочетании с леналидомидом в редуцированной дозе 10 мг в сутки внутрь в 1—21-й дни 28-дневного курса. Срок поддерживающей терапии леналидомидом — 1 год от окончания химиотерапии (12 курсов).

Популяционный анализ

В исследование планируется включить 140 пациентов: n = 30/30 на терапии R-B/R-CHOP; n = 15/15 на терапии R-CHOP + DHAP / R-CHOP +

DHAP + ауто-ТГСК; на терапии n = 30 G -L-CHOP; n = 20 на терапии R-L-mNHL-BFM-90(A-B).

Оценка противоопухолевого ответа проводится после второго, четвертого и шестого курсов терапии.

Обследование перед началом лечения и оценка эффективности терапии

1. Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, морфологическое исследование мазков-отпечатков.
2. Общий анализ мочи.
3. Биохимический анализ крови (общий белок и белковые фракции, креатинин, мочевина, мочевая кислота, билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, ЛДГ, амилаза, электролиты, глюкоза).
4. Проба Реберга (или клиренс креатинина по формуле Кокрофта—Голта).
5. Коагулограмма (АЧТВ, ПТИ, ТВ, фибриноген, XIIa-зависимый фибринолиз, D-димер).
6. Иммунохимическое исследование сыворотки и мочи, С-реактивный белок, β_2-микроглобулин, определение криоглобулинов.
7. Исследование крови на гепатиты, сифилис, ВИЧ-инфекцию (+ дополнительные маркеры гепатитов В и С, ПЦР гепатитов).
8. Исследование крови на антитела к герпесвирусам, ПЦР герпесвирусов.
9. Группа крови, резус-фактор.
10. Маркеры тромбофилии.
11. Фиброгастродуоденоскопия, фиброколоноскопия с обязательной слепой биопсией кишки и желудка.
12. Цитологическое, гистологическое, иммуногистохимическое исследование биоптата опухоли. При ИГХ определение экспрессии следующих антигенов: CD5, CD10, CD19, CD20, CD23, BCL-2, cyclin D1 и Ki-67. При 3A-3B подтипе ФЛ определение экспрессии MUM1.
13. Цитогенетическое исследование на «свежем» материале биоптата опухоли / парафиновом блоке / отпечатках опухоли: кариотипирование и/или FISH-исследование: определение реаранжировок генов *BCL2*/18q21, *BCL6*/3q27, *c-MYC*/8q24, определение del17p13. В случае отсутствия реаранжировки гена *BCL2* необходимо дополнительное исследование реаранжировки гена *IRF4* и del(1p36).
14. Трепанобиопсия с гистологическим, иммуногистохимическим исследованием.

15. Аспирация костного мозга с цитологическим исследованием.
16. Иммунофенотипирование клеток периферической крови и/или костного мозга.
17. Исследование мутации гена *TP53* на материале биоптата опухоли.
18. Пункция и получение аспирата костного мозга — определение вовлечения костного мозга при отсутствии гистологических признаков методом ПЦР (определение В-клеточной клональности); при необходимости — выполнение генетического исследования на наличие реаранжировок гена *BCL2*/18q21 [t(14;18)(q32;q21)] в клетках костного мозга с целью генетического подтверждения диагноза; при достаточном количестве опухолевых клеток в крови возможно выполнение цитогенетического исследования с использованием мононуклеаров крови.
19. Хранение биоматериалов (биоптат опухоли, периферической крови и костного мозга) для проведения дополнительных молекулярно-генетических исследований.
20. При наличии общемозговой или очаговой симптоматики — выполнение люмбальной пункции для исключения нейролейкемии.
21. ЭКГ
22. ЭхоКГ.
23. Холтеровское мониторирование ЭКГ (по показаниям).
24. ПЭТ/КТ
25. МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием.
26. МРТ с в/в контрастированием при поражении орбит, слюнных желез, щитовидной железы, костей, мочевого пузыря.
27. КТ органов брюшной полости, грудной клетки, мягких тканей шеи, малого таза.
28. УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства.
29. УЗИ органов малого таза.
30. УЗИ периферических лимфатических узлов.
31. УЗИ вен нижних конечностей (других локализаций — по показаниям).
32. Осмотр гинеколога (для женщин), выполнение теста на беременность.
33. Криоконсервирование спермы (по желанию больного).

Оценка результатов терапии

Оценку результатов терапии проводят в соответствии с критериями Cheson et al. [34].

Полная ремиссия (ПР) устанавливается при отсутствии каких-либо данных за наличие заболевания в результатах КТ или ПЭТ/КТ или результатах биопсии костного мозга (если был поражен).

Частичная ремиссия (ЧР) устанавливается при уменьшении опухоли на 50% и более.

Рефрактерность констатируется при противоопухолевом ответе меньшем, чем при ЧР, а **прогрессирование** — при увеличении опухоли на 50% и более или при появлении новых очагов.

Минимальная остаточная болезнь (МОБ) при поражении костного мозга — постоянно определяемая остаточная популяция опухолевых клеток, выявить которую можно лишь с помощью новых высокочувствительных молекулярно-генетических методов: определение В-клеточной клональности методом ПЦР и определение реаранжировок *BCL2*.

Остаточная опухоль — постоянно определяемое остаточное образование, не сокращающееся в размерах от курса к курсу, не накапливающее контрастное вещество при проведении КТ и аваскулярное по данным УЗИ.

Схемы курсов иммунохимиотерапии, входящих в протоколы «ФЛ-2015» и «ФЛ-2022»

Схема курса R-CHOP

Курсы проводятся 1 раз в 21 день.

1. Ритуксимаб, 375 мг/м^2 в/в капельно, день 0.
2. Доксорубицин, 50 мг/м^2 в/в капельно, день 1.
3. Циклофосфамид, 750 мг/м^2 в/в капельно, день 1.
4. Преднизолон, 40 мг/м^2 внутрь, дни 1—5.

Схема курса R-DHAP

1. Ритуксимаб, 375 мг/м^2 в/в капельно, день 0.
2. Цисплатин, 100 мг/м^2 в/в капельно, день 1.
3. Цитарабин, 2000 мг/м^2 2 раза в сутки в/в капельно, день 2.
4. Дексаметазон, 40 мг в/в, дни 1—4.

Схема курса HD-Cfs

1. Циклофосфамид, 4000 мг/м^2 в/в капельно, день 1.

Схема кондиционирования BeEAM с ауто-ТГСК

1. Бендамустин, 170 мг/м^2 в/в, дни −8, −7 перед ауто-ТГСК.
2. Цитарабин, 100 мг/м^2 2 раза в сутки в/в капельно, дни −6, −5, −4, −3 перед ауто-ТГСК.
3. Этопозид, 100 мг/м^2 2 раза в сутки в/в капельно, дни −6, −5, −4, −3 перед ауто-ТГСК.
4. Мелфалан, 140 мг/м^2 в/в капельно, день −2 перед ауто-ТГСК.
5. Трансфузия CD34+ клеток в/в капельно, день 0.

Схема Dexa-BEAM

1. Дексаметазон, 8 мг внутрь 3 раза в день, дни 1—10.
2. Кармустин, 60 мг/м^2 в/в капельно, день 2.
3. Цитарабин, 100 мг/м^2 2 раза в сутки в/в капельно, дни 4—7.
4. Этопозид, 250 мг/м^2 в/в капельно, дни 4—7.
5. Мелфалан, 20 мг/м^2 в/в капельно, день 3.

Схема курса R-B

1. Ритуксимаб, 375 мг/м^2 в/в капельно, день 0.
2. Бендамустин, 90 мг/м^2 в/в капельно, дни 1, 2.

Схема курса G-L-CHOP

Курсы проводятся 1 раз в 21 день.

1. Обинутузумаб, 1000 мг в/в капельно, день 0 (в первый раз доза делится на 2 введения — 100 мг в день 0, 900 мг в день 1).
2. Леналидомид, 25 мг внутрь, дни 0—5.
3. Доксорубицин, 50 мг/м^2 в/в капельно, день 1.
4. Циклофосфамид, 750 мг/м^2 в/в капельно, день 1.
5. Преднизолон, 40 мг/м^2 внутрь, дни 1—5.

Схема кондиционирования CEAM с ауто-ТГСК

1. Ломустин, 375 мг/м^2 внутрь, день –7 перед ауто-ТГСК.
2. Цитарабин, 100 мг/м^2 2 раза в сутки в/в капельно, дни –6, –5, –4, –3 перед ауто-ТГСК.
3. Этопозид, 100 мг/м^2 2 раза в сутки в/в капельно, дни –6, –5, –4, –3 перед ауто-ТГСК.
4. Мелфалан, 140 мг/м^2 в/в капельно, день –2 перед ауто-ТГСК.
5. Трансфузия CD34+ клеток в/в капельно, день 0.

Схема курса R-L-mNHL-BFM-90, блок A

Курсы проводятся 1 раз в 21 день.

1. Ритуксимаб, 375 мг/м^2 в/в, день 0.
2. Винкристин, 0,4 мг/м^2 в/в струйно, день 1.
3. Доксорубицин, 50 мг/м^2 в/в капельно, день 3.
4. Ифосфамид, 800 мг/м^2 в/в капельно, дни 1—5.
5. Метотрексат, 1000 мг/м^2 в/в капельно в течение 12 часов, день 1.
6. Цитарабин, 150 мг/м^2 2 раза в сутки в/в капельно, дни 4—5.
7. Этопозид, 120 мг/м^2 в/в капельно, дни 4—5.
8. Дексаметазон, 10 мг/м^2 в/в капельно, дни 1—5.
9. Леналидомид, 25 мг внутрь, дни 0—5.

Схема курса R-L-mNHL-BFM-90, блок B

Курсы проводятся 1 раз в 21 день.
1. Ритуксимаб, 375 мг/м^2 в/в, день 0.
2. Винкристин, 0,4 мг/м^2 в/в струйно, день 1.
3. Доксорубицин, 50 мг/м^2 в/в капельно, дни 4—5.
4. Циклофосфамид, 200 мг/м^2 в/в капельно, дни 1—5.
5. Метотрексат, 1000 мг/м^2 в/в капельно в течение 12 часов, день 1.
6. Дексаметазон, 10 мг/м^2 в/в капельно, дни 1—5.
7. Леналидомид, 25 мг внутрь, дни 0—5.

Сопроводительная терапия

1. **Профилактика синдрома массивного лизиса опухоли.** Аллопуринол тормозит распад ксантина и гипоксантина до мочевой кислоты, ингибируя ксантиноксидазу и снижая образование уратов в сыворотке. Аллопуринол назначается внутрь в дозе 300 мг в сутки в течение 5 дней химиотерапии на каждом курсе. Контроль электролитов (особенно калия и кальция), креатинина, мочевины, мочевой кислоты, общего белка, альбуминов, фосфатов, pH мочи — до полихимиотерапии и на второй день после нее. Контроль диуреза, баланса жидкости. При недостаточном мочевыделении — стимуляция фуросемидом в дозе 1—10 мг/кг, при гипоальбуминемии — нормализация уровня альбумина. Взвешивание пациента до начала терапии и перед началом каждого курса.
2. **Прием преднизолона.** С целью профилактики ульцерогенного действия глюкокортикоидов на весь период терапии назначают перорально ингибиторы протонного насоса (омепразол, 20 мг 2 раза в день, или эзомепразол, 40 мг 1 раз в день, или рабепразол, 20 мг 1 раз в день), а также антациды (маалокс, по 1 пакетику 3 раза в день, или алмагель, по 1 столовой ложке 3 раза в день, или фосфалюгель, по 1 пакетику 3 раза в день). При доказанном специфическом поражении желудка, а также при наличии в анамнезе осложненной язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки (кровотечение, перфорация, пенетрация) показано внутривенное введение метилпреднизолона. В этом случае назначаются вместе и H_2-блокаторы (фамотидин, 20 мг в/в капельно в 250 мл физиологического раствора за 30 минут), и ингибиторы протонного насоса (омепразол, 20 мг в/в капельно в 250 мл физиологического раствора за 30 минут или в/в струйно). Обязателен контроль уровня глюкозы крови до начала введения глюкокортикоидов. Если отмечено повышение показателей — ежедневный контроль (гликемический профиль), консультация эндокринолога и введение сахароснижающих препаратов (инсулин короткого и/или пролонгированного действия).

3. **Противорвотная терапия.** Противорвотные средства нового поколения — ондансетрон, трописетрон (Навобан), гранисетрон — применяют в следующем режиме: за 30 минут до начала химиотерапии назначают в/в инфузию одного из препаратов. Возможно повторное болюсное введение этих препаратов каждые 6—8 часов или применение таблетированных форм.
4. **Овариопротекция.** Полихимиотерапия в 70% случаев приводит к значительному нарушению функции органов репродуктивной системы и в конечном итоге к бесплодию. Опубликованные клинические наблюдения свидетельствуют о том, что после химиолучевого лечения у женщин репродуктивного возраста происходит истощение фолликулярного аппарата и наступление преждевременной менопаузы. В связи с этим при допустимом соматическом статусе пациентки и индолентном течении опухолевого процесса перед началом полихимиотерапии возможно проведение криоконсервации яйцеклеток или ткани яичника.
5. **Криоконсервирование спермы.** Желающим иметь детей по возможности перед началом химиотерапии следует проводить криоконсервацию спермы.
6. **Деконтаминация кишечника.** С первого дня полихимиотерапии необходимо проводить профилактику заболеваний желудочно-кишечного тракта, легочных инфекций. Наиболее эффективна схема: триметоприм/сульфаметоксазол, 2 таблетки по 480 мг 2 раза в неделю на протяжении всех курсов полихимиотерапии.
7. **Восстановление синтеза фолиевой кислоты.** С целью восстановления синтеза фолиевой кислоты через 12 часов после завершения инфузии метотрексата назначают кальция фолинат в дозе 25 мг в/в струйно в 20 мл или в/в капельно в 100 мл 0,9% натрия хлорида 4—6 раз в сутки. Такая же доза кальция фолината назначается внутрь 4—6 раз в сутки через равные временные интервалы. Остаточную концентрацию метотрексата в сыворотке определяют через 24 часа от начала инфузии и далее, при необходимости, через каждые 6 часов до ее нормализации. Обычно концентрация метотрексата нормализуется через 24—48 часов (0,4 ммоль/л).
8. **Профилактика геморрагического цистита на фоне введения ифосфамида.** С целью профилактики геморрагического цистита вследствие уротоксического действия акролеина — метаболита ифосфамида, высвобождающегося при клубочковой фильтрации, — применяется антидот месна. Сначала ифосфамид вводится в одном пакете с месной (800 мг), далее продолжают инфузии месны по 800 мг в 250 мл 0,9% натрия хлорида за 30 минут, каждые 6 часов в течение 5 суток.

9. **Колониестимулирующие факторы.** Использование препаратов Г-КСФ должно ограничиваться случаями тяжелых инфекционных осложнений на фоне агранулоцитоза, а также случаями гипоплазии костного мозга после ранее проведенных курсов химиотерапии с целью соблюдения межкурсовых интервалов. Препараты Г-КСФ короткого или пролонгированного действия (филграстим, эмпэгфилграстим) вводят с первого дня миелотоксического агранулоцитоза вплоть до выхода из него. При стабильном уровне лейкоцитов более $1{,}5 \times 10^9$/л в течение 2 дней без стимуляции препаратами Г-КСФ их отменяют.

Литература

1. Smolyaninova AK, Gabeeva NG, Nesterova ES et al. Fifteen-year remission in a patient with follicular lymphoma after high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation as a first-line treatment. Open J Clin Med Case Rep 2023; 9(14):2023—2026.
2. Нестерова Е. С., Кравченко С. К., Ковригина А. М. и др. Фолликулярная лимфома: результаты многоцентрового исследования терапии первой линии препаратами бендамустин и ритуксимаб; факторы риска неблагоприятных событий (протокол FL-RUS-2013). Онкогематология 2018; 13(3):10—24.
3. Нестерова Е. С., Кравченко С. К., Мангасарова Я. К. и др. Фолликулярная лимфома. Высокодозная иммунохимиотерапия с трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови: результаты первого проспективного исследования в России. Терапевтический архив 2016; 88(7):62—71.
4. Нестерова Е. С., Кравченко С. К., Барях Е. А. и др. Трансплантация аутологичных стволовых клеток крови в первой ремиссии фолликулярной лимфомы как «терапия спасения» пациентов с факторами неблагоприятного прогноза. Результаты первого проспективного исследования. Современная онкология 2016; 18(5):31—32.
5. Нестерова Е. С., Кравченко С. К., Ковригина А. М. и др. Фолликулярная лимфома: критерии выбора терапии первой линии. Терапевтический архив 2019; 91(8):75—83.
6. Габеева Н. Г., Королева Д. А., Смольянинова А. К. и др. Химиотерапия по программе R-MNHL-BFM-90 в комбинации с леналидомидом как терапия первой линии у больных mum1-позитивной диффузной в-крупноклеточной лимфомой и фолликулярной лимфомой 3В цитологического типа. Гематология и трансфузиология 2019; 64(2):150—64. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-2-150-164.
7. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014; 32(27):3059—3067. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800.

С. К. Кравченко, А. М. Ковригина,
Л. В. Пластинина, Е. С. Нестерова

Алгоритм диагностики и протокол лечения фолликулярной лимфомы педиатрического типа у взрослых

Данные литературы

Введение. Эпидемиология

Фолликулярная лимфома (ФЛ) педиатрического типа (определение ВОЗ 2008 и 2016 гг.) [1] — редко встречающийся вариант фолликулярной лимфомы, который первоначально выделен в детской популяции в связи с рядом отличительных признаков (клинических, морфологических, цитогенетических) по сравнению с ФЛ взрослых. Существенных изменений касаемо ФЛ педиатрического типа в новой 5-й редакции классификации ВОЗ 2022 г. не представлено [18]. На ФЛ у детей приходится 1—2% от всех неходжкинских лимфом по данным разных авторов [2], в отличие от классической ФЛ взрослых, составляющей до 25% от всех неходжкинских лимфом.

ФЛ педиатрического типа впервые выделена в классификации ВОЗ 2008 г., как временный подтип ФЛ, при этом не имеющий четких морфологических критериев разграничения от ФЛ взрослых. Несмотря на то, что возрастной предел, определяющий детскую популяцию ограничен возрастом 18 лет, опухоль с биологическими особенностями ФЛ педиатрического типа может возникать и у взрослых [3, 4]. Понимать различия между обычной или классической ФЛ взрослых и ФЛ педи-

атрического типа крайне важно, так как прогноз этих двух вариантов ФЛ различен. Классическая ФЛ у взрослых имеет индолентное, рецидивирующее течение и диагностируется чаще в продвинутых стадиях заболевания. Пациенты с ФЛ педиатрического типа имеют короткий анамнез, локализованные стадии и, несмотря на 3-й цитологический тип и высокий индекс пролиферативной активности, благоприятный прогноз, даже в случаях без проведения системной химиотерапии [4, 5].

Одной из особенностей ФЛ педиатрического типа является то, что в детском возрасте заболевают преимущественно мальчики, а во взрослой популяции — женщины. В детской популяции болеют чаще дети старшего возраста (старше 10 лет) [6].

Клиническая картина

Клинически ФЛ педиатрического типа представлена в большинстве случаев изолированной периферической лимфаденопатией с наиболее частой локализацией в области головы и шеи [7]. Вместе с тем ФЛ педиатрического типа может иметь и другие локализации, в том числе экстранодальные, наиболее частой из которых является лимфоидное кольцо Пирогова—Вальдейера [7, 8].

Патогенез

Патогенез ФЛ педиатрического типа четко не определен, однако он отличается от патогенеза ФЛ у взрослых. Единого цитогенетического события, задействованного в патогенезе ФЛ педиатрического типа, нет. Помимо отсутствия реаранжировки *BCL-2* при ФЛ педиатрического типа отсутствуют или встречаются крайне редко и другие генетические изменения, характерные для ФЛ взрослых, такие как: мутации или транслокации генов *MYC, BCL-6*; соматические мутации генов, регулирующих эпигенетические события — *EP300, CREBBP, EZH2*. ФЛ педиатрического типа характеризуется наличием небольшого количества генетических аномалий, в отличие от ФЛ взрослых. Высказывались предположения, что ФЛ педиатрического типа является «доброкачественной клональной пролиферацией с низким злокачественным потенциалом» [9]. Действительно, общее число генетических нарушений, обнаруживаемых при полногеномном секвенировании ФЛ педиатрического типа, крайне низкое [в среднем 0,77 против 9 при t(14;18)-негативной ФЛ взрослых] [9]. Однако по мере накопления молекулярных данных гипотеза ФЛ педиатрического типа как «доброкачественной клональной пролиферации» все менее поддерживается. Так, известно несколько повторяющихся генетических нарушений,

участвующих в патогенезе ФЛ педиатрического типа. Это мутации генов *TNFRSF14* [10] (33% [11] — 54% случаев [9]); *MAP2K1*, кодирующий белок MEK1 (43%) [11, 23]; *IRF8* (p.Lys66Arg) (10—50%) [12], *KMT2D* (16%); *GNA13* (11%).

Таким образом, ФЛ детей и молодых взрослых представляет собой моноклональное В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, в патогенез которого вовлечено меньшее количество генетических аномалий по сравнению с ФЛ взрослых, что отчасти объясняет индолентное течение лимфомы и благоприятный прогноз. Тем не менее, ФЛ педиатрического типа следует расценивать именно как опухоль, а не как клональную реактивную экспансию В-лимфоцитов, поскольку опухолевые клетки несут в себе генетические аномалии. Более чем в половине случаев выявляются изменения гена *TNFRSF14* (мутации, делеции, чаще встречающиеся в пределах первых трех экзонов) и редко мутации гистон-модифицирующих генов, важных для патогенеза ФЛ у взрослых.

Диагностические критерии

Диагноз ФЛ педиатрического типа у взрослых устанавливается согласно классификации ВОЗ 2016 г. на основании совокупности клинических и патоморфологических данных с учетом иммуногистохимического и цитогенетического исследований биоптата лимфатического узла или другого доступного опухолевого очага (например, биоптата ткани миндалины) (табл. 1). Пункционную биопсию лимфоузлов выполнять не рекомендуется.

Таблица 1. Критерии диагностики ФЛ педиатрического типа

Критерии	**Обязательные критерии для установления диагноза**	**Вспомогательные критерии**
Клинические	I или II стадия по Ann Arbor	Возраст до 40 лет
	Нодальные области поражения, преимущественно область головы и шеи	Преобладание мужского пола
Морфологические	Субтотальное или тотальное стирание рисунка строения лимфатического узла или миндалины за счет лимфоидных фолликулярных структур, представленных средними или крупными лимфоидными клетками с бластоидной морфологией (не центроциты)	
Иммуногистохимические	Экспрессия BCL-6	Экспрессия MUM1 в единичных крупных клетках
	Отсутствие или слабая экспрессия BCL-2	
	Высокий Ki-67 (> 30%)	

Таблица 1 (окончание). Критерии диагностики ФЛ педиатрического типа

Критерии	Обязательные критерии для установления диагноза	Вспомогательные критерии
Цитогенетические	Отсутствие реаранжировок *BCL-2, BCL-6, IRF4* или *IG*	
	Отсутствие амплификаций *BCL-2*	

Морфологической особенностью ФЛ педиатрического типа являются крупные, часто имеющие неправильную форму фолликулоподобные структуры без зоны мантии, иногда сливающиеся между собой, часто — с частичным или субтотальным вовлечением лимфатического узла или ткани миндалины.

Выраженная макрофагальная реакция создает картину «звездного неба». Клеточный состав фолликулоподобных структур представлен клетками среднего или крупного размера с бластоидной (с четко очерченными нуклеолами), реже — с центробластной морфологией ± примесь центроцитоподобных клеток, что соответствует 3-му цитологическому типу.

Иммунофенотип опухолевых клеток, так же как и при ФЛ взрослых, представлен маркерами зрелых В-клеток центра фолликула: CD20, CD10, BCL-6. Экспрессия BCL-2 в большинстве случаев отсутствует, хотя в 20% может иметь место слабая экспрессия данного белка при отсутствии реаранжировки *BCL-2*, определяемой более чем у 80% взрослых с ФЛ.

В некоторых наблюдениях экспрессия BCL-2 ассоциирована с продвинутыми стадиями ФЛ педиатрического типа и рефрактерным течением [13]. Экспрессия MUM1 обычно отсутствует [14], однако, может определяется часто в случаях вовлечения лимфоидного кольца Пирогова—Вальдейера [8]. Индекс пролиферативной активности (Ki-67) при ФЛ педиатрического типа высокий (более 30%), причем в большинстве случаев от 40 до 95% [11].

Дифференциальная диагностика

Трудности в установлении диагноза ФЛ педиатрического типа связаны с наличием корреляций ее морфологических и клинических характеристик с другими нозологиями, а именно, с реактивной гиперплазией, крупноклеточной В-клеточной лимфомой с перестройкой IRF4, лимфомой из клеток маргинальной зоны (ЛКМЗ) педиатрического типа и ФЛ 3В цитологического типа.

ФЛ педиатрического типа и реактивная гиперплазия могут иметь морфологические сходства в виде выраженной макрофагальной реакции («звездное небо») в гиперплазированных фолликулах. Однако, стирание рисунка лимфатического узла, наличие лимфоидных клеток с бластоидными признаками и отсутствие поляризации в фолликулоподобных структурах свидетельствуют в пользу ФЛ педиатрического типа. Исследование реаранжировок генов иммуноглобулинов (IgVH, IgVK, IgVL) рекомендовано при ФЛ педиатрического типа, однако единственным в качестве диагностического этот критерий использоваться не может, так как при фолликулярной гиперплазии также может наблюдаться клональная популяция [8, 16, 22]. При дифференциальной диагностике с реактивной гиперплазией может быть также полезно ИГХ исследование с антителом к FOXP1, показавшее сильное ядерное окрашивание в более чем 80% случаях при ФЛ педиатрического типа и отсутствие экспрессии в реактивных зародышевых центрах фолликулов в случаях реактивной гиперплазии [15].

Все случаи ФЛ педиатрического типа с экспрессией MUM1 требуют проведения цитогенетического исследования для определения реаранжировки *IRF4* с целью исключения В-клеточной лимфомы, ассоциированной с *IRF4*, встречающейся также у пациентов молодого возраста [1].

Клинические сходства встречаются у ФЛ педиатрического типа с ЛКМЗ педиатрического типа, что требует и правильной морфологической верификации. ЛКМЗ педиатрического типа часто характеризуется наличием крупных фолликулоподобных структур с расширением и инвагинацией В-клеток зоны мантии/маргинальной зоны фолликулов в герминативные центры, напоминающие прогрессивно трансформированные зародышевые центры размножения с резидуальными центрами размножения с «зубчатыми» внутренними границами [1]. Однако межфолликулярные области обычно расширены и содержат CD20-позитивные В-клетки, что не характерно для ФЛ педиатрического типа. Кроме того, ЛКМЗ педиатрического типа характеризуется полиморфной популяцией моноцитоидных, плазмоцитоидных и плазматических клеток и небольшим количеством трансформированных бластов в отличие от мономорфной популяции бластоидных клеток при ФЛ педиатрического типа. Иммунофенотипически ЛКМЗ педиатрического типа характеризуется отсутствием маркеров герминального центра (CD10 и BCL6), может коэкспрессировать CD43, в отличие от ФЛ педиатрического типа [16]. Недавнее исследование выявило сходство молекулярного профиля между ФЛ педиатрического типа и ЛКМЗ педиатрического типа с повторяющимися аберрациями в генах *MAP2K1*, *TNFRSF14* и *IRF8* [17]. Сходство молекулярного профиля позволило

предположить, что ФЛ педиатрического типа и ЛКМЗ педиатрического типа являются вариантами одного заболевания, что, однако, не нашло пока отражения в новой 5-й редакции классификации ВОЗ 2022 г. [18].

Важным и сложным вопросом является дифференциальная диагностика ФЛ педиатрического типа и ФЛ 3В цитологического типа, учитывая морфогистохимические сходства. Морфологическая картина при ФЛ 3В характеризуется пластами центробластов с наличием фолликулоподобных структур. При ФЛ педиатрического типа фолликулоподобные структуры крупные, плотно расположенные, с неровными границами, клеточный состав которых представлен лимфоидными клетками с бластоидной морфологией. Экспрессия BCL-2 может отсутствовать примерно в 29—55% случаев ФЛ 3В, как и транслокация t(14;18), обнаруживаемая только в 5—13%, поэтому оба параметра не могут использоваться в качестве единственных, позволяющих разграничить ФЛ педиатрического типа и ФЛ 3В цитологического типа. Для правильной оценки необходимы клиническая корреляция и тщательная морфологическая оценка [19, 24].

Прогноз

Благоприятный прогноз при проведении среднедозных режимов химиотерапии, лучевой терапии и даже в ряде случаев без проведения системной химиотерапии [4, 5, 20]. Факторов риска, прогностических индексов не разработано.

Лечение

Оптимальные терапевтические подходы для ФЛ педиатрического типа не определены и значительно варьируют от применения интенсивной химиотерапии программами NHL-типа соответственно стадии болезни или терапии R-CHOP-подобными курсами до стратегии «наблюдай и жди» в случае полной резекции опухоли при локальных стадиях. Лучевая терапия при ФЛ у детей не используется. Проспективные клинические исследования отсутствуют в связи с редкостью патологии. Вместе с тем, независимо от вида терапевтической тактики, результаты лечения ФЛ педиатрического типа высокие (более 90% ОВ и БРВ), рецидивы развиваются редко [4, 7, 13, 21]. Наиболее крупное ретроспективное исследование, проведенное совместно двумя европейскими научными сообществами, включает 63 ребенка с ФЛ, которым проводились различные режимы химиотерапии. Из них 17 (26%) пациентам была проведена полная резекция опухоли с последующим наблюдением без лечения. Двухлетняя БСВ и ОВ составили соответственно $94 \pm 5\%$ и 100% с медианой наблюдения 2,2 года (от 2 мес до 8,7 лет) [7]. Другие более

поздние наблюдения также подтверждают возможность ведения без применения химиотерапии [20].

Таким образом, в случае полной резекции опухоли при I стадии заболевания может быть использован подход «наблюдай и жди». Если останется один или два лимфоузла, или часть большого узла, может быть предпринята вторичная операция. Однако следует подчеркнуть, что пациенты должны быть кандидатами на полную хирургическую резекцию, как первичную, так и вторичную, только если хирургическое лечение может быть применено при возможности легкого и безопасного удаления опухолевого очага без каких-либо осложнений. Поскольку данная инвазивная процедура включена в список обязательных при установлении диагноза, то эксцизионная биопсия при технических возможностях является предпочтительной при I стадии заболевания, согласно рекомендациям NCCN для ФЛ педиатрического типа у взрослых.

Таким образом, ФЛ педиатрического типа у взрослых — это редкое заболевание с благоприятным прогнозом. Поэтому важно верифицировать данный диагноз, чтобы избежать необоснованного назначения химиотерапии.

Собственные данные

В ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ в период с 2012 г. по настоящее время наблюдается 8 пациентов с диагнозом ФЛ педиатрического типа у взрослых: 5 мужчин и 3 женщины 18—25 лет (медиана — 21 год). У 6 пациентов диагностирована I стадия заболевания, из них с изолированным односторонним вовлечением небной миндалины у 3 пациентов, периферических лимфатических узлов — у 3 пациентов (шейного, подчелюстного, и пахового — по 1 случаю); у 2 — II стадия (шейный лимфатический узел + небная миндалина — у 1 пациента, шейный лимфатический узел + глоточная миндалина — у 1 пациента).

При патоморфологическом исследовании биопсийного материала опухолевый субстрат характеризовался субтотальным поражением ткани миндалины, покрытой многослойным плоским эпителием, или лимфатического узла, и был представлен плотно расположенными крупными фолликулоподобными структурами с неровными границами без отчетливой зоны мантии, наличием разрозненно расположенных макрофагов с апоптотическими тельцами, без признаков зональности с визуализацией «темной» и «светлой» зон центров фолликулов.

В 4 наблюдениях крупные фолликулоподобные структуры по клеточному составу соответствовали субстрату ФЛ 3В цитологического типа. В 4 других наблюдениях клеточный состав фолликулоподобных

структур был представлен клетками средних и крупных размеров с неправильной/центроцитоподобной формой ядер или округло-овальными ядрами с равномерно дисперсной структурой хроматина, различимыми небольшими ядрышками с бластоидной морфологией, что позволило отнести эти наблюдения к морфологическому варианту ФЛ с бластоидной морфологией. В настоящее время морфологию клеток при ФЛ педиатрического типа определяются как бластоидную, 3-й цитологический тип, как правило, не выделяют.

При ИГХ-исследовании, проведенном на серийных срезах с парафиновых блоков, во всех исследованных случаях выявлена мономорфная экспрессия CD20 и BCL-6; выраженная экспрессия маркеров фолликулярной дифференцировки CD10 в 7 случаях (отсутствовала в 1 случае). Экспрессия опухолевыми клетками BCL-2 отсутствовала (позитивны мелкие Т-клетки) в 7 случаях. Экспрессия MUM1 во всех случаях составляла менее 30% позитивных опухолевых клеток («внутренний» контроль — позитивные мелкие Т-клетки при сопоставлении иммуногистоархитектоники с антителом к CD3, плазмоцитами).

Индекс пролиферативной активности Ki-67 во всех случаях составил > 60% позитивных клеток опухолевого субстрата.

FISH-исследование не выявило перестроек генов *BCL-2, MYC, BCL-6* (в 6 доступных для исследования случаях). Перестройки *IRF4* не выявлено в 3 доступных для исследования случаях.

Трем пациентам проводилась химиотерапия по программе R-CHOP-21. Одной пациентке на резецированную стадию (после удаления небных миндалин) было проведено 2 курса R-B в сниженных дозах. Четырем пациентам химиотерапия не проводилась: в 3 случаях после эксцизионной биопсии лимфатического узла единственной локализации (шейный, подчелюстной или паховый), в одном случае был удален шейный лимфатический узел при имеющейся увеличенной глоточной миндалине с повышенным накоплением РФП SUV 6,17, проводилось наблюдение. У всех пациентов сохраняется полная ремиссия со сроком наблюдения от 12 до 91 мес (медиана 67 мес).

Протокол лечения фолликулярной лимфомы педиатрического типа у взрослых

Критерии включения

Установленный диагноз ФЛ педиатрического типа у взрослых (критерии диагностики ФЛ педиатрического типа см. выше).

Критерии исключения

1. Ранее установленный диагноз фолликулярной лимфомы или ее предшествующая терапия.
2. Тяжелая соматическая патология (для терапии по программе R-CHOP-21):

- Застойная сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, тяжелые нарушения ритма и проводимости, инфаркт миокарда.
- Почечная недостаточность (уровень сывороточного креатинина более 0,2 ммоль/л).
- Печеночная недостаточность, острый гепатит или активная фаза хронического гепатита (уровень сывороточного билирубина более 1,5 нормы, активность АЛТ и АСТ более 3 норм, протромбиновый индекс менее 70%).
- Угрожающие жизни кровотечения (желудочно-кишечное, кровоизлияние в головной мозг) за исключением желудочно-кишечного кровотечения на фоне специфического поражения органов (желудка, кишечника, матки и т. д.) и ДВС-синдрома вследствие осложнений основного заболевания после их успешного консервативного лечения.
- Декомпенсированный сахарный диабет.
- Беременность.
- ВИЧ.

Обследование перед началом терапии

1. Клинический анализ крови (при наличии анемии — с подсчетом ретикулоцитов).
2. Общий анализ мочи.
3. Биохимический анализ крови: общий белок и белковые фракции, креатинин, мочевина, мочевая кислота, билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, электролиты, глюкоза.
4. Коагулограмма: АЧТВ, ПТИ, фибриноген.
5. Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи.
6. Исследование крови на вирусные гепатиты, ВИЧ, сифилис.
7. Группа крови, резус-фактор.
8. ЭКГ.
9. ЭхоКГ.
10. КТ орбит, придаточных пазух, органов шеи и головного мозга — по показаниям.
11. МРТ органов малого таза, головного и спинного мозга — по показаниям.

12. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) всего тела с 18-фтордезоксиглюкозой (18-ФДГ), совмещенная с компьютерной томографией.
13. Осмотр гинеколога у женщин.
14. Трепанобиопсия и миелограмма.
15. В-клеточная клональность костного мозга.
16. Фиброгастродуоденоскопия, колоноскопия (с биопсией при наличии видимых изменений слизистой) — по показаниям.
17. Биопсия лимфоузла или другого пораженного органа.
18. Гистологическое исследование опухоли.
19. Иммуногистохимическое исследование на гистологических срезах парафиновых блоков с обязательным определением экспрессии следующих антигенов: CD20, CD5, CD10, CD23, BCL-2, BCL-6, c-Myc, MUM1, cyclin D1 и Ki-67.
20. Цитологическое исследование биоптата лимфоузла или другого пораженного органа.
21. Цитогенетическое исследование: обязательно выполняется на наличие реаранжировки *MYC, BCL2, BCL6, IRF4/MUM1* на срезах с парафиновых блоков или неокрашенных отпечатках биоптата. Возможно выполнение цитогенетического исследования методом FISH на срезах с парафиновых блоков в лаборатории цитогенетики ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (зав.лаб. к. м. н. Т. Н. Обухова, тел. лаб. 8 (495) 613-26-36).
22. Исследование В-клеточной клональности опухоли (при необходимости).
23. Криоконсервирование спермы у мужчин (по желанию больного при необходимости химиотерапии).

Схема протокола лечения

Терапевтическая тактика при установлении диагноза ФЛ педиатрического типа предполагает определение стадии заболевания (I или II) в соответствии с классификацией Ann Arbor 1971 г. (табл. 2). Выполнение ПЭТ до начала лечения необходимо для более точного определения стадии заболевания. Пациенты с III или IV стадиями заболевания не отвечают критериям установления диагноза ФЛ педиатрического типа и не могут быть включены в исследование.

Терапевтическая тактика при I стадии заболевания предполагает радикальное удаление очага поражения (лимфатический узел или миндалина — предпочтительна двусторонняя тонзилэктомия с целью исключения наличия поражения во второй миндалине). Хирургическое лечение может быть применено при возможности безопасного удаления опухолевого очага. Впоследствии проводится динамическое наблюдение с выполнением контрольных ПЭТ (ближайшее через 3 мес).

Таблица 2. Классификация по стадиям (Ann Arbor, 1971 г.)

Стадия	Критерий
I	Поражение одной лимфатической зоны (I), или локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани (IE)
II	Поражение двух или более лимфатических областей по одну сторону диафрагмы (II), или локализованное поражение одного экстралимфатического органа либо ткани и их регионарных лимфатических узлов (узла) с поражением других лимфатических областей по ту же сторону диафрагмы или без их поражения (IIE)
III	Поражение лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы (III), которое может сочетаться с локализованным поражением одного экстралимфатического органа или ткани (IIIE), или с поражением селезенки (IIIS), или поражением того и другого (IIIE+S).
IV	Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с или без поражения лимфатических узлов; или изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов.

Терапевтическая тактика при II стадии заболевания и невозможности хирургического удаления очагов предполагает проведение полихимиотерапии (ПХТ) по программе R-CHOP-21 (4—6 курсов в зависимости от достижения полной ремиссии[1]) с последующим контрольным обследованием (ПЭТ) и динамическим наблюдением. При ПЭТ-позитивном результате после 6 курсов ПХТ (более 3 баллов по шкале Duaville) пациент переводится на терапию 2-й линии (терапия выбора — платиносодержащие режимы). Поддерживающая терапия ритуксимабом не проводится.

Больные снимаются с протокола в случае прогрессии заболевания на любом этапе лечения или неэффективности терапии (ответ меньше чем частичная ремиссия) после 4 курсов R-CHOP-21.

Схема протокола исследования представлена на рис. 1.

Терапия по программе R-B также допустима взрослым пациентам с ФЛ педиатрического типа, однако, учитывая преобладание крупноклеточного ком-

Рисунок 1. Схема протокола ведения пациентов с ФЛ педиатрического типа у взрослых.

[1] 4 курса проводится при полной регрессии лимфатических узлов после 2 курсов ПХТ. При отсутствии полной ремиссии после 4 курсов ПХТ целесообразно проводить лечение до 6 курсов при условии, что на предыдущих курсах ПХТ продолжается последовательное уменьшение размеров лимфатических узлов от курса к курсу.

понента в опухолевом субстрате, а также меньшее количество данных литературы по эффективности курса R-B, нам представляется более целесообразным проведение курса R-CHOP-21 (при отсутствии противопоказаний).

Рестадирование

Рестадирование проводится после каждых 2 курсов ПХТ и включает в себя:

- общий анализ крови, лейкоцитарная формула, СОЭ;
- биохимический анализ крови — креатинин, мочевина, мочевая кислота, билирубин, трансаминазы, ЩФ, гГТП, ЛДГ, электролиты;
- коагулограмма (АЧТВ, протромбиновый индекс, фибриноген).
- общий анализ мочи;
- ЭКГ;
- ЭхоКГ (систолическая функция левого желудочка);
- промежуточное КТ/МРТ органов грудной, брюшной полости и мягких тканей шеи (при вовлечении данной области в опухолевый процесс) или ПЭТ (предпочтительно), особенно при подозрении на достижение ремиссии заболевания — возможно после 2 или 4 курсов;
- ПЭТ по окончании ПХТ (через 3—4 нед после завершения программы).

Критерии эффективности терапии

Оценка эффективности терапии проводится согласно критериям Международной Рабочей Группы [International Working Group (IWG)] 2007 г.

Полная ремиссия

- Полное исчезновение всех проявлений болезни и связанных с ней симптомов.
- Для лимфом, накапливающих 18-ФДГ, возможно наличие остаточных очагов любого размера, если они ПЭТ-негативны при том, что исходно они накапливали 18-ФДГ.
- Для лимфом, не накапливающих 18-ФДГ или обладающих вариабельным сродством, должна произойти нормализация размеров всех очагов по КТ.

Частичная ремиссия

- Уменьшение более чем на 50% суммы наибольших размеров по крайней мере 6 очагов. Если очаг один, то его наибольший поперечный диаметр должен уменьшиться по крайней мере на 50%.

- Не должно быть новых очагов, ни один из старых очагов не должен увеличиться в размерах.
- Для лимфом, накапливающих 18-ФДГ, или для лимфом, которые исходно были позитивны по ПЭТ, снижение интенсивности накопления контрастного препарата в ранее выявляемых очагах.
- Для лимфом, не накапливающих 18-ФДГ или обладающих вариабельным сродством, уменьшение размеров очагов по КТ.

Стабилизация болезни

- Меньше чем частичная ремиссия (см. выше) при отсутствии данных за прогрессию (см. ниже).
- ПЭТ сигнал поступает из ранее выявленных по ПЭТ очагов.

Прогрессия болезни (после частичной ремиссии) / Рецидив (после полной ремиссии)

- Появление любого нового очага или симптома, связанного с болезнью.
- Увеличение по крайней мере на 50% наибольшего диаметра ранее выявленного очага болезни или суммы максимальных размеров нескольких очагов.
- Появление ПЭТ-сигнала при лимфомах, накапливающих 18-ФДГ или лимфомах, которые исходно были позитивны по ПЭТ. Размер очага не важен при условии, что он не меньше предела разрешения ПЭТ.

Основной метод оценки полноты достижения ремиссии — КТ/МРТ, ПЭТ.

Контрольные обследования

Проводятся после каждых 2-х курсов химиотерапии. После завершения лечения (через месяц после последнего курса химиотерапии или через 3 мес после эксцизионной биопсии опухоли в случае отсутствия системной терапии) выполняется контрольная ПЭТ.

В первый год после окончания лечения обследование проводится 1 раз в 3 мес, второй год — 1 раз в полгода, далее в течение 3 лет — 1 раз в год.

Обследование включает:

- Общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, СОЭ.
- Биохимический анализ крови с ЛДГ.
- КТ/МРТ грудной и брюшной полости, мягких тканей шеи (исходя из вовлеченных областей поражения) или ПЭТ всего тела с 18-ФДГ.

Литература

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016; 127(20):2375—2391. DOI:10.1182/blood-2016-01-643569
2. Ribeiro RC, Pui CH, Murphy SB, et al. Childhood malignant non-Hodgkin lymphomas of uncommon histology. Leukemia 1992; 6(8):761—765.
3. Ковригина А. М., Пластинина Л. В., Кравченко С. К., Нестерова Е. С., Обухова Т. Н. Диагностика фолликулярной лимфомы педиатрического типа у молодых взрослых (собственные данные). Клиническая онкогематология 2017; 10(1):52—60. DOI:10.21320/2500-2139-2017-10-1-52-60
4. Atra A, Meller ST, Stevens RS, et al. Conservative management of follicular non-Hodgkin's lymphoma in childhood. Br J Haematol 1998; 103(1):220—223. DOI:10.1046/j.1365-2141.1998.00941.x
5. Perkins SL, Gross TG. Pediatric indolent lymphoma—would less be better? Pediatr Blood Cancer 2011; 57(2):189—190. DOI: 10.1002/pbc.23152
6. Валиев Т. Т., Зейналова П. А., Ковригина А. М. и др. Фолликулярная лимфома у детей. Клиническая онкогематология 2012; 5(3):239—245.
7. Attarbaschi A, Beishuizen A, Mann G, et al. Children and adolescents with follicular lymphoma have an excellent prognosis with either limited chemotherapy or with a "watch and wait" strategy after complete resection. Ann Hematol 2013; 92(11):1537—1541. DOI:10.1007/s00277-013-1785-2
8. Liu Q, Salaverria I, Pittaluga S, et al. Follicular lymphomas in children and young adults: A comparison of the pediatric variant with usual follicular lymphoma. Am J Surg Pathol 2013; 37(3):333—343. DOI:10.1038/jid.2014.371
9. Schmidt J, Gong S, Marafioti T, et al. Genome-wide analysis of pediatric-type follicular lymphoma reveals low genetic complexity and recurrent alterations of TNFRSF14 gene. Blood 2016; 128(8):1101—1111. DOI:10.1182/blood-2016-03-703819
10. Martin-Guerrero I, Salaverria I, Burkhardt B, et al. Recurrent loss of heterozygosity in 1p36 associated with TNFRSF14 mutations in IRF4 translocation negative pediatric follicular lymphomas. Haematologica 2013; 98(8):1237—1241. DOI:10.3324/haematol.2012.073916
11. Louissaint A, Ackerman AM, Dias-Santagata D, et al. Pediatric-type nodal follicular lymphoma: An indolent clonal proliferation in children and adults with high proliferation index and no BCL2 rearrangement. Blood 2012; 120(12):2395—2404. DOI:10.1182/blood-2012-05-429514
12. Ozawa MG, Bhaduri A, Chisholm KM, et al. A study of the mutational landscape of pediatric-type follicular lymphoma and pediatric nodal marginal zone lymphoma. Mod Pathol 2016; 29(10):1212—20. DOI: 10.1038/modpathol.2016.102
13. Lorsbach RB, Shay-seymore D, Moore J, et al. Clinicopathologic analysis of follicular lymphoma occurring in children. Blood 2002; 99(6):1959—1964. DOI: 10.1182/blood.v99.6.1959
14. Quintanilla-Martinez L, Sander B, Chan JKC, et al. Indolent lymphomas in the pediatric population: follicular lymphoma, IRF4/MUM1+ lymphoma, nodal

marginal zone lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. Virchows Arch 2016; 468(2):141—157. DOI:10.1007/s00428-015-1855-z
15. Agostinelli C, Akarca AU, Ramsay A, et al. Novel markers in pediatric-type follicular lymphoma. Virchows Arch 2019; 475(6):771—779. DOI: 10.1007/s00428-019-02681-y
16. Koo M, Ohgami RS. Pediatric-type follicular lymphoma and pediatric nodal marginal zone lymphoma: recent clinical, morphologic, immunophenotypic, and genetic insights. Adv Anat Pathol 2017; 24(3):128—135. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000144
17. Salmeron-Villalobos J, Egan C, Borgmann V, et al. A unifying hypothesis for PNMZL and PTFL: morphological variants with a common molecular profile. Blood Adv 2022; 6(16):4661—4674. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022007322
18. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. leukemia. 2022; 36(7):1720—1748. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2
19. Barraclough A, Bishton M, Cheah CY, Villa D, Hawkes EA. The diagnostic and therapeutic challenges of grade 3B follicular lymphoma. Br J Haematol 2021; 195(1):15—24. DOI: 10.1111/bjh.17404
20. Du XY, Huang R, Cao L, et al. Clinical observation of five pediatric-type follicular lymphoma in adult. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi 2019; 40(5):393—397. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.05.009
21. Oschlies I, Salaverria I, Mahn F, et al. Pediatric follicular lymphoma — A clinico-pathological study of a population-based series of patients treated within the non-Hodgkin's lymphoma — Berlin-Frankfurt-Münster (NHL-BFM) multicenter trials. Haematologica 2010; 95(2):253—259. DOI:10.3324/haematol. 2009.013177
22. Weiss LM, O'Malley D. Benign lymphadenopathies. Mod Pathol 2013; 26 Suppl 1:S88—S96. DOI: 10.1038/modpathol.2012.176.
23. Schmidt J, Ramis-Zaldivar JE, Nadeu F, et al. Mutations of MAP2K1 are frequent in pediatric-type follicular lymphoma and result in ERK pathway activation. Blood 2017; 130(3):323—327. DOI: 10.1182/blood-2017-03-776278.
24. Alnughmush A, Fakih RE, Mohammed S, Aljurf M. Pediatric-type follicular lymphoma: a short review. Int J Hematol Oncol 2022; 11(4):IJH41. DOI: 10.2217/ijh-2022-0003.

А. К. Смольянинова, Л. С. Аль-Ради, У. Л. Джулакян,
Т. Н. Моисеева, А. М. Ковригина, А. С. Гармаш, А. В. Кохно,
Е. Е. Звонков

Протокол диагностики и лечения лимфомы из клеток маргинальной зоны

Эпидемиология и распространенность опухоли

Лимфома из клеток маргинальной зоны (ЛМЗ) составляет 5—15% от всех НХЛ. ЛМЗ включает **экстранодальную лимфому маргинальной зоны (ЭМЗЛ)** лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми (mucosa associated lymphoid tissue, MALT), или MALT-лимфому, **ЛМЗ селезенки** и **нодальную ЛМЗ**. На поздних стадиях опухолевое поражение приобретает распространенный характер, при котором первичную локализацию установить невозможно, — **диссеминированная форма ЛМЗ** (рис. 1) [1].

Развитию опухоли при ЛМЗ может предшествовать бессимптомная персистенция клональных В-лимфоцитов в крови — **моноклональный В-клеточный лимфоцитоз с не-В-ХЛЛ иммунофенотипом (МВЛ-неХЛЛ).** Диагноз **МВЛ-неХЛЛ** устанавливают при наличии циркулирующих В-лимфоцитов с фенотипом маргинальной зоны без спленомегалии, гепатомегалии, лимфаденопатии или других очагов опухоли. В отличие от ХЛЛ-подобного моноклонального В-клеточного лимфоцитоза, для МВЛ-неХЛЛ нет определенного порога количества моноклональных лимфоцитов, разграничивающего предопухолевое состояние и собственно ЛМЗ. Только у 15—20% пациентов с МВЛ-неХЛЛ развивается опухоль [2, 3].

Наиболее распространенным вариантом ЛМЗ является экстранодальная ЛМЗ, составляющая 2/3 всех случаев опухоли. ЛМЗ селезенки составляет 20% всех ЛМЗ, а на нодальную ЛМЗ приходится не более 10% случаев [1].

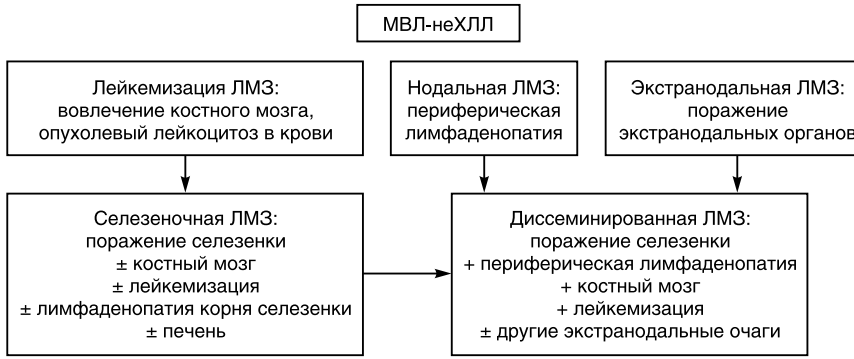


Рисунок 1. Варианты ЛМЗ.

Этиология ЛМЗ точно не установлена. Известно, что на фоне хронической антигенной стимуляции, связанной с инфекцией (*Helicobacter pylori*, вирусные гепатиты) или аутоиммунными заболеваниями (болезнь Шегрена, аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит), многократно увеличивается риск развития ЛМЗ [1, 4].

Клиническая картина

ЛМЗ характеризуется индолентным течением, заболевание часто выявляется случайно при плановых обследованиях. В-симптомы, повышение ЛДГ, болевой синдром, массивное поражение (bulky) встречается не более чем в 10—20% случаев. Моноклональная секреция (чаще IgM) выявляется у 15—20% больных и ассоциирована с увеличением риска трансформации [1, 5, 6].

Экстранодальная ЛМЗ, как правило, длительное время остается локализованной в пределах ткани или органа, которые были поражены исходно. Самой частой локализацией экстранодальной ЛМЗ является желудок (30%), придатки глаза (12%), легкие (9%) и слюнные железы (7%). Клинические проявления вариабельны и зависят от локализации опухоли [1].

Поражение костного мозга (2—20%) обычно наблюдается при негастроинтестинальной локализации [7].

При ЛМЗ селезенки типично поражение селезенки, воротных лимфоузлов, костного мозга, часто наблюдается лейкемизация. На позд-

них стадиях селезенка может достигать гигантских размеров, появляется цитопения, поражение отдаленных лимфоузлов. У 20% пациентов болезнь сопровождается аутоиммунными проявлениями, в т. ч. аутоиммунной гемолитической анемией (АИГА), иммунной тромбоцитопенией, криоглобулинемией, гломерулонефритом и т. д. [1, 6, 8—11].

Нодальная ЛМЗ характеризуется распространенным поражением лимфоузлов, в 20—30% случаев обнаруживается вовлечение костного мозга. Для этого подтипа ЛМЗ менее характерна предшествующая история аутоиммунных и инфекционных заболеваний [1].

Диагностика

Субстрат опухоли при ЛМЗ представляют типичные (центроцитоподобные) В-клетки маргинальной зоны мелкого и среднего размера с неправильной формой ядра, с невыраженными ядрышками, умеренно конденсированным хроматином и бледной цитоплазмой. Клетки с обильной бледной цитоплазмой при морфологическом исследовании описываются как моноцитоидные. Опухолевые клетки имеют фенотип маргинальной зоны: экспрессия общих В-клеточных антигенов CD19+, CD20+, CD79a+, PAX5+ при отсутствии экспрессии CD5, CD10 и CyclinD1. При ЛМЗ селезенки в редких случаях (10—15%) может наблюдаться экспрессия CD5, что ассоциировано с неблагоприятным прогнозом, также описана плазмоклеточная дифференцировка при ЛМЗ селезенки [1, 5, 12—15].

При MALT-лимфоме желудка гастробиоптат дополнительно исследуется на *Helicobacter pylori* (микроскопия, ИГХ-исследование или уреазный тест), а также проводится серологическое исследование (обнаружение антител к *Helicobacter pylori*), уреазный дыхательный тест или тест на антиген *Helicobacter pylori* в кале [16].

В случаях сложной дифференциальной диагностики с реактивными состояниями (MALT-ткань на фоне хронического воспаления) проводится исследование В-клеточной клональности в биоптате. Выявление клональной популяции позволяет подтвердить диагноз лимфатической опухоли, однако в редких случаях В-клональность может выявиться и при неопухолевых заболеваниях (тяжелый хронический хеликобактерный гастрит, аутоиммунные заболевания, такие как болезнь Шегрена, ревматоидный артрит) [16].

Селезеночная форма ЛМЗ является очень сложным для диагностики заболеванием. При современных возможностях диагностики и терапии спленэктомия (СЭ) перестала быть обязательной частью лечебно-диагностического алгоритма при ЛМЗ селезенки. В большинстве случаев диагноз действительно может быть установлен без удаления

селезенки, только на основании морфологического и иммунофенотипического исследования костного мозга/крови, а также гистологического и ИГХ-исследования трепанобиоптата. Однако в ряде случаев дифференциальный диагноз может быть очень сложным и СЭ все равно требуется, например при дифференциальной диагностике между ЛМЗ селезенки и диффузной лимфомой красной пульпы селезенки, имеющих сходные характеристики опухолевых клеток в крови и костном мозге [12, 17—21].

Таблица 1. Иммунофенотип при основных типах лимфом с поражением селезенки [22]

Заболевание	**Иммунофенотип по данным проточной цитометрии**										
	κ:λ > 4 или < 0,5	**sIg; cIg**	**CD 20**	**CD 5**	**CD 10**	**CD 23**	**FMC 7**	**CD 11c**	**CD 25**	**CD 103**	**CD 8**
ЛМЗС	+	+; –/+	+	–/+	–	–/+	+	+/–	–/+	–	–/+
ЛС некласс											
ЛКПС	+	+/–; –	+	–	–	–	+	+	–	–/+	–
ВКЛ вар	+	+; –	+	–	–	–	+	+	–	+	Н/д
ВКЛ	+	+; –	+	–	–	–	+	+	+	+	Н/д
ЛПЦ	+	+/–; +	+	–/+	–/+	–/+	+	–	+	–	+
ПЛЛ	+	+	+	–/+	–	–/+	+	+	–	–	+/–
МКЛ*	+	+; –	+	+	–	–	+	–	–/+	–	–/+
ФЛ*	+	+; –	+	–	+	–/+	+	–	–	–	Н/д
ДБККЛ*	+/–	+/–; –/+	+	–	+/–	–	+	Н/д	–	Н/д	–
ДБККЛ ТКП	+/–	+/–; –/+	+	–	+/–	–	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	–
Т-клеточные лимфомы	TCRαβ	TCRγδ	CD2	CD3	CD5	CD7	CD4	CD8	CD 25	CD 16	CD 56
БГЛ-лейкоз	+	–	+	+	–/+	–/+	–	+	–	+	–
ГЛТЛ	–	+	+	+	–	+	–	–/+	–	–	+/–

* Первичная селезеночная форма.
БГЛ-лейкоз — лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов; ВКЛ — волосатоклеточный лейкоз; ВКЛ вар — вариантная форма ВКЛ; ГЛТЛ — гепатолиенальная Т-клеточная лимфома; ДБККЛ ТКП — диффузная В-крупноклеточная лимфома с Т-клеточным преобладанием; ЛКПС — диффузная лимфома красной пульпы селезенки; ЛМЗС — лимфома маргинальной зоны селезенки; ЛПЦ — лимфоплазмоцитома; ЛС некласс — лимфома селезенки неклассифицируемая; МКЛ — мантийноклеточная лимфома; н/д — нет данных; ПЛЛ — пролимфоцитарный лейкоз; ФЛ — фолликулярная лимфома; cIg — цитоплазматический иммуноглобулин; κ:λ — соотношение κ и λ легких цепей; sIg — поверхностный иммуноглобулин; TCR — Т-клеточный рецептор.

В 5-м издании классификации ВОЗ такие нозологии, как пролимфоцитарный лейкоз, вариантная форма ВКЛ, были упразднены: введена новая нозологическая единица «лимфома селезенки с выраженными ядрышками» [23].

Таблица 2. Ключевые диагностические признаки, которые оцениваются при исследовании костного мозга у больных с лимфомами селезенки [22]

Диагноз	Морфология	Тип поражения костного мозга	Дополнительные диагностические критерии
ЛКМЗ селезенки	Мелкие круглые лимфоциты и клетки среднего размера с дисперсным хроматином и бледной цитоплазмой	Внутрисинусный с интерстициально-очаговым поражением	del(7q) до 40% случаев; экспрессия поверхностных IgM и IgD; мутация *NOTCH2* — 20% случаев; мутация *KLF2* — 40% случаев
Лимфомы селезенки неклассифицируемые			
Лимфома красной пульпы селезенки	Лимфоциты малого и среднего размера, сходные с лимфоцитами ЛМЗ селезенки	Выраженное внутрисосудистое поражение с формированием В-клеточных «глобул»	Часто поверхностная экспрессия IgG; выраженная положительная окраска на DBA-44
Волосатоклеточный лейкоз, вариантная форма*	Клетки среднего размера с овальными или извитыми ядрами и выступающими ядрышками, напоминающие пролимфоциты	Интерстициально-диффузный лимфоидный инфильтрат из небольших лимфоидных клеток с отчетливыми ядрышками	Отсутствие выраженного ретикулинового фиброза; отрицательный аннексин-А1; поверхностная экспрессия IgG
Волосатоклеточный лейкоз	Лимфоциты малого и среднего размера с овальными или расщепленными ядрами, гомогенным хроматином и обильной цитоплазмой	Интерстициальный, диффузный, реже очаговый	Специфичная экспрессия аннексина-А1; CyclinD1, увеличение ретикулиновых волокон. Мутация *BRAF* > 95% случаев
Лимфоплазмоцитома	Малые лимфоциты с примесью плазмацитоидных лимфоцитов и плазматических клеток	Узловой, интерстициальный или диффузный	Цитоплазматическая экспрессия Ig (в основном IgM); 6q– — до 50% случаев с поражением костного мозга; обильная инфильтрация тучными клетками. Мутация *MYD88/CXCR4* > 90%/40% случаев
В-пролимфоцитарный лейкоз*	Клетка среднего размера с круглым ядром, умеренно конденсированным хроматином и выраженными ядрышками	Интерстициальный, нодулярный	del(17p) в 50% случаев

Таблица 2 (окончание). Ключевые диагностические признаки, которые оцениваются при исследовании костного мозга у больных с лимфомами селезенки [22]

Лимфома из клеток мантийной зоны	Лимфоидные клетки чаще небольшого размера с ядрами слегка или заметно неправильной формы, с равномерно-дисперсной структурой хроматина с невыраженными ядрышками; при бластоидном варианте клетки напоминают лимфобласты; при плеоморфном варианте — центробласты	Преобладание или сочетание типов роста: интерстициальный, диффузный, очаговый ± внутрисосудистый	t(11;14)/*CCND1* > 90%; ИГХ: экспрессия *CCND1*
Фолликулярная лимфома	Среднего размера клетки с центроцитоподобными ядрами	Преимущественно паратрабекулярный ± межтрабекулярный очаги	t(14;18)/*BCL2*; ИГХ: экспрессия *BCL2*, *BCL6*, CD10
Диффузная В-крупноклеточная лимфома	Опухолевые клетки с морфологией центробластов	Нодулярный, интерстициальный, диффузный	Экспрессия *IRF4/MUM-1* в 65% случаев
Хронический лимфолейкоз	Опухоль представлена мелкими лимфоидными клетками с округлыми ядрами, комковатым хроматином, без отчетливых ядрышек	Диффузный, интерстициальный тип роста	CD20 (слабо), PAX-5+, LEF1+, CD5+, CD23 +, CD43+, CD10–, BCL-6–, Cyclin D1–

* В 5-м издании классификации ВОЗ такие нозологии, как пролимфоцитарный лейкоз, вариантная форма ВКЛ, были упразднены: введена новая нозологическая единица «лимфома селезенки с выраженными ядрышками» [23]. В Международном консенсусе по классификации лимфом (ICC, 2022) указано, что de novo пролимфоцитарный лейкоз является крайне редкой патологией, основная часть случаев представляет трансформацию из других опухолей [24].

При ЛМЗ наиболее часто генетические альтерации связаны с сигнальным каскадом NF-κB: мутации *TNFAIP3* (A20), *MYD88*, *CARD11* могут выявляться при всех подтипах ЛМЗ. Для экстранодальной ЛМЗ также характерны транслокации с участием *MALT1* (18q21), *BCL10*(1p22) / *IGH*(14q32). Мутации *NOTCH2*, *KLF2*, *TP53* могут выявляться при ЛМЗ селезенки и нодальной ЛМЗ, мутация *PTPRD1* характерна только для нодальной ЛМЗ [16, 22].

Мутации в генах *TP53*, *NOTCH2*, *KLF2*, *CARD11*, немутированный статус IGH ассоциированы с неблагоприятным прогнозом. Мутации A20 *(TNFAIP3)* и *MYD88* являются прогностически благоприятными,

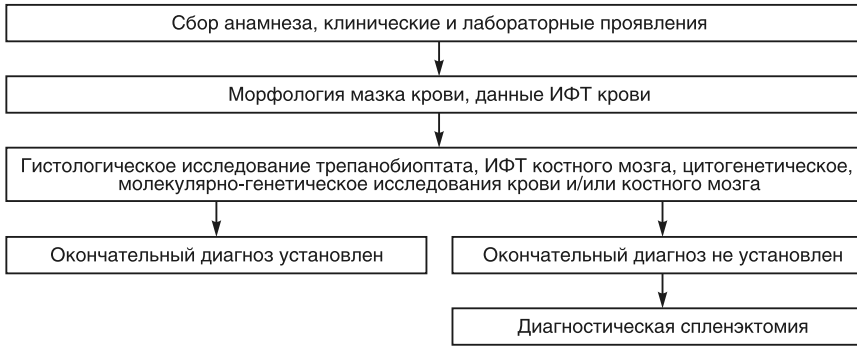


Рисунок 2. Основные этапы диагностики ЛМЗ селезенки.

выявляются в опухолях с высокой чувствительностью к ингибиторам тирозинкиназы Брутона (БТК) [25].

Транслокация (11;18)(p21;p21) при МАЛТ-лимфоме желудка связана с высоким риском рефрактерности к антибактериальной терапии [7, 16].

При ЛМЗ выявляются различные нарушения кариотипа, наиболее часто встречаются частичная или полная трисомия хромосомы 3, трисомия хромосом 12, 18. Такое нарушение, как del(7q), специфично при ЛМЗ селезенки и не встречается при других вариантах ЛМЗ. Очень редко встречающаяся t(14;19)(q32;q13) при ЛМЗ селезенки является прогностически неблагоприятной [26—29].

Неоднородность молекулярных характеристик ЛМЗ селезенки [примерно одинаковая частота мутированных и немутированных IgVH, повышенная распространенность (стереотипия) гена *VH1—2* среди мутированных случаев], вероятно, указывает на гетерогенность происхождения лимфомы [20, 30, 31].

Частота гистологической трансформации при ЛМЗ составляет 4,7% к 10 годам в общей группе, самый высокий процент трансформации наблюдается при ЛМЗ селезенки и нодальной ЛМЗ: 12—14% и 10% соответственно. Строгих критериев гистологической трансформации ЛМЗ не установлено, но обычно диагноз трансформации ЛМЗ в ДБККЛ устанавливается при наличии полей крупных клеток, составляющих более 20% опухолевой популяции [6, 16].

Прогностические шкалы для лимфомы из клеток маргинальной зоны

Экстранодальная лимфома маргинальной зоны: для оценки прогноза при экстранодальной ЛМЗ используется шкала MALT-IPI, включающая такие факторы, как возраст ≥ 70 лет, IV стадия и повышение активности ЛДГ. Недавно была предложена новая шкала Revised MALT-IPI, в которой учитывается новый фактор прогноза, множественное поражение экстранодальных органов (multiple mucosal sites, MMS) [32]. В 2019 г. были опубликованы результаты исследования Alderuccio et al.: в когорте из 405 пациентов с экстранодальной ЛМЗ продемонстрировано, что MMS является независимым фактором неблагоприятного прогноза, ассоциированным с низкой общей и бессобытийной выживаемостью (ОВ, БСВ), а также риском трансформации и раннего рецидива (табл. 3) [33].

Таблица 3. Основные прогностические шкалы для экстранодальной ЛМЗ

Факторы риска	Риск	Число факторов (баллов)	Распределение пациентов по группам риска	5-летняя ОВ	5-летняя ВБП
MALT-IPI					
Возраст > 70 лет 1 балл	Низкий	0	42%	99%	70%
Стадия III—IV 1 балл	Промежуточный	1	43%	93%	56%
Повышение активности ЛДГ 1 балл	Высокий	≥ 2	17%	64%	29%
Revised MALT-IPI					
Возраст > 60 лет 1 балл	Низкий	0	35%	94%	82%
Стадия III—IV 1 балл	Промежуточный низкий	1	40%	87%	70%
Повышение активности ЛДГ 1 балл	Промежуточный высокий	2	12%	83%	53%
MMS 2 балла	Высокий	≥ 3	12%	67%	21%
POD24					
POD24+			16%	71%	
POD24–			84%	98%	

Лимфома маргинальной зоны селезенки: итальянская группа по изучению лимфом (Intergruppo Italiano Linfomi — IIL) разработала прогностическую модель ILL на выборке из более 300 пациентов с ЛМЗ селезенки на основе трех факторов риска: содержание гемоглобина < 120 г/л, альбумина < 35 г/л и повышенная активность ЛДГ [34]. Затем появились новые прогностические модели — HPLL (hemoglobin-platelet-LDH-extra-hilar-lymphadenopathy — гемоглобин, тромбоциты, ЛДГ, лимфаденопатия вне селезенки) и упрощенная HPLLs, в которых учитывались следующие факторы: концентрация гемоглобина, тромбоцитов, уровень ЛДГ и лимфаденопатия вне ворот селезенки. Шкалы ILL и HPLL стратифицируют пациентов на три группы риска (низкий, промежуточный и высокий), значимо различающиеся по выживаемости [35, 36] (табл. 4).

Таблица 4. Основные прогностические шкалы для ЛМЗ селезенки

Фактор риска	Риск	Число факторов (баллов)	Распределение пациентов по группам риска	5-летняя ОВ	5-летняя ВБП
ILL					
Гемоглобин < 120 г/л 1 балл	Низкий	0	41%	83%	88%
Альбумин < 35 г/л 1 балл	Промежуточный	1	34%	72%	73%
Повышение активности ЛДГ 1 балл	Высокий	≥ 2	25%	56%	50%
HPLLs					
Гемоглобин < 95 г/л 1 балл	Низкий (A)	0	56%		95%
Тромбоциты < 80 × 10^9/л 1 балл	Средний (B)	1—2	36%		87%
Альбумин < 35 г/л 1 балл	Высокий (C)	≥ 3	8%		68%
Повышение активности ЛДГ 1 балл					
ЛАП вне селезенки 1 балл					
POD24					
POD24+			25%	52%	
POD24–			75%	85%	

Нодальная лимфома маргинальной зоны: специальной прогностической шкалы для нодальной ЛМЗ нет. Для ориентировочного определе-

ния прогноза обычно используется шкала The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) [37].

Для ЛМЗ, как и для других индолентных лимфом, фактор раннего (в течение 24 месяцев) прогрессирования, так называемый POD24 (progression of disease 24 month), имеет мощное прогностическое значение, определяющее ОВ: POD24 ассоциирована с резким увеличением риска ранней (в первые 5 лет) смерти от опухоли. Частота POD24 при ЛМЗ составляет 15—20% среди всех подтипов ЛМЗ. У пациентов с POD24 также резко возрастает риск трансформации. Так, 3- и 5-летняя частота трансформации составляет 18% по сравнению с 0% и 32% по сравнению с 1% ($p < 0{,}0001$) в группах с POD24 и без POD24. POD24 чаще встречается при ЛМЗ селезенки и нодальной ЛМЗ. Ни одна из существующих прогностических шкал не позволяет точно определить риск раннего прогрессирования до начала лечения [38].

Прогностическое значение для ЛМЗ имеет метаболическая активность опухоли по данным ПЭТ/КТ. Среднее значение максимального стандартизованного уровня накопления (maxSUV) для ЛМЗ составляет, по разным данным, 3,3—6,9. Высокий maxSUV при индолентных лимфомах (в том числе ЛМЗ) может свидетельствовать о крупноклеточной трансформации. Например, maxSUV > 10 является признаком трансформации с 80% вероятностью, а maxSUV > 13 — с 90% [39]. В исследовании Hwang et al., включавшем 23 больных ЛМЗ, показано, что при SUV ≤ 5,2 пятилетняя ОВ составляет 100% против 60% при SUV > 5,2 [40].

Лечение

При ЛМЗ применяется общий для индолентных лимфом подход: лечение начинают при наличии показаний, у больных без показаний допустима тактика «наблюдай и жди». При локальных стадиях возможно применение лучевой терапии (ЛТ) или хирургического удаления опухоли, прежде всего при таких локализациях, как кожа, молочные железы, мягкие ткани. Пятилетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) у пациентов после ЛТ достигает 80%. При облучении орбиты, желудка, щитовидной железы, легких, головного мозга возможно развитие осложнений, таких как пульмонит, катаракта, синдром сухого глаза, поражение почек, энцефалопатия и т. д. [1, 16].

При поражении желудка лечение всегда начинают с антибактериальной терапии. Таким образом в том числе перекрываются возможные случаи гипердиагностики MALT-лимфомы желудка при дифференциальной диагностике с реактивными состояниями (MALT-ткань, ассоциированная с гастритом) [16].

У пациентов с ЛМЗ и сопутствующим вирусным гепатитом В или С рекомендуется проведение противовирусной терапии (в том числе параллельно с химиотерапией (ХТ) при наличии показаний к лечению лимфомы) [4].

Системное лечение проводят пациентам с распространенными симптоматическими стадиями ЛМЗ, а также при локальных стадиях и противопоказаниях к ЛТ, в случае рецидива после ЛТ или антибактериальной терапии [16, 22].

Эффективность комбинации хлорамбуцила и ритуксимаба была показана в большом клиническом исследовании III фазы IELSG-19. Лечение по схеме «хлорамбуцил + ритуксимаб» хорошо переносилось, и при применении препаратов в комбинации увеличивалась частота достижения полной ремиссии (ПР), БСВ, БРВ по сравнению с монотерапией каждым из препаратов. Достоверных отличий в ОВ выявлено не было. В группе пациентов, получивших монотерапию ритуксимабом, частота POD24 значимо выше, чем у пациентов после иммунохимиотерапии или после монотерапии хлорамбуцилом: 26%, 10% и 17% соответственно. Эффективность монотерапии ритуксимабом также изучалась в ряде исследований II фазы. Таким образом, монотерапия ритуксимабом может применяться у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями [41].

В исследовании II фазы MALT2008-01 показана эффективность схемы R-B: у большинства (98%) пациентов была достигнута ПР после 4 курсов ХТ. Семилетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 87,7%. Неблагоприятные явления ≥ 1 степени наблюдались у 44% больных. Курсы R-B хорошо переносятся, в том числе у пожилых пациентов, прерываний лечения и снижения дозы из-за токсичности обычно не требуется. Однако в настоящее время получены данные о том, что после бендамустинсодержащих курсов может наблюдаться длительная Т-клеточная деплеция, что приводит к увеличению риска отсроченных инфекционных осложнений и вторых опухолей [42, 43].

Вопрос о необходимости поддерживающей терапии при ЛМЗ является спорным. Доказательств каких-то преимуществ в ОВ при проведении поддерживающей терапии нет, а ВБП увеличивается только у пациентов, не достигших ПР. Поддерживающая терапия после схем с бендамустином увеличивает риск инфекционных осложнений [1].

Антрациклинсодержащая схема R-CHOP является терапией выбора для пациентов с агрессивным клиническим течением, при подозрении на гистологическую трансформацию [16].

Схемы с флударабином (R-F, R-FMC, FC-R) в настоящее время применяются редко из-за токсичности (иммунодефицит, гематологическая токсичность, риск вторых опухолей) [1].

Клинические исследования таргетных препаратов, на которые возлагали большие надежды, продемонстрировали низкую частоту достижения полных противоопухолевых ответов.

Эффективность комбинации ритуксимаба с леналидомидом (R2) против ритуксимаба с плацебо сравнивалась в исследовании III фазы AUGMENT, которое включало больных с рефрактерным течением и рецидивом, из них 358 с фолликулярной лимфомой и 63 с ЛМЗ. У пациентов с ЛМЗ, получивших R2, частота общего ответа составила 65%, ПР — 29%. В общей когорте больных было показано значимое увеличение БСВ в группе R2. При оценке профиля токсичности частота неблагоприятных явлений ≥ 3 степени в обоих группах сравнения не отличалась (для леналидомида самыми частыми неблагоприятными явлениями были кожные реакции, нейтропения, диарея) [43].

Ингибиторы БТК зарегистрированы для пациентов с ЛМЗ, уже получивших как минимум один курс ритуксимаба, в 2 и более линиях терапии. Первый в классе ингибиторов БТК препарат, ибрутиниб, был одобрен для ЛМЗ на основании результатов исследования II фазы: при медиане наблюдения 33,1 месяца у 60 включенных пациентов общий ответ составил 58% (ПР — 10%), медиана продолжительности ответа 27,6 месяца, медиана ВБП 15,7 месяца. Среди неблагоприятных явлений ≥ 3 степени наиболее частыми были были анемия (14%), пневмония (8%) и мерцательная аритмия (8%). Геморрагические осложнения любой степени отмечались в 68% случаев, из них одно в виде фатального внутричерепного кровоизлияния [25].

Ибрутиниб успешно используется в комбинациях. Продолжающееся исследование MALIBU-IELSG47 оценивает эффективность ибрутиниба с ритуксимабом у первичных больных ЛМЗ, окончательные результаты работы еще не опубликованы [44].

У больных ЛМЗ с непереносимостью ибрутиниба препаратом выбора может быть занубрутиниб, высокоселективный необратимый ингибитор БТК с менее выраженными побочными эффектами [45].

Мутации *MYD88* и *TNFAIP3* ассоциированы с высокой чувствительностью к ингибиторам БТК, а мутации *MLL2* и *CARD-11* — с рефрактерностью к данной группе группе препаратов [25].

Особенности терапии лимфом маргинальной зоны селезенки

Показания к началу терапии при ЛМЗ селезенки [16]:

- прогрессирующая или симптоматическая спленомегалия; и/или
- прогрессирующая любая цитопения (Hb < 100 г/л, Plt < 80000/мкл, нейтрофилы < 1000/мкл): содержание гемоглобина < 100 г/л, количество тромбоцитов < 80×10^9/л, нейтрофилов — < 1×10^9/л);

- аутоиммунные осложнения (АИГА, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура).

Для лечения ЛМЗ селезенки общепринятыми вариантами лечения являются СЭ, ритуксимаб с или без ХТ.

СЭ многие десятилетия считалась оптимальным методом лечения опухолей селезенки. У большинства больных после СЭ отмечается быстрое восстановление показателей гемограммы, разрешение симптомов, связанных с увеличением органа (боли, тяжесть в животе, одышка и т. д.), исчезновение В-симптомов. Пятилетняя ОВ и ВБП у пациентов после СЭ составляют 70% и 50% соответственно, при этом примерно половина пациентов никогда больше не требует дальнейшего лечения. С другой стороны, СЭ является полостной операцией, сопряженной с развитием тяжелых и потенциально фатальных ранних и поздних осложнений. Кроме того, в результате СЭ нельзя получить полую ремиссию опухоли, лимфома остается в костном мозге, лимфоузлах и т. д. Поэтому в последнее время СЭ как метод лечения первой линии все больше вытесняется иммунотерапией, а именно ритуксимабом в режиме монотерапии или в сочетании с ХТ [1, 16].

Не менее чем за 14 дней до (предпочтительно) или после проведения СЭ рекомендована вакцинация от инкапсулированных бактерий (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* и *Haemophilus influenzae*) [43].

Особенности терапии нодальной лимфомы маргинальной зоны

Нодальная ЛМЗ характеризуется самой плохой выживаемостью среди всех вариантов ЛМЗ: 10-летняя ОВ 56%, а доминируют причины смерти, связанные с прогрессированием лимфомы (54%). Монотерапия ритуксимабом при нодальной ЛМЗ малоэффективна: 5-летняя ВБП составляет 30—40%, поэтому предпочтение отдается комбинированной иммунохимиотерапии [43].

Таким образом, ЛМЗ остается неизлечимой опухолью с длительной ОВ. Среди больных с распространенной ЛМЗ 80—85% лимфом независимо от варианта терапии рецидивируют в течение 10 лет наблюдения, из них 20—25% рецидивов/прогрессий происходят в первые 24 месяца (POD24), составляя группу самого неблагоприятного прогноза, высокого риска трансформации и ранней летальности. Значительных прорывов и успехов в лечении ЛМЗ за последние десятилетия не произошло. Все клинические рекомендации для ЛМЗ рассчитаны на пациентов старшей возрастной группы, которые действительно составляют основную часть больных с данной нозологией. Как и при других индолентных лимфомах, начало терапии ЛМЗ максимально откладывается,

применяется тактика активного наблюдения. При выборе терапии преимущество отдается максимально щадящим, зачастую исходно паллиативным методам лечения. Для молодых пациентов с распространенными стадиями и факторами неблагоприятного прогноза, с длительной ожидаемой продолжительностью жизни такая тактика, очевидно, не подходит. Обращает внимание, что при других индолентных лимфомах (фолликулярная лимфома, лимфома из клеток мантийной зоны) парадигма подходов к терапии у молодых пациентов уже начинает меняться в сторону более раннего применения интенсивных методов лечения. Это связано с впечатляющими результатами долгосрочного наблюдения за больными после интенсивной/высокодозной терапии: по меньшей мере у 50% пациентов после такого лечения достигаются длительные ремиссии (от 10 до 30 лет), свидетельствующие о биологическом излечении опухоли. Кроме того, первичная интенсивная терапия позволяет предотвратить случаи ранних рецидивов.

Поэтому для молодых пациентов с ЛМЗ с факторами неблагоприятного прогноза нами был разработан протокол интенсивной терапии «MZL-015». Данный протокол включает ротирующую многокомпонентную иммунохимиотерапию, содержащую основные активные препараты в лечении ЛМЗ (высокие дозы бендамустина, алкилирующие препараты, антрациклины и т. д.), которые больной получает в одной линии лечения.

Протоколы терапии для молодых пациентов с ЛМЗ с факторами неблагоприятного прогноза

Обследование перед началом лечения и оценка эффективности терапии

1. Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, СОЭ, морфологическое исследование мазков-отпечатков.
2. Общий анализ мочи.
3. Биохимический анализ крови (общий белок и белковые фракции, креатинин, мочевина, мочевая кислота, билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, ЛДГ, амилаза, электролиты, глюкоза).
4. Коагулограмма (АЧТВ, ПТИ, ТВ, фибриноген, XIIa-зависимый фибринолиз, D-димер).
5. Иммунохимическое исследование сыворотки и мочи, С-реактивный белок, ß2 – микроглобулин, определение криоглобулинов.
6. Исследование крови на гепатиты, сифилис, ВИЧ-инфекцию (+ дополнительные маркеры гепатитов В и С, ПЦР на гепатиты).
7. Исследование крови на антитела к герпесвирусам, ПЦР на герпесвирусы.

8. Прямая проба Кумбса, определение холодовых антител.
9. Группа крови, резус-фактор.
10. Маркеры тромбофилии.
11. Фиброгастродуоденоскопия (ФЭГДС), фиброколоноскопия (ФКС) с обязательной слепой биопсией кишки и желудка, уреазный экспресс-тест на HP. При поражении желудка по возможности проводится эндоскопическое УЗИ.
12. Цитологическое, гистологическое, иммуногистохимическое исследование биоптата опухоли. При поражении желудка — оценка HP в гастробиоптате (микроскопия и/или ИГХ-окраска).
13. Уреазный дыхательный тест, исследование HP в кале, определение АТ к HP — при поражении желудка:
14. Исключение аутоиммунной патологии: антинуклеарный фактор на клетках Hep-2 (ANA Hep-2), ревматоидный фактор (RF), антитела к цитоплазматическому антигену SS-A (a-SSA/Ro), антитела к цитоплазматическому антигену SS-B (a-SSB/La), C3—C4, концентрация гамма-глобулинов, при поражении щитовидной железы: T3, T4, антитела к тиреоидной пероксидазе (а-ТПО), антитела к тиреоглобулину (а-ТГ), ТТГ.
15. Трепанобиопсия с гистологическим, иммуногистохимическим исследованием.
16. Аспирация костного мозга с цитологическим исследованием.
17. Иммунофенотипирование клеток периферической крови и/или костного мозга.
18. Молекулярно-генетическое исследование биоптата опухоли, периферической крови и/или костного мозга (определение В-клеточной клональности).
19. Для экстранодальной ЛМЗ: цитогенетическое исследование методом FISH в клетках лимфоузла, другой ткани опухоли или костного мозга/периферической крови, определение перестройки *MALT1*, *CCND1*, *BCL2*, *c-MYC*.
20. Для ЛМЗ селезенки, нодальной ЛМЗ: цитогенетическое исследовани методом FISH в клетках лимфоузла, другой ткани опухоли или костного мозга / периферической крови, на срезах с парафиновых блоков, определение перестройки *CCND1*, *BCL2*, *c-MYC*, del (*TP53*), del(13q14), del(11q23/*ATM*), tri12 (трисомия по 12-й хромосоме), del(7q).
21. Исследование мутации гена *TP53* на материале биоптата опухоли.
22. Исследование мутации гена *MYD88*, *BRAF*, мутационного статуса IGH на материале биоптата опухоли (для ЛМЗ селезенки, нодальной ЛМЗ).

23. Хранение биоматериалов (биоптат опухоли, периферической крови и костного мозга) для проведения дополнительных молекулярно-генетических исследований.
24. ЭКГ.
25. ЭхоКГ.
26. Холтеровское мониторирование ЭКГ.
27. ПЭТ/КТ.
28. МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием.
29. МРТ с в/в контрастированием при поражении орбит, слюнных желез, щитовидной железы, костей, мочевого пузыря.
30. Маммография/сонография, МРТ молочной железы при поражении молочной железы.
31. Бронхоскопия с БАЛ при поражении легких.
32. УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства.
33. УЗИ органов малого таза.
34. УЗИ периферических лимфатических узлов.
35. УЗИ вен нижних конечностей (других локализаций — по показаниям).
36. Осмотр гинеколога (для женщин), выполнение теста на беременность.
37. Криоконсервирование спермы (по желанию больного).

Протокол «MZL-015» для молодых пациентов с экстранодальной ЛМЗ группы высокого риска

Критерии включения

В протокол могут включаться пациенты в возрасте от 18 до 55 лет с подтвержденным диагнозом экстранодальной ЛМЗ при наличии хотя бы одного из следующих признаков:

- Промежуточный/высокий риск по шкале MALT-IPI и низкий-высокий/высокий риск по шкале R-MALT-IPI.
- Высокая метаболическая активность по данным ПЭТ/КТ (maxSUV > 7).
- B-симптомы.
- Признаки трансформации: увеличенное количество крупных клеток в гистологических препаратах, Ki67 ≥ 30%.

Критерии исключения

- Возраст > 55 лет.
- Отсутствие добровольного информированного согласия пациента и/или его законного представителя на участие в исследовании.
- Наличие патогенной мутации в гене *TP53*.

- Тяжелые инфекционные осложнения.
- Тяжелый соматический статус.
- Наличие второго активного опухолевого процесса.
- Застойная сердечная недостаточность; нестабильная стенокардия; нарушения ритма и проводимости, не поддающиеся медикаментозной коррекции; инфаркт миокарда, перенесенный в последние 6 месяцев.
- Почечная недостаточность (уровень сывороточного креатинина > 150 мкмоль/л) за исключением случаев, обусловленных лимфоидной инфильтрацией почек.
- Печеночная недостаточность (за исключением случаев, обусловленных лимфоидной инфильтрацией печени), острый гепатит (содержание билирубина > 2 норм, активность АЛТ и АСТ > 4 норм, протромбиновый индекс < 50%).
- Тяжелые психические нарушения.
- ВИЧ-инфекция.
- Беременность, кормление грудью.

Схема лечения

Протокол «MZL-015» для пациентов с экстранодальной ЛМЗ включает схему R-EPOCH, которая ротируется (чередуется) со схемой R-BAC. Перерыв между курсами составляет 21 день (от конца курса). Всего проводятся 4 курса иммунохимиотерапии. Поддерживающая терапия пациентам не проводится. Дизайн исследования представлен на рис. 3.

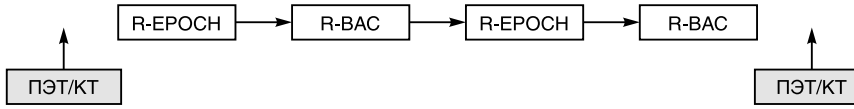


Рисунок 3. Дизайн протокола «MZL-015» лечения экстранодальной ЛМЗ.

Протокол «MZL-015» для молодых пациентов с ЛМЗ селезенки и нодальной ЛМЗ группы высокого риска

Критерии включения

В протокол могут включаться пациенты в возрасте от 18 до 55 лет с распространенной стадией ЛМЗ селезенки или нодальной ЛМЗ при наличии хотя бы одного из следующих признаков:

- Ранний рецидив/прогрессия после СЭ.
- Промежуточная/высокая группа риска по шкале ILL, B/C группа риска по шкале sHPLL.

- Высокая метаболическая активность по данным ПЭТ/КТ (maxSUV > 7).
- В-симптомы.
- Признаки трансформации: увеличенное количество крупных клеток в гистологических препаратах, Ki67 ≥ 30%.

Критерии исключения

- Возраст > 55 лет.
- Отсутствие добровольного информированного согласия пациента и/или его законного представителя на участие в исследовании.
- Наличие патогенной мутации в гене *TP53*.
- Тяжелые инфекционные осложнения.
- Тяжелый соматический статус.
- Наличие второго активного опухолевого процесса.
- Застойная сердечная недостаточность; нестабильная стенокардия; нарушения ритма и проводимости, не поддающиеся медикаментозной коррекции; инфаркт миокарда, перенесенный в последние 6 месяцев.
- Почечная недостаточность (уровень сывороточного креатинина > 150 мкмоль/л) за исключением случаев, обусловленных лимфоидной инфильтрацией почек.
- Печеночная недостаточность (за исключением случаев, обусловленных лимфоидной инфильтрацией печени), острый гепатит (содержание билирубина > 2 норм, активность АЛТ и АСТ > 4 норм, протромбиновый индекс < 50%).
- Тяжелые психические нарушения.
- ВИЧ-инфекция.
- Беременность, кормление грудью.

Схема лечения

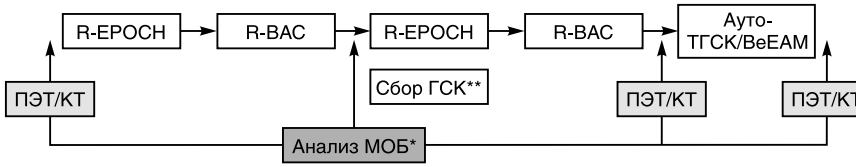


Рисунок 4. Дизайн протокола «MZL-015» для молодых пациентов с распространенными стадиями ЛМЗ селезенки и нодальной ЛМЗ. Ауто-ТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ГСК — гемопоэтические стволовые клетки; МОБ — минимальная остаточная болезнь.
* Оценка МОБ проводится пациентам с поражением костного мозга. Исследования МОБ в периферической крови и/или костном мозге выполняются до начала лечения, после второго курса R-BAC и после каждого курса до установления МОБ-негативной ремиссии.

Рисунок 4 (окончание).

** Сбор ГСК осуществляется только после достижения МОБ-негативности. Для определения МОБ проводится исследование реаранжировок генов IGH (*FR1*, *FR2*, *FR3*) методом ПЦР с мультиплексными системами праймеров BIOMED-2. МОБ-негативную ремиссию устанавливают и при отсутствии определяемых ПЦР клональных В-лимфоцитов в крови и/или костном мозге (чувствительность анализа 10^{-3}, то есть может определяться 1 опухолевая клетка на 1000 нормальных лейкоцитов).

Поддерживающая терапия

Поддерживающая терапия после окончания протокола «MZL-015» не проводится.

Стадирование

1. У пациентов с поражением костного мозга пункция костного мозга с цитологическим, иммунофенотипическим исследованием, исследованием В-клеточной клональности, трепанобиопсия проводится к концу перерыва после второго курса ХТ и после каждого курса до установления МОБ-негативной ремиссии. При достижении МОБ-негативности выполняется мобилизация и сбор ауто-ГСК (согласно протоколу, принятому в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России).
2. УЗИ (периферических лимфоузлов, органов брюшной полости, органов малого таза), компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости, органов малого таза, МРТ с в/в контрастированием в зависимости от исходных локализаций опухоли — проводится после каждого курса ХТ.
3. ФЭГДС, ФКС при исходном вовлечении желудочно-кишечного тракта выполняется после 2-го и 4-го курсов ХТ.
4. Контрольное ПЭТ/КТ-исследование выполняется после 4 курсов ХТ. При достижении полного метаболического ответа выполняется ауто-ТГСК в режиме кондиционирования BeEAM.

Критерии удлинения интервалов между курсами ХТ

1. Развитие тяжелых инфекционных осложнений, требующих проведения массивной противомикробной терапии.
2. Развитие тяжелых токсических осложнений (почечная, печеночная, сердечная токсичность).
3. Развитие длительных периодов цитопении (лейкопении, тромбоцитопении), требующих проведения заместительной терапии компонентами крови.

Сопроводительная терапия

1. **Водная нагрузка.** Необходимо проводить гипергидратацию из расчета 1500—2000 мл/м^2 в сутки в/в, начиная за 1—2 дня до начала ХТ и завершая через 3—5 дней после ее окончания, и коррекцию метаболических нарушений. Для оценки состояния водного баланса, предотвращения объемной перегрузки ежедневно взвешивают пациента, контролируют центральное венозное давление 2 раза в день, диурез и баланс жидкости — каждые 6 часов.
2. **Противоязвенная терапия.** Для профилактики эрозивного гастрита назначается омепразол, 20 мг 2 раза в сутки (или любой другой препарат из группы ингибиторов протонной помпы), или ранитидин, 150 мг 2 раза в сутки. При невозможности перорального приема препаратов — фамотидин, 20 мг 2 раза в сутки в/в струйно, или омепразол, 40 мг 1 раз в сутки в/в струйно.
3. **Антикоагулянтная терапия.** Для профилактики тромботических осложнений назначают гепарин в начальной дозе 500 Ед/ч под контролем АЧТВ. При сохранении гиперкоагуляции дозу увеличивают на 250 Ед/ч до достижения АЧТВ, равного 1,5—2,0 нормы. При невозможности проводить круглосуточную инфузию гепарина назначают низкомолекулярные гепарины п/к под контролем анти-Ха активности. Критерии прекращения терапии гепарином: снижение числа тромбоцитов ниже 100×10^9/л и развитие геморрагического синдрома. У пациентов после СЭ с сохраняющимся тромбоцитозом проводится постоянная профилактическая антиагрегантная терапия.
4. **Противорвотная терапия.** Перед введением противоопухолевых препаратов назначают ондансетрон в дозе 8 мг в/в струйно (или любые другие препараты из группы блокаторов серотониновых 5-НТ3-рецепторов). При возникновении тошноты возможно введение дополнительной дозы препарата.
5. **Для профилактики аллергического конъюнктивита**, на фоне терапии цитарабином, необходимо использовать глазные капли с глюкокортикостероидами (дексаметазон) по 1 капле 2 раза в сутки в каждый глаз до окончания курса ХТ.
6. **Введение препаратов колониестимулирующего фактора.** Всем пациентам рекомендуется введение препаратов Г-КСФ в дозе 300—480 мкг в сутки п/к при снижении числа лейкоцитов ниже $1{,}0 \times 10^9$/л до восстановления нормального числа нейтрофилов. Препараты Г-КСФ вводятся не менее чем через 24 часа после окончания введения химиопрепаратов. Противопоказанием к введению препаратов Г-КСФ служит реактивация вирусной инфекции.

7. **Антибактериальная терапия и профилактика инфекционных осложнений** осуществляются согласно протоколу, разработанному в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Всем пациентам назначается полоскание полости рта антисептическими растворами (хлоргексидин, мирамистин, гексэтидин, Элюдрил, Стоматофит) с целью профилактики инфекционных процессов в ротовой полости.

Контрольные точки обследования после окончания терапии

1. УЗИ, КТ, МРТ проводятся 1 раз в 3 месяца на протяжении первого года наблюдения и 1 раз в 6—12 месяцев в последующие годы.
2. ПЭТ/КТ проводится через 3 месяца после окончания лечения и далее 1 раз в 12—18 месяцев или по показаниям.
3. У пациентов с поражением костного мозга пункция костного мозга с цитогенетическими и молекулярно-генетическими исследованиями, трепанобиопсия — 1 раз в 6 месяцев в течение первого года, далее 1 раз в 12—18 месяцев.
4. ЭГДС, ФКС при исходном вовлечении ЖКТ выполняется 1 раз в 6 месяцев в течение первого года, далее 1 раз в год.

Спленэктомия при ЛМЗ селезенки

Показания к СЭ:

- Гигантская спленомегалия с угрозой разрыва / инфарктом селезенки.
- Глубокая цитопения (не является абсолютным показанием).
- Противопоказания к проведению интенсивной терапии, иммунохимиотерапии.

Лапароскопический доступ к селезенке позволяет снизить количество интра- и послеоперационных осложнений, уменьшить выраженность послеоперационной боли, сократить сроки госпитализации, улучшить косметический результат и повысить качество жизни пациентов [5, 17, 46—48].

Факторы, осложняющие выполнение СЭ лапароскопическим доступом: портальная гипертензия, перисплenит, большие размеры селезенки, наличие предшествующих операций.

В раннем послеоперационном периоде после СЭ необходим контроль клинического анализа крови, коагулограммы и, при необходимости, проведение профилактической антикоагулянтной/антиагрегантной терапии.

При наличии рисков тромботических осложнений (ожирение, гемобластозы, аутоиммунный гемолиз) возможно назначение антикоагулянтной терапии в первые сутки после операции. Решение о назначении антикоагулянтной терапии принимается индивидуально в каждом конкретном случае. При назначении антикоагулянтной терапии следует учиты-

вать количество тромбоцитов, темп прироста тромбоцитов, показатели гемограммы, выраженность геморрагического синдрома. Доза низкомолекулярного гепарина рассчитывается в зависимости от массы тела.

При выявлении тромбоза воротной вены необходимо проведение эффективной антикоагулянтной терапии, направленной на достижение реканализации тромба. Наиболее часто применяют нефракционированный гепарин [непрерывная инфузия, начальная скорость 1000 ЕД/ч, дальнейшее титрование дозы с мониторингом АЧТВ (1,5—2 нормы)] или терапию низкомолекулярными гепаринами в лечебных дозах с контролем анти-Ха активности или тромбоэластографии для оценки эффекта по достижению требуемой гипокоагуляции. Необходимы контрольные исследования коагулограммы и ультразвуковая допплерография портальной системы в динамике.

После выписки из стационара необходим амбулаторный контроль гемограммы и продолжение профилактики тромботических осложнений при наличии показаний.

Не менее чем за 14 дней до (предпочтительно) или после проведения СЭ рекомендована вакцинация от инкапсулированных бактерий (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* и *Haemophilus influenzae*). Ревакцинацию рекомендуется проводить каждые 5 лет [49, 50].

Общий алгоритм выбора варианта лечения для экстранодальной ЛМЗ

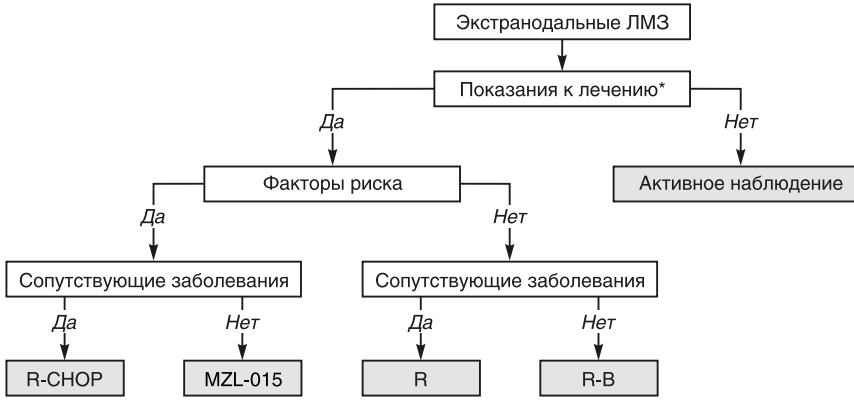


Рисунок 5. Варианты лечения экстранодальной ЛМЗ.
* Для экстранодальной ЛМЗ желудка показаниями к началу терапии являются сохранение или прогрессирование симптомов (боли, кровотечение) на фоне анти-HP терапии, глубокое (до серозного слоя) поражение стенки желудка, выявление t(11;18), поражение регионарных лимфоузлов, а также предпочтения больного. Для остальных локализаций могут использоваться критерии GELF [51—53].

Общий алгоритм выбора варианта лечения для ЛМЗ селезенки

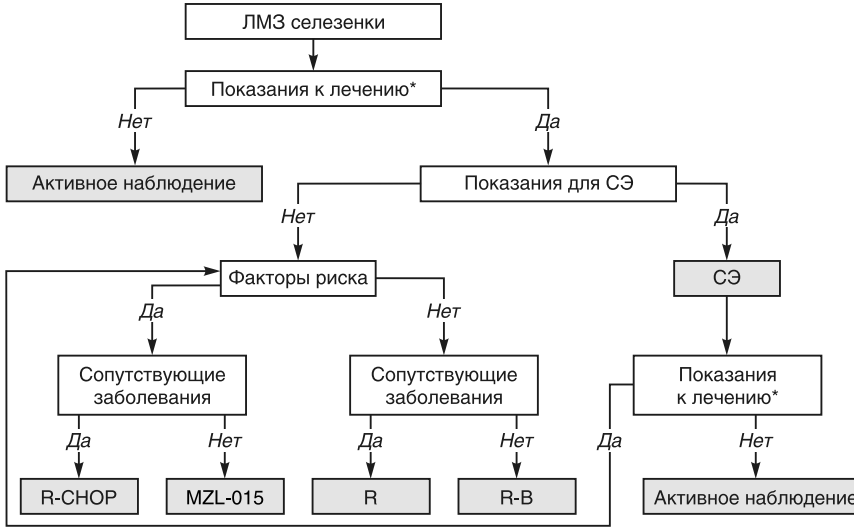


Рисунок 6. Варианты лечения ЛМЗ селезенки.
* Показания к началу терапии при ЛМЗ селезенки: прогрессирующая или симптоматическая спленомегалия и/или прогрессирующая любая цитопения (содержание гемоглобина < 100 г/л, количество тромбоцитов < 80 × $\times 10^9$/л, нейтрофилов — < 1 × 10^9/л) и аутоиммунные осложнения (АИГА, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура) [16]. Для нодальной ЛМЗ могут использоваться критерии GELF [51].

Основные схемы иммунохимиотерапии для ЛМЗ

R-B

1. Ритуксимаб, 375 мг/м^2 в/в капельно, день 0.
2. Бендамустин, 90 мг/м^2 в/в, дни 1, 2 курса.
   Курс проводится 1 раз в 28 дней.

R-CHOP

1. Ритуксимаб, 375 мг/м^2 в/в капельно, день 0.
2. Доксорубицин, 50 мг/м^2 в/в, день 1 курса.
3. Винкристин, 2 мг в/в, день 1 курса.
4. Циклофосфамид, 750 мг/м^2 в/в, день 1 курса.
5. Преднизолон, 60 мг/м^2 внутрь, дни 1—5 курса.

R-EPOCH

1. Ритуксимаб, 375 мг/м^2 в/в капельно, день 1.
2. Этопозид, 50 мг/м^2 в/в капельно в течение 24 часов, дни 1—4 курса.
3. Доксорубицин, 10 мг/м^2 в/в капельно в течение 24 часов, дни 1—4 курса.
4. Винкристин, 0,5 мг в/в капельно в течение 24 часов, дни 1—4 курса.
5. Циклофосфамид, 750 мг/м^2 в/в, день 5 курса.
6. Преднизолон, 60 мг/м^2 внутрь, дни 1—5 курса.

R-BAC

1. Ритуксимаб, 375 мг/м^2 в/в капельно, день 1.
2. Бендамустин, 70 мг/м^2 в/в капельно, дни 2—3.
3. Цитарабин, 800 мг/м^2 в/в капельно, дни 2—4.

Схема кондиционирования BeEAM с ауто-ТГСК

1. Бендамустин, 170 мг/м^2 в/в, дни −8, −7 перед ауто-ТГСК.
2. Цитарабин, 100 мг/м^2 2 раза в сутки в/в капельно, дни −6, −5, −4, −3 перед ауто-ТГСК.
3. Этопозид, 100 мг/м^2 2 раза в сутки в/в капельно, дни −6, −5, −4, −3 перед ауто-ТГСК.
4. Мелфалан, 140 мг/м^2 в/в капельно, день −2 перед ауто-ТГСК.
5. Трансфузия CD34+ клеток в/в капельно, день 0.

Литература

1. Cheah CY, Seymour JF. Marginal zone lymphoma: 2023 update on diagnosis and management. Am J Hematol 2023; 98(10):1645—1657. DOI: 10.1002/ajh.27058.
2. Xochelli A, Oscier D, Stamatopoulos K. Clonal B-cell lymphocytosis of marginal zone origin. Best Pract Res Clin Haematol 2017; 30(1—2):77—83. DOI: 10.1016/j.beha.2016.08.028.
3. Kalpadakis C, Pangalis GA, Konstantinou E et al. Clonal B-cell lymphocytosis of marginal zone origin (CBL-MZ): description of main clinical features, disease evolution and outcome in a series of 100 patients. Hematol Oncol 2019; 37(S2): 223—224. DOI: 10.1002/hon.38_2630.
4. Джулакян У. Л. Вирусные гепатиты и лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки: подходы к терапии. Клиническая онкогематология 2012; 6(1):120—123.
5. Силаев М. А., Карагюлян С. Р., Пантелеев И. В. и др. Особенности спленэктомии при массивной и гигантской спленомегалии у гематологических больных // Вопросы трансфузиологии и клинической медицины (Епифановские чтения). Всероссийская научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием. Киров: ФГБУН «Кировский науч-

но-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», 2012. С. 98—100.
6. Джулакян У. Л. Лимфоцитома селезенки (лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки): диагностика, лечение. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011.
7. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014; 32(27):3059—3067. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
8. Джулакян У. Л., Аль-Ради Л. С., Двирнык В. Н. и др. Классификация и принцип диагностики лимфом селезенки. Врач 2016; 5:70—73.
9. Цветаева Н. В., Лукина Е. А., Никулина О. Ф. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА) у взрослых / под ред. Савченко В. Г. [Б. м.], 2018. URL: npngo.ru/uploads/media_document/291/84cbcaeb-518f-4a7d-b081-88f7fbb016fc.pdf.
10. Джулакян У. Л., Магомедова А. У., Кравченко С. К. и др. Селезеночная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны, протекающая с аутоиммунной гемолитической анемией. Гематология и трансфузиология 2012; 57:106.
11. Джумабаева Б. Т., Бирюкова Л. С., Варшавский В. А. и др. Клинико-лабораторные и морфологические особенности поражения почек при лимфопролиферативных заболеваниях. Онкогематология 2017; 12(1):44—54. DOI: DOI: 10.17650/18188346-2017-12-1-44-54.
12. Хвастунова А. Н., Аль-Ради Л. С., Федянина О. С. и др. Особенности морфологии и иммунофенотипа опухолевых клеток лимфомы из клеток маргинальной зоны селезенки (исследование с помощью клеточного биочипа). Онкогематология 2017; 12(1):71—77. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-71-77.
13. Julhakyan H, Magomedova A, Kaplanskaya I et al. CD5-positive splenic marginal zone lymphoma. Haematologica 2012; 97(S1):669.
14. Джулакян У. Л., Обухова Т. Н., Судариков А. Б. и др. Лимфоцитома селезенки с экспрессией CD5. Вестник гематологии 2009; 5(2):17.
15. Джулакян У. Л., Двирнык В. Н., Менделеева Л. П. Селезеночная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны с выраженной плазмоклеточной дифференцировкой: вариант опухоли из клеток Мотта. Онкогематология 2015; 10(4):34—37. DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-4-34-37.
16. Zucca E, Rossi D, Bertoni F. Marginal zone lymphomas. Hematol Oncol 2023; 41(S1):88—91. DOI: 10.1002/hon.3152.
17. Силаев М. А., Карагюлян С. Р., Точенов А. В. и др. Абдоминальная спленэктомия при массивной и гигантской спленомегалии у гематологических больных // Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии. Сборник научных трудов к 80-летию гематологической и трансфузиологической служб Республики Беларусь. МЗ РБ, Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий, 2012. С. 347—352.

18. Коржова С. М., Ковригина А. М., Джулакян У. Л. и др. Структура В-клеточных лимфом селезенки на операционном материале и трепанобиоптатах костного мозга. Гематология и трансфузиология 2020; 65(S1): 151—152.
19. Аль-Ради Л. С., Моисеева Т. Н., Джулакян У. Л. и др. Опыт изучения лимфомы красной пульпы селезенки. Терапевтический архив 2016; 88(4):53. DOI: 10.17116/terarkh201688453-60.
20. Ковригина А. М., Коржова С. М., Аль-Ради Л. С. и др. Патоморфологическая диагностика диффузной мелкоклеточной В-клеточной лимфомы красной пульпы селезенки. Клиническая онкогематология 2016; 9(3): 287—295. DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-3-287-295.
21. Julhakyan HL, Al-Radi LS, Moiseeva TN et al. A Single-center experience in splenic diffuse red pulp lymphoma diagnosis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2016; 16:S166—S169. DOI: 10.1016/j.clml.2016.03.011.
22. Iannitto E, Tripodo C. How I diagnose and treat splenic lymphomas. Blood 2011; 117(9):2585—2595. DOI: 10.1182/blood-2010-09-271437.
23. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. Leukemia 2022; 36:1720—1748. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
24. Campo E, Jaffe ES, Cook JR et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. Blood 2022; 140(11):1229—1253. DOI: 10.1182/blood.2022015851.
25. Noy A, de Vos S, Thieblemont C et al. Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. Blood 2017; 129(16): 2224—2232. DOI: 10.1182/blood-2016-10-747345.
26. Обухова Т. Н., Лорие Ю. Ю., Никитин Е. А. и др. Цитогенетическая диагностика лимфатических опухолей. Гематология и трансфузиология 2012; 57(S3):17—18.
27. Джулакян У. Л., Гриншпун Л. Д. Селезеночная лимфома из клеток маргинальной зоны (лимфомоцитома селезенки) у пожилых пациентов: клиника, диагностика, лечение // Гериатрическая гематология. Заболевания системы крови в старших возрастных группах / под ред Л. Д. Гриншпун, А. В. Пивника. М., 2012. С. 237—244.
28. Julhakyan H, Obukhova T, Savchenko V. Clinicolaboratory characteristics of the t(14; 19)(q32; q13)-positive splenic marginal zone lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2017; 17:S374. DOI: 10.1016/j.clml.2017.07.214.
29. Julhakyan H, Magomedova A, Kravchenko SK et al. Distinct clinicolaboratory characteristics of the t(14; 19)(q32; q13)-positive splenic marginal zone lymphoma. Blood 2011; 118(21):5200. DOI: 10.1182/blood.V118.21.5200.5200.
30. Джулакян У. Л., Бидерман Б. В., Гемджян Э. Г. и др. Молекулярный анализ генов иммуноглобулина в опухолевых В-клетках при лимфоме селезенки из клеток маргинальной зоны. Терапевтический архив 2015; 87(7):58—63. DOI: 10.17116/terarkh201587758-63.
31. Biderman BV, Likold EB, Smirnova SY et al. Repertoire of rearranged immunoglobulin heavy chain genes in Russian patients with B-cell lymphoproliferative

diseases. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2021; 21(12):e938—e945. DOI: 10.1016/j.clml.2021.07.005.
32. Thieblemont C, Cascione L, Conconi A et al. A MALT lymphoma prognostic index. Blood 2017; 130(12):1409—1417. DOI: 10.1182/blood-2017-03-771915.
33. Alderuccio JP, Reis IM, Habermann TM et al. Revised MALT-IPI: A new predictive model that identifies high-risk patients with extranodal marginal zone lymphoma. Am J Hematol 2022; 97(12):1529—1537. DOI: 10.1002/ajh.26715.
34. Arcaini L, Lazzarino M, Colombo N et al. Splenic marginal zone lymphoma: a prognostic model for clinical use. Blood 2006; 107(12):4643—4649. DOI: 10.1182/blood-2005-11-4659.
35. Muntañola A, Villalobos MT, González-Villambrosia S et al. Low-risk HPLLs/ABC score patients with splenic marginal zone lymphoma can be safely managed without treatment: Results from a prospective Spanish study. Br J Haematol 2023; 202(4):776—784. DOI: 10.1111/bjh.18912.
36. Montalbán C, Abraira V, Arcaini L et al. Risk stratification for Splenic Marginal Zone Lymphoma based on haemoglobin concentration, platelet count, high lactate dehydrogenase level and extrahilar lymphadenopathy: development and validation on 593 cases. Br J Haematol 2012; 159(2):164—171. DOI: 10.1111/bjh.12011.
37. National cancer institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas. Summary and description of a working formulation for clinical usage. Cancer 1982; 49(10):2112—2135. DOI: 10.1002/1097-0142(19820515)49:10<2112::AID-CNCR2820491024>3.0.CO; 2-2.
38. Luminari S, Merli M, Rattotti S et al. Early progression as a predictor of survival in marginal zone lymphomas: an analysis from the FIL-NF10 study. Blood 2019; 134(10):798—801. DOI: 10.1182/blood.2019001088.
39. Noy A, Schöder H, Gönen M et al. The majority of transformed lymphomas have high standardized uptake values (SUVs) on positron emission tomography (PET) scanning similar to diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Ann Oncol 2009; 20(3):508—512. DOI: 10.1093/annonc/mdn657.
40. Hwang JP, Lim I, Byun BH et al. Prognostic value of SUVmax measured by pretreatment 18F-FDG PET/CT in patients with primary gastric lymphoma. Nucl Med Commun 2016; 37(12):1267—1272. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000579.
41. Zucca E, Conconi A, Martinelli G et al. Final results of the IELSG-19 randomized trial of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: improved event-free and progression-free survival with rituximab plus chlorambucil versus either chlorambucil or rituximab monotherapy. J Clin Oncol 2017; 35(17):1905—1912. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.6994.
42. Salar A, Domingo-Domenech E, Panizo C et al. First-line response-adapted treatment with the combination of bendamustine and rituximab in patients with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT2008-01): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Haematol 2014; 1(3):e104—e111. DOI: 10.1016/S2352-3026(14)00021-0.

43. Cheah CY, Seymour JF. Marginal zone lymphoma: 2023 update on diagnosis and management. Am J Hematol 2023; 98(10):1645—1657. DOI: 10.1002/AJH.27058.
44. Thieblemont C, Lamy T, Tani M et al. Rituximab and ibrutinib combination is safe and effective in untreated splenic and nodal marginal zone lymphomas: planned subset analysis of the IELSG47/MALIBU phase II study. Hematol Oncol 2023; 41(S2):104—106. DOI: 10.1002/hon.3163_65.
45. Opat S, Tedeschi A, Linton K et al. The MAGNOLIA Trial: zanubrutinib, a next-generation bruton tyrosine kinase inhibitor, demonstrates safety and efficacy in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. Clin Cancer Res 2021; 27 (23):6323—6332. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1704.
46. Силаев М. А., Карагюлян С. Р., Буланов А. Ю. и др. Спленэктомия при массивной и гигантской спленомегалии. Гематология и трансфузиология 2011; 56(1):6—10.
47. Данишян К. И. Малоинвазивные хирургические вмешательства в гематологии. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2017.
48. Гржимоловский А. В. Лапароскопическая спленэктомия у гематологических больных. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
49. Di Mauro D, Gelsomino M, Fasano A et al. Elective splenectomy in patients with non-Hodgkin lymphoma: Does the size of the spleen affect surgical outcomes? Ann Hepatobiliary Pancreat Surg 2022; 26(2):144—148. DOI: 10.14701/AHBPS.21-130.
50. Fallah J, Olszewski AJ. Diagnostic and therapeutic splenectomy for splenic lymphomas: analysis of the National Cancer Data Base. Hematology 2019; 24(1): 378—386. DOI: 10.1080/16078454.2019.1591570.
51. Brice P, Bastion Y, Lepage E et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol 1997; 15(3): 1110—1117. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.3.1110.
52. Walewska R, Eyre TA, Barrington S et al. Guideline for the diagnosis and management of marginal zone lymphomas: A British Society of Haematology Guideline. Br J Haematol 2024; 204(1):86—107. DOI: 10.1111/bjh.19064.
53. Lumish M, Falchi L, Imber BS et al. How we treat mature B-cell neoplasms (indolent B-cell lymphomas). J Hematol Oncol 2021; 14(1):5. DOI: 10.1186/s13045-020-01018-6.

А. К. Смольянинова, Е. Е. Звонков, А. В. Торгашина

Экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны, ассоциированная с первичным синдромом Шегрена

Эпидемиология и распространенность опухоли

Синдром Шегрена (СШ) — это системное аутоиммунное заболевание, проявляющееся лимфоцитарной инфильтрацией слюнных и слезных желез, приводящей к железистой деструкции и развитию сухого синдрома [1, 2]. СШ может развиваться как самостоятельное заболевание или в сочетании с другими аутоиммунными патологиями, такими как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, рассеянный склероз, аутоиммунные заболевания печени и другие. Распространенность СШ составляет от 0,6 до 6 случаев на 100 тысяч населения в год, это второе по частоте аутоиммунное заболевание после ревматоидного артрита. СШ болеют преимущественно женщины: соотношение м:ж составляет 1:14. По разным данным, риск развития лимфатической опухоли у пациентов с СШ в 7—20 раз выше, чем в общей популяции, то есть лимфатическая опухоль развивается у 2,7—9,8% пациентов с СШ [1]. Наиболее частым вариантом лимфомы (75%), которая диагностируется у пациентов с СШ, является экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны (ЭЛМЗ), при этом преимущественно поражаются слюнные железы, наиболее часто околоушные. Развитие лимфомы является одним из самых тяжелых осложнений СШ. Это одна из основных причин летальности больных СШ наряду с тяжелыми сис-

темными проявлениями [3]. У пациентов с СШ и лимфомой риск смерти в 8 раз превышает таковой в общей популяции [4].

Этиология и патогенез

Несмотря на определенный прогресс в области изучения патогенеза ЭЛМЗ, ассоциированной с СШ, многие аспекты лимфомагенеза остаются неизученными.

Эволюция СШ в лимфатическую опухоль — это многостадийный процесс, где первым событием является хроническая антигенная стимуляция локальных поликлональных В-лимфоцитов (рис. 1). В 2004 г. в работе Dunn et al. было продемонстрировано, что 41% ЭЛМЗ околоушных слюнных желез экспрессировали ген *BKP* (В-клеточного рецептора) с выраженной гомологией к ревматоидному фактору (РФ), в то

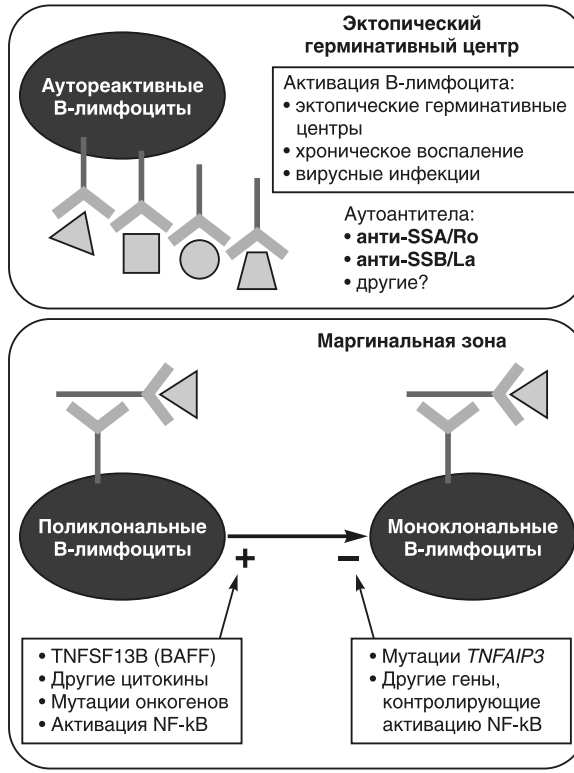


Рисунок 1. Основные механизмы развития лимфомы при СШ (объяснение в тексте) [7].

время как при лимфоме из клеток маргинальной зоны (ЛМЗ) других локализаций это явление наблюдалось только в 18% случаев. Механизм, стимулирующий эти В-лимфоциты с активностью РФ (РФ+ В-лимфоциты), по мнению авторов, является ключом к пониманию механизмов развития опухоли при СШ [5]. В 2002 г. Leadbetter et al. на мышиных моделях продемонстрировали, что для активации РФ+ В-лимфоцитов требуется не просто IgG, а иммунный комплекс антиген—антитело. При СШ аутоантигены (Ro, La или неизвестные антигены) индуцируют выработку антитела (анти-SSA/Ro, анти-SSB/La), в результате образуются иммунные комплексы, стимулирующие поликлональные РФ+ В-лимфоциты маргинальной зоны [6]. Выработка антинуклеарных антител ассоциирована с формированием эктопических герминативных центров в слюнных железах: в этих структурах В-лимфоциты подвергаются соматической гипермутации и антигензависимой селекции. Формирование эктопических герминативных центров можно рассматривать как попытку иммунной системы элиминировать аутоантигены, но фактически это способствует хронической активации В-лимфоцитов, играя важную роль в развитии лимфомы [7].

Учитывая постоянную стимуляцию иммунными комплексами, аутореактивные РФ+ В-лимфоциты в норме должны строго контролироваться. Поэтому дисфункция любой контрольной точки активации аутоимунных В-лимфоцитов может привести к опухолевой трансформации. Для ЭЛМЗ, ассоциированной с СШ, этой контрольной точкой, вероятно, является белок А20. Как и при других ЛМЗ, наиболее часто генные и хромосомные нарушения при ЭЛМЗ, ассоциированной с СШ, приводят к активации ядерного транскрипционного фактора NFkB. Белок А20, кодирующийся геном *TNFAIP3*, является отрицательным регулятором NFkB. А20 экспрессируется в большинстве тканей на низком уровне, при этом активация NFkB в норме быстро индуцирует его гиперэкспрессию по принципу обратной связи. Установлено, что более 70% ЭЛМЗ, ассоциированных с СШ, демонстрируют функциональные нарушения в А20 в результате генных нарушений (мутации, делеции, инсерции), при этом половина этих нарушений имеет герминальное происхождение [1, 8]. При СШ нормальное функционирование А20 необходимо для контроля активации NFkB, вызванной хронической антигенной стимуляцией и, следовательно, для предотвращения злокачественной трансформации. Таким образом, вероятным является следующий сценарий развития ЭЛМЗ у пациентов с СШ: в В-лимфоцитах с герминальными и/или соматическими нарушениями регуляции А20 хроническая антигенная стимуляция, связанная с аутоиммунной патологией, приводит к «ускользанию» клеток с онкогенными мутациями и развитию лимфомы [9].

Еще одним ведущим компонентом патогенеза ЭЛМЗ, ассоциированной с СШ, является цитокин BAFF, участвующий в стимуляции и передаче сигнала от В-лимфоцитов. Секреция BAFF и других цитокинов клетками микроокружения (эпителиальные клетки, Т-лимфоциты и сами В-лимфоциты) может способствовать выживанию клонов РФ+ В-лимфоцитов посредством паракринных и аутокринных механизмов регуляции [1].

Клиническая картина

ЭЛМЗ чаще характеризуется односторонним поражением, при пальпации опухоль плотная, не смещается [1].

ЭЛМЗ, ассоциированная с СШ, отличается индолентным течением, сравнительно небольшим объемом поражения, нормальной активностью ЛДГ, концентрацией β_2-микроглобулина и отсутствием В-симптомов. Частота гистологической трансформации — 10% [7].

Диагностика

Лимфоидная инфильтрация слюнных желез является типичным признаком СШ и у большинства пациентов носит доброкачественный характер. Это так называемый лимфоэпителиальный или миоэпителиальный сиаладенит (lymphoepithelial sialadenitis — LESA / myoepithelial sialadenitis — MESA). В биоптатах слюнных желез при LESA/MESA в 50% случаев выявляется В-клеточная клональность, однако это не всегда связано с развитием лимфомы, а, вероятно, представляет одну из предопухолевых стадий развития аутоиммунного процесса [1, 10, 11]. В современных работах с применением методов секвенирования клонотип опухоли выявляется в биоптатах слюнной железы и крови у больных с ЭЛМЗ, ассоциированной с СШ, за 7 лет до установления диагноза лимфомы [12].

При гистологическом исследовании биоптатов слюнных желез у пациентов с СШ оценивается такой параметр, как Focus Score (FS), проводится оценка очагов: фокус представляет собой 50 или более мононуклеаров, окружающих проток или сосуд. Подсчет таких фокусов ведется на срезе слюнной железы площадью не менее 4 мм^2 [1]. У 30% больных СШ в биоптатах малой слюнной железы выявляются эктопические герминативные центры, ассоциированные с увеличением риска развития лимфомы [1, 14, 15]. Например, показано, что эктопические герминативные центры выявляются намного чаще среди больных СШ, у которых впоследствии развилась лимфома, по сравнению с груп-

пой СШ без злокачественной трансформации: 86% против 22% ($p = 0{,}001$) [7, 16].

У пациентов с ЭЛМЗ, ассоциированной с СШ, при гистологическом исследовании в биоптате слюнной железы выявляются диффузная лимфоидная инфильтрация, проникающая в железистую ткань с нарушением ее гистоархитектоники — лимфоэпителиальные повреждения. Опухоль представлена клетками, напоминающими малые лимфоциты или плазматические клетки [7].

Для дифференциальной диагностики с доброкачественной гиперплазией (MESA/LESA) пациентам с СШ проводится МРТ с в/в контрастированием, ультразвуковая допплерография: оцениваются структурные аномалии ткани железы, регионарных лимфоузлов и т. д. Интенсивное накопление контраста, выраженное увеличение слюнной железы, регионарных лимфоузлов является основанием для того, чтобы заподозрить лимфому [1, 17]. Однако, как уже было упомянуто, для поражения слюнных желез при СШ характерно развитие рецидивирующего доброкачественного сиаладенита, при морфологическом исследовании представляющего собой LESA/MESA. При использовании перечисленных методов обследования довольно сложно различить лимфому и доброкачественный сиаладенит, т. к. последний может также сопровождаться накоплением контраста, лимфаденопатией и прочими изменениями, характерными для лимфомы. Поэтому в тех случаях, когда рецидивирующий сиаладенит становится стойким и сохраняется более месяца, необходимо проводить биопсию пораженной железы для исключения ЛПЗ [7].

Факторы риска развития лимфомы у пациентов с СШ

За последние 40 лет был проведен ряд исследований, призванных определить клинические, серологические и гистологические факторы риска развития лимфомы у пациентов с СШ (табл. 1). Основные факторы риска опухолевой трансформации по сути отражают активность хронической антигенной стимуляции и аутоиммунного процесса.

При анализе биоптатов слюнных желез больных с СШ прогностическое значение имеет оценка FS и эктопических герминативных центров. Установлено, что высокий FS (≥ 4) и наличие эктопических герминативных центров значимо ассоциированы с риском развития лимфомы [16].

Криоглобулины, являющиеся по сути криопреципитируемой формой РФ, — общепризнанный фактор риска развития лимфомы

Таблица 1. Факторы риска развития лимфомы у пациентов с СШ [1]

Прогностические факторы
Клинические
Персистирующее увеличение слюнных желез
Лимфаденопатия
Криоглобулинемический васкулит
Синдром Рейно
Гломерулонефрит
Стабильно высокая/промежуточная активность (ESSDAI)
Лабораторные
Лейкопения
Низкая концентрация С4
Моноклональная секреция
Положительные антитела (анти-SSA/Ro, анти-SSB/La, РФ)
Гистологические
Focus Score ≥ 4
ГЦ-подобные структуры
ESSDAI — индекс активности заболевания при синдроме Шегрена Европейского альянса ассоциаций ревматологов (European Alliance of Associations for Rheumatology Sjögren's syndrome disease activity index) [20].

при СШ. Снижение концентрации С4, антитела a-SSB/La и лейкопения ($< 3 \times 10^9$) у больных с СШ также являются факторами риска развития лимфомы [17].

Недавно был описан новый фактор риска развития лимфомы у больных СШ — повышенная концентрация FLT3L (лиганд fms-подобной тирозинкиназы 3) в сыворотке крови. Flt-3L является важным регулятором кроветворения. Рецептор Flt3 экспрессируется на предшественниках миелоидных, лимфоидных и дендритных клеток и считается важным фактором роста и дифференцировки. Активирующие мутации *FLT3* часто обнаруживаются у пациентов с острым миелоидным лейкозом и связаны с неблагоприятным прогнозом. Как показано в работе Tobón et al., высокая концентрация Flt-3L определяется у больных с СШ за несколько лет до установления диагноза ЭЛМЗ. Важно, что этот показатель стабилен и не меняется в зависимости от иммуносупрессивной и биологической терапии, которую обычно получают больные СШ [7, 20].

Fragkioudaki et al. предложили новую прогностическую шкалу для определения риска развития лимфомы у пациента с СШ. Шкала включает клинические (увеличение слюнных желез, лимфаденопатия) и се-

рологические (анти-SSA/Ro и анти-SSB/La антитела, РФ-позитивность, моноклональная секреция и снижения концентрации С4) маркеры. У больного СШ с 2 факторами риска вероятность развития лимфомы составляет 3,8%, а если у больного 3—6 факторов риска, то вероятность лимфомы возрастает до 39,9%. При наличии всех 7 факторов риска вероятность составляет 100% [19].

Основные патогенетические звенья развития лимфомы при СШ, включая хемокины (BAFF и его рецептор), являются важнейшими медиаторами активации В-лимфоцитов и образования В-клеточного инфильтрата. Так, мутация гена рецептора BAFF (His159Tyr) ассоциирована с увеличением риска развития лимфомы у больных с СШ. Эта мутация была обнаружена более чем у 2/3 больных с ЭЛМЗ, ассоциированной с СШ. На основании анализа однонуклеотидного полиморфизма (SNP — single nucleotide polymorphism) гена *BAFF* были описаны гаплотипы, ассоциированные с высоким риском развития лимфомы [7].

Лечение

Консенсуса в тактике ведения больных с ЭЛМЗ, ассоциированной с СШ, к настоящему времени не достигнуто. У небольшой части пациентов с локальной бессимптомной стадией опухоли (особенно у пожилых с сопутствующими заболеваниями) возможно применение тактики активного наблюдения. Однако с учетом неблагоприятного прогноза по сравнению с другими локализациями экстранодальной лимфомы из клеток маргинальной зоны у большинства больных сразу применяется комбинированная иммунохимиотерапия: схемы «ритуксимаб + хлорамбуцил», «ритуксимаб + флударабин», «ритуксимаб + бендамустин». Пятилетняя общая выживаемость составляет 92%. По сравнению с другими локализациями ЭЛМЗ, при ЭЛМЗ, ассоциированной с СШ, отмечается высокий процент рецидивов в первые 5 лет (до 40—45%) [23, 24].

Высокая активность аутоиммунного заболевания (опросник ESSDAI > 10 баллов), высокая/промежуточная группа риска по международному прогностическому индексу (International Prognostic Index, IPI) ассоциированы с увеличением риска смерти и неблагоприятных событий, таких как рецидив или прогрессия [23]. Отсутствие снижения или незначительное снижение активности СШ на момент окончания терапии лимфомы ассоциируется с риском развития рецидива ($p < 0,005$) [7].

Очевидно, что контроль активности аутоиммунного заболевания для подавления хронической стимуляции В-лимфоцитов (таргетная иммуносупрессия) и предотвращения рецидивов должен быть одной их основных целей при лечении ЭЛМЗ, ассоциированной с СШ [24].

Одним из наиболее перспективных методов терапии СШ являются анти-В-клеточные препараты. В настоящее время эффективность этого подхода продемонстрирована в многочисленных открытых клинических исследованиях. Ритуксимаб — химерное моноклональное антитело к маркеру В лимфоцитов CD20, активно применяемое как в гематологии для терапии лимфом, так и в ревматологии для лечения таких аутоиммунных заболеваний, как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, а также для лечения СШ (по показаниям, не упомянутым в официальной инструкции, off-label).

Новейшие исследования генетических и эпигенетических механизмов, лежащих в основе развития и прогрессирования СШ, расширяют спектр возможных целей для биологической терапии. Одной из таких мишеней являются внутриклеточные киназы, на которые можно воздействовать низкомолекулярными ингибиторами. Тирозинкиназа Брутона (БТК) рассматривается как ключевое звено в механизме злокачественной трансформации при СШ. У пациентов с ЭЛМЗ, ассоциированой с СШ, по сравнению с группой СШ без лимфомы наблюдается значимо более высокая экспрессия тирозинкиназы Брутона (БТК), причем еще до развития опухоли [25]. Поэтому БТК может представлять новую терапевтическую мишень для лечения СШ. Исследования на животных моделях системных аутоиммунных заболеваний показали выраженный терапевтический эффект ингибирования БТК in vivo [2, 10, 27].

Лечение бранебрутинибом и тирабрутинибом не привело к клиническому улучшению у пациентов [2, 10, 22]. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование 2-й фазы, оценивающее безопасность и эффективность многократного приема ремибрутиниба у пациентов с умеренной и тяжелой формой СШ (LOUISSE), продолжается и должно быть завершено в 2024 г. По данным промежуточного анализа продемонстрировано, что препарат имеет благоприятный профиль безопасности и потенциальную эффективность (оценивалось снижение ESSDAI и улучшение слюноотделения через 24 недели приема препарата) [10, 28].

Можно предположить, что воздействие сразу на несколько патогенетических мишеней СШ и лимфомы позволит увеличить эффективность терапии. Мы предлагаем комбинированную программу, включающую ингибиторы БТК в комбинации с бендамустином и анти-CD20 антителом для терапии ЭЛМЗ, ассоциированной с СШ. Идея применения этой программы заключается в воздействии как на субстрат лимфатической опухоли, так и на аутоиммунный процесс, являющийся в этом случае важнейшим компонентом патогенеза и поддержания опухолевой популяции.

Программа Ibr-BR для пациентов с ЭЛМЗ, ассоциированной с СШ

Обследование перед началом лечения и оценка эффективности терапии

1. Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, морфологическое исследование мазков-отпечатков.
2. Общий анализ мочи.
3. Биохимический анализ крови (общий белок и белковые фракции, креатинин, мочевина, мочевая кислота, билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, ЛДГ, амилаза, электролиты, глюкоза).
4. Коагулограмма (АЧТВ, ПТИ, ТВ, фибриноген, XIIa-зависимый фибринолиз, D-димер).
5. Иммунохимическое исследование сыворотки и мочи, С-реактивный белок, β_2-микроглобулин, определение криоглобулинов.
6. Исследования маркеров аутоиммунного заболевания: ANA Hep-2, RF, a-SSA/Ro, a-SSB/La, C3—C4, концентрация гамма-глобулинов.
7. Исследование крови на гепатиты, сифилис, ВИЧ-инфекцию (+ дополнительные маркеры гепатитов В и С, ПЦР вирусов гепатитов).
8. Исследование крови на антитела к герпесвирусам, ПЦР герпесвирусов.
9. Группа крови, резус-фактор.
10. Маркеры тромбофилии.
11. Фиброгастродуоденоскопия, фиброколоноскопия с обязательной биопсией.
12. Позитронно-эмиссионная томография с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ).
13. Цитологическое, гистологическое, иммуногистохимическое исследование биоптата опухоли.
14. Молекулярно-генетическое исследование лимфатического узла или другой ткани опухоли (В-клеточная клональность).
15. Иммунофенотипирование клеток периферической крови и/или костного мозга.
16. Молекулярно-генетическое исследование периферической крови и/или костного мозга (определение В-клеточной клональности).
17. Трепанобиопсия с цитологическим, гистологическим, иммуногистохимическим исследованием.
18. Выполнение цитогенетического исследования методом FISH для определения перестройки MALT-1 в биоптате и на цитологических отпечатках лимфоузла (опухолевой ткани), на срезах с парафиновых блоков.

19. Хранение биоматериалов (биоптат опухоли, периферической крови и костного мозга).
20. Прямая проба Кумбса, определение холодовых антител.
21. Оценка баллов по опроснику ESSDAI (активность СШ).
22. Сиалометрия, тест Ширмера (оценка сухости глаз), окрашивание поверхности глаза флюоресцеином и лиссаминовым зеленым для оценки состояния роговицы и определения Ocular Staining Score (оценка окрашивания тканей глаза).
23. Электрокардиограмма.
24. Эхокардиография
25. Холтеровское мониторирование ЭКГ
26. МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием
27. МРТ сосудов головного мозга (МР-ангиография) (по показаниям).
28. МРТ слюнных желез с в/в контрастированием.
29. Компьютерная томография органов брюшной полости, грудной клетки, мягких тканей шеи, малого таза.
30. УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства.
31. УЗИ органов малого таза.
32. УЗИ периферических лимфатических узлов.
33. УЗИ слюнных желез.
34. Ультразвуковое сканирование вен нижних конечностей (других локализаций — по показаниям).
35. Осмотр гинеколога (для женщин), выполнение теста на беременность.

Протокол лечения

Всего проводится 4 курса Ibr-BR. Перерыв между курсами составляет 21 день. Поддерживающая терапия пациентам не проводится. Дизайн исследования представлен на рис. 2.

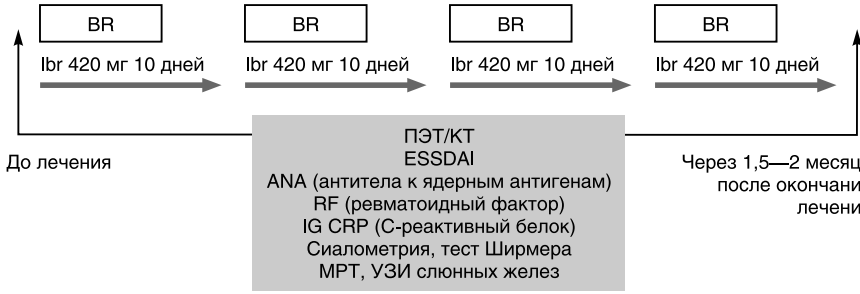


Рисунок 2. Дизайн протокола Ibr-BR.

Схема Ibr-BR

1. Ритуксимаб, 375 мг/м^2 в/в капельно, день 1.
2. Бендамустин, 90 мг/м^2 в/в капельно, дни 1—2.
3. Ибрутиниб, 420 мг внутрь, дни 1—10.

Если после последнего введения ритуксимаба прошло менее 6 месяцев, его заменяют на обинутузумаб.

Коррекция доз ибрутиниба

1. Гематологическая токсичность: при развитии токсичности 3—4-й степени прием препарата необходимо временно приостановить.

Степень токсичности	**1**	**2**	**3**	**4**
Лейкоциты	3,0—3,9 × 10^9/л	2,0—2,9 × 10^9/л	1,0—1,9 × 10^9/л	< 1,0 × 10^9/л
Тромбоциты	≥ 75 × 10^9/л	50—74,9 × 10^9/л	25—49,0 × 10^9/л	< 25 × 10^9/л

2. Негематологическая токсичность: отмена препаратов при развитии жизнеугрожающих состояний (кровотечения, нарушения ритма, тумор-лизис синдром (ТЛС), экстренные оперативные вмешательства и пр.). Терапию ибрутинибом следует приостановить на срок от 3 до 7 дней до и после хирургического вмешательства в зависимости от типа операции и риска возникновения кровотечения.
3. В случае развития или усиления негематологической токсичности 3-й степени и выше, нейтропении, тромбоцитопении 3-й степени и выше с развитием инфекции или с лихорадкой, геморрагическим синдромом препарат отменяют. После того как клинические проявления токсичности уменьшатся до 1-й степени или до исходного значения, допускается возобновление приема ибрутиниба в первоначальной дозе. В случае повторного развития явлений токсичности необходимо снизить дозу на одну капсулу (140 мг).
4. При возникновении необходимости совместного применения ибрутиниба с мощными ингибиторами изоферментов IIIA цитохрома P450 следует уменьшить дозу препарата до 120 мг или временно приостановить лечение. В случае необходимости совместного применения ибрутиниба и умеренного ингибитора изоферментов IIIA цитохрома P450 следует уменьшить дозу препарата до 120 мг на время совместного применения препаратов. Не требуется коррекции дозы при применении ибрутиниба со слабым ингибитором изоферментов IIIA цитохрома P450.

Мощные ингибиторы изоферментов IIIA цитохрома P450: кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, кларитромицин, хлорам-

феникол, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин, нефазодон, рифампицин, карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, фенобарбитал.

Умеренные ингибиторы изоферментов IIIA цитохрома P450: эритромицин, ампренавир, апрепитант, атазанавир, ципрофлоксацин, кризотиниб, комбинация дарунавир/ритонавир, дилтиазем, флуконазол, фосампренавир, иматиниб, верапамил.

Пищевые продукты: грейпфруты, грейпфрутовый сок, бергамот, зверобой, валериана.

Литература

1. Alunno A, Leone MC, Giacomelli R et al. Lymphoma and lymphomagenesis in primary Sjögren's syndrome. Front Med (Lausanne) 2018; 5:102. DOI: 10.3389/fmed.2018.00102.
2. Parisis D, Chivasso C, Perret J et al. Current state of knowledge on primary Sjögren's syndrome, an autoimmune exocrinopathy. J Clin Med 2020; 9(7):2299. DOI: 10.3390/jcm9072299.
3. Papageorgiou A, Ziogas DC, Mavragani CP et al. Predicting the outcome of Sjogren's syndrome-associated non-Hodgkin's lymphoma patients. PLoS One 2015; 10(2):e0116189. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0116189.
4. Singh AG, Singh S, Matteson EL. Rate, risk factors and causes of mortality in patients with Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Rheumatology (Oxford) 2016; 55(3):450—460. DOI: 10.1093/rheumatology/kev354.
5. Dunn P, Kuo T, Shih LY et al. Primary salivary gland lymphoma: a clinicopathologic study of 23 cases in Taiwan. Acta Haematol 2004; 112(4):203—208. DOI: 10.1159/000081273.
6. Leadbetter EA, Rifkin IR, Hohlbaum AM et al. Chromatin–IgG complexes activate B cells by dual engagement of IgM and Toll-like receptors. Nature 2002; 416(6881):603—607. DOI: 10.1038/416603a.
7. Nocturne G, Mariette X. Sjögren syndrome-associated lymphomas: an update on pathogenesis and management. Br J Haematol 2015; 168(3):317—327. DOI: 10.1111/bjh.13192.
8. Singh M, Jackson KJL, Wang JJ et al. Lymphoma driver mutations in the pathogenic evolution of an iconic human autoantibody. Cell 2020; 180(5):878—894.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.01.029.
9. Nocturne G, Boudaoud S, Miceli-Richard C et al. Germline and somatic genetic variations of TNFAIP3 in lymphoma complicating primary Sjögren's syndrome. Blood 2013; 122(25):4068—4076. DOI: 10.1182/blood-2013-05-503383.
10. Thorlacius GE, Björk A, Wahren-Herlenius M. Genetics and epigenetics of primary Sjögren syndrome: implications for future therapies. Nat Rev Rheumatol 2023; 19(5):288—306. DOI: 10.1038/s41584-023-00932-6.

11. Hsi ED, Siddiqui J, Schnitzer B et al. Analysis of immunoglobulin heavy chain gene rearrangement in myoepithelial sialadenitis by polymerase chain reaction. Am J Clin Pathol 1996; 106(4):498—503. DOI: 10.1093/ajcp/106.4.498.
12. Quintana PG, Kapadia SB, Bahler DW et al. Salivary gland lymphoid infiltrates associated with lymphoepithelial lesions: A clinicopathologic, immunophenotypic, and genotypic study. Hum Pathol 1997; 28(7):850—861. DOI: 10.1016/S0046-8177(97)90161-1.
13. Kolijn PM, Huijser E, Wahadat MJ et al. Extranodal marginal zone lymphoma clonotypes are detectable prior to eMZL diagnosis in tissue biopsies and peripheral blood of Sjögren's syndrome patients through immunogenetics. Front Oncol 2023; 13:1130686. DOI: 10.3389/fonc.2023.1130686.
14. Haacke EA, van der Vegt B, Vissink A et al. Germinal centres in diagnostic labial gland biopsies of patients with primary Sjögren's syndrome are not predictive for parotid MALT lymphoma development. Ann Rheum Dis 2017; 76(10):1781—1784. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211290.
15. Haacke EA, van der Vegt B, Vissink A et al. Standardisation of the detection of germinal centres in salivary gland biopsies of patients with primary Sjögren's syndrome is needed to assess their clinical relevance. Ann Rheum Dis 2018; 77(6):e32. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212164.
16. Theander E, Vasaitis L, Baecklund E et al. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjogren's syndrome. Ann Rheum Dis 2011; 70(8):1363—1368. DOI: 10.1136/ard.2010.144782.
17. Jousse-Joulin S, Milic V, Jonsson MV et al. Is salivary gland ultrasonography a useful tool in Sjögren's syndrome? A systematic review. Rheumatology 2016; 55(5):789—800. DOI: 10.1093/rheumatology/kev385.
18. Chatzis L, Goules AV, Pezoulas V et al. A biomarker for lymphoma development in Sjogren's syndrome: Salivary gland focus score. J Autoimmun 2021; 121:102648. DOI: 10.1016/j.jaut.2021.102648.
19. Quartuccio L, Isola M, Baldini C et al. Biomarkers of lymphoma in Sjögren's syndrome and evaluation of the lymphoma risk in prelymphomatous conditions: results of a multicenter study. J Autoimmun 2014; 51:75—80. DOI: 10.1016/j.jaut.2013.10.002.
20. Tobón GJ, Saraux A, Gottenberg JE et al. Role of fms-like tyrosine kinase 3 ligand as a potential biologic marker of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum 2013; 65(12):3218—3227. DOI: 10.1002/art.38129.
21. Fragkioudaki S, Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Predicting the risk for lymphoma development in Sjogren syndrome. Medicine (Baltimore) 2016; 95(25):e3766. DOI: 10.1097/MD.0000000000003766.
22. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. RMD Open 2015; 1(1):e000022. DOI: 10.1136/rmdopen-2014-000022.
23. Wenzel C, Fiebiger W, Dieckmann K et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue of the head and neck area. Cancer 2003; 97(9):2236—2241. DOI: 10.1002/cncr.11317.

24. Jamal B. Treatment of parotid non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis. J Glob Oncol 2018; 4:1—6. DOI: 10.1200/JGO.17.00071.
25. Nocturne G, Virone A, Ng WF et al. Rheumatoid factor and disease activity are independent predictors of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. Arthritis Rheumatol 2016; 68(4):977—985. DOI: 10.1002/art.39518.
26. Mohammadnezhad L, Shekarkar Azgomi M, La Manna MP et al. B-cell receptor signaling is thought to be a bridge between primary Sjogren syndrome and diffuse large B-cell lymphoma. Int J Mol Sci 2023; 24(9):8385. DOI: 10.3390/ijms24098385.
27. Duret P, Schleiss C, Kawka L et al. Association between Bruton's tyrosine kinase gene overexpression and risk of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. Arthritis Rheumatol 2023; 75(10):1798—1811. DOI: 10.1002/art.42550.
28. Neys SFH, Rip J, Hendriks RW et al. Bruton's tyrosine kinase inhibition as an emerging therapy in systemic autoimmune disease. Drugs 2021; 81(14):1605. DOI: 10.1007/S40265-021-01592-0.
29. Dorner T, Szanto A, Tseng JC et al. Remibrutinib (LOU064) in Sjogren's syndrome: safety and efficacy results from a 24-week placebo-controlled proof-of-concept study. Arthritis Rheumatol 2022; 74:2211—2214.
30. Noy A, de Vos S, Thieblemont C et al. Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. Blood 2017; 129(16): 2224—2232. DOI: 10.1182/blood-2016-10-747345.
31. Zhang Y, Liu P, Cai J et al. Ibrutinib as monotherapy versus combination therapy in Chinese patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a multicenter study. Cancer Med 2022; 11(22):4134—4145. DOI: 10.1002/cam4.4765.
32. Xue C, Wang X, Zhang L et al. Ibrutinib in B-cell lymphoma: single fighter might be enough? Cancer Cell Int 2020; 20(1):467. DOI: 10.1186/s12935-020-01518-y.

А. Е. Грачев, Е. Е. Звонков

Протокол диагностики и интенсивного лечения больных макроглобулинемией Вальденстрема

Введение и эпидемиология

Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) — В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся лимфоплазмоцитарной инфильтрацией костного мозга и секрецией моноклонального IgM (PIgM). МВ составляет 2% от всех гемобластозов и 60% от всех IgM секретирующих лимфом. Средний возраст на момент установления диагноза — 71 год. Скорректированный по возрасту уровень заболеваемости составляет 0,42 на 100 000 населения в год, с возрастом заболеваемость возрастает и после 75 лет составляет уже 3,2 на 100 000 населения в год. Соотношение мужчин и женщин 3,2:1[1].

Клиническая картина

Существуют следующие формы течения заболевания:

1. Моноклональная гаммапатия неуточненного значения (PIgM-MGUS) — состояние, которое, как правило, предшествует болезни, развитие симптоматической формы наблюдается с частотой 2% в год. Терапия не требуется [1—3].
2. Бессимптомная или тлеющая МВ, не требует специфической терапии [1—3].
3. Симптоматическая МВ — подлежит специфической терапии [1—3].

Палитра клинических проявлений при симптоматической МВ довольно разнообразна и обусловлена двумя факторами:

1) специфической инфильтрацией костного мозга (КМ) и в ряде случаев других органов;
2) наличием PIgM.

У пациентов могут быть неспецифические В-симптомы, такие как лихорадка, потеря веса, утомляемость, обильный ночной пот. Вовлечение КМ обычно вызывает анемию, которая усугубляется секрецией гепсидина лимфоплазмоцитарными клетками, нередки тромбоцитопения, лейкоцитоз с лимфоцитозом, иногда лейкопения. Примерно у 30% пациентов в дебюте заболевания бывает лимфаденопатия, спленомегалия, гепатомегалия, реже — вовлечение плевры, брюшины, почек, кожи, специфическое поражение центральной нервной системы (ЦНС) — так называемый синдром Бинга—Нила [1—3].

PIgM может вызывать различные состояния. Прежде всего — синдром повышенной вязкости, который возникает при значениях PIgM более 40 г/л. Это осложнение встречается у 10—15% пациентов. Для него характерны геморрагические осложнения — кровоточивость носа и десен, головные боли, головокружения, сердечно-сосудистые нарушения, шум в ушах, нечеткость, а иногда и потеря зрения вследствие кровоизлияний или тромбозов сосудов сетчатки. Повышение вязкости крови, затрагивающее микроциркуляцию, в том числе в ЦНС, может привести к неотложным состояниям [4].

У 10% пациентов PIgM может иметь свойства криоглобулина. Криоглобулинемия типов I и II может клинически проявляться кожными изменениями, такими как пурпура, язвы и ливедо, особенно на нижних конечностях. Наличие криоглобулинемии может усугублять проявления повышенной вязкости [2].

У 5% пациентов может быть непосредственное отложение PIgM в коже, кишечнике, почках [2].

У 10—15% больных развивается AL-амилоидоз. Он является редким и тяжелым осложнением при МВ. Наиболее часто поражаются почки, сердце, печень и периферические нервы [5].

С иммунной активностью PIgM могут быть связаны тромбоцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия, холодовой гемолиз. У некоторых пациентов можно наблюдать синдром Шницлера, представляющий собой хроническую аутоиммунную крапивницу и другие ревматические проявления, такие как рецидивирующая лихорадка, боль в суставах и костях [6].

Примерно у 20—25% пациентов с МВ развивается полинейропатия из-за сенсорной демиелинизации, связанной с парапротеином IgM (IgM-PN) [7].

Этиология

Хотя точная этиология МВ остается неясной, считается, что наиболее часто злокачественный клон МВ возникает из В-лимфоцита постгерминального центра, который столкнулся с антигенной стимуляцией, претерпел соматическую гипермутацию и трансформировался до переключения изотипа.

В литературе есть данные, определяющие роль генетической предрасположенности. В клиническом исследовании из 257 пациентов с МВ у 19% пациентов был по крайней мере один родственник первой степени родства, страдающий макроглобулинемией Вальденстрема или другим В-клеточным лимфопролиферативным заболеванием.

Также одним из факторов риска является хроническая антигенная стимуляция, поскольку прослеживается зависимость возникновения лимфопролиферативного заболевания у пациентов с наличием в анамнезе таких аутоиммунных заболеваний, как системный склероз, синдром Шегрена, аутоиммунная гемолитическая анемия (как теплового, так и холодового типа), ревматическая полимиалгия и гигантоклеточный артериит.

Важнейшим фактором риска развития МВ является наличие в анамнезе IgM моноклональной гаммапатии неуточненного значения (IgM-MGUS) [2, 8].

Патогенез

Соматические мутации в генах, кодирующих белок MYD88 и хемокиновый рецептор типа 4 (CXCR4), были обнаружены более чем у 90% и 30—35% пациентов с МВ соответственно, и было показано, что они играют ключевую роль в онкогенезе при этом заболевании [8].

Диагностика

Диагноз МВ требует гистологического подтверждения (инфильтрации костного мозга лимфоплазмоцитоидными элементами), а также наличия в сыворотке крови моноклональной гаммапатии IgM. Согласно консенсусу клиники Мейо, требуется не менее 10% инфильтрации костного мозга в качестве порогового значения, позволяющего отличить МВ от IgM-MGUS. С другой стороны, согласно критериям второго международного семинара по МВ, для подтверждения диагноза не указывается минимальное пороговое вовлечение костного мозга [1—3].

Поскольку парапротеин IgM, хотя и реже, может встречаться при различных В-клеточных лимфопролиферативных заболеваниях, таких

как хронический лимфолейкоз и лимфома из клеток маргинальной зоны (ЛМЗ), а также в редких случаях множественной миеломы (ММ) с секрецией IgM, диагноз МВ должен быть сформирован с учетом специфических гистологических признаков, данных иммунофенотипирования и молекулярных маркеров.

При гистологическом исследовании трепанобиоптата костного мозга при МВ инфильтрат представлен мелкими лимфоидными клетками, лимфоплазмоцитоидными формами и зрелыми плазматическими клетками, среди клеток с плазмоцитоидной дифференцировкой нередко можно увидеть тельца Датчера (внутриядерные включения белка в ядрах плазматических клеток), тельца Русселя (скопления белка в цитоплазме плазматических клеток). Характерной особенностью МВ является обнаружение в увеличенном количестве разрозненно расположенных мастоцитов (при окраске по Гимзе), рассеянных гемосидерофагов. Поражение костного мозга характеризуется паратрабекулярной и интерстициальной локализацией лимфоплазмоцитарного инфильтрата. В редких случаях инфильтрат в костном мозге может быть представлен нодулярным поражением.

В лимфатических узлах отмечается преимущественно диффузный инфильтрат, иногда могут определяться предсуществующие фолликулы, редко — признаки колонизации фолликулов. Клеточный состав опухолевого субстрата аналогичен таковому в трепанобиоптате костного мозга. В редких случаях опухолевый инфильтрат может быть представлен преимущественно лимфоидными клетками или преимущественно плазматическими клетками.

В биоптате опухоли при продвинутых стадиях может присутствовать увеличенное количество крупных лимфоидных клеток, без формирования кластеров/очагов.

Иммуногистохимическая картина характеризуется экспрессией CD19, CD20, CD22, PAX 5, IgM, CD25, CD38, CD138 с рестрикцией легких цепей Ig. Опухолевые клетки не экспрессируют CD5, CD10, CD23, CD103, DBA.44, однако в части случаев может присутствовать аберрантная экспрессия CD5, CD23, CD10 [2, 9, 10].

Проточная цитометрия играет значимую роль в диагностике и дифференциальной диагностике МВ и других В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний. Ключевой характеристикой иммунофенотипа при МВ является сосуществование клональной популяции В-клеток и плазматических клеток с одинаковым изотипом легкой цепи иммуноглобулина в костном мозге. В-клетки при МВ экспрессируют В-клеточные маркеры (CD79b, CD81, CD19, CD20), экспрессия CD22 часто ниже, чем на нормальных зрелых В-клетках (обнаруживается в 81% случаев), экспрессия CD25 часто положительная (до 74% случаев), экс-

прессия CD27 гетерогенная и может быть как положительной, так и сниженной или отрицательной. В половине случаев МВ на В-клетках обнаруживают экспрессию CD38, указывающую на плазматизацию В-клеток, причем экспрессия CD38 на В-клетках при МВ ниже, чем на плазматических клетках. Для МВ не характерна экспрессия антигенов CD5 и CD23, специфичных для хронического лимфолейкоза, хотя она может быть обнаружена в ряде случаев. Экспрессия CD10 и CD103, характерная для фолликулярной лимфомы и волосатоклеточного лейкоза, позволяет отличить МВ от этих лимфоидных опухолей [9].

Плазматические клетки при МВ обычно экспрессируют типичные маркеры CD138, CD38, CD19, а также CD45 и практически не отличаются от нормальных плазматических клеток. Предшественником аберрантных плазматических клеток при МВ являются ранние плазматические клетки и плазмабласты, на которых часто встречается экспрессия CD20, которая также может быть обнаружена на опухолевых клетках при МВ. В подавляющем большинстве случаев выявляется внутриклеточный IgM. Для плазматических клеток при МВ не характерна экспрессия CD56 [9].

В 2012 г. Treon et al. с помощью полногеномного секвенирования показали, что у 90% пациентов с МВ присутствует соматическая мутация L265P *MYD88*. Однако эта мутация также была обнаружена примерно в 10% случаев при ЛМЗ и других лимфопролиферативных заболеваниях, поэтому ее нельзя использовать в качестве единственного маркера для диагностики МВ. Важно, что мутация L265P *MYD88* отсутствует при множественной миеломе с секрецией PIgM, что может быть использовано для дифференциальной диагностики этих двух заболеваний. Мутация L265P *MYD88* на сегодняшний день является важнейшим диагностическим маркером при МВ, однако ее отсутствие не противоречит диагнозу при условии специфической лимфоплазмоцитарной инфильтрации костного мозга, подтвержденной при помощи иммуногистохимии, проточной цитометрии, секреции PIgM, и характерной клинической картине [10].

Дифференциальная диагностика

Заболевания, которые имеют сходные характеристики с МВ, включают ряд лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ), при которых также может определяться секреция PIgM, хотя и не в 100% случаев, как при МВ. ЛПЗ, которые имеют схожие с МВ клинические и лабораторные характеристики, включают: множественную миелому с секрецией PIgM (IgM-ММ), ЛМЗ, В-хронический лимфолейкоз и другие IgM-секретирующие лимфомы [11, 12].

IgM-ММ

IgM-ММ дифференцируют от МВ при наличии значимого плазмоклеточного компонента при исследовании костного мозга. Проточная цитометрия, гистологическое и иммуногистохимическое исследования трепанобиоптата имеют важнейшее значение для отличия этих патологий. Для плазматических клеток при ММ не характерна экспрессия CD19, а экспрессия CD20 — редкое явление, в то же время экспрессия CD56 свойственна плазматическим клеткам при миеломе. Цитогенетические маркеры, часто встречающиеся при ММ, такие как делеция 13q, транслокации 11:14 или 4:14, транслокации, вовлекающие гены тяжелых цепей иммуноглобулинов, не характерны для МВ. Кроме того, мутация L265P в гене, кодирующем белок MYD88, которая присутствует при МВ в 70—95% случаев, не встречается при ММ.

При IgM-ММ остеолитический процесс встречается значительно чаще, чем при МВ, однако наличие литических поражений не должно быть единственным критерием для отличия ММ от МВ, так как в редких случаях МВ может проявляться литическими поражениями.

В отличие от пациентов с ММ почечная недостаточность редко встречается при МВ и может возникать лишь у некоторых пациентов с преимущественной секрецией легких цепей, амилоидозом и криоглобулинемией.

Взвешенная оценка совокупности этих лабораторных и клинических характеристик позволяет с уверенностью отличить IgM-ММ от МВ [11, 13].

Лимфома из клеток маргинальной зоны

Для ЛМЗ, как и для МВ, характерно наличие в костном мозге опухолевых В-лимфоцитов, лимфоплазмоцитоидных клеток и опухолевых плазматических клеток с поверхностным IgM-позитивным или цитоплазматическим IgM. В некоторых случаях трудно отличить МВ от ЛМЗ, особенно от селезеночной формы ЛМЗ (СЛМЗ). При иммунофенотипировании МВ и СЛМЗ постоянно экспрессируют пан-В-клеточные маркеры (CD19, CD20, CD22 и поверхностный Ig). Однако существуют различия в соотношении κ:λ (1,2:1 для СЛМЗ и 4,5:1 для МВ) и некоторых маркерах, таких как CD22 и CD11c, которые сверхэкспрессированы у пациентов с СЛМЗ по сравнению с пациентами с МВ, тогда как CD25 чаще положительны при МВ (88% против 44%). CD103 отрицательный при МВ и положительный в 40% случаев СЛМЗ. FMC7 обычно положителен при обоих заболеваниях: гетерогенен в МВ, но гомогенен в СЛМЗ. Частой цитогенетической аномалией при МВ является делеция 6q (30—50%), тогда как при СЛМЗ наиболее

распространенной аномалией является делеция 7q (19%). Анализ мутаций MYD88 является важным маркером, позволяющим отличить МВ от других ЛПЗ, хотя он положительный примерно в 20% случаев СЛМЗ [12].

Прогноз

Основными факторами неблагоприятного прогноза при МВ являются: возраст старше 65 лет, концентрация гемоглобина ≤ 115 г/л, количество тромбоцитов ≤ 100 × 10^9/л, концентрация β_2-микроглобулина в сыворотке крови > 3 мг/л, концентрация моноклонального IgM > 70 г/л. Эти признаки болезни и возраст пациентов включены в международную прогностическую шкалу — International prognostic scoring system for Waldenstrom's makroglobulinemia (IPSSWM) (рис. 1). Использование этой системы позволяет прогнозировать продолжительность жизни пациентов и ответ на терапию, но не является определяющим при выборе тактики лечения. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) пациентов с МВ в зависимости от количества неблагоприятных признаков составляет от 87 до 36% [14].

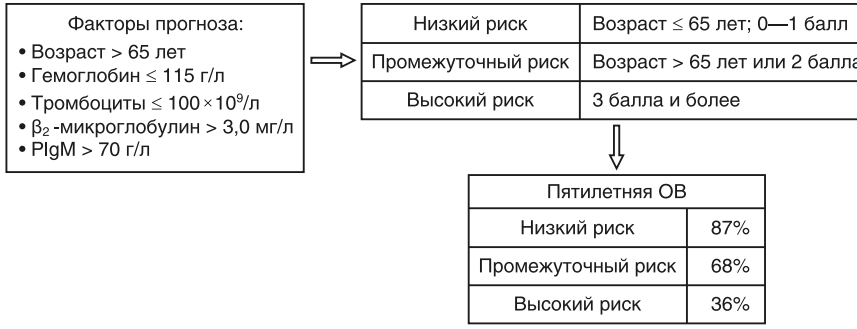


Рисунок 1. Прогностическая шкала IPSSWM.

В 2020 г. международная рабочая группа по изучению МВ представила Revised IPSSWM (рис. 2), согласно которой пациенты разделяются на 5 прогностических групп по совокупности баллов при наличии таких критериев, как возраст пациента менее 65 лет, 65—75 лет и более 75 лет; концентрация β_2-микроглобулина более 4 мг/л; активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) более 250 Е/л; концентрация альбумина менее 35 г/л. Пятилетняя общая выживаемость пациентов в зависимости от прогностической группы составила от 36% до 95%, десятилетняя общая выживаемость от 9% до 84% [15].

Фактор прогноза	Баллы
Возраст < 65 лет	0
Возраст 65—75 лет	1
Возраст > 75 лет	2
β_2-микроглобулин > 4 мг/л	1
ЛДГ > 250 Ед/л	1
Альбумин < 35 г/л	1

⇒

Очень низкий риск	0 баллов
Низкий риск	1 балл
Средний риск	2 балла
Высокий риск	3 балла
Очень высокий риск	4—5 баллов

⇓

Категория риска	Баллы	Смертность в течение 3 лет	5-летняя ОВ	10-летняя ОВ
Очень низкий риск	0	0%	95%	84%
Низкий риск	1	10%	86%	59%
Средний риск	2	14%	78%	37%
Высокий риск	3	38%	47%	19%
Очень высокий риск	4—5	48%	36%	9%

Рисунок 2. Обновленная прогностическая шкала Revised IPSSWM [15]. ОВ — общая выживаемость.

Другие факторы прогноза. Экстрамедуллярное поражение

Важное прогностическое значение имеет экстрамедуллярное специфическое поражение. Примерно у трети пациентов при использовании современных методов обследования (КТ, ПЭТ-КТ, МРТ, в ряде случаев биопсии и гистологического исследования из очага) удается обнаружить вовлечение периферических, внутригрудных, внутрибрюшных, тазовых лимфатических узлов, селезенки, печени, почек, легких, плевры, брюшины, ЦНС и др.

Согласно результатам ряда исследований, экстрамедуллярное поражение при МВ является предиктором худшего прогноза и его следует рассматривать как независимый неблагоприятный прогностический фактор и учитывать его наличие при выборе терапии [16, 17].

Роль цитогенетических и молекулярных аномалий. Мутация *TP53*

Данные, объединяющие молекулярный и цитогенетический профили с целью использования для прогнозирования риска при МВ, достаточно ограничены. Наиболее подробный анализ представлен в работе

Krzisch et al. в 2021 г. Наиболее частые мутации были выявлены в *MYD88* (93%), *CXCR4* (29%), *MLL2* (11%), *ARID1A* (8%), *TP53* (8%), *CD79A/B* (6%), *TBL1XR* (4%)и *SPI1* (4%). Основными цитогенетическими аномалиями были del6q (27%), трисомия по 4-й хромосоме (12%), трисомия по 18-й хромосоме (11%), del13q (11%), трисомия по 12-й хромосоме (7,5%) и del17p (7%). Комплексный кариотип наблюдался в 15% случаев, в том числе у 5% было более 5 аномалий кариотипа. Мутация *TP53* присутствовала у 15% пациентов. Мутация *TP53* и делеция 6q часто были ассоциированы с комплексным кариотипом. У 53% пациентов с повышенной вязкостью присутствовала мутация *CXCR4*. Цитогенетические и молекулярные аномалии не оказывали существенного влияния на время до начала лечения и ответ на терапию. Прогностическими факторами, связанными с более короткой выживаемостью без прогрессирования (ВБП), были делеция 6q, комплексный кариотип с пятью и более аномалиями. Эти же факторы, а также трисомия по 4-й хромосоме, мутация *CXCR4* и *SPI1* были связаны с более низкой ОВ. Мутации *TP*53, расположенные в ДНК-связывающем домене, обнаруживаются у 7% пациентов с МВ и связаны с повышенным риском агрессивного заболевания, более слабым ответом на традиционную химиоиммунотерапию и короткой выживаемостью. Препараты из группы ингибиторов тирозинкиназы Брутона способны индуцировать апоптоз и потерю жизнеспособности патологических клеток при МВ независимо от изменения p53 [18, 19].

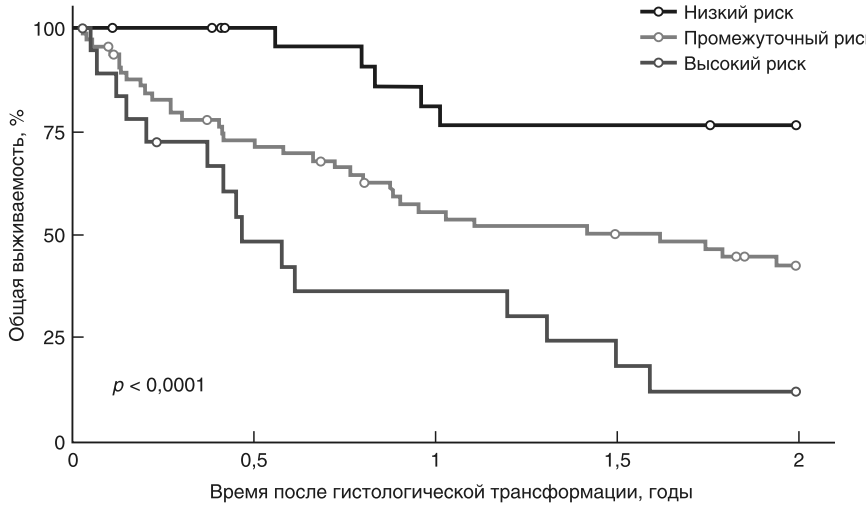
Данные, представленные в этом разделе, свидетельствуют о необходимости цитогенетического и молекулярного скрининга при обследовании пациентов с МВ, подчеркивают особую прогностическую роль мутации *TP53* и являются весомым доводом в пользу подбора риск-адаптированного лечения, необходимости использования таргетных препаратов, а возможно, и их комбинаций.

Трансформация в диффузную В-крупноклеточную лимфому

Гистологическая трансформация в диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВККЛ) является редким, малоизученным и грозным осложнением МВ, которое характеризуется агрессивным клиническим течением и плохим прогнозом. Согласно данным ограниченного количества публикаций, трансформация происходит у 2—10% пациентов с МВ. Большинство пациентов с трансформацией имеют признаки высокого риска, такие как экстрамедуллярное/экстранодальное поражение, повышенная активность ЛДГ в сыворотке и высокие показатели международного прогностического индекса (IPI). Для терапии используют в основном схемы, применяемые при ДВККЛ *de novo*, как прави-

ло CHOP-подобные режимы, но медиана выживаемости после гистологической трансформации составляет от 16 до 32 месяцев [20].

В 2020 г. Durot et al. на основании анализа 133 случаев гистологической трансформации разработали прогностическую шкалу, позволяющую прогнозировать выживаемость пациентов после трансформации, доказав ведущее прогностическое значение трех неблагоприятных факторов, которые были идентифицированы как независимые предикторы 2-летней выживаемости после трансформации, — шкалу tWIPI [21]. С помощью многофакторного анализа доказано неблагоприятное влияние повышенной активности ЛДГ сыворотки (2 балла), количества тромбоцитов $< 100 \times 10^9$/л (1 балл) и любого предшествующего лечения МВ (1 балл). На основании совокупности баллов пациентов разделяли на три группы риска: низкий риск (0—1 балл — 24% пациентов), средний риск (2—3 балла — 59%) и высокий риск (4 балла —17%). Двухлетняя выживаемость составила 81%, 47% и 21% соответственно [21] (рис. 3).



Фактор прогноза	Баллы
Предшествующее лечение	1
Тромбоциты $< 100 \times 10^9$/л	1
ЛДГ > 250 Ед/л	2

Категория риска	Баллы	2-летняя выживаемость
Низкий риск	0—1	81%
Средний риск	2—3	47%
Высокий риск	4	21%

Рисунок 3. Прогностическая шкала tWIPI.

Терапия макроглобулинемии Вальденстрема

Первым шагом в лечении МВ является определение показаний к терапии. Бессимптомные или минимально симптоматические пациенты с МВ не требуют терапии.

Рекомендуется начинать лечение при быстром нарастании концентрации IgM в крови или при появлении клинических симптомов:

- Рецидивирующая лихорадка, ночная потливость, потеря веса, слабость.
- Синдром повышенной вязкости.
- Массивная лимфаденопатия.
- Гепатомегалия и/или спленомегалия.
- Периферическая нейропатия, связанная с МВ.
- Симптоматическая криоглобулинемия.
- Анемия с уровнем гемоглобина ≤ 100 г/л.
- Тромбоцитопения с количеством тромбоцитов $\leq 100 \times 10^9$/л.
- Гемолиз.
- Почечная недостаточность, связанная с МВ.
- AL-амилоидоз, связанный с МВ.
- Концентрация моноклонального IgM > 60 г/л, даже при отсутствии симптомов.

Стандартные подходы к терапии

Моноклональные антитела к CD20 (ритуксимаб, офатумумаб), алкилирующие препараты (бендамустин, циклофосфамид), ингибиторы протеасом (бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб), ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ибрутиниб, акалабрутиниб, занубрутиниб) являются безопасными и эффективными вариантами лечения пациентов с МВ [22].

При наличии симптомов повышенной вязкости целесообразно незамедлительное начало плазмафереза для предотвращения возможных тромботических и/или геморрагических осложнений. Также плазмаферез показан при выраженной криоглобулинемии, холодовой гемолитической анемии, быстропрогрессирующей нейропатии, ассоциированной с PIgM. Плазмаферез должен использоваться как переход к основному лечению, так как только системная терапия, снижающая массу опухоли, приводит к длительному снижению концентрации парапротеина в сыворотке [4, 22].

Так как опухолевые клетки при МВ экспрессируют CD20, основной группой препаратов, которые используются для терапии, являются анти-CD20 моноклональные антитела, прежде всего ритуксимаб. Стоит отметить, что монотерапия ритуксимабом используется редко, так как

является недостаточно эффективной для пациентов, нуждающихся в лечении, и уступает практически всем другим зарегистрированным комбинированным схемам. Монотерапию ритуксимабом целесообразно использовать лишь у пациентов с изолированной периферической нейропатией, связанной с активностью IgM-антимиелин-ассоциированного гликопротеина, без других симптомов МВ и с незначительным вовлечением костного мозга. Во всех остальных случаях, если требуется уменьшение массы опухоли, используется комбинированная терапия, а именно сочетание ритуксимаба с алкилирующими препаратами, пуриновыми аналогами, ингибиторами протеасом; использование ингибиторов тирозинкиназы Брутона [22—26].

Алгоритм выбора оптимальной программы терапии (см. рис 4) сводится к следующему: схемы ритуксимаб + бендамустин (BR) или ритуксимаб + циклофосфамид + дексаметазон (RCD) являются основным выбором для пациентов с цитопениями, вызванными МВ, умеренной или тяжелой органомегалией или массивной лимфаденопатией [23—26].

Для пациентов с тяжелой симптоматической гипервязкостью, криоглобулинемией или холодовой агглютининемией в качестве основных программ лечения рекомендованы схемы с ингибиторами протеасом — программа бортезомиб + ритуксимаб + дексаметазон, карфилзомиб + ритуксимаб + дексаметазон [23, 24].

Схема флударабин + циклофосфамид + ритуксимаб (FCR) также эффективна, однако терапия аналогами нуклеозидов обычно сопровождается миелосупрессией, иммуносупрессией с развитием инфекционных осложнений. Кроме того, имеются сообщения, указывающие на увеличение риска развития вторичного острого миелоидного лейкоза и миелодисплазии [25].

Для пациентов с нейропатией, связанной с парапротеином PIgM, плазмаферез может быть полезен, но его не следует использовать в ка-

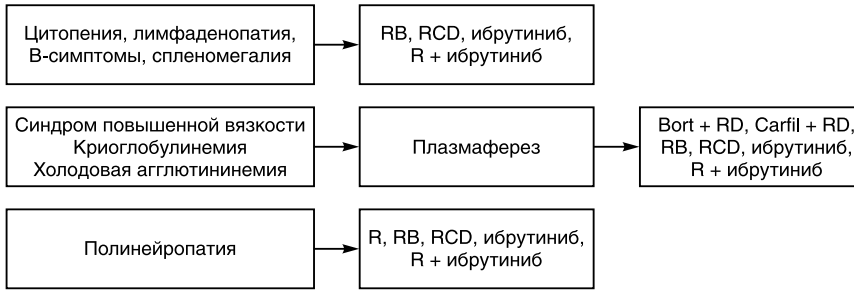


Рисунок 4. Алгоритм выбора схемы лечения.

честве постоянного метода. Схемы RCD, FR или BR при нейропатии эффективны. Следует избегать комбинированных схем, содержащих нейротоксические препараты, такие как бортезомиб, винкристин.

Интенсивная полихимиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) рекомендована в настоящее время международной рабочей группой по изучению ВМ как метод терапии для пациентов моложе 65 лет с непрерывно рецидивирующим или первично резистентным течением МВ. Пациентам моложе 60 лет после проведения терапии предпочтительно выполнить мобилизацию и сбор аутологичных стволовых клеток крови (ауто-СКК) для возможности выполнения высокодозной химиотерапии с поддержкой стволовыми клетками в дальнейшем. Однако результаты крупного исследования, включавшего 155 пациентов, которые получили ауто-ТГСК, демонстрируют 22% полных ответов и 50% очень хороших частичных ответов. В этом же исследовании продемонстрировано преимущество выполнения ауто-ТГСК после первой линии терапии в качестве консолидации, а не как терапии в рецидиве, медиана ВБП 71 против 19 месяцев соответственно [27].

Почему актуален поиск новых подходов к терапии макроглобулинемии Вальденстрема?

Общепринято, считать МВ индолентной лимфомой с хорошим ответом на стандартные терапевтические программы с длительными ВБП и ОВ, которой страдают в основном люди старшей возрастной группы. На самом деле МВ крайне гетерогенна по клиническим проявлениям, прогнозу, ответу на первичное лечение и отдаленным результатам терапии. Общий ответ при использовании классических лечебных программ — 75—90% (табл. 1), но частота достижения полных ответов крайне мала — от 3 до 7% [22] (рис. 5). Согласно результатам ряда исследований, глубина ответа на терапию является суррогатным маркером длительной общей выживаемости и времени до прогрессии.

Таблица 1. Эффективность стандартных схем терапии

Режим терапии	**ОО, %**	**ОХЧО/ПО, %**	**ВНЛ, мес**
Ритуксимаб × 4	25—30	0—5	13
Ритуксимаб × 8	40—45	5—10	16
Ритуксимаб/талидомид	70	10	30
Ритуксимаб + циклофосфамид (R-CHOP; R-CVP; CDR)	70—80	20—25	30—35
Ритуксимаб + флударабин (FR; FCR)	70—90	20—30	35—50

Таблица 1 (окончание). Эффективность стандартных схем терапии

Режим терапии	**ОО, %**	**ОХЧО/ПО, %**	**ВНЛ, мес**
Ритуксимаб + ингибиторы протеасом (BDR; VR; CaRD)	70—90	20—40	40—60
tblРитуксимаб + бендамустин	90	30—40	60
ВНЛ — время до начала лечения; ОО — общий ответ; ОХЧО — очень хороший частичный ответ; ПО — полный ответ.			

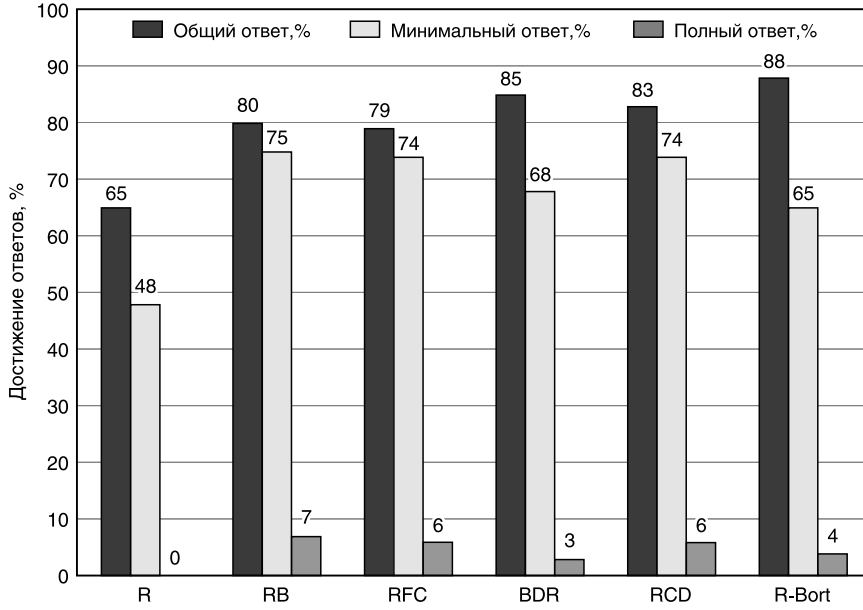


Рисунок 5. Эффективность стандартных схем терапии.

Использование ингибиторов тирозикиназы Брутона внесло значимый вклад в улучшение результатов лечения, но недостатком терапии ибрутинибом является то, что она неопределенно длительная и проводится либо до прогрессии заболевания, либо до развития проявлений токсичности, требующих отмены препарата. В работе Abeykoon et al. проведен анализ использования ибрутиниба у 80 пациентов вне клинических исследований. Показано, что примерно треть пациентов прекратили лечение в связи с токсичностью, 18% потребовалась редукция дозы, у 36% больных была зарегистрирована прогрессия заболевания после отмены препарата [28]. Кроме того, известна зависимость эффективности ибрутиниба от мутационного статуса по L265P

MYD88 и *CXCR4*, пациенты с мутацией *CXCR4*^{WHIM}, наблюдаемой при наследственном иммунодефиците (описанном как синдром WHIM — бородавки, гипогаммаглобулинемия, инфекции, миелокатексис), либо с диким типом по обеим мутациям отвечают на терапию ибрутинибом хуже, чем пациенты только с мутацией *MYD88* L265P [29]. Также существуют мутации тирозинкиназы Брутона в сайте связывания с ибрутинибом, при которых возможна исходная резистентность к этому препарату [26].

При углубленном анализе факторов прогноза становится очевидно, что на момент диагностики 73% пациентов попадают в группу промежуточного и высокого риска по IPSSWM, а 40% из них моложе 60 лет, у 20% пациентов выявляют экстрамедуллярное поражение, у 7% неблагоприятные хромосомные аномалии, как правило мутацию TP53, примерно у 10% возможна трансформация в ДБККЛ, которую невозможно предсказать заранее. Ожидаемая эффективность стандартных методов терапии первой линии у этой группы пациентов значительно ниже, чем в общей популяции больных.

Именно по этим причинам разработка новых высокоэффективных программ лечения актуальна, особенно для молодых пациентов с факторами неблагоприятного прогноза, для которых принципиальным является получение максимально глубокого первичного ответа с целью достижения как можно более длительного периода до вероятной прогрессии заболевания, а в идеале полного излечения.

Протокол терапии макроглобулинемии Вальденстрема у пациентов моложе 60 лет с факторами неблагоприятного прогноза

Этот протокол состоит из четырех ротирующихся курсов R-EPOCH/R-BAC в комбинации с ибрутинибом с последующей высокодозной консолидацией по программе BEAM или Dara-BEAM с поддержкой ауто-ТГСК.

Эффективность и безопасность данного лечебного подхода была продемонстрирована в результате реализованного в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ протокола клинической апробации «Повышение эффективности индукционной терапии для пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема — применение ингибитора тирозинкиназы Брутона в комбинации с иммунохимиотерапией». Проанализированы результаты терапии 21 пациента. Общий ответ на терапию составил 100%, очень хорошие частичные ответы — 71%, полные ответы — 32%. Пятилетняя беспрогрессивная выживаемость составила 87% и пятилетняя общая выживаемость — 93%.

Кумулятивная частота достижения полного ответа оказалась больше у пациентов, получавших консолидирующий режим Dara-CEAM, чем у пациентов, получавших программу CEAM без даратумумаба, — 59% и 18% соответственно, различия оказались статистически незначимыми в силу небольшого числа пациентов в подгруппе с даратумумабом ($p = 0,11$), однако продемонстрирована тенденция большей эффективности высокодозной химиотерапии в сочетании с анти-CD38 моноклональным антителом.

Обследование перед началом терапии

1. Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой.
2. Биохимический анализ крови (общий белок и белковые фракции, креатинин, мочевина, мочевая кислота, билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, ЛДГ, амилаза, электролиты, глюкоза).
3. Мониторинг анемии: ферритин, общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС), насыщение трансферрина железом (НТЖ), трансферрин, железо сыворотки, витамин B12, фолиевая кислота.
4. Коагулограмма (АЧТВ, РФМК, D-димер, протробмин, фибриноген, агрегация тромбоцитов с АДФ).
5. Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и суточной мочи.
6. Определение β_2-микроглобулина.
7. Исследование крови на гепатиты, сифилис, ВИЧ-инфекцию (+ дополнительные маркеры гепатитов B и C, ПЦР гепатитов).
8. Группа крови, резус-фактор.
9. Общий анализ мочи.
10. Цитологическое исследование костного мозга.
11. Молекулярно-генетическое исследование костного мозга и/или лимфатического узла или иного опухолевого субстрата (определение B-клеточной клональности по реаранжировкам генов тяжелых цепей иммуноглобулинов — при наличии лаборатории молекулярной генетики).
12. Молекулярно-генетическое исследование костного мозга и/или лимфатического узла или иного опухолевого субстрата (определение мутации L265P в гене *MYD88*, при возможности определение аллельной нагрузки).
13. Выполнение цитогенетического исследования костного мозга и/или лимфатического узла или иного опухолевого субстрата + FISH-исследования для определения делеции 17p13.
14. Исследование мутационного статуса: мутация гена *TP53* (костный мозг и/или лимфатический узел или иной опухолевый субстрат).

15. Хранение биоматериалов (биоптат опухоли, периферической крови и костного мозга).
16. Иммунофенотипирование костного мозга с обязательным определением следующих антигенов: CD20; CD19; CD22; CD25; CD27; CD45; CD79b; CD138; CD38; CD5; CD10; CD103; κ; λ; IgM.
17. Гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга и/или лимфатического узла или иного опухолевого субстрата + иммуногистохимическое исследование.
18. ПЭТ-КТ для оценки исходной распространенности процесса или КТ органов грудной клетки, КТ органов брюшной полости или УЗИ, КТ органов малого таза или УЗИ, УЗИ периферических лимфатических узлов.
19. Фиброгастродуоденоскопия.
20. Электрокардиограмма.
21. Эхокардиография.
22. Холтеровское мониторирование ЭКГ.
23. УЗИ вен нижних конечностей.
24. МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием.
25. Осмотр гинеколога (для женщин), выполнение теста на беременность.
26. Криоконсервирование спермы (по желанию больного) — при использовании протокола R-EPOCH + ибрутиниб/R-BAC + ибрутиниб с последующей ауто-ТГСК.

Критерии включения

При отборе больных на лечение по данному протоколу должны соблюдаться следующие критерии:

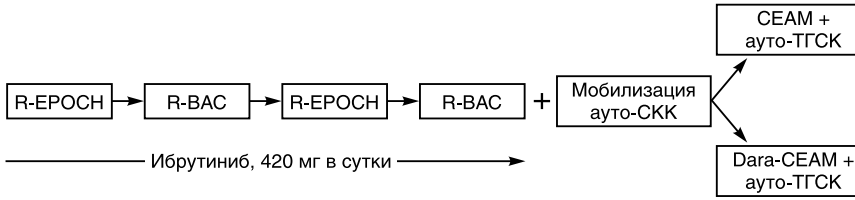
1. Наличие подтвержденного диагноза МВ и показаний для начала терапии.
2. Наличие факторов неблагоприятного прогноза: высокий риск по IPSSWM, высокий или очень высокий риск по Revised IPSSWM, наличие массивного экстрамедуллярного поражения, неблагоприятные хромосомные аномалии: комплексный кариотип, del17, мутация *TP53*.
3. Возраст от 18 до 65 лет.
4. Наличие добровольного информированного согласия пациента и/или его законного представителя.

Критерии невключения

1. Возраст ≥ 65 лет.
2. Отсутствие добровольного информированного согласия пациента и/или его законного представителя на участие в исследовании.

3. Пациенты из группы низкого риска и промежуточного риска по IPSSWM или Revised IPSSWM.
4. Тяжелые инфекционные осложнения.
5. Тяжелый соматический статус.
6. Наличие второго активного опухолевого процесса.
7. Застойная сердечная недостаточность; нестабильная стенокардия; нарушения ритма и проводимости, не поддающиеся медикаментозной коррекции; инфаркт миокарда, перенесенный в последние 6 месяцев.
8. Почечная недостаточность (уровень сывороточного креатинина более 150 мкмоль/л), за исключением случаев поражения почек, обусловленных МВ.
9. Печеночная недостаточность, острый гепатит (содержание билирубина более 2 норм, активность АЛТ и АСТ более 4 норм, протромбиновый индекс менее 50%), за исключением случаев, обусловленных специфическим поражением печени.
10. Тяжелые психические нарушения.
11. ВИЧ-инфекция.
12. Беременность, кормление грудью.

Схема протокола



Описание протокола

После полного обследования по протоколу, принятому международной рабочей группой по изучению МВ, проводятся четыре курса иммунохимиотерапии в комбинации с ибрутинибом. Особенностью метода является чередование программ R-EPOCH и R-BAC. Прием ибрутиниба по 420 мг в сутки — на протяжении всего периода терапии. Возможны краткосрочные периоды отмены ибрутиниба в периоды цитопении после курсов полихимиотерапии у некоторых пациентов или снижение дозы препарата в случае появления признаков его токсичности.

Перед началом каждого курса проводятся контрольные иммунохимическое исследование сыворотки крови и суточной мочи, клинический и биохимический анализы крови с целью оценки ответа на терапию.

После четвертого курса (второй по программе R-BAC) производится мобилизация и сбор ауто-СКК. Спустя месяц от окончания терапии проводится контрольное обследование с целью оценки ответа: клинический и биохимический анализы крови, иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи, КТ органов грудной клетки, брюшной полости, ПЭТ-КТ у некоторых пациентов, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, исследования костного мозга (цитологическое исследование, иммунофенотипирование, определение В-клеточной клональности и мутации *MYD88* L265P, гистологическое исследование трепанобиоптата).

При удавшемся сборе ауто-СКК пациенту проводится высокодозная терапия по программе СЕАМ либо даратумумаб + СЕАМ с поддержкой ауто-ТГСК. При выборе режима консолидирующей терапии и принятии решения о добавлении к ней даратумумаба следует руководствоваться результатами проточной цитофлуориметрии. При наличии в костном мозге популяции аберрантных плазматических клеток, экспрессирующих CD38, использование комбинированной схемы даратумумаб + СЕАМ предпочтительно.

Через 100 дней от момента ауто-ТГСК проводится контрольное обследование.

В сопроводительную терапию входят аллопуринол, омепразол, надропарин кальция, сульфаметоксазол/траметоприм. В зависимости от выраженности и длительности гранулоцитопении в некоторых случаях допускается введение гранулоцитарного колониостимулирующего фактора.

Заместительная трансфузионная терапия компонентами крови в случае развития глубокой анемии и/или тромбоцитопении или геморрагических осложнений на фоне терапии.

В случае высокого уровня PIgM (более 50 г/л) перед первым курсом терапии возможно проведение 1—2 сеансов плазмафереза.

Программы химиотерапии

Интервалы между курсами индукционной химиотерапии: после курса R-EPOCH + ибрутиниб — перерыв 16 дней, после курса R-BAC + ибрутиниб — перерыв 24 дня.

Препараты	Доза	Способ введения	Дни введения
R-EPOCH + ибрутиниб			
Ритуксимаб	375 мг/м^2	в/в капельно	0-й день курса
Этопозид	50 мг/м^2	в/в капельно, 24-часовая инфузия	1—4-й дни курса

Препараты	Доза	Способ введения	Дни введения
Доксорубицин	10 мг/м^2	в/в капельно, 24-часовая инфузия	1—4-й дни курса
Винкристин	0,4 мг/м^2	в/в капельно, 24-часовая инфузия	1—4-й дни курса
Циклофосфамид	750 мг/м^2	в/в капельно	5-й день курса
Преднизолон	60 мг/м^2	в/в капельно	1—5-й дни курса
Ибрутиниб	420 мг	перорально	ежедневно
R-BAC + ибрутиниб			
Ритуксимаб	375 мг/м^2	в/в капельно	0-й день курса
Бендамустин	70 мг/м^2	в/в капельно	1—2-й дни курса
Цитарабин	800 мг/м^2	в/в капельно	1—3-й дни курса
Ибрутиниб	420 мг	перорально	ежедневно
CEAM ± даратумумаб + ауто-ТГСК			
Даратумумаб	16 мг/кг	в/в капельно	−8-й день перед ауто-ТГСК
Ломустин	360 мг/м^2	перорально	−7-й день перед ауто-ТГСК
Цитарабин	100 мг/м^2 2 раза в сутки	в/в капельно	−6—−3-й дни перед ауто-ТГСК
Этопозид	100 мг/м^2 2 раза в сутки	в/в капельно	−6—−3-й дни перед ауто-ТГСК
Мелфалан	140 мг/м^2	в/в капельно	−2-й день перед ауто-ТГСК
Трансфузия ауто-ГСК		в/в капельно	0-й день

Контрольные обследования после завершения всей программы лечения по протоколу проводятся один раз в 3 месяца в первые два года наблюдения и далее один раз в год.

Протокол терапии макроглобулинемии Вальденстрема у пациентов моложе 60 лет без факторов неблагоприятного прогноза и у пациентов старше 60 лет

Протокол терапии — ритуксимаб + бортезомиб + бендамустин + дексаметазон (RBBd) — создан путем объединения двух уже рекомендованных ранее стандартных программ терапии — ритуксимаб + бендамустин (RB) и ритуксимаб + бортезомиб + дексаметазон (RBd).

На основании опыта, полученного в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, можно говорить об эффективности этой программы. При анализе результатов терапии 20 пациентов по данной программе — общий ответ (ОО) — 100%, частичный ответ (ЧО) был получен у 57% пациен-

тов, глубоких ответов, объединивших очень хороший частичный ответ (ОХЧО) и полный ответ (ПО), было 43%. При сравнении с наиболее распространенными стандартными программами, такими как RB и RBd, явно значительное преимущество программы RBBd (табл. 2).

Таблица 2. Программа RBBd, ответ на терапию

Ответ	R-BBd (20 пациентов)	RB	RBd
Общий ответ	100%	80%	85%
ЧО	57%	45%	48%
ОХЧО / ПО	43%	30%	20%

При медиане наблюдения 30 месяцев признаков прогрессии заболевания не было.

Критерии включения

При отборе больных на лечение по данному протоколу должны соблюдаться следующие критерии:

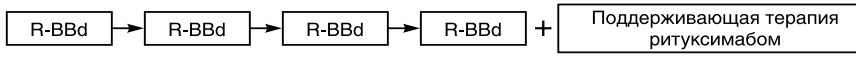
1. Наличие подтвержденного диагноза МВ и показаний для начала терапии.
2. Включаются пациенты старше 60 лет с факторами неблагоприятного прогноза: высокий риск по IPSSWM, высокий или очень высокий риск по Revised IPSSWM, наличие массивного экстрамедуллярного поражения, неблагоприятные хромосомные аномалии: комплексный кариотип, del17, мутация *TP53*. Также включаются пациенты моложе 60 лет из группы низкого риска.
3. Возраст от 18 до 80 лет.
4. Наличие добровольного информированного согласия пациента и/или его законного представителя.

Критерии невключения

1. Возраст ≥ 81 года.
2. Отсутствие добровольного информированного согласия пациента и/или его законного представителя на участие в исследовании.
3. Пациенты моложе 60 лет из группы высокого риска по IPSSWM, высокого или очень высокого риска по Revised IPSSWM, наличие массивного экстрамедуллярного поражения, неблагоприятные хромосомные аномалии: комплексный кариотип, del17, мутация *TP53*.
4. Тяжелый соматический статус.
5. Наличие второго активного опухолевого процесса.
6. Застойная сердечная недостаточность; нестабильная стенокардия; нарушения ритма и проводимости, не поддающиеся медикаментозной коррекции; инфаркт миокарда, перенесенный в последние 6 месяцев.

7. Печеночная недостаточность, острый гепатит (содержание билирубина более 2 норм, активность АЛТ и АСТ более 4 норм, протромбиновый индекс менее 50%), за исключением случаев, обусловленных специфическим поражением печени.
8. Тяжелые психические нарушения.
9. ВИЧ-инфекция.
10. Беременность, кормление грудью.

Схема протокола



Описание протокола

После полного обследования по протоколу, принятому международной рабочей группой по изучению МВ, проводятся четыре курса иммунохимиотерапии по программе ритуксимаб + бендамустин + бортезомиб + дексаметазон.

Перед началом каждого курса проводятся контрольные иммунохимическое исследование сыворотки крови и суточной мочи, клинический и биохимический анализы крови с целью оценки ответа на терапию.

Спустя месяц от окончания терапии проводится контрольное обследование с целью оценки ответа: клинический и биохимический анализы крови, иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи, КТ органов грудной клетки, брюшной полости, ПЭТ-КТ у некоторых пациентов, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, исследования костного мозга (цитологическое исследование, иммунофенотипирование, определение В-клеточной клональности и мутации *MYD88* L265P, гистологическое исследование трепанобиоптата).

В сопроводительную терапию входят аллопуринол, омепразол, надропарин кальция, валцикловир.

Заместительная трансфузионная терапия компонентами крови в случае развития глубокой анемии и/или тромбоцитопении или геморрагических осложнений на фоне терапии.

В случае высокого уровня PIgM (более 50 г/л) перед первым курсом терапии возможно проведение 1—2 сеансов плазмафереза.

Программа терапии

Интервал между курсами терапии по программе RBBd составляет 10 дней.

R-BBd			
Препараты	Доза	Способ введения	Дни введения
Ритуксимаб	375 мг/м^2	в/в капельно	1-й день курса
Бендамустин	90 мг/м^2	в/в капельно	2—3-й дни курса
Бортезомиб	1.3 мг/м^2	п/к	1, 4, 8, 11-й дни курса
Дексаметазон	20 мг	в/в капельно	1, 4, 8, 11-й дни курса

Через 3 месяца после окончания терапии проводится поддерживающая терапия ритуксимабом в течение 2 лет, с введением препарата в дозе 375 мг/м^2 один раз в три месяца.

Контрольные обследования после завершения всей программы лечения по протоколу проводятся один раз в 3 месяца в первые два года наблюдения и далее один раз в год.

Протокол терапии при трансформации макроглобулинемии Вальденстрема в ДБККЛ

За основу терапии взят уже показавший свою эффективность и безопасность при терапии молодых пациентов с факторами неблагоприятного прогноза протокол, состоящий из четырех ротирующихся курсов R-EPOCH/R-BAC в комбинации с ибрутинибом, но в случае доказанной гистологической трансформации мы добавляем к нему ингибитор BCL2 венетоклакс и рекомендуем последующую высокодозную консолидацию по программе CEAM или Dara-CEAM с поддержкой ауто-ТГСК. Мы ретроспективно оценили результаты терапии 4 пациентов с доказанной трансформацией в ДБККЛ, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ с 2012 по 2020 г. и получивших различные стандартные методы терапии. Возраст пациентов был от 25 до 69 лет, у всех была диагностирована МВ группы высокого риска по IPSSWM, до момента гистологической трансформации все они получили от 2 до 3 линий химиотерапии, время до трансформации в ДББКЛ составило 26, 29, 33 и 83 месяца. В момент трансформации все 4 пациента были в группе высокого риска по шкале tWIPI, у троих пациентов при FISH-исследовании была обнаружена del17. В качестве терапии ДБККЛ два пациента получили 2 линии терапии и два пациента — по одной линии. К сожалению, прогрессия заболевания произошла довольно быстро во всех 4 случаях, продолжительность жизни после трансформации составила один месяц у двух пациентов, 1,5 и 7 месяцев у остальных.

С 2021 г. для подобных сложных ситуаций мы используем программу R-EPOCH/R-BAC в комбинации с ибрутинибом и венетоклаксом. До июля 2022 г. 4 пациента с доказанной трансформацией МВ в ДБККЛ получили данную терапию, у всех достигнут ответ, при медиа-

не наблюдения 8 месяцев после окончания терапии признаков прогрессии нет.

Критерии включения

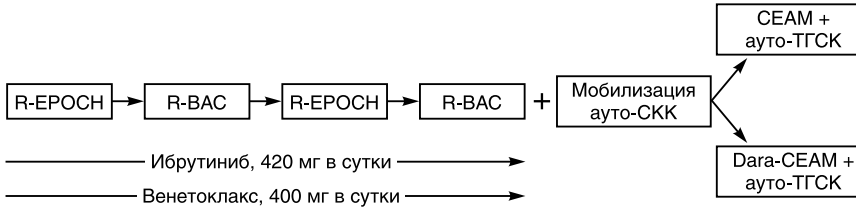
При отборе больных на лечение по данному протоколу должны соблюдаться следующие критерии:

1. Наличие подтвержденной гистологической трансформации МВ в ДБККЛ.
2. Возраст от 18 до 60 лет.
3. Наличие добровольного информированного согласия пациента и/или его законного представителя.

Критерии невключения

1. Возраст ≥ 61 года.
2. Отсутствие добровольного информированного согласия пациента и/или его законного представителя на участие в исследовании.
3. Отсутствие признаков трансформации в ДБККЛ.
4. Тяжелые инфекционные осложнения.
5. Тяжелый соматический статус.
6. Наличие второго активного опухолевого процесса.
7. Застойная сердечная недостаточность; нестабильная стенокардия; нарушения ритма и проводимости, не поддающиеся медикаментозной коррекции; инфаркт миокарда, перенесенный в последние 6 месяцев.
8. Почечная недостаточность (уровень сывороточного креатинина более 150 мкмоль/л), за исключением случаев поражения почек, обусловленных МВ.
9. Печеночная недостаточность, острый гепатит (содержание билирубина более 2 норм, активность АЛТ и АСТ более 4 норм, протромбиновый индекс менее 50%), за исключением случаев, обусловленных специфическим поражением печени.
10. Тяжелые психические нарушения.
11. ВИЧ-инфекция.
12. Беременность, кормление грудью.

Схема протокола



Описание протокола

После полного обследования проводятся четыре курса иммунохимиотерапии в комбинации с ибрутинибом и венетоклаксом. Особенностью метода является чередование программ R-EPOCH и R-BAC. Прием ибрутиниба по 420 мг/сут и венетоклакса по 400 мг — на протяжении всего периода терапии. Возможны краткосрочные периоды отмены ибрутиниба и венетоклакса в периоды цитопении после курсов полихимиотерапии у некоторых пациентов или снижение дозы таргетных препаратов в случае появления признаков их токсичности.

Перед началом каждого курса проводятся контрольные иммунохимическое исследование сыворотки крови и суточной мочи, клинический и биохимический анализы крови, КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза, УЗИ органов брюшной полости, малого таза и лимфатических узлов с целью оценки ответа на терапию.

После четвертого курса (второй по программе R-BAC) производится мобилизация и сбор ауто-СКК. Спустя месяц от окончания терапии проводится контрольное обследование: клинический и биохимический анализы крови, иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи, КТ органов грудной клетки, брюшной полости, ПЭТ-КТ у некоторых пациентов, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, исследования костного мозга (цитологическое исследование, иммунофенотипирование, определение В-клеточной клональности и мутации *MYD88* L265P, гистологическое исследование трепанобиоптата).

При удавшемся сборе ауто-СКК пациенту проводится высокодозная терапия по программе CEAM либо даратумумаб + CEAM с поддержкой ауто-ТГСК. При выборе режима консолидирующей терапии и принятии решения о добавлении к ней даратумумаба следует руководствоваться результатами проточной цитофлуориметрии. При наличии в костном мозге популяции аберрантных плазматических клеток, экспрессирующих CD38, использование комбинированной схемы даратумумаб + CEAM предпочтительно.

Через 100 дней от момента ауто-ТГСК проводится контрольное обследование.

В сопроводительную терапию входят аллопуринол, омепразол, надропарин кальция, сульфаметоксазол/триметоприм. В зависимости от выраженности и длительности гранулоцитопении в некоторых случаях допускается введение гранулоцитарного колониостимулирующего фактора.

Заместительная трансфузионная терапия компонентами крови в случае развития глубокой анемии и/или тромбоцитопении или геморрагических осложнений на фоне терапии.

В случае высокого уровня PIgM (более 50 г/л) перед первым курсом терапии возможно проведение 1—2 сеансов плазмафереза.

Программы химиотерапии

Интервалы между курсами индукционной химиотерапии: после курса R-EPOCH+ ибрутиниб — перерыв 16 дней, после курса R-BAC + ибрутиниб — перерыв 24 дня.

Препараты	Доза	Способ введения	Дни введения
R-EPOCH + ибрутиниб+венетоклакс			
Ритуксимаб	375 мг/м^2	в/в капельно	0 день цикла
Этопозид	50 мг/м^2	в/в капельно, 24-часовая инфузия	1—4-й дни курса
Доксорубицин	10 мг/м^2	в/в капельно, 24-часовая инфузия	1—4-й дни курса
Винкристин	0,4 мг/м^2	в/в капельно, 24-часовая инфузия	1—4-й дни курса
Циклофосфамид	750 мг/м^2	в/в капельно	5-й день курса
Преднизолон	60 мг/м^2	в/в капельно	1—5-й дни курса
Ибрутиниб	420 мг	перорально	ежедневно
Венетоклакс	400 мг	перорально	ежедневно
R-BAC + ибрутиниб			
Ритуксимаб	375 мг/м^2	в/в капельно	0-й день курса
Бендамустин	70 мг/м^2	в/в капельно	1—2-й дни курса
Цитарабин	800 мг/м^2	в/в капельно	1—3-й дни курса
Ибрутиниб	420 мг	перорально	ежедневно
Венетоклакс	400 мг	перорально	ежедневно
CEAM ± Даратумумаб + ауто-ТГСК			
Даратумумаб	16 мг/кг	в/в капельно	–8-й день перед ауто-ТГСК
Ломустин	360 мг/м^2	перорально	–7-й день перед ауто-ТГСК
Цитарабин	100 мг/м^2 2 раза в сутки	в/в капельно	–6—–3-й дни перед ауто-ТГСК
Этопозид	100 мг/м^2 2 раза в сутки	в/в капельно	–6—–3-й дни перед ауто-ТГСК
Мелфалан	140 мг/м^2	в/в капельно	–2-й день перед ауто-ТГСК
Трансфузия ауто-ГСК		в/в капельно	0-й день

Тактика поддерживающей терапии не разработана. При увеличении числа пациентов и сроков наблюдения возможно уточнение показаний для проведения поддерживающего лечения, обсуждается поддерживающая терапия ритуксимабом, 375 мг/м^2 в/в один раз в три месяца в течение 2 лет, либо ибрутинибом, 420 мг в сутки внутрь в течение 2 лет.

Контрольные обследования после завершения программы лечения по протоколу проводятся один раз в 3 месяца в первые два года наблюдения и далее один раз в год.

Литература

1. Nelson S, Boise LH, Kaufman JL et al. Changing epidemiology and improved survival in patients with Waldenstrom macroglobulinemia: review of surveillance, epidemiology, and end results (SEER). Blood 2013; 122(21):3135.
2. Kapoor P, Paludo J, Vallumsetla N, Greipp PR. Waldenström macroglobulinemia: What a hematologist needs to know. Blood Rev 2015; 29(5):301—319.
3. Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2023 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol 2023; 98(2):348—358.
4. Gustine JN, Meid K, Dubeau T et al. Serum IgM level as predictor of symptomatic hyperviscosity in patients with Waldenström macroglobulinaemia. Br J Haematol 2017; 177(5):717—725.
5. Lu R, Richards T. A Focus on Waldenström macroglobulinemia and AL amyloidosis. J Adv Pract Oncol 2022; 13(Suppl 4):45—56.
6. Bockorny B, Atienza JA, Dasanu CA. Autoimmune manifestations in patients with Waldenström macroglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2014; 14(6):456—459.
7. Norioka N, Kurita N, Kamura Y et al. Waldenström macroglobulinemia complicated by peripheral neuropathy due to neural infiltration. Rinsho Ketsueki 2023; 64(1):18—22.
8. Yun S, Johnson AC, Okolo ON et al. Waldenström macroglobulinemia: review of pathogenesis and management. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017; 17(5):252—262.
9. Morice WG, Chen D, Kurtin PJ et al. Novel immunophenotypic features of marrow lymphoplasmacytic lymphoma and correlation with Waldenström's macroglobulinemia. Mod Pathol 2009; 22(6):807—816.
10. Treon SP, Xu L, Yang G et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. N Engl J Med 2012; 367(9):826—833.
11. Pangalis GA, Kyrtsonis MC, Kontopidou FN et al. Differential diagnosis of Waldenstrom's macroglobulinemia and other B-cell disorders. Clin Lymphoma 2005; 5(4):235—240.
12. García-Abellás P, Ferrer Gómez A, Bueno Sacristán D et al. Lymphoplasmacytic lymphoma and marginal zone lymphoma involving bone marrow: a diagnostic dilemma. Useful clinicopathological features to accurate the diagnosis. EJHaem 2022; 3(4):1181—1187.

13. Elba S, Castellino A, Soriasio R et al. Immunoglobulin M (IgM) multiple myeloma versus Waldenström macroglobulinemia: diagnostic challenges and therapeutic options: two case reports. J Med Case Rep 2020; 14(1):75.
14. Morel P, Duhamel A, Gobbi P et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. Blood 2009; 113(18):4163—4170.
15. Kastritis E, Morel P, Duhamel A et al. A revised international prognostic score system for Waldenstrom's macroglobulinemia. Leukemia 2019; 33(11): 2654—2661.
16. Cao X, Ye Q, Orlowski RZ et al. Waldenström macroglobulinemia with extramedullary involvement at initial diagnosis portends a poorer prognosis. J Hematol Oncol 2015; 8:74.
17. Advani P, Paulus A, Ailawadhi S. Updates in prognostication and treatment of Waldenström's macroglobulinemia. Hematol Oncol Stem Cell Ther 2019; 12(4):179—188.
18. Krzisch D, Guedes N, Boccon-Gibod C et al. Cytogenetic and molecular abnormalities in Waldenström's macroglobulinemia patients: Correlations and prognostic impact. Am J Hematol 2021; 96(12):1569—1579.
19. Poulain S, Roumier C, Bertrand E et al. TP53 mutation and its prognostic significance in Waldenstrom's macroglobulinemia. Clin Cancer Res 2017; 23(20): 6325—6335.
20. Durot E, Tomowiak C, Michallet AS et al. Transformed Waldenström macroglobulinaemia: clinical presentation and outcome. A multi-institutional retrospective study of 77 cases from the French Innovative Leukemia Organization (FILO). Br J Haematol 2017; 179(3):439—448.
21. Durot E, Kanagaratnam L, Zanwar S et al. A prognostic index predicting survival in transformed Waldenström macroglobulinemia. Haematologica 2021; 106(11):2940—2946.
22. Zheng YH, Xu L, Cao C et al. Rituximab-based combination therapy in patients with Waldenström macroglobulinemia: a systematic review and meta-analysis. Onco Targets Ther 2019; 12:2751—2766.
23. Paludo J, Abeykoon JP, Shreders A et al. Bendamustine and rituximab (BR) versus dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide (DRC) in patients with Waldenström macroglobulinemia. Ann Hematol 2018; 97(8):1417—1425.
24. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsonis MC et al. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. J Clin Oncol 2007; 25(22):3344—3349.
25. Tedeschi A, Benevolo G, Varettoni M et al. Fludarabine plus cyclophosphamide and rituximab in Waldenström macroglobulinemia: An effective but myelosuppressive regimen to be offered to patients with advanced disease. Cancer 2012; 118(2):434—443.
26. Treon SP, Gustine J, Meid K et al. Ibrutinib monotherapy in symptomatic, treatment-naïve patients with Waldenström macroglobulinemia. J Clin Oncol 2018; 36(27):2755—2761.
27. Durot E, Tomowiak C, Michallet AS et al. Transformed Waldenström macroglobulinaemia: clinical presentation and outcome. A multi-institutional retrospecti-

ve study of 77 cases from the French Innovative Leukemia Organization (FILO). Br J Haematol 2017; 179(3):439—448.
28. Abeykoon JP, Zanwar S, Ansell SM et al. Ibrutinib monotherapy outside of clinical trial setting in Waldenström macroglobulinaemia: practice patterns, toxicities and outcomes. Br J Haematol 2020; 188(3):394—403.
29. Treon SP, Cao Y, Xu L et al. Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenström macroglobulinemia. Blood 2014; 123(18):2791—2796.

И. С. Пискунова, Т. Н. Моисеева, Л. С. Аль-Ради,
А. В. Кохно, Е. Е. Звонков

Диагностика и лечение хронического лимфоцитарного лейкоза / лимфомы из малых лимфоцитов

Введение. Эпидемиология

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) / лимфома из малых лимфоцитов (ЛМЛ) (МКБ:С91.1) — это лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся клональной пролиферацией и накоплением зрелых, но дисфункциональных CD19+, CD5+, CD23+ В-лимфоцитов в крови, костном мозге, лимфатических узлах, селезенке, экстранодальных очагах [1]. ХЛЛ и ЛМЛ являются одной нозологической формой с идентичной биологией, но разным клиническим проявлением. Отличие между ними состоит в том, что при ХЛЛ в крови наблюдается значительный лимфоцитоз ($\geq 5 \times 10^9$/л моноклональных В-лимфоцитов с иммунофенотипом ХЛЛ), тогда как при ЛМЛ выявляется поражение лимфатических узлов, селезенки, но количество моноклональных В-лимфоцитов $\leq 5 \times 10^9$/л [2]. Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз устанавливают в том случае, когда в крови менее 5×10^9/л В-лимфоцитов с типичным иммунофенотипическим профилем ХЛЛ, при этом отсутствует другие признаки лимфопролиферативного заболевания.

Заболеваемость ХЛЛ/ЛМЛ составляет 4,9 случая на 100 000 человек в год, что делает данное заболевание одним из наиболее распространенных типов лейкозов. Средний возраст на момент установления

диагноза составляет 70 лет, и только 9,1% пациентов моложе 45 лет; мужчины болеют чаще женщин (1,9:1) [3]. В Российской Федерации ХЛЛ/ЛМЛ выявляется реже: в 2017 г. заболеваемость составила 2,95 случая на 100 000 человек, медиана возраста на момент установления диагноза — 68 лет [4]. Смертность от заболевания с каждым годом снижается: пятилетняя общая выживаемость (ОВ) в 1975 г. составляла 65,1% и неуклонно увеличивалась в течение последних десятилетий, достигнув 87,2% в 2021 г. [3].

Этиология заболевания неизвестна. Подтверждена роль наследственного фактора (ХЛЛ — самая частая форма лейкоза у кровных родственников). Убедительных данных о влиянии физических, химических и инфекционных факторов на частоту возникновения ХЛЛ/ЛМЛ нет.

Патогенез

Патогенез заболевания представляет собой многоступенчатый процесс, который приводит к клональной репликации злокачественных В-лимфоцитов. Патологический процесс инициируется длительной антигенной стимуляцией и генетическими нарушениями. Начальный этап включает моноклональный В-клеточный лимфоцитоз, который обнаруживается у 5—15% лиц старше 40 лет и по мере антигенной стимуляции, накопления генетических аномалий приводит к дальнейшему повреждению клона В-клеток и развитию ХЛЛ/ЛМЛ [5, 6].

Клиническая картина

На начальной стадии заболевание может протекать бессимптомно и выявиться случайно, когда в крови обнаруживаются изменения в виде абсолютного и относительного лимфоцитоза. В развернутую фазу болезни могут увеличиваться лимфатические узлы, селезенка, а также появиться неспецифические симптомы, обусловленные анемией (общая слабость, утомляемость, недомогание), тромбоцитопенией (петехиальная сыпь, гематомы, носовое кровотечение), интоксикацией (В-симптомы).

Диагностика

Диагноз ХЛЛ устанавливается по иммунофенотипическому исследованию лимфоцитов крови [7] — при выявлении в периферической крови более $5{,}0 \times 10^9$/л клональных В-лимфоцитов с характерным для ХЛЛ фенотипом [8, 9]. Если в крови выявляется менее $5{,}0 \times 10^9$/л моноклональных В-лимфоцитов с фенотипом ХЛЛ, но имеется увеличение

лимфоузлов и/или селезенки, и/или лимфоидная инфильтрация костного мозга, то выполняется иммунофенотипическое или иммуногистохимическое исследование биоптата пораженного органа и при выявлении иммунофенотипа, аналогичного ХЛЛ, диагностируется ЛМЛ. Если же абсолютное количество клональных В-лимфоцитов в крови менее $5{,}0 \times 10^9$/л, нет лимфаденопатии, спленомегалии, лимфоидной инфильтрации костного мозга, то диагностируют моноклональный В-клеточный лимфоцитоз — не болезнь, а состояние предрасположенности к ХЛЛ с частотой прогрессии в ХЛЛ, составляющей 1—2% в год (рис. 1) [10].

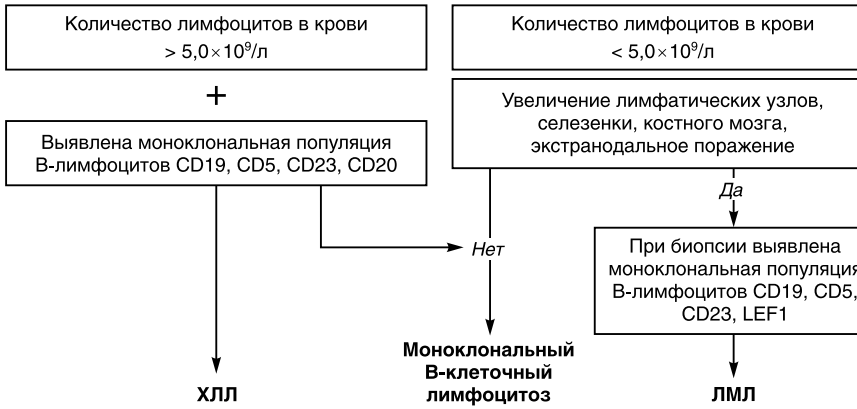


Рисунок 1. Критерии диагноза.

Морфологически клетки ХЛЛ выглядят в мазке крови как малые лимфоциты с узким ободком цитоплазмы и плотным ядром, агрегированным хроматином, без отчетливого ядрышка. Характерно выявление в крови разрушенных клеток — теней Гумпрехта. Может встречаться небольшая примесь лимфоцитов с более широкой базофильной цитоплазмой, клеток с расщепленными ядрами и пролимфоцитов. При выявлении более 55% пролимфоцитов в крови диагностируется пролимфоцитарный лейкоз.

Иммунофенотипический профиль клеток ХЛЛ: основными характерными фенотипическими маркерами являются В-клеточные антигены CD19, CD20, CD22 вместе с Т-клеточным антигеном CD5 и активационным маркером CD23. Клональность заболевания подтверждается экспрессией одного типа легкой цепи иммуноглобулинов (k или l) [11]. К другим рекомендуемым диагностическим маркерам относятся CD43, CD200, CD79b, CD81, ROR1, а также FMC7, CD45.

Важным фактором является выявление на клетках ХЛЛ маркеров CD38 и ZAP-70, экспрессия которых ассоциирована с более агрессивным течением заболевания, что связано с усилением активации клетки и с усилением передачи сигналов от В-клеточного рецептора (BCR) [12, 13]. Считается, что дополнительным маркером, имеющим прогностическую ценности при ХЛЛ, является антиген CD49d [14]. Следует учесть, что уровень экспрессии диагностических В-клеточных маркеров и поверхностных иммуноглобулинов на клетках ХЛЛ ниже, чем на нормальных В-лимфоцитах. Учитывая большое количество возможных экспрессируемых маркеров, минимальную диагностическую панель для ХЛЛ составляют CD19, CD5, CD23, CD20, тип легкой цепи иммуноглобулинов.

Для установления диагноза ЛМЛ необходима биопсия лимфатического узла, костного мозга или иного пораженного органа. При гистологическом исследовании в биоптате обнаруживается диффузный рост небольших лимфоидных клеток, которые могут образовывать псевдофолликулы, с тенденцией к слиянию при прогрессии заболевания. Клетки ЛМЛ характеризуются экспрессией CD20 (гетерогенная по интенсивности, преимущественно слабая мембранная реакция), CD79a, IgM, ядерной экспрессией PAX5, LEF1 (ядерная реакция), коэкспрессией CD5 (мембранная реакция) и CD23 (мембранная реакция), *CD43* и *BCL-2* при отсутствии экспрессии CD10, BCL-6, Cyclin D1, невысоким индексом пролиферативной активности Ki-67 (5—15% позитивных клеток в зонах диффузного мелкоклеточного инфильтрата). В ряде случаев экспрессия циклина D1 может слабо определяться в части клеток псевдофолликулов, при отсутствии t(11;14). При иммуногистохимическом исследовании на парафиновом материале может отсутствовать экспрессия CD5 (до 20—25% случаев).

Дифференциальный диагноз

Дифференциальная диагностика ХЛЛ/ЛМЛ с другими лимфопролиферативными заболеваниями (лимфома из клеток мантийной зоны, лимфома из клеток маргинальной зоны, пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмоцитарная лимфома, волосатоклеточный лейкоз и др.) основывается на особенностях клинических проявлений, морфологической картины и фенотипа лимфоидных клеток, бывает подчас сложна и требует проведения цитогенетических и молекулярных исследований.

Для иммунофенотипа лимфомы из клеток мантийной зоны также характерна экспрессия CD5, но не CD23, однако до 30% случаев лейкемизации лимфомы из клеток мантийной зоны могут протекать с экспрессией антигена CD23, поэтому в сомнительных случаях необходи-

мо исследование транслокации t(11;14). Пролимфоцитарный лейкоз — крайне редкое заболевание — может характеризоваться как В-клеточным, так и Т-клеточным фенотипом. В случае В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза иммунофенотип бывает крайне вариабелен, характеризуется высокой экспрессией CD20 (в отличие от ХЛЛ); может отсутствовать экспрессия CD5, CD23. При волосатоклеточном лейкозе изредка может определяться CD5 или CD23, однако экспрессия CD103, CD11c, CD25, а также выявление молекулярного маркера BRAFV600E позволяет дифференцировать заболевание от ХЛЛ.

Крайне важной является дифференциальная диагностика трансформации Рихтера. У 3—5% больных ХЛЛ/ЛМЛ в дальнейшем развивается крупноклеточная лимфома или лимфома Ходжкина. Появление крупноклеточной лимфомы на фоне ХЛЛ называется синдромом Рихтера. Появление лимфомы Ходжкина на фоне ХЛЛ называется ходжкинской трансформацией. Поскольку без морфологической верификации этот диагноз не устанавливается, во всех случаях локального увеличения лимфоузлов или существенного изменения клинической картины необходима биопсия лимфоузла или иного опухолевого очага. При наличии подозрений на трансформацию Рихтера, а также для определения оптимального для биопсии лимфатического узла или очага рекомендуется проведение позитронно-эмиссионной томографии / компьютерной томографии (ПЭТ/КТ). Целесообразно проводить биопсию очага с высоким уровнем (≥ 5) захвата радиофармпрепарата (SUV) (чувствительность 96%, специфичность 21%) [15].

Молекулярно-цитогенетические аномалии при ХЛЛ/ЛМЛ

Клиническое течение ХЛЛ/ЛМЛ чрезвычайно гетерогенно. Около трети пациентов никогда не нуждаются в лечении, регулярно наблюдаются и могут умереть не из-за ХЛЛ/ЛМЛ, а из-за других причин. У другой трети пациентов ХЛЛ диагностируются на поздних стадиях, когда появляются признаки и симптомы заболевания и им требуется лечение. За последние 15 лет были идентифицированы биологические маркеры, обладающие прогностическим или предиктивным значением, позволяющие идентифицировать пациентов с разным исходом и стратифицировать на группы риска.

Различные цитогенетические аномалии выявляются более чем у 80% больных ХЛЛ/ЛМЛ [16]. Применение флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) с использованием зондов к локусам, в которых характерны аберрации, позволяет выявлять четыре наиболее часто выявляемые повторяющиеся хромосомные аберрации у больных ХЛЛ/ЛМЛ: del 13q14 (51%), del 11q23 (20%), трисомия хромосомы 12 (14%), del 17p13 (7%) [16, 17].

Главным неблагоприятным и значимым при выборе тактики лечения цитогенетическим маркером является делеция 17p13, поскольку выявление данного маркера ассоциируется с резистентностью к иммунохимиотерапии [18, 19]. Из-за возможной эволюции клона клеток ХЛЛ в ходе заболевания цитогенетическое исследование следует повторять перед началом каждой линии терапии, особенно в случае неэффективности стандартной терапии. Частота выявления различных цитогенетических аномалий при FISH-исследовании представлена в табл. 1 [16].

Таблица 1. Наиболее частые цитогенетические аберрации при ХЛЛ/ЛМЛ и прогноз

Аберрация	**Частота встречаемости, %**	**Прогноз**
Делеция 13q14	51	Благоприятный
Делеция 11q23	20	Неблагоприятный
Трисомия 12q	14	Промежуточный
Делеция 17p13	7	Неблагоприятный

Выявлена прогностическая ценность ряда молекулярных маркеров, таких как мутации генов *TP53*, *NOTCH*, *SF3B1* и *BIRC3*, из которых наибольшей важностью обладает мутация гена *TP53*. Мутация *TP53* чаще всего выявляется в сочетании с del 17p13, однако у 5% пациентов может быть мутация гена *TP53* без del 17p13, поэтому целесообразно выполнение данного молекулярного исследования вне зависимости от результатов цитогенетического анализа [20]. Мутация гена *TP53* выявляется у 10—15% первичных пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ и увеличивается до 40—50% при рецидиве [19]. Прогноз при обнаружении мутации гена *TP53* такой же неблагоприятный, как и при del 17p13. Основные характеристики молекулярных маркеров при ХЛЛ/ЛМЛ представлены в табл. 2 [21].

Таблица 2. Молекулярные маркеры при ХЛЛ/ЛМЛ

Ген	**Локализация**	**Частая ассоциация**	**Частота выявления на момент диагностики, %**	**Частота выявления при резистентности к флударабину, %**	**Частота при трансформации Рихтера, %**	**Примечания**
NOTCH1	9q34.4	Немутированный статус IGHV. Высокая экспрессия ZAP-70. Высокая экспрессия CD38. Трисомия 12	4—12	20	30	Строго коррелирует с неблагоприятным прогнозом. Возможно отсутствие ответа на ритуксимаб

Таблица 2 (окончание). Молекулярные маркеры при ХЛЛ/ЛМЛ

Ген	Локализация	Частая ассоциация	Частота выявления на момент диагностики, %	Частота выявления при резистентности к флударабину, %	Частота при трансформации Рихтера, %	Примечания
SF3B1	2q33.1	IGHV3-21. Делеция 11q22	10	17	6	Укорочение БПВ, но не ОВ
BIRC3	11q22	Делеция 17p13. Делеция 11q22. Трисомия 12	2—4	24	–	Часто встречается у больных с рефрактерностью к флударабину
ATM	11q22-q23	Немутированный статус IGHV. Высокая экспрессия ZAP-70. Высокая экспрессия CD38. Делеция 11q22	25	–	–	Укорочение ОВ
MYD88	3p22	Мутированный статус IGHV. Низкая экспрессия ZAP-70. Низкая экспрессия CD38	3—5	–	–	Благоприятный прогноз

БПВ — беспрогрессивная выживаемость.

Еще одним прогностическим фактором при ХЛЛ/ЛМЛ является мутационный статус генов тяжелых цепей иммуноглобулинов (IGHV). При немутированном варианте (идентичность генов IGHV герминальным генам более 98%) у пациентов наблюдается тенденция к прогрессии заболевания и меньшей продолжительности жизни по сравнению с теми, у кого гены иммуноглобулинов сходны с герминальными генами меньше чем на 98% (мутированный вариант). Этот маркер стабилен, может быть определен на любом этапе заболевания и не меняется со временем. Мутационный статус явился наиболее значимым показателем прогноза по данным мультивариантного анализа, наряду с цитогенетическими маркерами del 11q22, del 17p13 и объемом лимфаденопатии [22]. Изучение репертуара генов IGHV и стереотипичных антигенных рецепторов позволило выявить дополнительные подгруппы больных ХЛЛ/ЛМЛ с неблагоприятным прогнозом. Было показано более агрессивное клиническое течение у пациентов со стереотипным рецептором BCR #8 (IGHV4-39) — вариант без мутаций генов IGHV, при котором выявлен более высокий риск трансформации в синдром

Рихтера, высокая частота трисомии 12 и мутации гена *NOTCH*. Подгруппа BCR #2 (IGHV3-21), преимущественно вариант с мутацией генов IGHV, у данной подгруппы отмечается более частое выявление del 13q, del 11q и мутации гена *SF3B1* [23].

Комплексный кариотип (три хромосомных нарушения включая del 17p13 или пять и более хромосомных нарушений без del 17p13) является независимым неблагоприятным прогностическим фактором при ХЛЛ/ЛМЛ. Частота его выявления составляет до 30%. В ряде исследований описана высокая ассоциация комплексного кариотипа с делецией 17p13/TP53 [24].

Алгоритм обследования при установлении диагноза

При установлении диагноза ХЛЛ/ЛМЛ необходимо обследование пациента, включающее:

- Анализ жалоб: слабость, ночная потливость, непреднамеренное снижение массы тела, подверженность частым инфекциям.
- Сбор анамнеза: наличие гематологических заболеваний в семье, наличие сиблингов, перенесенные заболевания.
- Физикальное обследование: пальпация всех групп периферических лимфоузлов, печени, селезенки, оценка сопутствующей патологии органов и систем.
- Лабораторная и инструментальная диагностика:
  - ▲ Иммунофенотипическое исследование (ИФТ) лимфоцитов крови методом проточной цитометрии (при выявлении не ХЛЛ, а моноклонального В-клеточного лимфоцитоза и наличии лимфаденопатии необходима биопсия лимфатического узла / костного мозга).
  - ▲ Исследование концентрации нормальных иммуноглобулинов.
  - ▲ Иммунохимическое исследование крови и суточной мочи (определение уровня нормальных иммуноглобулинов, наличия парапротеина, В2-микроглобулина).
  - ▲ Рутинное общетерапевтическое обследование:
    1. Общий анализ крови с определением гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы и количества ретикулоцитов.
    2. Биохимический анализ крови (включая активность ЛДГ, АСТ, АЛТ, ЩФ, уровни мочевой кислоты, мочевины, креатинина, общего белка, альбумина, билирубина, электролитов, в том числе кальция, В2-микроглобулина).
    3. Коагулограмма (АЧТВ, ПТИ, фибриноген).
    4. Определение маркеров вирусных гепатитов В и С, ВИЧ (HbsAg; HBsAg; HBcAg). Расширенное исследование на маркеры вируса

гепатита В [антиген HBs, антитела к нему (анти-HBs), антитела к cor-антигену (анти-HBcor), качественное определение ДНК вируса в крови] необходимо выполнить у всех пациентов, которым планируется назначать антитела к CD20 (ритуксимаб), поскольку латентный гепатит В при ХЛЛ выявляется чаще и склонен к реактивации на фоне лечения.

5. При анемии, тромбоцитопении — исследования уровня железа, ферритина, фолиевой кислоты, витамина В12 (цианокобаламин), эритропоэтина в крови, прямая и непрямая проба Кумбса, тест на антитромбоцитарные антитела.
6. КТ органов грудной клетки.
7. Ультразвуковое исследование (УЗИ) или КТ органов брюшной полости с определением размера и структуры внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов, печени, селезенки.
8. Электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ) (по показаниям).
9. Гастроскопия/колоноскопия (по показаниям).
10. ПЭТ/КТ (при подозрении на синдром Рихтера).

Особое внимание у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ стоит уделить общетерапевтическому обследованию, принимая во внимание повышенную частоту развития у них вторых опухолей: у 3—27% больных имеются иные злокачественные новообразования, а само наличие ХЛЛ повышает риск их развития вдвое [25]. Кроме того, развивающиеся опухоли демонстрируют значительно более агрессивное течение. Так, у больных ХЛЛ с опухолями молочной железы и кишечника ниже ОВ [26], а 15—19% смертей больных ХЛЛ обусловлены второй опухолью. Наиболее часто у больных ХЛЛ выявляются опухоли легких, молочной железы, а также кожи; частота опухолей губ и слюнной железы многократно превосходит показатели по населению в целом [27].

При установлении диагноза ХЛЛ/ЛМЛ всем пациентам рекомендуется проводить вакцинацию поливалентной (23- и 13-валентной) пневмококковой вакциной с последующими ревакцинациями каждые 5—10 лет в зависимости от титра антител. Целесообразна также ежегодная вакцинация против вируса гриппа. Пациенты должны следовать всем рекомендациям по профилактике COVID-19. С целью доконтактной (предэкспозиционной) профилактики COVID-19 может использоваться комбинированное моноклональное антитело длительного действия (тиксагевимаб + цилгавимаб). Применение любых живых вакцин при ХЛЛ/ЛМЛ строго противопоказано [28].

Определение стадии заболевания

В настоящее время у пациентов с ХЛЛ применяются две системы стадирования: по Rai и Binet (табл. 3, 4) [29, 30]. В США традиционно используют классификацию Rai, а в Европе Binet. Эти две проверенные временем системы имеют много преимуществ, поскольку их легко определить, основываясь только на общем анализе крови и физикальном обследовании.

Таблица 3. Стадирование ХЛЛ по Binet

Стадия	Клинические особенности	Медиана выживаемости, мес	Доля пациентов в дебюте, %
A	Уровень гемоглобина > 100 г/л, количество тромбоцитов > 100×10^9/л, поражено < 3 лимфатических областей*	> 120	60
B	Уровень гемоглобина > 100 г/л, количество тромбоцитов > 100×10^9/л, поражено ≥ 3 лимфатических областей*	61	30
C	Уровень гемоглобина < 100 г/л или количество тромбоцитов < 100×10^9/л	32	10

* Лимфатические области: шейные лимфатические узлы, подмышечные лимфатические узлы (с одной или двух сторон), паховые лимфатические узлы (с одной или двух сторон), печень, селезенка.

Таблица 4. Стадирование ХЛЛ по Rai

Стадия	Клинические особенности	Группа риска	Медиана выживаемости, мес
0	Лимфоцитоз > 15×10^9/л в крови и > 40% лимфоцитов в костном мозге	Низкий	Как в общей популяции
I	Стадия 0 + увеличение лимфатических узлов	Промежуточный	108
II	Стадия 0—I + гепатомегалия или спленомегалия	Промежуточный	72
III	Стадия 0—II + уровень гемоглобина < 110 г/л или гематокрит < 33%	Высокий	18
IV	Стадия 0—III + количество тромбоцитов < 100×10^9/л	Высокий	18

Стратификация на группы риска проводится с учетом международного прогностического индекса (МПИ) (табл. 5), основанного на пяти параметрах: наличие del 17p13 и/или мутаций гена *TP53*, мутационный статус генов IGHV, уровень β2-микроглобулина, стадия заболевания, возраст пациента. Изолированное выявление факторов высокого риска при отсутствии клинических показаний не является поводом к про-

ведению противоопухолевой терапии, поскольку даже в этом случае некоторые пациенты могут длительно не нуждаться в лечении. В случае изолированного снижения уровня нормальных иммуноглобулинов или наличия только аутоиммунной цитопении может быть показано лечение осложнений, а не ХЛЛ.

Таблица 5. Расчет МПИ

Параметр	Значение	Баллы
TP53 (17p)	Мутация/делеция	4
Мутационный статус	Немутированный	2
β2-микроглобулин	> 3,5	2
Стадия	B/C или I—IV	1
Возраст	> 65 лет	1

Сумма баллов	Группа риска	Рекомендации
0—1	Низкая	Наблюдение
2—3	Промежуточная	Не лечить (за исключением симптоматического лечения)
4—6	Высокая	Лечить
7—10	Очень высокая	Лечить, по возможности, экспериментальными препаратами

Определение показаний к лечению

ХЛЛ/ЛМЛ является гетерогенным по течению заболеванием, при котором может длительно наблюдаться медленно прогрессирующее течение с продолжительностью жизни больных, близкой к средней по населению. У некоторых больных с тлеющим течением заболевания никогда не возникает необходимости в лечении. Поэтому при ХЛЛ без показаний к лечению применяется тактика динамического наблюдения с контролем общего анализа крови каждые 3 месяца, УЗИ органов брюшной полости и УЗИ периферических лимфоузлов каждые полгода. Тактика наблюдения применяется до появления показаний к терапии.

Показания к лечению при ХЛЛ/ЛМЛ основываются в первую очередь на активности и стадии заболевания (табл. 6), а также на характере поражения лимфатических узлов, наличии цитопенических проявлений, аутоиммунных осложнений.

Таблица 6. Терапевтическая стратегия в зависимости от стадии заболевания

Стадия	Терапевтическая стратегия
По Rai 0, по Binet A	Динамическое наблюдение
По Rai I—II, по Binet B	Динамическое наблюдение, кроме случаев активного заболевания
По Rai III—IV, по Binet C	Специфическая терапия

Активность заболевания оценивается согласно минимум одному из следующих критериев согласно рекомендациям Международной рабочей группы по ХЛЛ (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia — IWCLL) 2018 г.:

- признаки прогрессирующей недостаточности костного мозга, проявляющейся в развитии или усугублении анемии (уровень гемоглобина < 100 г/л) и/или тромбоцитопении (количество тромбоцитов $< 100 \times 10^9$/л);
- выраженная (+ 6 см ниже края левой реберной дуги), прогрессирующая спленомегалия или спленомегалия, вызывающая клинические симптомы;
- существенное увеличение лимфоузлов (≥ 10 см в наибольшем диаметре), прогрессирующая лимфаденопатия или лимфаденопатия, вызывающая клинические симптомы;
- прогрессирующий лимфоцитоз с увеличением на 50% в течение 2 месяцев или временем удвоения количества лимфоцитов < 6 месяцев. Его можно рассчитать путем линейной регрессионной экстраполяции абсолютного количества лимфоцитов, измеряемого с интервалами в 2 недели на протяжении периода наблюдения от 2 до 3 месяцев. У пациентов с исходным количеством лимфоцитов в крови $< 30 \times 10^9$/л время удвоения количества лимфоцитов не следует использовать в качестве единственного параметра для определения показаний к назначению лечения. Кроме того, следует исключить факторы, способствующие развитию лимфоцитоза или лимфаденопатии, например инфекции;
- аутоиммунная анемия и/или тромбоцитопения с недостаточным ответом на стандартную терапию глюкокортикоидами;
- В-симптомы, с подтверждающими объективными параметрами, в соответствующих случаях, определяемые как ≥ 1 из следующих симптомов или признаков, связанных с заболеванием:
  - непреднамеренное снижение массы тела на 10% и более в течение 6 месяцев;
  - значительная утомляемость — показатель общего состояния по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) ≥ 2; неспособность работать или заниматься обычной деятельностью;
  - повышение температуры тела более 38,0 °С в течение ≥ 2 недель без признаков инфекции;
  - ночная потливость в течение ≥ 1 месяца без признаков инфекции.

Формулировка диагноза

Диагноз ХЛЛ складывается из стадии по Binet или Rai на текущий момент с указанием особенностей заболевания: наличие массивной лимфаденопатии > 5 см или с образованием конгломератов; наличие факторов высокого риска (делеции 17p13, мутации *TP53*, немутированного статуса генов IGHV); информация о предшествующей терапии; фаза заболевания в настоящее время (без показаний к терапии, ремиссия, рецидив — ранний, поздний, прогрессирование); осложнения. Необходимо указывать и информацию о значимых сопутствующих заболеваниях, важную для оценки ситуации и принятия решения о тактике ведения пациента.

Примеры формулировки диагноза:

- ХЛЛ, стадия А, мутированный статус генов IGHV, без показаний к терапии.
- ХЛЛ, стадия В, массивная шейная и аксиллярная лимфаденопатия, делеция 17p13.
- ХЛЛ, стадия В, состояние после 6 курсов FCR (дата начала и завершения лечения), ремиссия.
- ХЛЛ, стадия С, аутоиммунная гемолитическая анемия, гепатит В.

Обследования при появлении показаний к терапии

Дополнительно к указанным выше необходимо по возможности провести следующие исследования:

- определение мутационного статуса генов IGHV (если не выполнялось ранее);
- цитогенетическое исследование с выявлением наиболее частых и значимых при ХЛЛ аномалий — делеция 17p13, делеция 11q, делеция 13q, трисомия 12;
- молекулярное исследование на наличие мутации гена *TP53* (целесообразно проводить вне зависимости от результатов цитогенетического анализа);
- пункция костного мозга и трепанобиопсия (при атипичном течении ХЛЛ/ЛМЛ, наличии выраженной цитопении, подозрении на синхронное развитие второго заболевания — миелодиспластического синдрома, лимфопролиферативного или миелопролиферативного заболевания);
- прямая проба Кумбса (при подозрении на развитие гемолиза);
- исследование на наличие антитромбоцитарных антител (при подозрении на развитие аутоиммунной тромбоцитопении);

- биопсия лимфоузла (при подозрении на синдром Рихтера).

Если нет возможности проведения молекулярно-генетических исследований, при выборе тактики терапии рекомендуется ориентироваться на клиническую ситуацию, соматический статус пациента и доступность препарата.

Лечение

Появление новых возможностей терапии, совершенствование протоколов лечения и сопроводительной терапии в последние 20—30 лет привело к увеличению продолжительности и улучшению качества жизни больных ХЛЛ. Тем не менее до настоящего времени ХЛЛ остается неизлечимым заболеванием, а возрастной состав и соматический статус пациентов варьирует в широком диапазоне. Поэтому задача достижения максимальной продолжительности и удовлетворительного качества жизни в каждом конкретном случае решается по-разному.

Выбор терапии требует тщательной оценки различных факторов, в том числе:

1) соматический статус пациента, основанный на комплексной гериатрической оценке (оценка количества и тяжести сопутствующих заболеваний, психоэмоциональный статус);
2) генетический профиль (del 17p13, мутация гена TP53, комплексный кариотип, мутационный статус генов IGHV);
3) статус заболевания (линия терапии, ранний, поздний рецидив или рефрактерность, ответ на проводимое ранее лечение, его токсичность, наличие противопоказаний к применению препарата).

Статус коморбидности можно оценить по шкале CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) путем подсчета баллов. Сумма баллов ≥ 6—8 свидетельствует о неблагоприятном коморбидном статусе у пожилых больных [31].

Иммунохимиотерапия

В настоящее время терапия флударабином, циклофосфамидом и ритуксимабом (FCR) является стандартом для физически сохранных больных ХЛЛ без аберрации гена *TP53* и комплексного кариотипа [32]. По данным одноцентрового исследования долгосрочной выживаемости у таких больных, проведенного в Онкологическом центре им. М. Д. Андерсона, показатели 6-летней ОВ и безрецидивной выживаемости (БРВ) составили 77% и 51% соответственно [33]. По данным рандомизированного исследования CLL8, проведенного немецкой

группой по изучению ХЛЛ (German CLL Study Group, GCLLSG), FCR является высокоэффективной схемой терапии первой линии, приводя к полной или частичной ремиссии заболевания в 95% случаев. В подгруппе с мутированным вариантом генов IGHV при терапии по схеме FCR продолжительность жизни не отличалась от продолжительности жизни по населению в целом. Несмотря на высокую эффективность FCR у молодых пациентов без сопутствующей патологии, ее токсичность (в основном цитопении и инфекционные осложнения) ограничивает ее использование у пожилых и у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Для терапии пожилых пациентов можно рассмотреть протокол FCR-Lite сниженной интенсивности с целью уменьшения риска побочных эффектов, особенно цитопений и инфекций, наблюдаемых при FCR. Эффективность терапии при использовании FCR-Lite не отличалась от результатов лечения в полных дозах (общая частота ответа, частота полной ремиссии и БПВ составляли 94%, 73% и 5—8 лет соответственно), однако при этом снижалась токсичность [34]. Прогноз для пациентов с недостаточным ответом на схемы с использованием флударабина остается неблагоприятным, с медианой ОВ около года [33].

На сегодняшний день при наличии противопоказаний к флударабину оптимальным выбором является схема BR (бендамустин + ритуксимаб) [35]. Рандомизированное исследование III фазы CLL10 немецкой группы GCLLSG (сравнение схем FCR и BR), включавшее 564 пациента, продемонстрировало высокую частоту ответов в обеих группах лечения. При применении схемы BR отмечено уменьшение токсичности лечения (нейтропения 3—4 степени / инфекции в 67,8%/25,4% случаев по сравнению с 87,7%/39,8% при схеме FCR, $p = 0{,}001$), но при этом выявлено снижение БРВ (43,2 и 53,7 месяца соответственно). Общая частота ответов составила 98% в обеих группах лечения, но пациенты в группе FCR чаще достигали полной ремиссии (40% и 36% соответственно, $p = 0{,}026$) и отсутствия минимальной остаточной болезни (МОБ) (74% и 63%, $p = 0{,}024$), что было связано с более длительной БПВ (45 месяцев для группы BR, в группе FCR прогрессирование не отмечено, $p = 0{,}041$).

Проводились исследования по изучению эффективности другого моноклонального антитела к CD20, обинутузумаба. Так, фаза 1b исследования GALTON, в которой сравнивались схемы флударабин + циклофосфамид + обинутузумаб (FCG) и бендамустин + обинутузумаб (BG), продемонстрировала более высокую общую частоту ответов у пациентов, получавших терапию по схеме BG (90% и 62% соответственно), при этом не отмечено прогрессирования заболевания в течение периода наблюдения 20,7 месяца, что указывало на достаточную

эффективность в обеих группах лечения [36]. Исследование MABLE (BR или ритуксимаб + хлорамбуцил у пожилых пациентов с ХЛЛ) продемонстрировало улучшенные показатели БПВ на фоне BR (40 месяцев по сравнению с 30 месяцами) без повышения токсичности у 241 пожилого пациента (медиана возраста 72 года). В исследовании CLL10 в группе, получавшей BR, также наблюдалась сниженная токсичность у пациентов старше 65 лет по сравнению с группой, получавшей FCR (48% по сравнению с 27%, $p = 0{,}001$), что делает этот режим более предпочтительным у пациентов старшей возрастной группы.

Таким образом, терапия по схеме FCR приводит к более высокой частоте полной ремиссии, эрадикации МОБ, к более высокой БПВ и остается стандартом терапии первой линии у пациентов с сохранным соматическим статусом без факторов высокого цитогенетического риска. Для пожилых пациентов с сохранным соматическим статусом в качестве альтернативной терапии первой линии для уменьшения риска тяжелой нейтропении и инфекционных осложнений в настоящее время терапией выбора является схема BR, сопоставимая по эффективности с режимом FCR у пациентов старше 65 лет, как показано в исследовании CLL10 и многоцентровом российском исследовании [37].

До недавнего времени препаратом выбора у пациентов с сопутствующими заболеваниями был только хлорамбуцил [38], так как интенсификация терапии более сильнодействующими препаратами, включая флударабин и алемтузумаб, не приводила к повышению выживаемости [39—41]. В настоящее время показано преимущество при добавлении к хлорамбуцилу антител к CD20 и такие комбинации продемонстрировали свою безопасность и высокую эффективность у пожилых пациентов с сопутствующими осложнениями. В исследовании III фазы CLL11 немецкой группы GCLLSG, включавшем 781 пациента старше 65 лет с сопутствующими осложнениями (число баллов по шкале CIRS > 6 или скорость клубочковой фильтрации < 70 мл/мин), сравнивали хлорамбуцил в качестве монотерапии и его комбинацию с ритуксимабом или обинутузумабом. Частота объективного ответа, полной ремиссии, БПВ и ОВ были значительно выше в группах иммунохимиотерапии по сравнению с группой монотерапии хлорамбуцилом, при этом наилучшие результаты были у пациентов в группе, получавшей хлорамбуцил с обинутузумабом (G-Clb); несколько хуже — при сочетании хлорамбуцила с ритуксимабом (R-Clb); наихудшие показатели наблюдались в группе хлорамбуцила в качестве монотерапии (частота объективного ответа: 77%, 66% и 31% соответственно; частота полного ответа: 22%, 7% и 0% соответственно). Терапия хлорамбуцилом с обинуту-

зумабом приводила к значительной частоте МОБ-негативности (19,5% и 37,5% в периферической крови и костном мозге соответственно), чего не наблюдалось в других группах [42]. Эти показатели отразились на улучшении БПВ при использовании схем G-Clb и R-Clb по сравнению с Clb в монотерапии (29, 15 и 11 месяцев соответственно; $p < 0{,}0001$) [43, 44]. Вместе с тем при терапии по схеме G-Clb отмечена высокая частота трансфузионных реакций, которые наблюдались в основном при первом введении и были связаны с быстрым цитолизом. В связи с этим при значительной опухолевой массе возможно проведение предварительной циторедукции 1—2 курсами монотерапии хлорамбуцилом. Риски трансфузионных реакций были снижены при использовании адекватных мер профилактики и не помешали провести подавляющему большинству пациентов терапию в полном объеме. Цитопении, чаще наблюдавшиеся при схемах G-Clb и R-Clb, не приводили к увеличению числа инфекций. Исследование COMPLEMENT-1 по сравнению эффективности хлорамбуцила в качестве монотерапии и схемы офатумумаб + хлорамбуцил у пожилых пациентов с сопутствующей патологией продемонстрировало сходные результаты [44]. БПВ и уровень эрадикации МОБ были выше в группе пациентов, получавших хлорамбуцил с обинутузумабом, по сравнению с теми, кто получал комбинацию хлорамбуцила с офатумумабом (29,2 месяца и 22,4 месяца; 19,5% и 12% соответственно) [45, 46—48]. Модифицированные антитела к CD20 (обинутузумаб и офатумумаб) также демонстрируют высокую эффективность при рефрактерном ХЛЛ/ЛМЛ и рецидивах заболевания [49, 50].

Для снижения риска цитопений и инфекционных осложнений могут применяться гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), прием ко-тримоксазола для профилактики пневмоцистной пневмонии, прием ацикловира или валацикловира для профилактики герпетической инфекции.

Схемы иммунохимиотерапии

FCR

Ритуксимаб	375 мг/м^2 в/в капельно	День 1
Флударабин	25 мг/м^2 в/в капельно или 40 мг/м^2 внутрь	Дни 1—3
Циклофосфамид	250 мг/м^2 в/в капельно	Дни 1—3

Лечение возобновляется на 29-й день. Рекомендовано проведение 6 курсов.

FCR-Lite

Ритуксимаб	375 мг/м^2 в/в капельно	День 1
Флударабин	20 мг/м^2 в/в капельно	Дни 1—3
Циклофосфамид	150 мг/м^2 в/в капельно	Дни 1—3

Лечение возобновляется на 29-й день. Рекомендовано проведение 6 курсов.

BR

Ритуксимаб	375 мг/м^2 в/в капельно	День 1
Бендамустин	90 мг/м^2 в/в капельно	Дни 1, 2

Лечение возобновляется на 29-й день. Рекомендовано проведение 6 курсов.

Chl-R

Ритуксимаб	375 мг/м^2 в/в капельно	День 1
Хлорамбуцил	10 мг/м^2 внутрь	Дни 1—7

Лечение возобновляется на 29-й день.

Chl-G

Обинутузумаб	1000 мг в/в	Курс 1: день 1 — 100 мг, день 2 — 900 мг, день 8 — 1000 мг, день 15 — 1000 мг. Курсы 2—6: день 1 — 1000 мг
Хлорамбуцил	0,5 мг/кг внутрь	Дни 1, 15

Лечение возобновляется на 29-й день.

Таргетная терапия

Результаты иммунохимиотерапии у пациентов с аберрацией гена *TP53* и/или комплексным кариотипом и при раннем рецидиве (после иммунохимиотерапии) крайне неудовлетворительные [32]. В первую очередь у этих пациентов терапией выбора являются таргетные препараты. В остальных случаях рассмотрение таргетной терапии зависит от соматического статуса пациента, доступности препаратов, мутационного статуса генов IGHV.

Ингибиторы тирозинкиназы Брутона

Множество исследований указывают на важность пути передачи сигнала через В-клеточный рецептор в патогенезе и прогнозе ХЛЛ. При ХЛЛ нарушается передача сигнала по сравнению со здоровыми В-лимфоцитами и может автономно (антиген-независимо) управляться путем распознавания эпитопов тяжелых цепей [51]. Исследования in vitro продемонстрировали, что активация В-клеточного рецептора стимулирует выживаемость опухолевых клеток при ХЛЛ [52], и уровень его активации обратно коррелирует с прогнозом заболевания [53]. Несмотря на огромное потенциальное разнообразие последовательностей В-клеточного рецептора, примерно треть из них имеет гомологичные «участки, определяющие комплементарность» (complementarity determining regions — CDR3), сгруппированные в различные подтипы, что согласуется с идеей о том, что специфическая стимуляция антигеном является важным фактором в патогенезе ХЛЛ [54]. Важнейшая роль В-клеточного рецептора в патогенезе ХЛЛ делает его логичной целью для разработки новых видов терапии и введения новых молекул, таких как ингибиторы тирозинкиназы Брутона (иТКБ). Первым и наиболее изученным препаратом является ибрутиниб. Впоследствии были разработаны иТКБ II поколения с более селективным механизмом действия, а также нековалентные иТКБ.

По данным исследования RESONATE-2, в котором сравнили эффективность терапии ибрутинибом и хлорамбуцилом у пожилых пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ (≥ 65 лет; у 69% пациентов > 6 баллов по шкале CIRS, без del 17p13/TP53), 7-летняя БРВ и ОВ были значительно выше при лечении ибрутинибом по сравнению с хлорамбуцилом (59% и 9% соответственно, $p < 0{,}0001$); медиана ОВ не была достигнута у пациентов на терапии ибрутинибом по сравнению с 89 месяцами у пациентов, получивших хлорамбуцил [55]. В исследовании Alliance (A041202) 547 ранее не леченных пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ в возрасте ≥ 65 лет были рандомизированы на три группы — получивших лечение ибрутинибом, ибрутинибом + ритуксимабом и по схеме BR (рандомизация 1:1:1). При медиане наблюдения 55 месяцев у пациентов в группах, получавших лечение ибрутинибом, наблюдалось значительное улучшение БРВ (76% через 4 года) по сравнению с BR (47% через 4 года, $p < 0{,}001$), хотя разницы по ОВ не было [56]. Не было никакой разницы БРВ и ОВ в группах пациентов, получавших ибрутиниб или ибрутиниб + ритуксимаб, что может свидетельствовать о том, что добавление моноклонального антитела к CD20 не приводит к повышению эффективности лечения. В исследовании E1912 у более молодых пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ (< 70 лет) проводили сравнение эффективности лечения по схеме FCR

и терапии ибрутинибом + ритуксимабом (рандомизация 1:2; n = 529, без del 17p13). При медиане наблюдения 5,8 года 5-летняя БРВ была выше в группе пациентов, получивших лечение ибрутинибом + ритуксимабом (78%), по сравнению с FCR (51%, p <0,0001). Отмечено увеличение БРВ у пациентов с мутированным статусом генов IGHV при лечении по схеме ибрутиниб + ритуксимаб по сравнению с FCR (5-летняя БПВ составила 83% против 63%, p = 0,001) [57]. По данным исследования UK FLAIR также была показана более высокая эффективность терапии ибрутинибом + ритуксимабом по сравнению с FCR у 771 ранее не леченного пациента с ХЛЛ/ЛМЛ (медиана БРВ не была достигнута у пациентов в группе ибрутиниб + ритуксимаб по сравнению с 67 месяцами в группе FCR; ОР 0,44; p < 0,001) [58]. Показана высокая эффективность терапии ибрутинибом у ранее не леченных пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ с аберрацией гена *TP53* (n = 34): 6-летняя БРВ составила 61%, ОВ — 79% [59]. Аналогичные результаты были получены в объединенном анализе четырех клинических исследований, в которых ибрутиниб ± ± ритуксимаб применялся для лечения пациентов с ХЛЛ с аберрацией гена *TP53* (n = 89): 4-летняя БРВ составила 79%, ОВ — 88% [60].

Достижение высоких ОВ и БРВ, высокого качества жизни привели к широкому применению ибрутиниба в клинической практике. Наряду с этим накопленный клинический опыт выявил повышенный риск нежелательных явлений, таких как фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия. В исследованиях RESONATE-2 и RESONATE частота составила 16% и 11% соответственно, а частота артериальной гипертензии — 26% и 20% соответственно; прекращение терапии по причине нежелательных явлений было зарегистрировано у 12—28% пациентов [56, 61, 62]. Доказано, что токсичность ибрутиниба связана с подавлением не только тирозинкиназы Брутона, но и других родственных киназ, таких как PI3K-Akt (через tec протеинтирозинкиназу), С-концевая киназа Src и рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), который играет роль в регуляции работы сердечных миоцитов [63]. Прекращение терапии ибрутинибом по причине токсичности является важной терапевтической проблемой. Другие ковалентные иТКБ нового поколения с более селективным механизмом действия акалабрутиниб и занубрутиниб показали меньшую токсичность и такую же высокую эффективность, как у ибрутиниба при лечении ХЛЛ/ЛМЛ. В прямом сравнительном исследовании ибрутиниба и акалабрутинба у ранее не леченных пациентов было показано, что частота случаев фибрилляции/трепетания предсердий была значительно ниже при применении акалабрутиниба по сравнению с ибрутинибом (9,4% против 16,0%; p = 0,02), при этом медиана БПВ составила 38,4 месяца в обеих группах [64, 65]. В ряде исследований было показано, что ака-

лабрутиниб эффективен у пациентов с непереносимостью ибрутиниба за счет снижения токсичности. В исследовании ELEVATE-TN определена сравнительная эффективность терапии у 535 ранее не леченных пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ (средний возраст 70 лет, 14% пациентов с del 17p13), которые были рандомизированы на три группы (1:1:1): монотерапии акалабрутинибом, акалабрутиниб + обинутузумаб и хлорамбуцил + обинутузумаб. При медиане наблюдения 47 месяцев БРВ составила 87% у пациентов, получивших лечение акалабрутиниб + обинутузумаб, 78% — акалабрутинибом и 25% — хлорамбуцил + обинутузумаб ($p < 0{,}0001$) [66]. В исследовании SEQUOIA сравнили эффективность занубрутиниба и BR у 590 ранее не леченных пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ (средний возраст 70 лет, без del 17p13). При медиане наблюдения 26 месяцев БПВ составила 85% в группе пациентов получивших занубрутиниб, по сравнению с 69% в группе пациентов, BR ($p < 0{,}0001$) [67]. Занубрутиниб еще не зарегистрирован в РФ для лечения ХЛЛ/ЛМЛ.

Таким образом, таргетная терапия иТКБ продемонстрировала улучшение БПВ и ОВ у пациентов ХЛЛ/ЛМЛ по сравнению с стандартными методами иммунохимиотерапии. Учитывая данные исследований, не рекомендуется комбинировать ритуксимаб с ибрутинибом [56, 68]. Учитывая преимущество БПВ, отмеченное в ELEVATE-TN, обинутузумаб можно использовать в комбинации с акалабрутинибом для достижения более полных ответов [66].

Ингибитор белка Bcl-2

Венетоклакс — это ингибитор белкового фактора Bcl-2, который является регулятором апоптоза. Bcl-2 подавляет апоптоз, регулируя проницаемость мембраны митохондрий [69]. Терапия венетоклаксом может иметь фиксированную продолжительность лечения при сочетании с анти-CD20 антителами, в отличие от терапии иТКБ (постоянная терапия до прогрессии или неприемлемой токсичности). В исследовании CLL14 сравнили эффективность терапии по схеме венетоклакс + обинутузумаб (терапия венетоклаксом в течение 12 курсов; каждый курс = = 28 дней + 6 введений обинутузумаба) и хлорамбуцил + обинутузумаб у 432 ранее не леченных пациентов с ХЛЛ (средний возраст = 72 года, среднее количество баллов по шкале CIRS = 8, del 17p13 выявлена у 8%). При медиане наблюдения 52 месяца 4-летняя БРВ была выше при применении схемы венетоклакс + обинутузумаб по сравнению с хлорамбуцил + обинутузумаб (74% против 35%, $p < 0{,}0001$); разницы в ОВ не выявлено [70]. У пациентов с del 17p13/TP53 медиана БРВ составила всего 49 месяцев, что свидетельствует о том, что непрерывное лечение иТКБ может обеспечить лучшую БРВ [71].

Ингибиторы дельта-изоформы фосфоинозитид-3-киназы

Фосфоинозитид-3-киназа (PI3K) — ключевой элемент PI3K-сигнального пути в клетке, в результате которого активируется проонкогенная протеинкиназа B (Akt). Она обладает широким спектром проонкогенной активности, в том числе связывается с проапоптотическим белком BAX и мешает ему делать поры в мембране митохондрий и запускать процесс апоптоза; Akt также фосфорилирует опухолевый супрессор FOXO, ингибирующий пролиферацию клеток, тем самым приводя к его разрушению. Клинические исследования показали повышенный риск смерти на фоне применения лекарственных средств (иделалисиб, дувелисиб) из этой группы, а также повышенный риск ряда серьезных нежелательных явлений, включая инфекции, диарею, колит, пневмонит, кожные реакции и повышенную активность ферментов печени в плазме. В настоящее время не рекомендуется назначение данных лекарственных препаратов для лечения ХЛЛ/ЛМЛ.

Комбинированная таргетная терапия

В попытке оптимизации финансовых затрат и снижения токсичности были разработаны новые концепции в лечении ХЛЛ/ЛМЛ. Данные, полученные in vitro, показывают, что комбинация ибрутиниба и венетоклакса приводит к усилению апоптоза, в отличие от отсутствия синергии у ибрутиниба с ингибиторами PI3K или бендамустином [72]. Терапия иТКБ редко приводит к полной ремиссии заболевания и МОБ-негативности в отличие от ингибитора белка Bcl-2. Показано, что комбинация препаратов может помочь достигать лучших результатов в лечении ХЛЛ, приводя к большей полноте и длительности ответа на терапию, а также к сокращению продолжительности лечения. Исследование фазы 2 фиксированной терапии по схеме ибрутиниб + венетоклакс (n = 80), проведенное в Онкологическом центре им. М. Д. Андерсона, показало, что эта комбинация приводит к достижению МОБ-негативности в костном мозге у 56% пациентов после 12 курсов лечения, а 3-летняя БРВ составила 93%. Такие же обнадеживающие результаты были получены в исследовании CAPTIVATE — исследовании фазы 2, в котором пациенты получали 15 курсов комбинированной терапии (ибрутиниб назначали в течение 3 курсов в виде монотерапии для снижения риска синдрома распада опухоли, а с 4-го курса к ибрутинибу добавляли венетоклакс). В когорте с фиксированной продолжительностью терапии (n = 159), где все пациенты прекратили терапию после 15 курсов (независимо от статуса МОБ), отсутствие МОБ отмечено в костном мозге у 60%, двухлетние БРВ и ОВ — у 95% и 98% соответственно [73]. В когорте МОБ (n = 154), где пациенты

прошли вторичную рандомизацию после 15 циклов на основании статуса МОБ, 68% пациентов достигли МОБ-негативности в конце лечения [74]. В рандомизированном исследовании фазы 3 (GLOW) сравнили эффективность терапии в двух группах: ибрутиниб + венетоклакс и хлорамбуцил + обинутузумаб у 211 ранее не леченных пациентов с ХЛЛ (средний возраст 71 год). При медиане наблюдения 30 месяцев БРВ составила 80% у пациентов, получивших лечение по схеме ибрутиниб + венетоклакс, и 36% у пациентов, леченых по схеме хлорамбуцил + обинутузумаб. Частота МОБ-негативности была значительно выше у пациентов на терапии ибрутиниб + венетоклакс (52% против 17% соответственно) [75].

Терапия рецидивов ХЛЛ

Не всегда при прогрессировании/рецидиве ХЛЛ/ЛМЛ требуется незамедлительное начало лечения. Критерии начала лечения должны соответствовать рекомендациям IWCLL 2018 г. При выборе терапии принимаются во внимание данные о предшествующей терапии [вид терапии (иммунохимиотерапия или таргетная терапия), интенсивность курсов, их токсичность, достигнутый ответ], длительность ответа до рецидива (ранний или поздний рецидив — спустя более 24—36 месяцев после терапии), симптоматика рецидива (с оценкой факторов прогноза) и соматический статус пациента. В рецидиве перед началом лечения следует провести оценку статуса гена *TP53*, выполнить стандартное цитогенетическое исследование для выявления комплексного кариотипа, а также исследование мутационного статуса генов IGHV (если не проводилось ранее). Если в рецидиве обнаружена аберрацция гена *TP53* и/или комплексный кариотип, таким пациентам показана только таргетная терапия.

Ранний рецидив после иммунохимиотерапии

Пациенты с ранним рецидивом после адекватной терапии первой линии традиционно относятся к группе крайне неблагоприятного прогноза, на который нельзя повлиять интенсификацией терапии [29, 76]. Это обусловлено селекцией наиболее злокачественных клонов, в связи с чем делеция 17p13 и мутация гена *TP53* при рецидивах встречаются значительно чаще [30, 77—79]. Ранее единственной возможностью для этих пациентов была аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) [80], однако большинство больных ХЛЛ/ЛМЛ не в состоянии перенести столь интенсивное лечение. В настоящее время при ранних рецидивах ХЛЛ/ЛМЛ наилучшие результаты демонстрируют новые таргетные препараты. При выборе

между вариантами лечения на основе иТКБ или венетоклакса следует учитывать многие факторы, в том числе сопутствующие заболевания, доступность препарата и предпочтение пациента (постоянная или фиксированная терапия), а также профиль токсичности и переносимости лечения.

В исследовании фазы 3 RESONATE сравнили непрерывный ежедневный прием ибрутиниба и терапию офатумумабом в течение 24 недель (1 раз в месяц) у 391 пациентов с рецидивом ХЛЛ/ЛМЛ. При сроке наблюдения 74 месяца медиана БРВ и ОВ у пациентов, получивших лечение ибрутинибом, составила 44 месяца и 68 месяцев, офатумумумабом — 8 и 65 месяцев; коэффициент перехода на ибрутиниб — 68% [81, 82]. По данным фазы 3 исследования ASCEND были рандомизированы 398 пациентов с рецидивом ХЛЛ/ЛМЛ (в среднем 2 предшествующие линии терапии) на две группы в соотношении 1:1: акалабрутиниб или иделалисиб + ритуксимаб (8 введений) (по выбору исследователя) или BR (6 курсов). При медиане наблюдения 4 года БРВ и ОВ при лечении акалабрутинибом составили 62% и 78% соответственно по сравнению с 19% и 65% в группах иделалисиб + ритуксимаб или BR [82, 83]. В исследовании ELEVATE-RR (рандомизация 1:1: ибрутиниб или акалабрутиниб) у 533 пациентов с рецидивом ХЛЛ/ЛМЛ (в среднем 2 предшествующие линии терапии) была показана одинаковая эффективность терапии. Однако в группе пациентов, которые получали акалабрутиниб, была меньше частота прекращения лечения из-за нежелательных явлений (15% против 21%) [64]. Промежуточный анализ исследования ALPINE (n = 415, рандомизация 1:1 — ибрутиниб или занубрутиниб) продемонстрировал одинаковую эффективность, но более низкую частоту прекращения лечения из-за токсичности у пациентов, получивших терапию занубрутинибом (3% против 10%) [84]. Поэтому крайне важно перед выбором иТКБ учитывать соматический статус пациента, провести оценку состояния сердечно-сосудистой системы.

В исследовании MURANO (n = 389, в среднем одна предшествующая линия терапии; 27% с del 17p13) была показана более высокая эффективность комбинированной терапии венетоклаксом + ритуксимабом (24 месяца терапии венетоклаксом + 6 введений ритуксимаба) по сравнению с BR. При медиане наблюдения 59 месяцев медиана БРВ составила 53,6 месяца в группе пациентов, получивших венетоклакс + ритуксимаб, по сравнению с 17 месяцами в группе BR. Пятилетняя БРВ была ниже у пациентов с аберрациями гена *TP53* (27%), немутированным статусом генов IGHV (29%) и комплексным кариотипом (18%) [85]. Непрерывная монотерапия венетоклаксом (назначаемая до прогрессирования заболевания или при неприемлемой

токсичности) более 2 лет может быть рассмотрена у пациентов с del 17p13 и/или мутацией гена *TP53* либо у пациентов с обнаруживаемой МОБ в конце лечения [86].

Терапия позднего рецидива

При развитии позднего рецидива (спустя более 24—36 месяцев после терапии) у пациентов могут повторно использоваться те же схемы, что были применены в терапии первой линии [87]. Данные исследования HELIOS указывают на возможность добавления ибрутиниба к схеме BR: 36-месячная БРВ составила 68% в группе ибрутиниб + BR и 13,9% в группе BR [88]. Стоит учесть, что показано значительное снижение эффективности таргетной терапии при использовании в качестве терапии 4-й линии и более [79].

Рецидив или прогрессия после таргетной терапии

Пациенты с прогрессией заболевания на фоне лечения иТКБ вырабатывают, как правило, резистентность к препарату и требуют другого подхода к лечению. Механизмы резистентности у ковалентных иТКБ (ибрутиниб, акалабрутиниб, занубрутиниб) схожи, и, следовательно, переключение на альтернативные препараты из этого класса будет неэффективно [89—91].

Лечение на основе венетоклакса представляет собой стандарт лечения пациентов с прогрессией на фоне лечения иТКБ. Проспективные данные для этого подхода в основном ограничены одним исследованием 2-й фазы монотерапии венетоклаксом у пациентов, ранее получавших лечение ибрутинибом (n = 91, среднее количество предшествующих линий терапии — 4, у 44% выявлена del 17p13/TP53). Клинико-гематологическое улучшение (частичный ответ) достигнуто у 65% пациентов, медиана БРВ составила 24,7 месяца [90]. Ретроспективные исследования, оценивающие эффективность венетоклакса после прогрессии иТКБ, подтверждают его высокую эффективность [91, 92]. Так, по данным одного из исследований, при переключении на терапию венетокласком на фоне прогрессии иТКБ медиана ОВ составила 29,8 месяца по сравнению с 9,1 месяца при других видах лечения (например, иммунохимиотерапия, ингибиторы PI3K, анти-CD20 моноклональные антитела) [93]. При быстром прекращении терапии иТКБ отмечается быстрая прогрессия заболевания и высокая частота трансформации в синдром Рихтера. Поэтому терапию иТКБ следует продолжить в течение переходного периода терапии венетоклаксом до тех пор, пока не будет достигнута целевая доза [94].

В настоящее время проходит клинические испытания новый класс препаратов, таких как нековалентные иТКБ (пиртобрутиниб, немтаб-

рутиниб). Эти препараты продемонстрировали многообещающую эффективность у пациентов с прогрессией на фоне лечения ковалентными иТКБ (ибрутиниб, акалабрутиниб, занубрутиниб), в том числе у пациентов с мутациями гена *BTK* (C481S) [95, 96]. Пиртобрутиниб продемонстрировал хорошую переносимость: только 1% пациентов отказались от препарата из-за нежелательных явлений, связанных с его приемом. После завершения всех клинических испытаний и регистрации данные препараты станут еще одним вариантом лечения для пациентов, у которых выявлена прогрессия заболевания на фоне терапии ковалентными иТКБ.

При прогрессии на фоне терапии венетоклаксом показан перевод на терапию иТКБ. По данным одного из исследований, медиана БРВ у пациентов после переключения на иТКБ составила 32 месяца (n = 42) [97]. По данным другого исследования (n = 23), у пациентов с резистентностью к венетоклаксу при переключении на терапию иТКБ были получены аналогичные результаты: медиана БРВ составила 34 месяца, частота ответа — 90% [98]. Среди 18 пациентов, получивших иТКБ после прогрессии на фоне фиксированной терапии венетоклаксом + ритуксимабом в исследовании MURANO, частота ответа составила 100% [85].

Решение о возобновлении приема венетоклакса после терапии фиксированной продолжительности зависит прежде всего от продолжительности предшествующего ответа. Следует рассмотреть возможность повторного лечения венетоклаксом, если с момента завершения лечения венетоклаксом прошло более 1—2 лет. Пациентам с ранней прогрессией после завершения лечения венетоклаксом будет эффективнее назначение иТКБ. Исследование фазы 2 по оценке повторного лечения венетоклаксом продолжается, и ретроспективные данные подтверждают этот подход. По данным исследования MURANO сообщалось о среднем интервале без лечения около 24 месяцев у 32 пациентов. Эти пациенты получили повторное лечение венетоклаксом, и частота ответа составила 72% [85]. По данным другого исследования (n = 46), при повторном назначении венетоклакса частота ответа составила 76%, медиана БРВ — 25 месяцев (медиана 16 месяцев между завершением первого цикла лечения венетоклаксом и началом второго курса) [99]. Оценку мутаций гена *BCL2* не рекомендуется проводить в рутинной практике, так как это не является критерием для принятия решения о повторном назначении терапии венетоклаксом.

Пациенты с прогрессией после лечения иТКБ и венетоклаксом представляют собой группу с крайне неблагоприятным прогнозом («двойная рефрактерность»), эффективных вариантов лечения для данных пациентов не существует. Медиана ОВ составляет всего 8 ме-

сяцев [100]. Новые методы лечения таких пациентов включают нековалентные иТКБ (пиртобрутиниб и немтабрутиниб), Т-клеточную терапию химерными антигенными рецепторами (CAR-T). По данным исследования, частота ответа у пациентов с двойной рефрактерностью, получивших пиртобрутиниб, составила 68%, медиана БРВ — 18 месяцев [101]. Эффективность терапии немтабрутинибом несколько ниже, общая частота ответа 58% [96]. В нескольких ретроспективных исследованиях с небольшой когортой пациентов было показано, что у пациентов с двойной рефрактерностью может быть эффективным повторное лечение иТКБ в комбинации с венетоклаксом [93, 100, 102]. Достижение даже коротких ремиссий у этой группы пациентов имеет ценность, поскольку потенциально до проведения алло-ТГСК может продлить выживаемость. Алло-ТГСК следует рассматривать у пациентов с сохранным соматическим статусом при наличии донора. По данным исследования, 24-месячные БРВ и ОВ при алло-ТГСК составили 63% и 81% соответственно у 65 пациентов, которые ранее получали по крайней мере один таргетный препарат [103]. В ряде исследований у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ, леченных CAR-T, наблюдались длительные ремиссии, однако в более крупных исследованиях не удалось достичь таких же результатов, вероятно, из-за дисфункции Т-клеток у предлеченых пациентов [104]. По данным исследования TRANSCEND CLL 004, при терапии CAR-T, направленной на CD19, частота ответа составила 82% (у 45% — полный ответ), МОБ-негативность в периферической крови и костном мозге — у 75% и 65% соответственно. В подгруппе из 11 пациентов с двойной рефрактерностью были получены похожие результаты (частота ответа — 80%, полный ответ — у 60%, МОБ-негативность периферической крови — у 78%, МОБ-негативность в костном мозге — у 67%) [105]. Это исследование также включало когорту пациентов, которые получали CAR-T (лизокабтаген маралеуцел) в комбинации с ибрутинибом: частота ответа составила 95% (у 47% — полный ответ), МОБ-негативность в периферической крови — у 89% (в костном мозге — у 79%) [106]. Достижение полного ответа было показано в исследовании, где применялись CAR-NK-клетки у предлеченых пациентов [107]. Оптимизация терапии CAR-T и NK-клетками у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ остается областью активных исследований.

Минимальная остаточная болезнь

Целью терапии первой линии, особенно у молодых соматически сохранных пациентов, исторически являлось достижение максимальной глубины ремиссии с целью увеличения ее продолжительности, по-

скольку наилучшие результаты терапии первой линии наблюдались у пациентов, достигших МОБ-негативной полной ремиссии [108]. Так, при длительном наблюдении в Онкологическом центре MD Anderson за пациентами, получавшими в качестве терапии первой линии схему FCR, средняя БПВ составила 13 ± 7 лет у МОБ-негативных пациентов по сравнению с 4 годами у МОБ-позитивных. Самых впечатляющих результатов удалось добиться у пациентов с мутированным вариантом генов IGHV: БПВ у МОБ-негативных пациентов в течение 12 ± 8 лет отмечалась в 79,8% случаев, что дает надежду на то, что пациенты из этой группы могут считаться излеченными [109]. В связи с этим пациентам с клинически полной ремиссией рекомендуется исследование клеток периферической крови на наличие МОБ методом ИФТ или аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР). При отсутствии МОБ в периферической крови рекомендуется выполнить исследование клеток костного мозга, так как часто МОБ в периферической крови и в костном мозге не коррелируют.

МОБ является мощным прогностическим инструментом и в эпоху новых таргетных препаратов, особенно при ограниченных по времени подходах терапии на основе венетоклакса [70]. Достижение МОБ-негативности при непрерывном лечении иТКБ, напротив, не влияет на БРВ [110]. Текущие исследования, оценивающие различные комбинации препаратов с ограниченным по времени лечением на основе определения МОБ, будут формировать новые подходы в лечении в ближайшие годы.

Лечение пациентов без факторов высокого риска

Лечение по схеме FCR приводит к улучшению БРВ у более молодых пациентов (≤ 65 лет) с мутированным статусом генов IGHV, что редко наблюдается у пациентов с немутированным вариантом. Ибрутиниб показал высокую эффективность у пациентов с ХЛЛ независимо от статуса мутации генов IGHV, однако терапия должна быть постоянной, что несет за собой определенные риски. В ряде исследований изучалась комбинация ибрутиниба с FCR фиксированной продолжительности для лечения пациентов ХЛЛ в первой линии. Пациентам в течение 7 дней назначали ибрутиниб в дозе 420 мг в сутки, далее параллельно с ибрутинибом проводили до 6 курсов FCR (в среднем 4 курса). После завершения цикловой иммунохимиотерапии пациенты продолжали получать ибрутиниб в дозе 420 мг в сутки в течение 2 лет, после чего лечение завершалось. Полный ответ с отсутствием МОБ в костном мозге был достигнут у 71 из 85 пациентов (84%) [111]. Пятилетние БРВ и ОВ составили 94% и 99% соответственно [112]. Не было выявле-

но разницы БРВ в зависимости от мутационного статуса генов IGHV. Отмечен благоприятный профиль безопасности такого режима терапии, с небольшим процентом нежелательных явлений гематологического профиля ≥ 3 степени. Среди серьезных нежелательных явлений негематологического характера были зафиксированы случаи фибрилляции предсердий у трех (4%) пациентов и пневмоцистной пневмонии у двух (2%) пациентов. Преимущества заключаются в высокой эффективности, возможности фиксированной терапии, достижении глубокой (МОБ-негативной) ремиссии заболевания, а также в снижении токсичности терапии и стоимости лечения. Сроки терапии ибрутинибом могут быть сокращены до 1 года у тех пациентов, которые достигли МОБ-негативной ремиссии заболевания, что также было показано в ряде исследований.

Таким образом, на наш взгляд, режим ибрутиниб + FCR перспективен в качестве ограниченной по времени комбинированной схемы лечения в первой линии у пациентов моложе 65 лет с немутированным статусом генов IGHV и без факторов неблагоприятного прогноза (аберрации гена *TP53*, комплексного кариотипа).

Протокол лечения пациентов из группы высокого риска

К группе высокого риска относят пациентов с del17p13 и/или мутацией гена *TP53* и/или комплексным кариотипом. Комбинированные режимы таргетной терапии (венетоклакс + иТКБ) фиксированной продолжительности в краткосрочной перспективе превосходят по эффективности каждый из этих препаратов по отдельности у данной группы пациентов. В первые 2 года лечения только у единичных пациентов отмечается прогрессия заболевания, что решает проблему первичной рефрактерности в условиях ограниченной доступности препаратов. Однако, при более длительном сроке наблюдения после завершения лечения, частота БРВ снижается и, соответственно, появляются сложности при выборе следующей линии терапии. Кроме того, было показано, что рецидив у пациентов с неблагоприятными факторами прогноза часто сопровождается трансформацией в синдром Рихтера. Поэтому при планировании лечения у данной группы пациентов необходимо использовать все терапевтические возможности, включая алло-ТГСК и клеточную терапию (CAR-T). Суммируя вышеуказанные данные мировых исследований, а также опыт лечения пациентов в НМИЦ гематологии предлагаем следующий протокол лечения для данной группы пациентов.

Протокол заключается в комбинированной терапии иТКБ + венетоклаксом фиксированной продолжительности под контролем МОБ.

Терапия проводится в амбулаторных условиях под контролем лечащего врача. Препаратами выбора из иТКБ являются ибрутиниб, 420 мг в сутки внутрь, или акалабрутиниб, 200 мг в сутки внутрь, или занубрутиниб, 320 мг в сутки внутрь (после регистрации препарата в РФ). Выбор препарата базируется на доступности и оценке сердечной функции. Если у пациента в анамнезе имеется нарушение сердечного ритма, то рекомендуется назначить терапию акалабрутинибом или занубрутинибом. В течение первых 3 месяцев пациенты принимают иТКБ, далее с 4-го месяца добавляется терапия венетоклаксом с титрованием дозы согласно инструкции. Терапия продолжается до 15 месяцев, после чего выполняются контрольные обследования (клинические, рентгенологические). При достижении полного клинико-гематологического ответа проводится контроль МОБ (методом ИФТ) в периферической крови. При отсутствии клеток ХЛЛ в периферической крови контроль МОБ проводится в костном мозге. Те пациенты, у которых была достигнута полная МОБ-негативная ремиссия заболевания, завершают лечение и переходят под динамическое наблюдение. Пациенты, у которых достигнута ремиссия заболевания, однако выявляется МОБ, будут продолжать лечение до достижения МОБ-негативности (контроль МОБ 1 раз в 6 месяцев).

С начала протокола лечения необходимо сразу рассмотреть потенциальных кандидатов на трансплантационной комиссии по отбору на алло-ТГСК и по ее результатам инициировать все этапы. Одним из важных условий для проведения процедуры (помимо сохранного соматического статуса, достижения противоопухолевого ответа) является согласие пациента и наличие полностью совместимого донора.

В НМИЦ гематологии активно проводятся разработки клеточной терапии с использованием лимфоцитов с химерным антигенным рецептором, специфичным к опухолевому антигену (CAR-T-терапия). Пациентам с МОБ-положительной ремиссией заболевания после 15 месяцев терапии будет предложено проведение CAR-T.

Резистентность или прогрессия заболевания на фоне терапии: рассмотреть включение в клинические исследования с альтернативными препаратами.

Рецидив заболевания после завершения протокола: возможно повторное назначение терапии, алло-ТГСК или CAR-T-терапия.

При отборе больных на лечение по данному протоколу необходимо провести полное обследование пациента согласно рекомендации, указанной в соответствующем разделе (алгоритм обследования при установлении диагноза; молекулярно-цитогенетические исследования).

Критерии включения

1. Ранее не леченные пациенты с подтвержденным диагнозом ХЛЛ/ЛМЛ.
2. Возраст от 18 до 70 лет.
3. Наличие добровольного информированного согласия пациента и/или его законного представителя.
4. Наличие del 17p13 и/или мутации гена TP53 и/или комплексного кариотипа.

Критерии невключения

1. Возраст ≥ 70 лет.
2. Отсутствие добровольного информированного согласия пациента и/или его законного представителя на участие в исследовании.
3. Тяжелые инфекционные осложнения.
4. Тяжелый соматический статус (> 8 баллов по шкале CIRS).
5. Наличие второго активного опухолевого процесса.
6. Застойная сердечная недостаточность; нестабильная стенокардия; нарушения ритма и проводимости, не поддающиеся медикаментозной коррекции; инфаркт миокарда, перенесенный в последние 6 месяцев.
7. Почечная недостаточность (уровень сывороточного креатинина более 150 мкмоль/л) за исключением случаев, обусловленных лимфоидной инфильтрацией почек.
8. Печеночная недостаточность за исключением случаев, обусловленных лимфоидной инфильтрацией печени, острый гепатит (содержание билирубина более 2 норм, активность АЛТ и АСТ более 4 норм, протромбиновый индекс менее 50%).
9. Тяжелые психические нарушения.
10. ВИЧ-инфекция.
11. Беременность, кормление грудью.

При невключении пациента проведение терапии согласно Российским клиническим рекомендациям.

Инструкция по назначению лекарственных средств

Ибрутиниб назначается в дозе 420 мг (3 капсулы) в сутки внутрь. Препарат следует принимать 1 раз в сутки, запивая стаканом воды, примерно в одно и то же время ежедневно. Не допускается разжевывать, измельчать или разламывать капсулы.

Акалабрутиниб назначается в дозе 100 мг (1 капсула) 2 раза в стуки внутрь.

Занубрутиниб назначается в дозе 320 мг (4 капсулы) 1 раз в сутки внутрь.

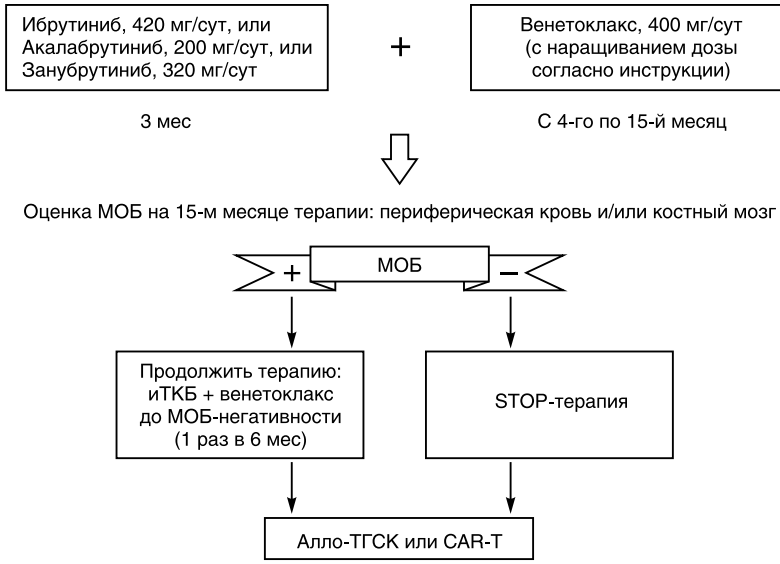


Рисунок 2. Схема протокола лечения пациентов из группы высокого риска.

Венетоклакс назначается в начальной дозе 20 мг в сутки внутрь с еженедельным увеличением дозы по схеме: 20 → 50 → 100 → 200 → → 400 мг — до максимальной дозы 400 мг в сутки. Препарат следует принимать 1 раз в сутки, запивая стаканом воды, примерно в одно и то же время ежедневно во время еды. Не допускается разжевывать, измельчать или разламывать таблетки.

Коррекция доз препаратов при гематологической и негематологической токсичности проводится согласно инструкции. При возникновении необходимости совместного применения с другими препаратами дозы препаратов следует корректировать согласно инструкции.

Антибактериальная терапия и профилактика инфекционных осложнений осуществляются согласно протоколу, разработанному в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ.

Контрольные обследования

Контрольные обследования во время терапии:

1. Контроль общего анализа крови и биохимического анализа крови 1 раз в месяц.
2. В начале комбинированной терапии с венетоклаксом, во время титрования дозы — контроль общего и биохимического анализа крови 1 раз в неделю до достижения оптимальной дозы.

3. При подозрении на инфекционные осложнения проводятся дополнительные лабораторные и инструментальные обследования.

Контрольные обследования на сроке 15 месяцев терапии:

1. Контроль общего анализа крови и биохимического анализа крови.
2. ИФТ клеток периферической крови. При отсутствии клеток ХЛЛ в периферической крови необходимо выполнить ИФТ клеток костного мозга.
3. КТ органов грудной клетки и органов брюшной полости.
4. УЗИ периферических лимфоузлов и органов брюшной полости.

Контрольные обследования пациентов, продолжающих лечение после 15 месяцев:

1. Контроль общего анализа крови и биохимического анализа крови 1 раз в 3 месяца.
2. ИФТ клеток периферической крови и клеток костного мозга 1 раз в 6 месяцев.
3. КТ, УЗИ периферических лимфоузлов и органов брюшной полости 1 раз в 6 месяцев.

Контрольные обследования после завершения терапии:

1. Контроль общего анализа крови и биохимического анализа крови 1 раз в 3 месяца.
2. Контроль периферических лимфоузлов и органов брюшной полости 1 раз в 6 месяцев, КТ органов грудной клетки 1 раз в год.

Критерии эффективности терапии и прогрессирования

Критерии эффективности терапии и прогрессирования оцениваются в соответствии с критериями, предложенными в 2008 г. IWCLL (табл. 7). Важно помнить, что в начале терапии иТКБ у большинства пациентов (75%) наблюдается обратимое повышение количества лимфоцитов (то есть на 50% и более от исходного уровня с абсолютными значениями $> 5 \times 10^9$/л, часто сопровождавшееся уменьшением лимфаденопатии). Наблюдаемый лимфоцитоз является отражением фармакодинамического эффекта, и его не следует расценивать как прогрессирование заболевания при отсутствии других клинических проявлений. Это состояние обозначается как частичный ответ с лимфоцитозом, поскольку срок нормализации уровня лимфоцитов колеблется в широких пределах (чаще 4—12 мес), при этом у некоторых пациентов лимфоцитоз сохраняется и не исчезает на протяжении всего лечения.

Оценка токсичности терапии: проводится по общим критериям токсичности Национального института рака (CTC-NCIC).

Контрольные точки обследования: до начала терапии, 15 месяцев терапии, при продолжении терапии после 15 месяцев — 1 раз в 6 месяцев.

Таблица 7. Критерии эффективности терапии

Параметр	Полная ремиссия	Частичная ремиссия	Стабилизация	Прогрессирование
Лимфатические узлы, изменение размеров	Нет узлов размерами ≥ 1,5 см	Уменьшение на ≥ 50% от исходного уровня	Уменьшение менее чем на 50% от исходного уровня	Увеличение на ≥ 50% от исходного уровня или с момента достижения ответа
Размер печени и/или селезенки	Размер селезенки < 13 см; размер печени в норме	Уменьшение на ≥ 50% от исходного уровня	Уменьшение менее чем на 50% от исходного уровня	Увеличение на ≥ 50% от исходного уровня или с момента достижения ответа
Конституциональные симптомы	Нет	Любые	Любые	Любые
Количество лимфоцитов в крови	Норма	Снижение на ≥ 50% от исходного уровня	Снижение менее чем на 50% от исходного уровня	Повышение на ≥ 50% от исходного уровня
Количество тромбоцитов	≥ 100×10^9/л	≥ 100×10^9/л или повышение на ≥ 50% от исходного уровня	Повышение менее чем 50% от исходного уровня	Снижение на ≥ 50% от исходного уровня, обусловленное ХЛЛ
Уровень гемоглобина	≥ 110 г/л (без трансфузий и без эритропоэтина)	≥ 110 г/л или повышение на ≥ 50% от исходного уровня	Повышение до < 110 г/л или < 50% от исходного уровня, или снижение на < 20 г/л	Снижение на ≥ 20 г/л от исходного уровня, обусловленное ХЛЛ
Костный мозг	Нет субстрата ХЛЛ	Есть субстрат ХЛЛ или костный мозг не исследовался	Изменения в костном мозге без динамики	Повышение числа клеток ХЛЛ на ≥ 50% в сравнении с предшествующим исследованием

Схемы лечения (таргетная терапия)

Монотерапия ибрутинибом

- Ибрутиниб, 420 мг (3 капсулы) внутрь 1 раз в сутки до прогрессирования или развития непереносимой токсичности.

Монотерапия акалабрутинибом

- Акалабрутиниб, 100 мг (1 капсула) внутрь 2 раза в день до прогрессирования или развития непереносимой токсичности.

Монотерапия венетоклаксом

- Венетоклакс, 20 мг в сутки (неделя 1), 50 мг в сутки (неделя 2), 100 мг в сутки (неделя 3), 200 мг в сутки (неделя 4), 400 мг в сутки

(неделя 5 и далее) внутрь, до прогрессирования или развития непереносимой токсичности.

Монотерапия занубрутинибом

- Занубрутиниб, 160 мг (2 капсулы) внутрь 2 раза в сутки или 320 мг (4 капсулы) 1 раз в сутки до прогрессирования или развития непереносимой токсичности.

Акалабрутиниб + обинутузумаб

- Акалабрутиниб, 100 мг (1 капсула) внутрь 2 раза в сутки до прогрессирования или развития непереносимой токсичности.
- Обинутузумаб, 100 мг — день 1 курса 2; 900 мг — день 2 курса 2; 1000 мг — день 8 курса 2; 1000 мг — день 15 курса 2; далее 1000 мг — день 1 курсов 3—7 в/в.

  Лечение возобновляется на 29-й день, всего 7 курсов.

Венетоклакс + ритуксимаб

- Венетоклакс, 20 мг в сутки (неделя 1); 50 мг в сутки (неделя 2); 100 мг в сутки (неделя 3); 200 мг в сутки (неделя 4); 400 мг в сутки (неделя 5 и далее) внутрь, прием в течение 24 месяцев, начиная с 1-го введения ритуксимаба.
- Ритуксимаб, 375 мг/м^2 в/в капельно через 1 неделю после достижения дозы венетоклакса 400 мг в сутки, далее — 500 мг/м^2 в/в капельно или 1600 мг п/к ежемесячно, всего 6 введений.

Венетоклакс + обинутузумаб

- Обинутузумаб, 100 мг — день 1 курса 1; 900 мг — день 2 курса 1; 1000 мг — день 8 курса 1; 1000 мг — день 15 курса 1; 1000 мг — день 1 курса 2; 1000 мг — день 1 курсов 3—6 в/в.
- Венетоклакс, 20 мг в сутки — дни 22—28 курса 1; 50 мг в сутки — дни 1—7 курса 2; 100 мг в сутки — дни 8—14 курса 2; 200 мг в сутки — дни 15—21 курса 2; 400 мг в сутки — дни 22—28 курса 2, далее 400 мг в сутки в течение 12 курсов по 28 дней каждый.

Венетоклакс + ибрутиниб

- Ибрутиниб, 420 мг (3 капсулы) внутрь 1 раз в сутки в течение 3 курсов, далее в комбинации с венетоклаксом в течение 12 курсов.
- Венетоклакс, 20 мг в сутки — 1-я неделя; 50 мг в сутки — 2-я неделя; 100 мг в сутки — 3-я неделя; 200 мг в сутки — 4-я неделя; 400 мг в сутки — 5-я неделя и далее 400 мг в сутки, начиная с 1-го дня 4-го курса приема ибрутиниба.

  Лечение проводится в течение 15 месяцев.

Аутоиммунные цитопении при ХЛЛ

При ХЛЛ/ЛМЛ цитопении встречаются достаточно часто и могут как предшествовать диагностике ХЛЛ, так и возникать в любое время в течение заболевания. Чаще всего среди цитопений при ХЛЛ встречаются аутоиммунная гемолитическая анемия, иммунная тромбоцитопения, парциальная красноклеточная аплазия. Очень важно точно диагностировать и дифференцировать причину цитопении при ХЛЛ, так как прогноз и терапия существенно отличаются. Если речь идет об аутоиммунных цитопениях, которые развиваются наряду с прогрессией ХЛЛ/ЛМЛ, то проводят терапию ХЛЛ с включением анти-CD20 антител. Если ХЛЛ не активен, фокусируются на лечении аутоиммунной цитопении — применяют глюкокортикоиды, моноклональные анти-CD20 антитела, внутривенный иммуноглобулин [113].

Поддерживающая терапия, спленэктомия, лучевая терапия при ХЛЛ/ЛМЛ

Опубликованы данные по использованию ритуксимаба в качестве поддерживающей терапии при ХЛЛ/ЛМЛ, свидетельствующие, что при достижении частичной ремиссии и наличии остаточной популяции клеток ХЛЛ в крови или костном мозге поддерживающая терапия ритуксимабом может увеличивать время до рецидива и даже приводить к эрадикации МОБ [114]. Однако есть данные и о том, что поддерживающая терапия ритуксимабом увеличивает БПВ, но не ОВ и приводит к значительному увеличению частоты нейтропении и инфекций. В настоящее время проведение поддерживающей терапии не рекомендуется.

Спленэктомия может использоваться в рамках терапии ХЛЛ/ЛМЛ, в том числе в дебюте болезни, если проблемы, связанные со спленомегалией, превосходят риск, сопряженный с оперативным вмешательством и опасностью инфекционных осложнений в дальнейшем.

Показаниями к спленэктомии при ХЛЛ являются:

- гиперспленизм с тяжелой анемией и/или тромбоцитопенией, особенно если опухоль резистентна к химиотерапии и/или химиотерапию невозможно проводить из-за тяжелой цитопении;
- массивная спленомегалия, резистентная к проводимой химиотерапии;
- тяжелая аутоиммунная анемия и/или тромбоцитопения, резистентные к медикаментозному лечению.

Следует помнить, что во всех случаях изолированной массивной спленомегалии без значимой лимфаденопатии необходимо скрупулезное уточнение диагноза и проведение дифференциальной диагностики

с другими лимфопролиферативными заболеваниями, вызывающими значимое увеличение размеров селезенки (лимфома из клеток мантийной зоны, лимфома из клеток маргинальной зоны, волосатоклеточный лейкоз и т. д.).

Лучевая терапия как метод лечения ХЛЛ/ЛМЛ не используется.

Литература

1. Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 1995; 333(16):1052—1057. DOI: 10.1056/NEJM199510193331606.
2. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood 2011; 117(19):5019—5032. DOI: 10.1182/blood-2011-01-293050.
3. Cancer Stat Facts: Leukemia — Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html; 2021.
4. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
5. Ghia P, Caligaris-Cappio F. Monoclonal B-cell lymphocytosis: right track or red herring? Blood 2012; 119(19):4358—4362. DOI: 10.1182/blood-2012-01-404681.
6. Strati P, Shanafelt TD. Monoclonal B-cell lymphocytosis and early-stage chronic lymphocytic leukemia: diagnosis, natural history, and risk stratification. Blood 2015; 126(4):454—462. DOI: 10.1182/blood-2015-02-585059.
7. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al.; International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 2008; 111(12):5446—5456. DOI: 10.1182/blood-2007-06-093906.
8. Mauro FR, Foa R, Giannarelli D et al. Clinical characteristics and outcome of young chronic lymphocytic leukemia patients: a single institution study of 204 cases. Blood 1999; 94(2):448—454.
9. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2008; 359(6):575—583. DOI: 10.1056/NEJMoa075290.
10. Oliveira AC, Fernández de Sevilla A, Domingo A et al. Prospective study of prognostic factors in asymptomatic patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia-like lymphocytosis: the cut-off of $11 \times 10(9)/L$ monoclonal lymphocytes better identifies subgroups with different outcomes. Ann Hematol 2015; 94(4): 627—632. DOI: 10.1007/s00277-014-2263-1.
11. Tobin G. The immunoglobulin genes and chronic lymphocytic leukemia (CLL). Ups J Med Sci 2005; 110(2):97—113. DOI: 10.3109/2000-1967-075.
12. Moreno C, Montserrat E. New prognostic markers in chronic lymphocytic leukemia. Blood Rev 2008; 22(4):211—219. DOI: 10.1016/j.blre.2008.03.003.

13. Ertault-Daneshpouy M, Noguera ME, Gisselbrecht C et al. ZAP-70 protein expression and CD38 positivity in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Clin Adv Hematol Oncol 2008; 6(1):55—63.
14. Bulian P, Shanafelt TD, Fegan C et al. CD49d is the strongest flow cytometry-based predictor of overall survival in chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2014; 32(9):897—904. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.8515.
15. Wang Y, Rabe KG, Bold MS et al. The role of 18F-FDG-PET in detecting Richter's transformation of chronic lymphocytic leukemia in patients receiving therapy with a B-cell receptor inhibitor. Haematologica 2020; 105(11):2675—2678. DOI: 10.3324/haematol.2019.240564.
16. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2000; 343(26):1910—1916. DOI: 10.1056/NEJM200012283432602.
17. Haferlach C, Dicker F, Schnittger S et al. Comprehensive genetic characterization of CLL: a study on 506 cases analysed with chromosome banding analysis, interphase FISH, IgV(H) status and immunophenotyping. Leukemia 2007; 21(12):2442—2451. DOI: 10.1038/sj.leu.2404935.
18. Malcikova J, Smardova J, Rocnova L et al. Monoallelic and biallelic inactivation of TP53 gene in chronic lymphocytic leukemia: selection, impact on survival, and response to DNA damage. Blood 2009; 114(26):5307—5314. DOI: 10.1182/blood-2009-07-234708.
19. Zenz T, Benner A, Döhner H, Stilgenbauer S. Chronic lymphocytic leukemia and treatment resistance in cancer: the role of the p53 pathway. Cell Cycle 2008; 7(24):3810—3814. DOI: 10.4161/cc.7.24.7245.
20. Pospisilova S, Gonzalez D, Malcikova J et al.; European Research Initiative on CLL (ERIC). ERIC recommendations on TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2012; 26(7):1458—1461. DOI: 10.1038/leu.2012.25.
21. Sutton LA, Rosenquist R. Deciphering the molecular landscape in chronic lymphocytic leukemia: time frame of disease evolution. Haematologica 2015; 100(1):7—16. DOI: 10.3324/haematol.2014.115923.
22. Wierda WG, O'Brien S, Wang X et al. Multivariable model for time to first treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2011; 29(31):4088—4095. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.9002.
23. Rizzo R, Audrito V, Vacca P et al. HLA-G is a component of the chronic lymphocytic leukemia escape repertoire to generate immune suppression: impact of the HLA-G 14 base pair (rs66554220) polymorphism. Haematologica 2014; 99(5):888—896. DOI: 10.3324/haematol.2013.095281.
24. Кислицына М. А., Обухова Т. Н., Алимова Г. А. и др. Анализ кариотипа иммуностимулированных В-лимфоцитов больных хроническим лимфолейкозом. Вестник гематологии 2019; 15(2): 38—39.
25. Royle JA, Baade PD, Joske D et al. Second cancer incidence and cancer mortality among chronic lymphocytic leukaemia patients: a population-based study. Br J Cancer 2011; 105(7):1076—1081. DOI: 10.1038/bjc.2011.313.

26. Solomon BM, Rabe KG, Slager SL et al. Overall and cancer-specific survival of patients with breast, colon, kidney, and lung cancers with and without chronic lymphocytic leukemia: a SEER population-based study. J Clin Oncol 2013; 31(7):930—937. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.4449.
27. Falchi L, Vitale C, Keating MJ et al. Incidence and prognostic impact of other cancers in a population of long-term survivors of chronic lymphocytic leukemia. Ann Oncol 2016; 27(6):1100—1106. DOI: 10.1093/annonc/mdw072.
28. Sánchez-Ramón S, Dhalla F, Chapel H. Challenges in the role of gammaglobulin replacement therapy and vaccination strategies for hematological malignancy. Front Immunol 2016; 7:317. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00317.
29. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood 2018; 131(25):2745—2760. DOI: 10.1182/blood-2017-09-806398.
30. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood 1975; 46(2):219—234.
31. Salvi F, Miller MD, Grilli A et al. A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. J Am Geriatr Soc 2008; 56(10):1926—1931. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2008.01935.x.
32. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G et al.; International Group of Investigators; German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2010; 376(9747): 1164—1174. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61381-5.
33. Tam CS, O'Brien S, Plunkett W et al. Long-term results of first salvage treatment in CLL patients treated initially with FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab). Blood 2014; 124(20):3059—3064. doi: 10.1182/blood-2014-06-583765.
34. Foon KA, Mehta D, Lentzsch S et al. Long-term results of chemoimmunotherapy with low-dose fludarabine, cyclophosphamide and high-dose rituximab as initial treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2012; 119: 3184—3185.
35. Fischer K, Cramer P, Busch R et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol 2011; 29(26):3559—3566. doi: 10.1200/JCO.2010.33.8061.
36. Brown JR, O'Brien S, Kingsley CD et al. Obinutuzumab plus fludarabine/cyclophosphamide or bendamustine in the initial therapy of CLL patients: the phase 1b GALTON trial. Blood 2015; 125(18):2779—2785. DOI: 10.1182/blood-2014-12-613570.
37. Стадник Е. А., Вирц Ю. В., Силина Т. О. и др. Промежуточные результаты российского протокола ben-001 Norma по применению схемы BR у больных хроническим лимфолейкозом. Гематология и трансфузиология 2014; 59:121.
38. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S et al.; German CLL Study Group (GCLLSG). First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil

does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. Blood 2009; 114(16):3382—3391. DOI: 10.1182/blood-2009-02-206185.
39. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2000; 343(24):1750—1757. DOI: 10.1056/NEJM200012143432402.
40. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2007; 25(35):5616—5623. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.9098.
41. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2009; 27(26):4378—4384. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.8389.
42. Goede V, Fischer K, Busch R et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med 2014; 370(12):1101—1110. DOI: 10.1056/NEJMoa1313984.
43. Foà R, Del Giudice I, Cuneo A et al. Chlorambucil plus rituximab with or without maintenance rituximab as first-line treatment for elderly chronic lymphocytic leukemia patients. Am J Hematol 2014; 89(5):480—486. DOI: 10.1002/ajh.23668.
44. Hillmen P, Gribben JG, Follows GA et al. Rituximab plus chlorambucil as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: Final analysis of an open-label phase II study. J Clin Oncol 2014; 32(12):1236—1241. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.6547.
45. Fischer K, Bahlo J, Fink AM et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. Blood 2016; 127(2):208—215. DOI: 10.1182/blood-2015-06-651125.
46. Tedeschi A, Rossi D, Motta M et al.; Rete Ematologica Lombarda–CLL Workgroup. A phase II multi-center trial of pentostatin plus cyclophosphamide with ofatumumab in older previously untreated chronic lymphocytic leukemia patients. Haematologica 2015; 100(12):e501—e504. DOI: 10.3324/haematol.2015.132035.
47. Shanafelt T, Lanasa MC, Call TG et al. Ofatumumab-based chemoimmunotherapy is effective and well tolerated in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL). Cancer 2013; 119(21):3788—3796. DOI: 10.1002/cncr.28292.
48. Wierda WG, Kipps TJ, Dürig J et al.; 407 Study Investigators. Chemoimmunotherapy with O-FC in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2011; 117(24):6450—6458. DOI: 10.1182/blood-2010-12-323980.
49. Cartron G, de Guibert S, Dilhuydy MS et al. Obinutuzumab (GA101) in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: final data from the phase 1/2 GAUGUIN study. Blood 2014; 124(14):2196—2202. DOI: 10.1182/blood-2014-07-586610.
50. Österborg A, Jewell RC, Padmanabhan-Iyer S et al.; Hx-CD20-406 Study Investigators. Ofatumumab monotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocy-

tic leukemia: final results from a pivotal study. Haematologica 2015; 100(8): e311—e314. DOI: 10.3324/haematol.2014.121459.
51. Dühren-von Minden M, Übelhart R, Schneider D et al. Chronic lymphocytic leukaemia is driven by antigen-independent cell-autonomous signalling. Nature 2012; 489(7415):309—312. DOI: 10.1038/nature11309.
52. Bernal A, Pastore RD, Asgary Z et al. Survival of leukemic B cells promoted by engagement of the antigen receptor. Blood 2001; 98(10):3050—3057. DOI: 10.1182/blood.v98.10.3050.
53. Herishanu Y, Pérez-Galán P, Liu D et al. The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF-kappaB activation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2011; 117(2):563—574. DOI: 10.1182/blood-2010-05-284984.
54. Agathangelidis A, Darzentas N, Hadzidimitriou A et al. Stereotyped B-cell receptors in one-third of chronic lymphocytic leukemia: a molecular classification with implications for targeted therapies. Blood 2012; 119(19):4467—4475. DOI: 10.1182/blood-2011-11-393694.
55. Barr PM, Owen C, Robak T et al. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood Adv 2022; 6(11):3440—3450. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006434.
56. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. N Engl J Med 2018; 379(26):2517—2528. DOI: 10.1056/NEJMoa1812836.
57. Shanafelt TD, Wang XV, Hanson CA et al. Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. Blood 2022; 140(2):112—120. DOI: 10.1182/blood.2021014960.
58. Hillmen P, Pitchford A, Bloor A et al. Ibrutinib plus rituximab is superior to FCR in previously untreated CLL: results of the phase III NCRI FLAIR trial. Blood 2021; 138:642. DOI: 10.1182/blood-2021-152319.
59. Ahn IE, Tian X, Wiestner A. Ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia with *TP53* alterations. N Engl J Med 2020; 383(5):498—500. DOI: 10.1056/NEJMc2005943.
60. Allan JN, Shanafelt T, Wiestner A et al. Long-term efficacy of first-line ibrutinib treatment for chronic lymphocytic leukaemia in patients with TP53 aberrations: a pooled analysis from four clinical trials. Br J Haematol 2022; 196(4):947—953. DOI: 10.1111/bjh.17984.
61. Burger JA, Barr PM, Robak T et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. Leukemia 2020; 34(3):787—798. DOI: 10.1038/s41375-019-0602-x.
62. Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S et al. Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib vs ofatumumab. Blood 2019; 133(19):2031—2042. DOI: 10.1182/blood-2018-08-870238.
63. McMullen JR, Boey EJ, Ooi JY et al. Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling. Blood 2014; 124(25):3829—3830. DOI: 10.1182/blood-2014-10-604272.

64. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P et al. Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: results of the first randomized phase iii trial. J Clin Oncol 2021; 39(31):3441—3452. DOI: 10.1200/JCO.21.01210.
65. Rogers KA, Thompson PA, Allan JN et al. Phase II study of acalabrutinib in ibrutinib-intolerant patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. Haematologica 2021; 106(9):2364—2373. DOI: 10.3324/haematol.2020.272500.
66. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W et al. Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2022; 36(4):1171—1175. DOI: 10.1038/s41375-021-01485-x.
67. Tam CS, Brown JR, Kahl BS et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2022; 23(8):1031—1043. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00293-5.
68. Burger JA, Sivina M, Jain N et al. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2019; 133(10):1011—1019. DOI: 10.1182/blood-2018-10-879429.
69. Tam CS, Seymour JF, Roberts AW. Progress in BCL2 inhibition for patients with chronic lymphocytic leukemia. Semin Oncol 2016; 43(2):274—279. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2016.02.014.
70. Al-Sawaf O, Zhang C, Lu T et al. Minimal residual disease dynamics after venetoclax-obinutuzumab treatment: extended off-treatment follow-up from the randomized CLL14 study. J Clin Oncol 2021; 39(36):4049—4060. doi: 10.1200/JCO.21.01181.
71. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J et al. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med 2019; 380(23):2225—2236. DOI: 10.1056/NEJMoa1815281.
72. Cervantes-Gomez F, Lamothe B, Woyach JA et al. Pharmacological and protein profiling suggests venetoclax (ABT-199) as optimal partner with ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia. Clin Cancer Res 2015; 21(16):3705—3715. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2809.
73. Tam CS, Allan JN, Siddiqi T et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. Blood 2022; 139(22):3278—3289. DOI: 10.1182/blood.2021014488.
74. Wierda WG, Allan JN, Siddiqi T et al. ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia: primary analysis results from the minimal residual disease cohort of the randomized phase II CAPTIVATE study. J Clin Oncol 2021; 39(34):3853—3865. DOI: 10.1200/JCO.21.00807.
75. Kater AP, Owen C, Moreno C et al. Fixed-duration ibrutinib-venetoclax in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities. NEJM Evid 2022; 1(7). DOI: 10.1056/EVIDoa2200006.
76. Cramer P, Isfort S, Bahlo J et al. Outcome of advanced chronic lymphocytic leukemia following different first-line and relapse therapies: a meta-analysis of five

prospective trials by the German CLL Study Group (GCLLSG). Haematologica 2015; 100(11):1451—1459. DOI: 10.3324/haematol.2015.124693.
77. Eketorp Sylvan S, Hansson L, Karlsson C et al. Outcomes of patients with fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: a population-based study from a well-defined geographic region. Leuk Lymphoma 2014; 55(8):1774—1780. DOI: 10.3109/10428194.2013.827786.
78. Oscier D, Fitchett M, Herbert T, Lambert R. Karyotypic evolution in B-cell chronic lymphocytic leukaemia. Genes Chromosomes Cancer 1991; 3(1):16—20. DOI: 10.1002/gcc.2870030104.
79. Malcikova J, Stano-Kozubik K, Tichy B et al. Detailed analysis of therapy-driven clonal evolution of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia. Leukemia. 2015; 29(4):877—885. DOI: 10.1038/leu.2014.297.
80. Puente XS, López-Otín C. The evolutionary biography of chronic lymphocytic leukemia. Nat Genet 2013; 45(3):229-31. DOI: 10.1038/ng.2556.
81. Dreger P, Corradini P, Kimby E et al.; Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. Leukemia 2007; 21(1):12—17. DOI: 10.1038/sj.leu.2404441.
82. Munir T, Brown JR, O'Brien S et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. Am J Hematol 2019; 94(12): 1353—1363. DOI: 10.1002/ajh.25638.
83. Ghia P, Pluta A, Wach M et al. ASCEND: Phase III, randomized trial of acalabrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2020; 38(25): 2849—2861. DOI: 10.1200/JCO.19.03355.
84. Ghia P, Pluta A, Wach M et al. Acalabrutinib versus investigator's choice in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: final ASCEND trial results. Hemasphere 2022; 6(12):e801. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000801.
85. Hillmen P, Eichhorst B, Brown JR et al. Zanubrutinib versus ibrutinib in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: interim analysis of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2023; 41(5):1035—1045. DOI: 10.1200/JCO.22.00510.
86. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst BF et al. Enduring undetectable MRD and updated outcomes in relapsed/refractory CLL after fixed-duration venetoclax-rituximab. Blood 2022; 140(8):839—850. DOI: 10.1182/blood.2021015014.
87. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: results from the full population of a phase II pivotal trial. J Clin Oncol 2018; 36(19):1973—1980. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.6840.
88. Eichhorst B, Dreyling M, Robak T et al.; ESMO Guidelines Working Group. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2011; 22(Suppl 6):vi50—vi54. DOI: 10.1093/annonc/mdr377.

89. Fraser G, Cramer P, Demirkan F et al. Updated results from the phase 3 HELIOS study of ibrutinib, bendamustine, and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Leukemia 2019; 33(4):969—980. DOI: 10.1038/s41375-018-0276-9.
90. Byrd JC, Wierda WG, Schuh A et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: updated phase 2 results. Blood 2020; 135(15):1204—1213. DOI: 10.1182/blood.2018884940.
91. Ahn IE, Underbayev C, Albitar A et al. Clonal evolution leading to ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2017; 129(11):1469—1479. DOI: 10.1182/blood-2016-06-719294.
92. Eyre TA, Kirkwood AA, Gohill S et al.; the UK CLL Forum. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed chronic lymphocytic leukaemia in the post-BCR inhibitor setting: a UK wide analysis. Br J Haematol 2019; 185(4):656—669. DOI: 10.1111/bjh.15802.
93. Mato AR, Thompson M, Allan JN et al. Real-world outcomes and management strategies for venetoclax-treated chronic lymphocytic leukemia patients in the United States. Haematologica 2018; 103(9):1511—1517. DOI: 10.3324/haematol.2018.
94. Hampel PJ, Rabe KG, Call TG et al. Clinical outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia with disease progression on ibrutinib. Blood Cancer J 2022; 12(9):124. DOI: 10.1038/s41408-022-00721-6.
95. Hampel PJ, Cherng HJ, Call TG et al. Incidental Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia patients during temporary interruption of ibrutinib. Blood Adv 2020; 4(18):4508—4511. DOI: 10.1182/bloodadvances. 2020002454.
96. Mato AR, Shah NN, Jurczak W et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. Lancet 2021; 397(10277): 892—901. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00224-5.
97. Woyach JA, Flinn IW, Awan FT et al. Preliminary efficacy and safety of MK-1026, a non-covalent inhibitor of wild-type and C481S mutated Bruton tyrosine kinase, in B-cell malignancies: a phase 2 dose expansion study. Blood 2021; 138:392. DOI: 10.1182/blood-2021-148672.
98. Mato AR, Roeker LE, Jacobs R. Assessment of the efficacy of therapies following venetoclax discontinuation in CLL reveals BTK inhibition as an effective strategy. Clin Cancer Res 2020; 26(14):3589—3596. DOI:10.1158/1078- 0432. CCR-19-3815.
99. Lin VS, Lew TE, Handunnetti SM et al. BTK inhibitor therapy is effective in patients with CLL resistant to venetoclax. Blood 2020; 135(25):2266—2270. DOI: 10.1182/blood.2020004782.
100. Thompson MC, Harrup RA, Coombs CC et al. Venetoclax retreatment of patients with chronic lymphocytic leukemia after a previous venetoclax-based regimen. Blood Adv 2022; 6(15):4553—4557. DOI: 10.1182/bloodadvances. 2022007812.
101. Lew TE, Lin VS, Cliff ER et al. Outcomes of patients with CLL sequentially resistant to both BCL2 and BTK inhibition. Blood Adv 2021; 5(20):4054—4058. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005083.

102. Mato AR, Pagel JM, Coombs CC et al. Pirtobrutinib, a next generation, highly selective, non-covalent BTK inhibitor in previously treated CLL/SLL: updated results from the phase 1/2 BRUIN study. Blood 2021; 138:391. DOI: 10.1182/blood-2021-147599.
103. Hyak JM, Huang Y, Rogers KA et al. Combined BCL2 and BTK inhibition in CLL demonstrates efficacy after monotherapy with both classes. Blood Adv 2022; 6(17):5124—5127. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022007708.
104. Roeker LE, Dreger P, Brown JR et al. Allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia in the era of novel agents. Blood Adv 2020; 4(16):3977—3989. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001956.
105. Melenhorst JJ, Chen GM, Wang M et al. Decade-long leukaemia remissions with persistence of $CD4^+$ CAR T cells. Nature 2022; 602(7897):503—509. DOI: 10.1038/s41586-021-04390-6.
106. Siddiqi T, Soumerai JD, Dorritie KA et al. Phase 1 TRANSCEND CLL 004 study of lisocabtagene maraleucel in patients with relapsed/refractory CLL or SLL. Blood 2022; 139(12):1794—1806. DOI: 10.1182/blood.2021011895.
107. Siddiqi T, Maloney DG, Kenderian SS et al. Lisocabtagene maraleucel in chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (TRANSCEND CLL 004): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 study. Lancet 2023; 402(10402):641—654. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01052-8.
108. Никитин Е. А., Бялик Т. Е., Зарицкий А. Ю. и др. Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов. Современная онкология 2020; 22(3):24—44. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200385.
109. Thompson PA, Wierda WG. Eliminating minimal residual disease as a therapeutic end point: working toward cure for patients with CLL. Blood 2016; 127(3):279—286. DOI: 10.1182/blood-2015-08-634816.
110. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. Blood 2016; 127(3):303—309. DOI: 10.1182/blood-2015-09-667675.
111. Davids MS, Brander DM, Kim HT et al.; Blood Cancer Research Partnership of the Leukemia & Lymphoma Society. Ibrutinib plus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial treatment for younger patients with chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet Haematol 2019; 6(8):e419—e428. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30104-8.
112. Ahn IE, Brander DM, Ren Y et al. 5-year follow-up of a phase 2 study of ibrutinib plus fludarabine, cyclophosphamide, rituximab (ifcr) as initial therapy for younger CLL patients. Hematol Oncol 2023; 41(S2):231—233.
113. Liu E, Marin D, Banerjee P et al. Use of CAR-transduced natural killer cells in CD19-positive lymphoid tumors. N Engl J Med 2020; 382(6):545—553. DOI: 10.1056/NEJMoa1910607.
114. Wang XV, Hanson CA, Tschumper RC et al. Measurable residual disease does not preclude prolonged progression-free survival in CLL treated with ibrutinib. Blood 2021; 138(26):2810—2827. DOI: 10.1182/blood.2020010146.

Л. С. Аль-Ради, С. Ю. Смирнова, Т. Н. Моисеева

Диагностика и лечение волосатоклеточного лейкоза

Введение

Пациенты с волосатоклеточным лейкозом (ВКЛ) в повседневной клинической практике гематолога встречаются нечасто в связи с относительной редкостью этого заболевания, традиционно считающегося болезнью пожилого возраста [1, 2]. Однако с появлением более тонких методов диагностики ВКЛ выявляется все чаще, в том числе у пациентов молодого и среднего возраста [3]. Таким образом, дифференциальная диагностика цитопении, лимфоцитоза и спленомегалии требует обязательного включения ВКЛ в рутинный круг исключаемых заболеваний. В клинике ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России наблюдение за результатами диагностики и лечения больных с ВКЛ ведется на постоянной основе с 1995 г., когда арсенал немногочисленных методов лечения этого заболевания пополнился препаратами из группы аналогов пуринов (кладрибин, пентостатин). С этого времени под нашим наблюдением находятся более 870 пациентов из России и стран бывшего СССР, что позволило изучить особенности течения ВКЛ у максимально представительной группы больных с этой относительно редкой нозологией и оптимизировать протоколы диагностики и лечения ВКЛ.

ВКЛ — хроническое лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением костного мозга и селе-

зенки, выделенное из хронического лимфолейкоза в 1958 г. [2, 4]. Морфологический субстрат заболевания — В-лимфоциты со своеобразным «ворсинчатым» краем цитоплазмы и особым иммунофенотипом [5]. Типичные признаки ВКЛ в большинстве случаев — панцитопения с лимфоцитозом и спленомегалия.

Ежегодная заболеваемость ВКЛ в США составляет 0,32 случая на 100 000 населения [6]. В мире на его долю приходится примерно 2% всех лейкозов и 8% от других хронических лимфопролиферативных заболеваний; средний возраст заболевших больше 50 лет, мужчины болеют в 2—4 раза чаще, чем женщины [5, 7]. В то же время примерно 20—25% пациентов заболевают в молодом возрасте до 40—45 лет с меньшим преобладанием мужчин, так что встретить ВКЛ у молодой женщины, в том числе у беременной, не является казуистикой [8—10]. Данных по заболеваемости ВКЛ в России нет в связи с отсутствием эпидемиологических исследований и регистра.

Естественное течение ВКЛ варьирует от доброкачественного, с медленным нарастанием проявлений заболевания в течение многих лет, до быстрого прогрессирования с появлением симптомов цитопении и/или спленомегалии. С развитием современных методов лечения ВКЛ стал излечимым заболеванием с ожидаемой продолжительностью жизни, равной общепопуляционной [28, 29].

Классификации ВКЛ по стадиям не существует, обычно выделяют начальную и развернутую фазы впервые выявленного заболевания или рецидива (раннего или позднего), ремиссию (полную или частичную), резистентное течение, атипичное проявление заболевания.

Диагностика волосатоклеточного лейкоза

Клинические проявления и лабораторные признаки

На ранних этапах заболевания клинических проявлений болезни может не быть, и патология может быть заподозрена во время диспансеризации или обследования по поводу другого заболевания при выявлении цитопении, лимфоцитоза в клиническом анализе крови, спленомегалии по данным УЗИ брюшной полости.

Клинические признаки ВКЛ неспецифичны. Симптомы, связанные с цитопенией (одно-, двух- или трехростковой), зависят от степени ее выраженности, но в целом анемия подолгу бывает компенсированной, тромбоцитопения часто бессимптомная или с умеренно выраженным геморрагическим синдромом, обычно кожным. Характерное для ВКЛ изолированное увеличение селезенки — от незначительного до гигантского, без очаговых образований в ее структуре, — изредка может со-

провождаться жалобами на тяжесть в левой половине живота, но чаще протекает бессимптомно. Встречаются варианты ВКЛ без спленомегалии. Увеличение периферических лимфоузлов нехарактерно для ВКЛ, но примерно у 25% пациентов выявляется увеличение висцеральных лимфоузлов — чаще незначительное увеличение единичных абдоминальных лимфоузлов при выраженной спленомегалии (редко внутригрудных, еще реже — значительное увеличение в виде конгломератов) [11—12]. Основным и опасным для жизни осложнением ВКЛ являются инфекционно-воспалительные состояния, склонные к генерализации, септическому течению и абсцедированию, возникающие вследствие лейкопении, нейтропении, моноцитопении [13, 14].

Из лабораторных признаков для ВКЛ характерны лейкопения с нейтропенией и моноцитопенией, а также анемия и тромбоцитопения. В 95% случаев в крови пациентов обнаруживают характерные «ворсинчатые» лимфоциты, но количество их может быть различным.

Нейролейкемия для ВКЛ не характерна, менингеальные симптомы требуют исключения бактериального, вирусного или туберкулезного менингита. Моноклональная секреция при ВКЛ встречается редко (10—15% случаев), в основном представлена незначительной секрецией парапротеина класса G, однако встречаются случаи классического ВКЛ со значимой моноклональной секрецией [15—17]. Специфическое поражение нелимфатических органов встречается крайне редко, клиническая картина при этом зависит от локализации поражения (кожа, кости, легкие, почки, ЦНС и др.) [18]. Исключением служит поражение печени, которое всегда выявляется при биопсии или аутопсии, характеризуется диффузной лимфоидной инфильтрацией, но обычно не приводит к увеличению или нарушению функции органа.

Протокол диагностики

Обследование при ВКЛ проводится по стандартному алгоритму, рекомендованному для больных лимфопролиферативными заболеваниями, с некоторыми дополнениями, и включает в себя следующее.

Обязательные диагностические исследования

1. Клинический анализ крови с цитологическим исследованием мазка периферической крови.
2. Определение иммунофенотипа лимфоцитов крови или костного мозга методом проточной цитометрии, включающее общие B- и T-клеточные маркеры и характерные для ВКЛ кластеры дифференцировки CD103, CD25, CD11c.
3. Выявление мутации гена *BRAF* V600E в лимфоцитах крови или костного мозга.

4. УЗИ или КТ брюшной полости.
5. Морфологическое исследование костного мозга — цитологическое (миелограмма) и/или гистологическое (трепанобиопсия) — обязательно в случае отсутствия достаточного субстрата в крови, при проведении дифференциальной диагностики, желательно для оценки резервов кроветворения.

Дополнительные диагностические исследования в сложных для диагностики случаях, при раннем рецидиве или резистентном течении

1. Иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата костного мозга и/или ткани селезенки.
2. Определение тартрат-устойчивой кислой фосфатазы (TRAP) в лимфоцитах крови и/или костного мозга.
3. Иммунохимическое исследование сыворотки крови и суточной мочи.

Трактовка результатов исследований

1. *Подсчет лейкоцитарной формулы и морфологическое исследование лимфоцитов*: в клиническом анализе крови выявляют лимфоцитоз с наличием популяции «ворсинчатых» лимфоцитов — клеток более крупного размера с гомогенным разреженным хроматином ядра округлой или овальной, реже бобовидной формы, с довольно широкой бледной цитоплазмой. Характерен неровный, фестончатый, с отростками или ворсинками край цитоплазмы лимфоцитов. Для типичной формы ВКЛ также характерна моноцитопения. Отсутствие моноцитопении встречается при вариантной форме ВКЛ и в случае сопутствующей микобактериальной инфекции (особенно туберкулеза).
2. *Миелограмма* позволяет выявить и при необходимости исследовать цитохимически характерные ворсинчатые лимфоциты («волосатые клетки»), которых в костном мозге часто больше, чем в крови. Характерной особенностью ВКЛ является трудность аспирации костного мозга при пункции («сухая пункция»), что связано со свойственным ВКЛ фиброзом костного мозга.
3. *Трепанобиопсия* позволяет выявить специфическую лимфоидную инфильтрацию и оценить резервы кроветворения. Характерны уменьшение количества элементов нормального гемопоэза и диффузная или диффузно-очаговая инфильтрация костного мозга «рыхло» расположенными зрелыми лимфоцитами с довольно крупной неровной цитоплазмой. Типичны фиброз, нарушения микроциркуляции в виде полей кровоизлияний, растянутых синусов — картина, позволяющая отграничить этот вид лейкоза от других заболеваний.

4. *Иммунофенотипирование лимфоцитов крови и/или костного мозга* обязательно для верификации диагноза ВКЛ и позволяет с максимальной достоверностью отличить его от гематологических и негематологических заболеваний со сходной клинической картиной. Для точного диагноза необходимо оценивать достаточно широкую панель В- и Т-клеточных CD-маркеров, включающую наиболее типичные для ВКЛ маркеры CD11c, CD25, CD103, FMC7, CD200, LIAR-1. Для ВКЛ характерна экспрессия общих В-клеточных маркеров с высокой экспрессией CD19, CD20, CD22, CD79a, отсутствие экспрессии CD5, CD10, CD23, CD43 и высокая экспрессия вышеупомянутых CD11c, CD25, CD103, FMC7, CD200, LIAR-1.
   При ВКЛ встречаются (чаще в молодом возрасте) отклонения (аберрации) фенотипа — наличие нетипичных для ВКЛ маркеров CD10 и CD23, отсутствие (или низкая экспрессия) типичных маркеров CD11c, CD25, CD103, FMC7. В этих случаях проводится дифференциальная диагностика со схожими заболеваниями из группы «Лимфома/лейкоз селезенки, неклассифицируемый» (ВОЗ 2016) — вариантным ВКЛ и диффузной мелкоклеточной В-клеточной лимфомой красной пульпы селезенки.
5. *Выявление мутации V600E гена BRAF* обязательно для диагностики ВКЛ в связи с ее высокой специфичностью, так как она обнаруживается более чем в 95% случаев ВКЛ и позволяет надежно дифференцировать его от других В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний. Эту мутацию можно выявить посредством ПЦР в любых клеточных образцах, содержащих достаточное количество ворсинчатых лимфоцитов (кровь, костный мозг, биоптат селезенки, лимфоузла или экстранодальной опухоли, плевральная жидкость и т. д.). При малом содержании субстрата ВКЛ в крови следует исследовать мутацию BRAF V600E в клетках аспирата костного мозга для исключения ложнонегативных результатов. Особенно необходимо исследование на мутацию BRAF V600E в диагностически сложных случаях ВКЛ, а также у больных с ранними рецидивами или с резистентным течением заболевания (для решения вопроса о возможности применения в лечении ВКЛ ингибиторов BRAF-киназ).
6. *УЗИ и КТ брюшной и грудной полостей* позволяют оценить степень увеличения селезенки и ее структуру, а также исключить поражение других нетипичных для ВКЛ локализаций. Наличие очагового поражения селезенки не характерно для ВКЛ. У 15—25% пациентов встречается увеличение висцеральных лимфоузлов (обычно небольшое, чаще абдоминальных, реже внутригрудных). При обнаружении увеличения внутригрудных лимфоузлов необходимо исключение туберкулезного поражения.

7. *Иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата* костного мозга выявляет лимфоидную инфильтрацию В-лимфоцитами с характерными для ВКЛ маркерами: DBA.44 (CD72), CD25, CD11c, CD103, анти-TRAP, CD123, аннексином А1. Часто встречается экспрессия циклина D1, не связанная, однако, в отличие от лимфомы мантийной зоны, с транслокацией 11;14 (и, соответственно, не сопровождающаяся реаранжировкой или амплификацией гена *BCL-1*). *Морфологическое исследование ткани селезенки и печени* проводится в случае диагностической или лечебной спленэктомии. Оно выявляет лимфоидную инфильтрацию в красной пульпе селезенки, при этом белая пульпа обычно атрофирована. Опухолевая инфильтрация селезенки приводит к образованию так называемых «кровяных озер», которые представляют собой растянутые кровью синусы. В печени «ворсинчатые» лимфоциты располагаются не только в портальных трактах, но и в синусоидах. Уточнению диагноза может помочь *иммуногистохимическое исследование ткани селезенки* на наличие вышеуказанных характерных для ВКЛ маркеров.
8. *Цитохимическое исследование лимфоцитов на TRAP* при ВКЛ дает положительные результаты в ворсинчатых лимфоцитах. Этот вид фермента изредка может выявляться при других лимфопролиферативных заболеваниях, однако высокая активность TRAP типична именно для ВКЛ и встречается в 95% случаев.
9. *Иммунохимическое исследование сыворотки крови и суточной мочи* проводится для выявления моноклональной секреции. Парапротеинемия в целом не характерна для ВКЛ, встречается редко (по нашим данным, до 10%) и чаще бывает следовой, при этом преимущественно выявляется IgG. Прогностическое значение наличия моноклональной секреции не установлено. Выявление значимой секреции — повод к пересмотру диагноза, так как она существенно чаще встречается при очень сходной по клиническим проявлениям лимфоме маргинальной зоны селезенки, протокол лечения которой отличается от применяемого при ВКЛ.

Критерии диагноза

Диагноз ВКЛ следует заподозрить у больного с цитопенией (одно-, двух- или трехростковой); лимфоцитозом; моноцитопенией; спленомегалией. Однако могут встречаться варианты ВКЛ без цитопении или без спленомегалии. Дополнительным поводом заподозрить ВКЛ служат частые инфекционно-воспалительные состояния, особенно воспаления легких и подкожной клетчатки — пневмонии, парапроктиты, абсцессы (в том числе постинъекционные), нагноившиеся гематомы, флегмоны и т. п.

Диагноз ВКЛ считается установленным при наличии следующих данных:

1. Более 5% ворсинчатых лимфоцитов («волосатых клеток») в крови и/или костном мозге.
2. Выявление специфичного для ВКЛ иммунофенотипа лимфоидных клеток: клональные В-лимфоциты с экспрессией маркеров CD19, CD20 (высокая), CD22 (высокая), sIg, CD25, CD11c, CD103, FMC7, CD123, CD85; при отсутствии экспрессии CD5, CD10, CD23.
3. Наличие мутации BRAF V600E в лимфоидных клетках.
4. Характерная для ВКЛ лимфоидная инфильтрация костного мозга в трепанобиоптате. При иммуногистохимическом исследовании выявляется экспрессия CD20, аннексина A1, TRAP, CD25, CD103, DBA.44(CD72), CD11c, CD123, циклина D1; отсутствует экспрессия CD5, CD10, CD23.
5. В случае спленэктомии — характерная для ВКЛ лимфоидная инфильтрация красной пульпы в биоптате селезенки (с экспрессией маркеров ВКЛ при иммуногистохимическом исследовании).
6. Положительные результаты исследования ворсинчатых лимфоцитов на TRAP.

При наличии только пп. 1 и 6 диагноз ВКЛ вероятен, при наличии пп. 1—3 — достоверен.

Клинические варианты манифестации

Несмотря на то что у большинства пациентов на момент диагностики присутствуют все классические признаки ВКЛ — (пан)цитопения, лимфоцитоз, моноцитопения, спленомегалия, — в ряде случаев заболевание может манифестировать без цитопении (даже может выявляться лейкоцитоз) или без спленомегалии. Наличие в момент диагностики воспалительных проявлений иногда временно нивелирует лимфоцитоз и моноцитопению. В случае сочетания ВКЛ с туберкулезом может отмечаться даже моноцитоз.

Изредка при ВКЛ могут выявляться очаги экстрамедуллярного поражения (легкие, кости, кожа и т. д.). Наличие экстрамедуллярного очага поражения всегда должно быть верифицировано посредством морфологического, иммунофенотипического (предпочтительно) или иммуногистохимического исследования, а также посредством выявления мутации V600E гена *BRAF*.

В редчайших случаях ВКЛ может характеризоваться локальным очагом поражения, без вовлечения костного мозга и селезенки (!) — например, поражением осевого скелета (позвонки, крестец, таз) с мягкотканным компонентом [18].

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз ВКЛ проводится с другими лимфопролиферативными заболеваниями, протекающими с цитопенией, лимфоцитозом и спленомегалией: лимфома маргинальной зоны селезенки, Т-клеточная лимфома, селезеночная форма диффузной В-крупноклеточной лимфомы и хронического лимфолейкоза, а также с другими гематологическими (апластическая анемия, миелодиспластический синдром, миелофиброз) и негематологическими (болезнь Гоше, гепатиты и циррозы, аутоиммунные нарушения) заболеваниями со сходной симптоматикой.

Наиболее сложным представляется дифференциальный диагноз ВКЛ со схожими по клиническим проявлениям вариантным ВКЛ и диффузной мелкоклеточной В-клеточной лимфомой красной пульпы селезенки, выделенными в классификациях ВОЗ 2008 и 2016 г. в подварианты отдельной нозологии — «Лимфома/лейкоз селезенки, неклассифицируемый», а в классификации ВОЗ 2022 г. вариантный ВКЛ обозначен как «лимфома селезенки с выраженными нуклеолами».

Японский вариант ВКЛ. Описанный ранее особый японский вариант ВКЛ, встречающийся в основном у женщин старшего возраста и протекающий так же, как вариантная форма, без лейкопении, в настоящее время чаще относят к диффузной мелкоклеточной В-клеточной лимфоме красной пульпы селезенки [19, 20].

Вариантный ВКЛ встречается примерно в 10 раз реже классического ВКЛ, характеризуется нормальным или повышенным уровнем лейкоцитов и отсутствием маркера CD25 [21].

Заболевание чаще выявляется у пациентов молодого возраста. Клинические проявления вариантного ВКЛ в общих чертах схожи с классическим, однако при вариантном ВКЛ в несколько раз чаще возникают массивная спленомегалия и висцеральная лимфаденопатия (иногда с формированием конгломератов лимфоузлов), а также чаще развиваются тяжелые инфекционные проявления в дебюте болезни и на начальных этапах терапии [3, 21, 22].

Костный мозг при вариантном ВКЛ обычно гиперклеточный, с минимальными признаками фиброза. Морфологически «ворсинчатые» лимфоциты при вариантном ВКЛ имеют большее сходство с пролимфоцитом, их ядро часто содержит 1—2 крупных ядрышка. Для иммунофенотипа вариантного ВКЛ, в отличие от классической формы ВКЛ, характерно отсутствие экспрессии CD25, CD123 при наличии других типичных для ВКЛ маркеров, но с меньшим уровнем экспрессии: CD11c, CD103, FMC7. Иногда при вариантном ВКЛ отмечаются и другие аберрации иммунофенотипа лимфоидных клеток. Обычно отсутствуют TRAP и аннексин А1. То, что вариантный ВКЛ действи-

тельно не относится к подвиду классического ВКЛ, подтверждается отсутствием мутации BRAF V600E в опухолевых клетках. При вариантном ВКЛ описаны определенные особенности репертуара генов IGHV — более частое выявление немутированного статуса генов IGHV и частое выявление IGHV4-34, что связывают с неблагоприятным прогнозом и резистентностью к стандартной терапии [21—23].

Заболевание хуже отвечает на стандартную терапию, и оптимальное лечение вариантной формы ВКЛ до настоящего времени однозначно не определено [21].

Вследствие редкости заболевания рандомизированных клинических исследований по сравнению эффективности различных методов лечения при вариантном ВКЛ нет. По данным большинства исследователей, аналоги пуринов менее эффективны и чаще позволяют достичь лишь частичной ремиссии или улучшения. Предпочтительным считается сочетание аналога пуринов с ритуксимабом [24]. Применяется длительная терапия интерфероном. При выраженной спленомегалии в первой линии лечения используют спленэктомию. Изучается эффективность лечения антителами к CD22 и CD25. У молодых пациентов с резистентным течением заболевания возможно проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Диффузная мелкоклеточная В-клеточная лимфома красной пульпы селезенки (ЛКПС) — редко встречающаяся (в 5 раз реже ВКЛ) зрелоклеточная В-мелкоклеточная лимфома селезенки, локализующаяся в красной пульпе. Заболевание чаще выявляется у пациентов старшего возраста. Так же как и вариантный ВКЛ, ЛКПС протекает без лейкопении, часто с выраженным лейкоцитозом, с лимфоцитозом за счет большого числа циркулирующих «ворсинчатых» лимфоцитов (выявляемых также при цитологическом исследовании костного мозга), без моноцитопении; характерна значительная спленомегалия [25]. Иммунофенотип лимфоидных клеток при ЛКПС отличается от классического фенотипа ВКЛ отсутствием CD25, вариабельной низкой экспрессией CD103 и CD11c. Мутация V600E гена *BRAF* всегда отсутствует, реакция на TRAP обычно отрицательна. Интересно, что при ЛКПС гистологическое исследование костного мозга диссонирует с миелограммой — лимфоидная инфильтрация в трепанобиоптате часто весьма скудная, четко определяемая лишь при проведении иммуногистохимического исследования с маркером CD20; при этом отсутствуют маркеры CD25, аннексин A1, циклин D1. При гистологическом исследовании селезенки выявляется лимфоидная инфильтрация красной пульпы, с фенотипом, лишь частично совпадающим с ВКЛ при проведении иммуногистохимического исследования: CD20+, DBA.44+, CD25–, аннексин A1–, циклин D1–, CD103–, CD123–, лишь очагово CD11c и TRAP.

ЛКПС схожа по своим клиническим и лабораторным признакам с лимфомой маргинальной зоны селезенки с ворсинчатыми лимфоцитами, и единственным надежным методом, позволяющим точно определить диагноз, является гистологическое и иммуногистохимическое исследование ткани селезенки.

По ряду признаков (отсутствие лейкопении и моноцитопении, аберрантный иммунофенотип, отсутствие мутации V600E гена *BRAF*) вариантный ВКЛ и ЛКПС очень схожи между собой, однако различаются наличием лейкозной инфильтрации в гистологическом препарате костного мозга при вариантном ВКЛ в противовес скудному вовлечению костного мозга в гистологическом препарате трепанобиоптата при ЛКПС.

При лечении ЛКПС в первую очередь применяется спленэктомия, а также последовательная сочетанная терапия кладрибином и ритуксимабом; во второй линии терапии используются схемы RB, R–C(H)OP, R–F(M)C.

Протокол обследования перед началом терапии

Обследование направлено на выяснение исходной степени цитопении, спленомегалии, вовлечения висцеральных лимфоузлов (для последующего контроля эффективности терапии) и на выявление осложнений и сопутствующих заболеваний, влияющих на терапию.

1. Клинический анализ крови с окрашенным мазком (при наличии анемии — с подсчетом ретикулоцитов).
2. Клинический анализ мочи.
3. Биохимический анализ крови (уровень общего белка и белковых фракций, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, билирубина, активность АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ).
4. При наличии анемии — исключение гемолиза, определение уровней железа, витамина B_{12}, фолиевой кислоты, эритропоэтина.
5. Стандартная коагулограмма (АЧТВ, ПТИ, ТВ, уровень фибриногена).
6. Исследование крови на вирусы гепатитов B и C, ВИЧ, возбудителя сифилиса.
7. Определение группы крови и резус-фактора.
8. ЭКГ.
9. Рентгенологическое исследование легких и средостения.
10. УЗИ брюшной полости.

При наличии показаний также проводятся дополнительные исследования — ЭхоКГ; КТ органов брюшной и грудной полостей, малого таза; фиброгастродуоденоскопия, колоноскопия, бронхоскопия

(с биопсией при наличии видимых изменений); плевральная пункция; биопсия лимфоузла или другого пораженного органа; консультация гинеколога или уролога.

Для исключения специфической природы поражения нелимфоидных органов важно выполнить не только цитологическое и/или гистологическое исследование пунктатов или биоптатов, но и иммунофенотипическое исследование полученного субстрата с маркерами ВКЛ и, при возможности, молекулярное исследование мутации BRAF V600E.

Лечение волосатоклеточного лейкоза

Целью терапии ВКЛ является максимальная элиминация опухолевого клона с достижением длительной полной ремиссии. В основе терапии ВКЛ в настоящее время лежит использование аналогов нуклеозидов (кладрибина и пентостатина). Эти препараты сравнимы по эффективности, и их применение позволяет добиться полной ремиссии и долгосрочной выживаемости у большинства пациентов. Добавление к терапии ритуксимаба может улучшить результаты терапии в группах с неблагоприятными факторами прогноза.

Моно- и полихимиотерапия ВКЛ различными иными цитостатиками неэффективна. Глюкокортикоиды противопоказаны при ВКЛ ввиду неэффективности и существенного увеличения частоты и тяжести инфекционных осложнений с высокой летальностью при их длительном применении. Терапия гранулоцитарными ростовыми факторами в большинстве случаев не показана, за исключением длительной и глубокой нейтропении (агранулоцитоза) у больного с тяжелыми инфекционными осложнениями. В случае глубокой анемии при исключении других ее причин (например, дефицит железа или витамина B_{12}) кратковременно возможно применение эритропоэзстимулирующих препаратов.

При лечении больных ВКЛ необходима крайняя настороженность в отношении инфекций — на фоне нейтропении часто развиваются пневмонии, синуситы, абсцессы в подкожной клетчатке, межмышечные абсцессы (особенно в мышцах ног). Гипертермия при ВКЛ, в отличие от лимфом, не является симптомом интоксикации и свидетельствует о наличии инфекционно-воспалительного процесса, часто без четкой локализации. Очаги инфекции при ВКЛ склонны к быстрой генерализации и требуют неотложного назначения антибактериальной терапии. Нередко встречается сочетание ВКЛ с туберкулезом — в этом случае необходимо проводить лечение обоих заболеваний одновременно.

Основной нерешенной проблемой в лечении ВКЛ в настоящее время является выбор тактики лечения резистентных форм ВКЛ и вариантного ВКЛ.

Показания к началу лечения

Показания к началу терапии ВКЛ определяются индивидуально. При неглубокой цитопении и отсутствии симптомов заболевания допускается выжидательная тактика, при условии, что за пациентом возможно регулярное наблюдение.

Основными показаниями к проведению терапии являются выраженная или усугубляющаяся цитопения, наличие инфекционных осложнений и симптомы спленомегалии.

Спленэктомия

Спленэктомия была единственным действенным методом лечения ВКЛ до середины 1980-х гг. Удаление селезенки быстро ликвидирует цитопению, но лишь у 20% больных — на длительный срок; у большинства же эффект спленэктомии сохраняется менее 1 года с неизбежной в дальнейшем прогрессией заболевания [26]. В настоящее время спленэктомия применяется ограниченно: при нарастающей тромбоцитопении с геморрагическим синдромом, при неэффективности или невозможности лекарственной терапии, при осложнениях спленомегалии (инфаркты, разрыв селезенки).

Препараты интерферона альфа

Интерферон альфа (ИФ-а), впервые примененный для лечения ВКЛ в 1984 г., существенно улучшил течение заболевания и прогноз: увеличилась продолжительность жизни, общая выживаемость за 6 лет составила 83%, а безрецидивная выживаемость — 28%. Тем не менее полные ремиссии даже при длительном применении ИФ-а (более года) достигаются в 5—10% случаев, частичные ремиссии — в 70% случаев. Прекращение лечения препаратом ИФ-а у большинства больных с полной ремиссией и у всех больных с частичной ремиссией приводит к рецидиву заболевания [1, 3, 27, 28]. Поэтому в настоящее время ИФ-а применяется обычно только в качестве первого этапа терапии ВКЛ. Целью применения ИФ-а является снижение числа лимфоцитов в гемограмме до уровня $< 50\%$ и прирост нейтрофилов $> 1{,}5 \times 10^9$/л, что позволяет избежать агранулоцитоза и инфекционных осложнений после курса аналога пуринов.

Аналоги пуринов

Появление новой группы лекарственных средств — аналогов пуринов, а именно 2-дезоксикоформицина (пентостатин) и 2-хлордезоксиаденозина (кладрибин), кардинально улучшило результаты лечения ВКЛ. Применение аналогов пуринов приводит к достижению более чем 80% полных ремиссий, в том числе и у больных с неэффективностью иной терапии. Достигаемые в оставшемся проценте случаев частичные ремиссии также являются в большинстве своем стойкими и не требующими поддерживающей терапии. После внедрения в лечение ВКЛ около 30 лет назад аналогов пуринов продолжительность жизни больных ВКЛ стала сравнима с продолжительностью жизни по популяции в целом [29, 30].

Кладрибин с 1990-х гг. стал препаратом выбора при ВКЛ в связи с лучшим профилем токсичности и более короткой схемой лечения по сравнению с пентостатином. При ВКЛ применяют один короткий (7 или 5 дней) курс кладрибина в виде 2-часовой в/в инфузии или п/к введения. Результативность применения одного курса кладрибина при ВКЛ очень высока: частота полных ремиссий составляет свыше 85%, а общая эффективность приближается к 100%; при этом ремиссии многолетние, не требующие проведения поддерживающей терапии [20, 31—33].

Кладрибин, не обладая в применяемых при ВКЛ дозах нейро-, нефро- и гепатотоксичностью, характеризуется гематологической токсичностью, которая проявляется в основном глубокой и длительной нейтропенией. Предотвратить миелотоксический агранулоцитоз при применении кладрибина можно с помощью предварительного короткого курса ИФ-а (3—4 мес). Если терапия кладрибином по какой-либо причине проводится без предварительного курса ИФ-а и в условиях глубокой нейтропении, у ослабленного больного, то возможно проведение лечения в дробном режиме: например, одно-два введения в неделю в разовой дозе 0,1 мг/кг до суммарной курсовой дозы, всего 7 введений (расчет курсовой дозы: 0,1 мг/кг/сут в течение 7 дней или 0,14 мг/кг/сут в течение 5 дней).

Ритуксимаб

Несмотря на отличный эффект одного курса лечения аналогами пуринов, надежды на излечение ВКЛ посредством этих препаратов не оправдались, так как в дальнейшем иммуногистохимическими и молекулярно-биологическими исследованиями было показано, что даже в полной клинико-гематологической ремиссии после лечения аналогами пуринов у больных сохраняется минимальный клон опухолевых

клеток в костном мозге. В дальнейшем примерно у 25% больных при 5-летнем и у 40% больных при 10-летнем наблюдении регистрируется рецидив заболевания. Для лечения рефрактерного или рецидивирующего ВКЛ с середины 2000-х гг. в мировой практике и нами используется сочетание аналогов пуринов с моноклональными антителами к CD20 (ритуксимаб) [34—36]. Следует учесть, что монотерапия ритуксимабом при ВКЛ неэффективна, ритуксимаб следует применять с комплексе с противоопухолевым лечением цитостатическим (кладрибин) или таргетным (вемурафениб) препаратом. Добавление ритуксимаба может приводить к эрадикации минимальной остаточной болезни (МОБ) [34—36].

Стандарта применения ритуксимаба при ВКЛ нет, прием регламентируется степенью цитопении и риска инфекций. Ритуксимаб может применяться вместе с курсом кладрибина или через 1—3 мес после его завершения. Режим введения препарата варьирует от 375 мг/м^2 1 раз в неделю (4—8 введений) до 1 раза в 1—3 мес (2—4 введения). Наш опыт применения ритуксимаба у пациентов с ранними рецидивами ВКЛ (менее 5 лет ремиссии) и для профилактики раннего рецидива у молодых больных ВКЛ (моложе 45 лет в момент дебюта заболевания) показал высокую эффективность назначения ритуксимаба после курса кладрибина. Учитывая имеющиеся данные и собственный опыт, мы считаем целесообразным присоединение ритуксимаба к стандартной терапии кладрибином в случае раннего рецидива ВКЛ (< 5 лет ремиссии) после терапии аналогом пуринов и при повышенном риске раннего рецидива заболевания. К пациентам с риском раннего рецидива относятся больные с неполной ремиссией после курса терапии аналогом пуринов, пациенты с дебютом ВКЛ в возрасте до 45 лет и больные с атипичными проявлениями ВКЛ (массивная лимфаденопатия, аберрации иммунофенотипа, экстрамедуллярное поражение и т. п.).

Вемурафениб

При подтверждении наличия у пациента мутации BRAF V600E в лечении ВКЛ может быть применен ингибитор BRAF-киназы вемурафениб. Эффект применения вемурафениба вначале был продемонстрирован в лечении пациентов с резистентным ВКЛ, с быстрой элиминацией ворсинчатых лимфоцитов и приростом нейтрофилов, тромбоцитов, гемоглобина, сокращением размеров селезенки [37—39]. При этом было показано, что вемурафениб эффективен не только в стандартных для солидных опухолей дозах 960 мг 2 раза в сутки, но и в сниженных дозах — 240—480 мг/сут [37, 40, 41]. Кроме того, для лечения пациентов с ВКЛ (почти всегда в условиях нейтропении) оказа-

лось очень важным отсутствие у вемурафениба миелотоксического действия [42, 43], что позволило применять его при лечении ВКЛ на фоне глубокой нейтропении (в том числе в период тяжелых инфекционных осложнений) при противопоказаниях к проведению стандартной терапии. К настоящему времени данные литературы и собственный десятилетний опыт применения вемурафениба в лечении ВКЛ более чем у 50 пациентов показывают, что вемурафениб эффективен не только при резистентном и рецидивирующем течении ВКЛ с короткими ремиссиями, но и в первой линии при лечении ВКЛ на фоне глубокой нейтропениии/агранулоцитоза (особенно при инфекционных осложнениях), когда применение вемурафениба позволяет достичь уменьшения выраженности цитопении и нейтропении, а затем безопасно провести основной этап лечения кладрибином, при необходимости — с консолидацией ритуксимабом [44—47]. Следует иметь в виду относительно короткую продолжительность ремиссии при монотерапии вемурафенибом и лучший эффект при сочетании с ритуксимабом [48].

Показания к применению вемурафениба при ВКЛ:

- резистентность к терапии кладрибином (в качестве основного лечения, в сочетании с ритуксимабом);
- развернутая фаза ВКЛ с наличием инфекционных осложнений (в качестве предфазы перед основным курсом кладрибина);
- недостаточный эффект ИФ-а или непереносимость ИФ-а (в качетве предфазы перед основным курсом кладрибина).

Учитывая хорошую эффективность и лучшую переносимость, вемурафениб при ВКЛ обычно применяется нами в дозе 240—480 мг/сут, с соблюдением правил применения (исключение инсоляции, учет взаимодействия с другими лекарственными средствами, контроль интервала QT и прочее, согласно инструкции). Длительность применения вемурафениба зависит от клинической ситуации, в качестве предфазы перед основным курсом лечения кладрибина срок применения вемурафениба обычно составляет около 3 мес.

Траметиниб

При отсутствии у пациента мутации BRAF V600E, в случае резистентного течения ВКЛ или при противопоказаниях к применению кладрибина в период развернутого ВКЛ с нейтропенией и инфекционными осложнениями, может быть применен ингибитор MEK-киназы траметиниб. Применение траметиниба, как и других ингибиторов киназ сигнального пути RAS-RAF-MEK, обосновано избыточной активацией этого сигнального пути при ВКЛ. Опыт применения монотерапии

траметинибом при ВКЛ ограничен [49—50]. По нашему опыту, траметиниб в монорежиме в дозе 1—2 мг/сут может быть успешно применен у пациентов с ВКЛ в качестве подготовительного этапа перед проведением основного курса аналогами пуринов (при непереносимости ИФ-а, вемурафениба или при отсутствии мутации BRAF V600E) [51].

Протокол лечения ВКЛ

Стандартный протокол лечения ВКЛ состоит из двух коротких этапов: I этап — 3—4-месячный курс ИФ-а, II этап — один курс кладрибина в дозе 0,1 мг/кг/сут в течение 7 дней или 0,14 мг/кг/сут в течение 5 дней в виде длительных в/в инфузий (не менее 2 часов) или п/к введения.

I этап: ИФ-а в стандартном режиме — 3 млн МЕ 3 раза в неделю п/к, но в зависимости от показателей гемограммы и переносимости доза ИФ-а может варьировать от 1 до 3 млн МЕ и от 2 раз в неделю до ежедневного применения. В связи с частым развитием гриппоподобного синдрома на начальных этапах применения ИФ-а терапию следует начинать с дозы 1 млн МЕ на фоне антипиретиков, постепенно увеличивая дозу до стандартной (3 млн МЕ). Возможно также применение пегилированной формы ИФ-а еженедельно. Терапия ИФ-а обычно проводится 3—4 мес. Целью терапии является снижение числа лимфоцитов в гемограмме до $< 50\%$ и прирост нейтрофилов $> 1{,}5 \times \times 10^9$/л, что существенно уменьшает риск длительного миелотоксического агранулоцитоза на II этапе лечения. При этом на фоне лечения ИФ-а увеличиваются количество нейтрофилов и тромбоцитов, концентрация гемоглобина и уменьшается размер селезенки за счет снижения степени инфильтрации костного мозга и селезенки опухолевыми лимфоцитами. ИФ-а можно не применять при незначительном лимфоцитозе и минимальной инфильтрации костного мозга и отменять в случае непереносимости или развития осложнений.

II этап: проведение одного курса цитостатической терапии кладрибином в дозе 0,1 мг/кг/сут в течение 7 дней или 0,14 мг/кг/сут в течение 5 дней. Препарат может вводиться в/в капельно в 500 мл физиологического раствора круглосуточными или строго 2-часовыми в/в инфузиями или же п/к. Учитывая удобство ежедневного п/к введения препарата, данный режим является предпочтительным при терапии ВКЛ.

Лечение кладрибином не требует специальной сопутствующей терапии (то есть назначения антиэметиков, водной нагрузки), за исключением назначения ко-тримоксазола и ацикловира для профилактики инфекций (по показаниям; обязательно в случае нейтропении — до повышения количества нейтрофилов до $> 1{,}0 \times 10^9$/л).

В процессе лечения проводится контроль количества лейкоцитов. На фоне терапии отмечаются закономерная лимфопения, прирост количества тромбоцитов и концентрации гемоглобина. Полное восстановление гемограммы может потребовать нескольких месяцев.

Дополнительный III этап: курс ритуксимаба в дозе 375 мг/м^2 1 раз в 1—3 мес (всего 4 введения) дополнительно к основному лечению при терапии раннего рецидива или резистентного ВКЛ.

Ритуксимаб также целесообразно применять для профилактики раннего рецидива у больных, относящихся к прогностически неблагоприятной группе (дебют ВКЛ в возрасте < 45 лет, значительная висцеральная лимфаденопатия, аберрации фенотипа).

Лечение экстрамедуллярного поражения при ВКЛ

В прошлом, до появления эффективной системной терапии ВКЛ препаратами ИФ-а и аналогами пуринов, для лечения экстрамедуллярного поражения при ВКЛ применялись хирургическое лечение и/или лучевая терапия. В настоящее время общепризнано, что лечение ВКЛ с экстрамедуллярным поражением должно быть системным — ИФ-а и/или аналоги пуринов, возможно с добавлением к терапии ритуксимаба. Локальное лечение (иссечение, облучение) может применяться только дополнительно, при наличии показаний. При адекватной системной терапии специфическое поражение органов и тканей при ВКЛ не является фактором, ухудшающим прогноз заболевания.

Оценка эффективности терапии

Поскольку эффект лечения проявляется постепенно, по мере уменьшения лимфоидной инфильтрации в костном мозге и селезенке и параллельного восстановления элементов нормального кроветворения, судить об эффективности терапии необходимо по динамике лабораторных показателей и размерам селезенки и лимфоузлов в течение длительного периода времени. Так, оценка эффективности терапии ИФ-а проводится не ранее чем через 2 мес после ее начала. Терапия считается эффективной при наличии положительной динамики по всем или нескольким параметрам (уменьшение цитопении, лимфоцитоза и моноцитопении, сокращение размеров селезенки и висцеральной лимфаденопатии). При снижении лимфоцитоза до ≤ 50% и достаточном количестве нейтрофилов (> 1,5 × 10^9/л) лечение ИФ-а прекращают и проводят один курс химиотерапии кладрибином. Эффект терапии кладрибином оценивается непосредственно после курса химиотерапии по снижению числа лимфоцитов и уменьшению размеров

селезенки (если сохранялось ее увеличение) и затем в динамике раз в 1—3 мес. Контрольное исследование костного мозга для оценки полноты ремиссии целесообразно проводить не ранее чем через 6 мес после завершения терапии кладрибином. Основным критерием эффективности лечения является исчезновение «ворсинчатых» лимфоцитов из крови и костного мозга. Степень же нормализации гемограммы имеет меньшее значение, и нет необходимости добиваться полного восстановления уровня тромбоцитов и лейкоцитов до формальной нормы. При достижении через 6 мес после лечения лишь частичной ремиссии возможно проведение второго курса терапии кладрибином с добавлением ритуксимаба. В то же время мы не отметили ухудшения прогноза в отношении длительности ремиссии у больных с незначительной остаточной спленомегалией, сохраняющейся после лечения кладрибином.

В случае неэффективности кладрибина (крайне редко) рекомендуется провести лечение другим аналогом пуринов — пентостатином в дозе 4 мг/м^2 1 раз в 2 недели (4—8 введений). При этом необходимо контролировать функцию печени, почек, ЦНС и гемограмму в связи с большей токсичностью препарата по сравнению с кладрибином.

Эффект курса терапии ИФ-а + кладрибин + ритуксимаб оценивается по данным контрольного обследования через 6 мес после завершения терапии ритуксимабом.

В дальнейшем за пациентами в ремиссии ведется пожизненное динамическое наблюдение.

Критерии ремиссии, рецидива, резистентности и минимальной остаточной болезни

Критерии полной ремиссии

1. Содержание гемоглобина ≥ 120 г/л, количество нейтрофилов > 1,5 × × 10^9/л, количество тромбоцитов > 100 × 10^9/л.
2. Отсутствие в крови «волосатых клеток».
3. В костном мозге менее 5% «волосатых клеток».
4. Нормализация размеров селезенки и лимфоузлов.

Критерии частичной ремиссии и улучшения

1. Содержание гемоглобина ≥ 120 г/л, количество нейтрофилов > 1,5 × × 10^9/л, количество тромбоцитов > 100 × 10^9/л.
2. В крови < 5% «волосатых клеток».
3. Уменьшение числа «волосатых клеток» в костном мозге более чем на 50%.
4. Уменьшение размеров селезенки и лимфоузлов более чем на 50%.

Улучшением считается нормализация одного из параметров без ухудшения других.

Длительной считается ремиссия дольше 5 лет.

Критерии резистентности (рефрактерности)

Поскольку при ВКЛ эффективность терапии оценивается в динамике на протяжении нескольких недель лечения, судить о резистентности к ИФ-а можно не ранее чем через 2 мес непрерывной терапии, а о резистентности к терапии кладрибином — не ранее чем через 1 мес после проведения курса (при условии исчезновения «ворсинчатых» лимфоцитов из крови на фоне лечения). Критериями резистентности к терапии служат:

1. Содержание гемоглобина < 120 г/л, количество нейтрофилов < 1,5 × × 10^9/л, количество тромбоцитов < 100 × 10^9/л.
2. В крови > 5% «волосатых клеток».
3. Уменьшение числа «волосатых клеток» в костном мозге менее чем на 50%.
4. Уменьшение размеров селезенки менее чем на 50%, или нарастание размеров селезенки, появление висцеральной лимфаденопатии, несмотря на лечение.

Критерии рецидива

Рецидивом считается появление ранее исчезнувших «волосатых клеток» в крови и/или костном мозге или нарастание их количества либо нарастание размеров селезенки, обусловленное лейкозным поражением. Ранним признаком рецидива часто служит появление цитопении. Для констатации рецидива необходимо подтвердить наличие клональной патологической популяции лимфоцитов с маркерами ВКЛ в крови или костном мозге методом проточной цитометрии или при цитологическом либо гистологическом исследовании костного мозга.

Минимальная остаточная болезнь

Несмотря на очень хороший результат лечения ВКЛ аналогами пуринов, известно, что практически у всех пациентов после окончания лечения определяется МОБ [35]. Для выявления МОБ применяются:

- иммунофенотипирование методом проточной цитофлюориметрии с маркерами ВКЛ;
- иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата костного мозга;
- ПЦР-исследование лимфоцитов костного мозга (мутация V600E гена *BRAF*, В-клеточная клональность).

Данные некоторых исследований показали, что после терапии ВКЛ аналогами пуринов в комбинации с ритуксимабом у 90% пациентов мо-

лекулярные и иммунологические исследования не выявляют МОБ [35]. В то же время продемонстрировано, что МОБ может персистировать на протяжении многих лет без признаков рецидива и прогрессии заболевания. Таким образом, выявление и полная эрадикация МОБ не должна являться целью лечения ВКЛ в рутинной клинической практике [35].

Наблюдение после лечения

После завершения лечения необходимо наблюдение за пациентом с оценкой в динамике показателей клинического анализа крови и размера селезенки. Период восстановления миелопоэза может быть длительным (особенно в случае применения кладрибина без предфазы ИФ-а), поэтому если у больного после курса лечения аналогом пуринов отмечается положительная динамика — исчезновение «ворсинчатых» лимфоцитов и тенденция к восстановлению показателей крови, сокращение размера селезенки, — то полноту достигнутой ремиссии оценивают не ранее чем через 6—12 мес после лечения.

Для своевременного обнаружения рецидива ВКЛ необходимо проводить клинический анализ крови не реже чем раз в полгода и оценивать размер селезенки не реже 1 раза в год. Рецидив заболевания должен быть подтвержден выявлением «ворсинчатых» лимфоцитов с соответствующим ВКЛ фенотипом в крови или костном мозге. В случае раннего рецидива или резистентного течения заболевания обязательно гистологическое исследование костного мозга и исследование мутации V600E гена *BRAF*.

Лечение рецидивов и рефрактерных форм ВКЛ

Поскольку у всех больных в ремиссии заболевания сохраняется МОБ, рецидивы ВКЛ с течением времени развиваются в подавляющем большинстве случаев, с частотой выявления до 35% при медиане наблюдения 5 лет и до 50% при медиане 10 лет. Рецидивы могут возникать чаще и в более ранние сроки у молодых больных (дебют заболевания в возрасте до 45 лет) и при достижении лишь частичной ремиссии.

Большинство пациентов, получавших терапию аналогами пуринов, в случае рецидива заболевания достигают повторной ремиссии как при терапии пентостатином, так и кладрибином.

Выбор препарата для лечения рецидива ВКЛ зависит от продолжительности первой ремиссии. Если она длилась менее 5 лет, рекомендуется повторное лечение аналогом пуринов с добавлением ритуксимаба, однако монотерапия ритуксимабом не рекомендуется ввиду ее низкой эффективности. Также возможна замена кладрибина на пентостатин (и наоборот), ввиду отсутствия перекрестной резистентности

между ними. Если ремиссия была длительной (более 5 лет), рекомендуется повторное лечение, аналогичное первичному.

Продолжительность достигнутых повторных полных ремиссий может быть длительной, однако количество больных с полными ремиссиями от курса к курсу уменьшается.

Если рецидив проявляется в основном увеличением селезенки, а также в случае отсутствия ремиссии при первичном лечении целесообразна спленэктомия, но, как правило, одна спленэктомия не приводит к ремиссии и вслед за ней требуется проведение системной терапии.

Резистентное течение ВКЛ наблюдается крайне редко. В случаях резистентности ВКЛ к аналогам пуринов может быть рекомендован один из следующих вариантов лечения (или их последовательное применение).

1. Добавление к аналогу пуринов моноклональных антител.

- Ритуксимаб в дозе 375 мг/м^2 (4—8 введений, режим введений может варьировать от еженедельного до ежеквартального).
- Обинутузумаб в дозе 1000 мг (4—6 введений, режим введений может варьировать от ежемесячного до ежеквартального).

2. Применение ингибитора BRAF-киназ.

- Вемурафениб показан только для случаев с подтвержденным наличием мутации V600E гена *BRAF*. Описаны разные режимы применения вемурафениба: от 960 мг 2 раза в день до минимальной дозы 240 мг/сут. По нашему опыту, эффективен и хорошо переносим режим применения в дозе 240 мг 1—2 раза в сутки в течение 2 мес и более (до достижения ремиссии). Учитывая относительно короткую продолжительность ремиссии при монотерапии вемурафенибом, целесообразно сочетание препарата с ритуксимабом.

3. Применение ингибитора MEK-киназ.

- Траметиниб, 1—2 мг/сут длительно, может применяться у пациентов с ВКЛ без выявленной мутации гена *BRAF* и у пациентов с непереносимостью вемурафениба. В отличие от вемурафениба, препарат эффективен и при отсутствии мутации в гене *MAP2K1*.
- Комбинация двух ингибиторов — дабрафениб (ингибитор BRAF-киназы) и траметиниб (ингибитор MEK-киназы): дабрафениб, 150 мг 2 раза в сутки + траметиниб, 2 мг/сут.

4. Применение бендамустина (схема RB).

- Бендамустин, 90 мг/м^2 (или 70 мг/м^2 при необходимости снижения дозы) в дни 1—2, в сочетании с ритуксимабом, 375 мг/м^2 в день 1, до 6 курсов с интервалом 28 дней.

5. Применение иммунотоксинов.

- Моксетумомаб пасудотокс (не зарегистрирован в РФ) — рекомбинантный препарат: анти-CD22 моноклональное антитело и экзоток-

син *Pseudomonas aeruginosa*. Применяется в/в в дозе 40 мг/кг в 1, 3, 5-й дни курса, 1 раз в 28 дней, до 6 курсов терапии. Наиболее тяжелые осложнения терапии —гемолитико-уремический синдром и синдром капиллярной утечки (5—8% случаев) [52].

6. Применение ингибиторов тирозинкиназы Брутона (BTK).

- В рамках клинических исследований описан опыт применения ибрутиниба у 37 пациентов с ВКЛ [53] в дозе 420—840 мг ежедневно непрерывно до прогрессии или развития неконтролируемой токсичности. Беспрогрессивная выживаемость к 36-й неделе составила 73%, общая выживаемость 85%, у семи пациентов достигнута полная ремиссия.

Лечение ВКЛ в период беременности

См. книгу «Беременность и заболевания системы крови».

Сопроводительная терапия и лечение осложнений

Осложнения, связанные с введением интерферона альфа, кладрибина, ритуксимаба, вемурафениба

Интерферон альфа

Всем препаратам ИФ-а свойственна пирогенная реакция (гриппоподобный синдром), степень выраженности которой индивидуальна и варьирует от бессимптомного субфебрилитета до гектической лихорадки с ознобом, болями в суставах и мышцах. Чаще встречается умеренная пирогенная реакция, выраженность которой в течение 2 недель постепенно снижается до минимума по мере «привыкания». Для профилактики данного осложнения терапию ИФ-а проводят с премедикацией парацетамолом в дозе 500 мг внутрь или индометацином, 25 мг внутрь, за 30 мин до введения препарата, и начинают лечение с дозы ИФ-а 1—1,5 млн МЕ, постепенно за 1—2 недели повышая ее до «рабочей» дозы 3 млн МЕ.

Крайне редко при терапии ИФ-а развиваются иммунокомплексный васкулит, индуративный миозит, требующие отмены препарата и терапии глюкокортикоидами и плазмафереза.

При повышении на фоне лечения ИФ-а активности аминотрансфераз требуются исключение гепатитов В и С, контроль активности аминотрансфераз в динамике с временной отменой ИФ-а при превышении активности АЛТ и АСТ верхней границы нормы более чем в 5 раз и проведением гепатотропной и дезинтоксикационной терапии.

Кладрибин

Препарат не токсичен (в применяемых при ВКЛ дозах не обладает кардио-, гепато-, нефро- и нейротоксичностью), не вызывает тошноту и рвоту. Редкое осложнение (2% случаев) — неинфекционная гипертермия после введения, которая чаще наблюдается при синдроме лизиса опухоли. Препарат вызывает миелотоксический агранулоцитоз, однако при его применении после курса терапии ИФ-а это осложнение наблюдается лишь в 5% случаев и длится 2—5 дней. В этом случае проводится стандартная профилактика инфекционных осложнений, ростовые факторы обычно не применяют.

Ритуксимаб

Препарат вызывает стандартные осложнения, в большинстве случаев связанные со скоростью введения. Применяют антигистаминную терапию, назначают глюкокортикоиды, уменьшают скорость введения ритуксимаба.

Вемурафениб

Вемурафениб характеризуется хорошей переносимостью, наиболее частые побочные эффекты — поражение кожи (сыпь, фотосенсибилизация) и суставов (артралгии, артриты), которые чаще возникают при применении препарата в дозах выше 480 мг/сут и купируются при снижении дозы.

Для предотвращения фотосенсибилизации (до степени тяжелого ожога) следует исключить пребывание на солнце, при пребывании на открытом воздухе следует использовать солнцезащитные средства с фильтрами ультрафиолетового излучения и солнцезащитный бальзам для губ.

Длительное применение вемурафениба повышает риск развития плоскоклеточной карциномы кожи и меланомы, а также может приводить к развитию увеита и катаракты, контрактуры.

С учетом биодоступности, следует принимать вемурафениб вместе с приемом пищи, богатой жирами. С учетом метаболизма вемурафениба с участием изофермента IIIA4 цитохрома P450 (CYP3A4) и P-гликопротеина, следует:

- исключить из пищи грейпфрут или померанец, а также сок грейпфрута или померанца и напитки с содержанием этих соков;
- разнести прием вемурафениба минимум на 2 часа с приемом других лекарственных средств при назначении сопутствующей терапии;
- соблюдать осторожность при одновременном применении вемурафениба и варфарина, а также мощных ингибиторов и индукторов изофермента IIIA4 цитохрома P450 (CYP3A4), глюкуронирования и/или транспортных белков (включая P-гликопротеин), препара-

тов — субстратов изофермента IA2 цитохрома P450 (CYP1A2) и BCRP (например, ритонавир, саквинавир, телитромицин, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, нефазодон, атазанавир, рифампицин, рифабутин, карбамазепин, фенитоин, зверобой продырявленный, верапамил, кларитромицин, циклоспорин, хинидин, донедарон, амиодарон, ранолазин, гефитиниб).

Нейтропения и инфекционные осложнения

Ростовые факторы (стимуляторы гранулоцитопоэза) при ВКЛ, как и при других лейкозах, рутинно не применяют.

Инфекционные осложнения свойственны ВКЛ и связаны с нейтропенией, моноцитопенией. Гипертермия при этом заболевании не является симптомом опухолевой интоксикации. Инфекции служат основной причиной летальности при ВКЛ, поэтому любая гипертермия, не связанная с пирогенной реакцией на ИФ-а, должна расцениваться как инфекционное осложнение и требует немедленной адекватной антибактериальной (по показаниям — противовирусной, противогрибковой) терапии. Наиболее часто возникают затяжные бронхиты, пневмонии, инфекции мягких тканей (абсцесс, флегмона, парапроктит), синуситы, тонзиллиты, инфекция, вызванная вирусом простого герпеса. Течение инфекционного процесса при ВКЛ отличается склонностью к генерализации (сепсис) и абсцедированию. Нередко встречается сочетание с туберкулезом.

Антибактериальная терапия и профилактика грибковой инфекции проводятся согласно принятым протоколам для лечения инфекционных осложнений в период агранулоцитоза.

Геморрагические осложнения

Несмотря на тромбоцитопению, выраженные геморрагические проявления для ВКЛ нехарактерны. Обычно встречается умеренный кожный геморрагический синдром, купируемый симптоматической терапией, не требующий заместительных трансфузий тромбоцитарной массы. При глубокой тромбоцитопении ($< 20 \times 10^9$/л) с выраженным геморрагическим синдромом или на фоне инфекционного процесса необходимы трансфузии тромбоцитарной массы.

Анемический синдром

Клинически компенсированная анемия с уровнем гемоглобина > 60 г/л не требует заместительной трансфузионной терапии. Гемотрансфузии проводятся при декомпенсации, связанной с анемией, при любом уровне гемоглобина. Необходимо уточнить вид анемии, так как причина данного осложнения может быть не связана с ВКЛ (часто — дефицит железа, витамина B_{12}), и назначить соответствующую терапию. При исключении иных причин анемии, стойком снижении уровня

гемоглобина до < 50 г/л требуется назначение эритропоэзстимулирующих препаратов в стандартных дозах: 10 000 ед 3 раза в неделю или 30 000—40 000 ед 1 раз в неделю в течение 4—8 недель.

Инфаркт и разрыв селезенки

Инфаркт и разрыв селезенки — редкие осложнения ВКЛ, несмотря на зачастую значительно выраженную спленомегалию. Разрыв селезенки (обычно после травмы) — показание к экстренной спленэктомии. При развитии инфаркта селезенки возможна консервативная тактика лечения с применением антибактериальной терапии. Повторные инфаркты селезенки также являются показанием к спленэктомии.

Литература

1. Волкова М. А. Волосатоклеточный лейкоз // В кн.: Клиническая онкогематология. Руководство для врачей. Под ред. М. А. Волковой. — М.: Медицина, 2007; с. 819—835.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016; 127(20):2375—2390.
3. Аль-Ради Л. С., Пивник А. В. Особенности течения и современная тактика терапии волосатоклеточного лейкоза. Клиническая онкогематология 2009; 2:111—120.
4. Bouroncle B, Wiseman B, Doan C. Leukemic reticuloendotheliosis. Blood 1958; 13:609—630.
5. Troussard X, Maître E, Cornet E. Hairy cell leukemia 2022: Update on diagnosis, risk-stratification, and treatment. Am J Hematol 2022; 97(2):226—236.
6. Dores GM, Matsuno RK, Weisenburger DD et al. Hairy cell leukaemia: a heterogeneous disease? Br J Haematol 2008; 142(1):45—51.
7. Epperla N, Zhao Q, Anghelina M et al. Impact of sex on outcomes in patients with hairy cell leukemia (HCL): an HCL Patient Data Registry (PDR) analysis. Am J Hematol 2023; 98(5):E116—E118.
8. Getta BM, Woo KM, Devlin S et al. Treatment outcomes and secondary cancer incidence in young patients with hairy cell leukaemia. Br J Haematol 2016; 175(3):402—409.
9. Rosenberg JD, Burian C, Waalen J et al. Clinical characteristics and long-term outcome of young hairy cell leukemia patients treated with cladribine: a single-institution series. Blood 2014; 123:177—183.
10. Аль-Ради Л. С., Моисеева Т. Н., Смирнова С. Ю., Шмаков Р. Г. Волосатоклеточный лейкоз и беременность. Терапевтический архив 2017; 89(7):99—104.
11. Goodman GR, Bethel KJ, Saven A. Hairy cell leukaemia: an update. Curr Opin Hematol 2003; 10:258—266.
12. Sharpe RW, Bethel KJ. Hairy cell leukemia: diagnostic pathology. Hematol Oncol Clin North Am 2006; 20:1023—1049.

13. Kraut E. Infectious complications in hairy cell leukemia. Leuk Lymphoma 2011; 52(Suppl 2):50—52.
14. Dasanu CA, Ichim TE, Alexandrescu DT. Inherent and iatrogenic immune defects in hairy cell leukemia: revisited. Expert Opin Drug Saf 2010; 9:55—59.
15. Cawley J, Burns G, Bevan A et al. Typical hairy cell leukaemia with IgG paraproteinaemia. Br J Haematol 1979; 43:215—221.
16. Hansen D, Robbins B, Bylund D et al. Identification of monoclonal immunoglobulins and quantitative immunoglobulin abnormalities in hairy cell leukemia and chronic lymphocytic leukemia. Am J Clin Pathol 1994; 102:580—585.
17. Newell D, Sattar M, Hannam-Harris A et al. Hairy cell leukemia occurring with an unrelated paraproteinaemia. Scand J Haematol 1982; 28:441—450.
18. Аль-Ради Л. С., Моисеева Т. Н., Полянская Т. Ю. и др. Изолированное поражение крестца при волосатоклеточном лейкозе: описание случая и анализ литературы. Терапевтический архив 2015; 87(7):94—97.
19. Ito M, Harada T, Lang L, Saga et al. Hairy cell leukemia-japanese variant: Report of a patient and literature review. Int J Surg Pathol 2022; 30(7):828—838.
20. Yamada Y, Miura M, Tagari M et al. Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma diagnosed by splenectomy initially mimicking hairy cell leukemia—Japanese variant. Rinsho Ketsueki 2018; 59(3):281—286. DOI: 10.11406/rinketsu.59.281.
21. Paillassa J, Maitre E, Troussard X. Hairy cell leukemia (HCL) and HCL variant: Updates and spotlights on therapeutic advances. Curr Oncol Rep 2022; 24(9):1133—1143.
22. Hockley SL, Else M, Morilla A et al. The prognostic impact of clinical and molecular features in hairy cell leukaemia variant and splenic marginal zone lymphoma. Br J Haematol 2012; 158(3):347—54.
23. Xi L, Arons E, Navarro W et al. Both variant and IGHV4-34-expressing hairy cell leukemia lack the BRAF V600E mutation. Blood 2012; 119(14):3330—3332.
24. Kreitman RJ, Wilson W, Calvo KR et al. Cladribine with immediate rituximab for the treatment of patients with variant hairy cell leukemia. Clin Cancer Res 2013; 19(24):6873—6881.
25. Аль-Ради Л. С., Моисеева Т. Н., Джулакян У. Л. и др. Опыт изучения лимфомы красной пульпы селезенки. Терапевтический архив 2016; 88(4):53—60.
26. Chrobak L, Podzimek K, Kerekes Z et al. Long term results in hairy cell leukemia treated by splenectomy. Neoplasma 1993; 40:133—136.
27. Bohn JP, Gastl G, Steurer M. Long-term treatment of hairy cell leukemia with interferon-α: still a viable therapeutic option. Mag Eur Med Oncol 2016; 9:63—65.
28. Thompson J. Past and present role of interferon in hairy cell leukemia. In: Tallman MS, Polliack A (eds.). Advances in Blood Disorders. Vol. 5: Hairy Cell Leukemia. Amsterdam: Harwood Academic Publishers; 2000. P. 127—139.
29. Else M, Ruchlemer R, Osuji N et al. Long remissions in hairy cell leukemia with purine analogs: A report of 219 patients with a median follow-up of 12.5 years. Cancer 2005; 104:2442—2448.

30. Catovsky D, Matues E, Talavera J et al. Long term results with 2'deoxycoformycin in hairy cell leukemia. Leuk Lymphoma 1994; 14:109—113.
31. Аль-Ради Л. С. Волосатоклеточный лейкоз: особенности течения, современная тактика терапии. Диссертация на соискание степени кандидата медицинских наук. — М., 2008.
32. Piro LD, Carrera CJ, Carson DA, Beutler E. Lasting remissions in hairy-cell leukemia induced by a single infusion of 2-chlorodeoxyadenosine. N Engl J Med 1990; 322(16):1117—1121.
33. Tallman MS, Hakimian D, Variakojis D et al. A single cycle of 2-chlorodeoxyadenosine results in complete remission in the majority of patients with hairy cell leukemia. Blood 1992; 80(9):2203—2209.
34. Ravandi F, Jorgensen J, O'Brien S et al. Eradication of minimal residual disease in hairy cell leukemia. Blood 2006; 107:4658—4662.
35. Jones G, Parry-Jones N, Wilkins B et al. Revised guidelines for the diagnosis and management of hairy cell leukaemia and hairy cell leukaemia variant. Br J Haematol 2012; 156:186—195.
36. Ravandi F, O'Brien S, Jorgensen J et al. Phase II study of cladribine followed by rituximab in patients with hairy cell leukemia. Blood 2011; 118:3818—3823.
37. Урнова Е. С., Аль-Ради Л. С., Кузьмина Л. А. и др. Успешное применение вемурафениба у больного с резистентной формой волосатоклеточного лейкоза. Терапевтический архив 2013; 85(7):76—78.
38. Dietrich S, Zenz T. BRAF inhibitor therapy in HCL. Best Pract Res Clin Haematol 2015; 28(4):246—252.
39. Fiskus W, Mitsiades N. B-Raf inhibition in the clinic: present and future. Annu Rev Med 2016; 67(1):29—43.
40. Maurer H, Haas P, Wengenmayer T et al. Successful vemurafenib salvage treatment in a patient with primary refractory hairy cell leukemia and pulmonary aspergillosis. Ann Hematol 2014; 93(8):1439—1440.
41. Peyrade F, Re D, Ginet C et al. Low-dose vemurafenib induces complete remission in a case of hairy-cell leukemia with a V600E mutation. Haematologica 2013; 98:e20—e22.
42. Robak T, Wolska A, Robak P. Potential breakthroughs with investigational drugs for hairy cell leukemia. Expert Opin Investig Drugs 2015; 24(11): 1419—1431.
43. Jain P, Polliack A, Ravandi F. Novel therapeutic options for relapsed hairy cell leukemia. Leuk Lymphoma 2015; 56(8):2264—2272.
44. Аль-Ради Л. С., Смирнова С. Ю., Моисеева Т. Н. и др. Опыт применения ингибитора B-RAF-киназы вемурафениба в лечении волосатоклеточного лейкоза. Клиническая онкогематология 2022; 15(4):349—355.
45. Smirnova SY, Al-Radi LS, Moiseeva TN et al. Inhibitor of BRAF(V600E) mutation as a treatment option for hairy cell leukemia with deep neutropenia and infectious complications. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2021; 21(7): 427—30.
46. Bohn JP, Pircher A, Wanner D et al. Low-dose vemurafenib in hairy cell leukemia patients with active infection. Am J Hematol 2019; 94(6):E180—E182.

47. Shenoi DP, Andritsos AL, Blachly JS. Classic hairy cell leukemia complicated by pancytopenia and severe infection: a report of 3 cases treated with vemurafenib. Blood Adv 2019; 3(2):116—118.
48. Tiacci E, De Carolis L, Simonetti E et al. Vemurafenib plus rituximab in refractory or relapsed hairy-cell leukemia. N Engl J Med 2021; 384(19):1810—1823.
49. Andritsos LA, Grieselhuber NR, Anghelina M et al. Trametinib for the treatment of IGHV4-34, MAP2K1-mutant variant hairy cell leukemia. Leuk Lymphoma 2018; 59(4):1008—1011.
50. Caeser R, Collord G, Yao WQ et al. Targeting MEK in vemurafenib-resistant hairy cell leukemia. Leukemia 2019; 33(2):541—545.
51. Smirnova S, Al-Radi L, Moiseeva T et al. PB2282: MEK-kinase inhibitor (trametinib) as a treatment option for hairy cell leukemia. Hemasphere 2023; 7(Suppl):e4962386. DOI: 10.1097/01.HS9.0000975860.49623.86
52. Kreitman RJ, Dearden C, Zinzani PL et al. Moxetumomab pasudotox in heavily pre treated patients with relapsed/refractory hairy cell leukemia (HCL): long-term follow-up from the pivotal trial. J Hematol Oncol 2021; 14(1):35.
53. Rogers KA, Andritsos LA, Wei L et al. Phase 2 study of ibrutinib in classic and variant hairy cell leukemia. Blood 2021; 137(25):3473—3483.

Агрессивные В-клеточные лимфомы

Агрессивные В-клеточные лимфомы

На момент подготовки материалов (2023—2024 гг.) по агрессивным В-клеточным лимфомам (АВЛ) для этого сборника в качестве основы была использована классификация ВОЗ лимфатических опухолей 2017 г. под редакцией Swerdlow et al. [1]. В настоящее время готовится к выпуску очередное, 5-е издание классификации ВОЗ, в которое будут внесены изменения, основанные на результатах молекулярно-генетических исследований последних лет [2]. В табл. 1 представлены поправки, которые будут в новой классификации. Жирным штифтом выделены только те нозологические формы АВЛ, по которым уже разработаны и активно внедряются исследовательские протоколы в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. По остальным формам протоколы находятся в разработке и, возможно, будут представлены в следующих изданиях сборника. Информацию по их диагностике и лечению пока можно найти в других отечественных и зарубежных рекомендациях, опубликованных клинических исследованиях, описаниях клинических случаев и т. д. Важно отметить, что, несмотря на пересмотр классификаций каждые 5 лет, около 10% лимфом остаются неклассифицированными.

Таким образом, в данном сборнике представлены разделы, посвященные нодальной ДВККЛ, экстранодальной ДВККЛ иммуноприви-

Таблица 1. Классификация АВЛ (ВОЗ 2017, 2022 гг.)

ВОЗ, 4-е издание (2017 г.)	**ВОЗ, 5-е издание (2022 г.)**
Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), без дополнительного уточнения (БДУ): **• из клеток герминального центра;** **• из активированных В-клеток**	**Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), без дополнительного уточнения (БДУ):** **• из клеток герминального центра;** **• из активированных В-клеток**
В-крупноклеточная лимфома, богатая Т-лимфоцитами/гистиоцитами	В-крупноклеточная лимфома, богатая Т-лимфоцитами/гистиоцитами
Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома ЦНС	**Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома иммунопривилегированных органов*:** **• первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома ЦНС;** **• первичная витреоретинальная В-крупноклеточная лимфома;** **• первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома яичка;** **• первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома молочной железы**
Первичная кожная В-крупноклеточная лимфома, тип нижних конечностей	**Первичная кожная В-крупноклеточная лимфома, тип нижних конечностей***
Внутрисосудистая В-крупноклеточная лимфома	Внутрисосудистая В-крупноклеточная лимфома
EBV-позитивная В-крупноклеточная лимфома, БДУ	EBV-позитивная В-крупноклеточная лимфома
EBV-позитивная мукокутанная язва	Отнесена к разделу «Лимфоидные пролиферации и лимфомы, ассоциированные с иммунодефицитом и дисрегуляцией»**
Диффузная В-крупноклеточная лимфома, ассоциированная с воспалением: • фибрин-ассоциированная диффузная В-крупноклеточная лимфома	Диффузная В-крупноклеточная лимфома, ассоциированная с воспалением: • фибрин-ассоциированная В-крупноклеточная лимфома
Лимфоматоидный гранулематоз	Лимфоматоидный гранулематоз
Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома	**Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома**
Внутрисосудистая В-крупноклеточная лимфома	Внутрисосудистая В-крупноклеточная лимфома
ALK-позитивная анапластическая В-крупноклеточная лимфома	**ALK-позитивная анапластическая В-крупноклеточная лимфома**
Плазмобластная лимфома	**Плазмобластная лимфома**
Первичная лимфома серозных полостей	Первичная лимфома серозных полостей
KSHV/HHV8-ассоциированные лимфопролиферативные заболевания: • мультицентрический вариант болезни Кастлемана;	KSHV/HHV8-ассоциированные лимфопролиферативные заболевания**. KSHV/HHV8-ассоциированный мультицентрический вариант болезни Кастлемана (перенесен в лимфоидные пролиферации и лимфомы, ассоциированные

Таблица 1 (окончание). Классификация АВЛ (ВОЗ 2017, 2022 гг.)

ВОЗ, 4-е издание (2017 г.)	**ВОЗ, 5-е издание (2022 г.)**
• HHV8-позитивная диффузная В-крупноклеточная лимфома, БДУ; • HHV8-позитивное герминотропное лимфопролиферативное заболевание	с иммунодефицитом и дисрегуляцией иммунной системы): • KSHV/HHV8-позитивная диффузная В-крупноклеточная лимфома; • KSHV/HHV8-позитивное герминотропное лимфопролиферативное заболевание
Лимфома Беркитта	**Лимфома Беркитта**:** • **EBV+;** • **EBV–**
Беркиттоподобная лимфома с аберрацией 11q	Отнесена к разделу «В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с аберрацией 11q»**
В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности: • В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с перестройкой генов *MYC* и *BCL2* и/или *BCL6*; • В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, БДУ	**Диффузная В-крупноклеточная лимфома / В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с перестройкой генов *MYC* и *BCL2***.** В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, БДУ. В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с аберрацией 11q
В-клеточная лимфома, неклассифицированная, промежуточная между ДВККЛ и классической лимфомой Ходжкина	**Медиастинальная лимфома серой зоны****
В-крупноклеточная лимфома с перестройкой гена *IRF4*	В-крупноклеточная лимфома с перестройкой гена *IRF4*
	В-крупноклеточная лимфома, связанная с перегрузкой жидкостью**
	Трансформация индолентных В-клеточных лимфом**

* Интраваскулярная В-крупноклеточная лимфома, первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома надпочечника и молочной железы, первичная кожная В-крупноклеточная лимфома, тип нижних конечностей, обладают чертами сходства с первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомой ЦНС и яичек и условно относятся к группе лимфом иммунопривилегированных органов.
** Поправки, которые будут в новой классификации.
БДУ — без дополнительных уточнений; EBV — вирус Эпштейна—Барр; HHV8 — герпесвирус человека 8-го типа; KSHV/HHV8 — герпесвирус человека 8-го типа, ассоциированный с саркомой Капоши.

легированных (ЦНС, тестикулярной, молочной железы, кожи) и иммунонепривилегированных (желудок, кишечник, кости, мягкие ткани и т. д.) органов, ДВККЛ с сочетанной экспрессией белков MYC и BCL2 (DEL), В-клеточной лимфоме высокой степени злокачественности с сочетанной перестройкой генов *MYC*, *BCL2, BCL6* (DHL), MUM1-позитивным АВЛ (ДВККЛ non-GCB подтип, плазмобластная лимфома, ФЛ3В), первичной медиастинальной В-крупноклеточной

лимфоме, лимфоме Беркитта, В-клеточной лимфоме, промежуточной между ДВККЛ и классической лимфомой Ходжкина (лимфома серой зоны), лечению больных старше 65 лет и больных с рецидивом ДВККЛ (рис. 1).

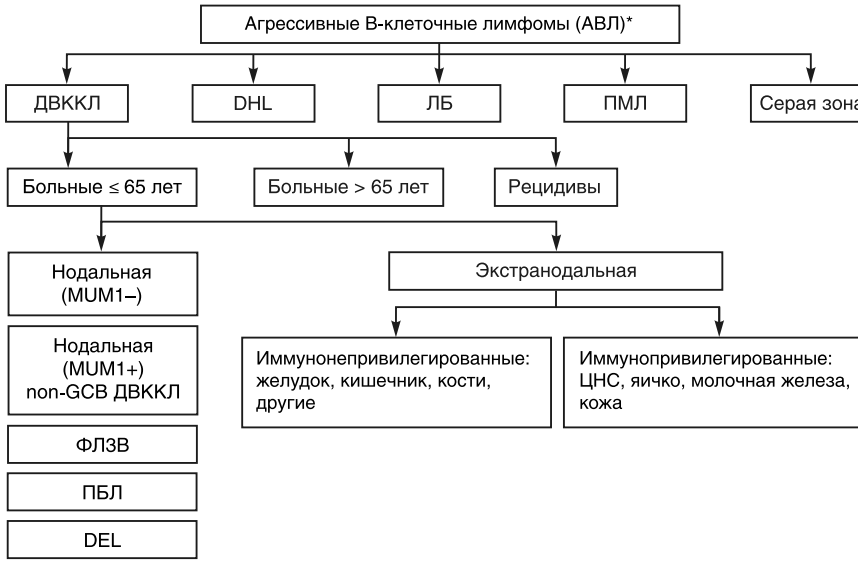


Рисунок 1. Общая блок-схема по представленным в настоящем издании нозологиям агрессивных В-клеточных лимфом.
* Для случаев с наличием мутации в гене *TP53* терапия предусматривает включение алло-ТГСК/CAR-T.

Для оценки распространенности АВЛ (за исключением лимфомы Беркитта, при которой применяется стадирование по S. B. Murphy) в рутинной практике используется система стадирования по Ann Arbor с пересмотром критериев в рамках 12-й международной конференции по злокачественным лимфомам (International conference on malignant lymphoma — ICML) 2014 г. в Лугано (табл. 2) [3, 4].

Таблица 2. Стадирование лимфом по Ann Arbor (ICML, 2014)

Стадия	Поражения
I	Поражение одной лимфатической зоны или локальное поражение одного экстралимфатического органа или ткани (IE)
II	Поражение 2 или более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы. Локализованное в пределах 1 сегмента поражение 1 экстралимфатического органа или ткани и его регионарных лимфатических узлов с поражением или без поражения других лимфатических областей по ту же сторону диафрагмы (IIE)

Таблица 2 (окончание). Стадирование лимфом по Ann Arbor (ICML, 2014)

Стадия	Поражения
III	Поражение лимфатических узлов или структур по обе стороны диафрагмы. Локализованное в пределах 1 сегмента поражение 1 экстралимфатического органа или ткани и его регионарных лимфатических узлов с поражением других лимфатических областей по обе стороны диафрагмы (IIIE), или с поражением селезенки (IIIS), или с поражением того и другого (IIIE+S)
IV	Диссеминированное (многофокусное) поражение 1 или нескольких экстралимфатических органов в сочетании с поражением или без поражения лимфатических узлов. Изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов. Поражение печени и/или костного мозга

Экстранодальные АВЛ стадируются в соответствии с локализацией и количеством экстранодальных очагов поражений в пределах одного или нескольких органов (табл. 3).

Таблица 3. Стадирование экстранодальных лимфом

Стадия	Поражения[1]
IE	Единичное или множественное поражение экстранодального органа, ограниченное его стенкой, с возможной контактной инвазией смежных структур. Для полого органа: IE1 — вовлечение слизистого и подслизистого слоев. IE2 — глубже подслизистого слоя
IIE	Единичное или множественное поражение экстранодального органа с вовлечением лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы. IIE1 — вовлечение регионарных лимфатических узлов. IIE2 — вовлечение отдаленных лимфатических узлов
IIIE	Единичное или множественное поражение экстранодального органа с вовлечением лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы.
IVE	Множественное экстранодальное поражение. Сочетанное поражение двух экстранодальных очагов будет обозначаться как мультиэкстранодальная лимфатическая опухоль — МЭ

[1] Вовлечение костного мозга по критериям Dawson от 1967 г. исключает первичное экстранодальное поражение.

Обследование перед началом терапии

Общая часть, выполняется для всех больных АВЛ

1. Клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы. При наличии анемии с подсчетом ретикулоцитов.

2. Биохимический анализ крови: общий белок и белковые фракции, креатинин, мочевина, мочевая кислота, билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, амилаза, электролиты, глюкоза.
3. Клиренс креатинина по формуле Кокрофта—Голта.
4. Коагулограмма: АЧТВ, ПТИ, ТВ, фибриноген, D-димер, XIIa-зависимый фибринолиз.
5. Маркеры тромбофилии методом ПЦР, включая фактор V, протромбин (фактор II) и метилентетрагидрофолатредуктаза (МТГФР) и ингибитор активатора плазминогена.
6. Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи, в том числе свободных легких цепей, СРБ, β_2-микроглобулин.
7. Исследование крови на гепатиты, ВИЧ, сифилис.
8. Группа крови, резус-фактор.
9. Общий анализ мочи.
10. ЭКГ.
11. Эхо-КГ.
12. УЗИ всех групп периферических и висцеральных лимфоузлов, селезенки, печени, почек, надпочечников, органов малого таза.
13. КТ органов грудной клетки.
14. КТ органов брюшной полости и органов малого таза с внутривенным контрастированием (при отсутствии лабораторных признаков почечной недостаточности).
15. МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием.
16. МРТ сосудов головного мозга (по показаниям).
17. КТ головного мозга (по показаниям).
18. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) всего тела.
19. Консультация кардиолога, эндокринолога и других специалистов по показаниям.
20. Осмотр гинеколога. Выполнение теста на беременность у женщин репродуктивного возраста.
21. Криоконсервирование спермы или ооцитов (по желанию больного).

Специфическая часть, может различаться в зависимости от вида АВЛ

1. Эксцизионная биопсия лимфоузла обязательно (по показаниям — эндоскопическая биопсия, лапароскопия, лапаротомия, торакоскопия, торакотомия). После предварительной cor-биопсии повторная эксцизионная биопсия обязательна.
2. Исследование костного мозга: трепанобиопсия и миелограмма.

3. Фиброгастродуоденоскопия, колоноскопия (при наличии видимых изменений слизистой выполняется обязательно с биопсией).
4. Лапароцентез, плевральная пункция с цитологическим, иммунофенотипическим и молекулярно-генетическим исследованием (по показаниям).
5. Диагностическая люмбальная пункция с цитологическим и биохимическим исследованием ликвора; определение В-клеточной клональности, проточная цитометрия.
6. Определение В-клеточной клональности по реаранжировкам генов тяжелых цепей иммуноглобулинов в биоптате опухоли, костном мозге, периферической крови, ликворе, асцитической или плевральной жидкости методом ПЦР.
7. Цитологическое исследование отпечатков биоптата опухоли или мазков асцитической/плевральной жидкости. Обязательно приготовить несколько неокрашенных мазков в случае необходимости выполнения цитогенетического исследования методом FISH.
8. Иммунофенотипирование клеток периферической крови, костного мозга (по показаниям).
9. Гистологическое исследование биоптата опухоли.
10. Иммуногистохимическое исследование биоптата опухоли на гистологических срезах парафиновых блоков с обязательным определением экспрессии следующих антигенов: CD45, CD3, CD20, CD10, BCL-2, BCL-6, c-MYC, MUM1, Ki-67 (по показаниям CD19, CD79, TdT, CD34, CD5, cyclin-D1, CD30, CD38, CD138, p53).
11. Обязательно выполнение FISH-исследования на срезах парафиновых блоков или клеточной суспензии или цитологических препаратах (отпечатках биоптата) на наличие перестройки локусов генов *MYC*, *BCL2*, *BCL6* для исключения лимфомы Беркитта или DHL, и del17p. При наличии экспрессии CD5+ необходимо провести дополнительное FISH-исследование на перестройку t(11;14) для исключения бластоидного варианта лимфомы из клеток зоны мантии.
12. Определение В-клеточной клональности по реаранжировкам генов тяжелых цепей иммуноглобулинов (выполняется на материале опухоли — биоптат лимфоузла, опухолевого образования, крови, ликвора, плевральной жидкости, костного мозга, свободной опухолевой ДНК и других).
13. Молекулярно-генетическое исследование на наличие мутации в гене *TP53* (выполняется на материале опухоли — биоптат лимфоузла, опухолевого образования, крови, ликвора, плевральной жидкости, костного мозга и других).
14. Молекулярное исследование на наличие мутации в гене *MYD88* (выполняется на материале опухоли — биоптат лимфоузла, опухо-

левого образования, крови, ликвора, плевральной жидкости, костного мозга, свободной опухолевой ДНК и других).
15. Генотипирование реципиента для трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (при наличии мутации в гене *TP53*)[1].

Эксцизионная биопсия пораженного опухолью лимфатического узла или другого доступного патологического очага с последующим цитологическим, гистологическим, иммуногистохимическим и молекулярно-генетическим исследованием — это основа диагностики АВЛ. Проведение пункционной биопсии (cor-биопсия) часто неинформативно, дает мало диагностического материала и приводит к большому числу ошибок. Например, при исследовании биоптатов, полученных путем пункционной биопсии, из-за ограниченного объема материала зачастую сложно оценить характер роста. Более того, гистоархитектоника опухоли может быть неоднородной в пределах даже одного биоптата и тем более в лимфоузлах различной локализации.

Проведение цитологического исследования и «экспресс-диагностика» на замороженных срезах позволяет в короткие сроки определить основные характеристики лимфомы: крупные атипичные опухолевые клетки, диффузный характер роста, высокий митотический потенциал (множество фигур митозов), а также провести дифференциальную диагностику с другими солидными опухолями и в случае ургентных ситуаций начать химиотерапевтическое лечение (предфаза).

Критерии эффективности терапии АВЛ

Оценка ответа на терапию на промежуточном этапе или после окончания лечения проводится в соответствии с обновленными критериями в рамках 12-й конференции ICML 2014 г. в Лугано [3].

Критерии ответа на лечение [3]

Полная ремиссия

1. Полное исчезновение всех обнаруживаемых исходно клинических признаков заболевания и связанных с заболеванием симптомов.
2. У пациентов с ПЭТ-позитивными очагами (4—5 баллов по шкале Deauville) до начала терапии допускается остаточная масса после лечения любого размера, если она ПЭТ-негативна. У пациентов без ПЭТ-сканирования, или если ПЭТ-сканирование до лечения было отрицательным, все лимфатические узлы и узловые образования

[1] Отдельно обсуждается и согласовывается с исследователями.

должны регрессировать на КТ до нормального размера (≤ 1,5 см в наибольшем поперечном диаметре для узлов > 1,5 см до терапии). Ранее пораженные узлы, размер которых составлял до 1,5 см по длинной оси и более 1,0 см по короткой оси до лечения, после лечения должны были уменьшиться до ≤ 1,0 см по короткой оси.
3. Селезенка и/или печень, если они были увеличены или имели очаги до терапии, не должны пальпироваться при физикальном обследовании и должны быть нормальных размеров без очагов по данным визуализирующих исследований.
4. Если до лечения в костном мозге выявлялось поражение при лимфоме, при повторной биопсии костный мозг должен быть санирован. Если морфологические данные сомнительные, должно быть проведено иммуногистохимическое исследование, проточная цитометрия или генетические исследования.

Частичная ремиссия

1. Минимум на 50% уменьшение суммы произведения диаметров (СПД) до шести наиболее крупных узлов или образований: они должны быть четко измеримы по крайней мере в двух перпендикулярных измерениях; по возможности они должны быть разных локализацией.
2. Не должно наблюдаться увеличения размеров других узлов, печени или селезенки. Узловые образования печени и селезенки должны регрессировать на ≥ 50% в их СПД или, для одиночных узлов, в наибольшем поперечном диаметре.
3. Оценка костного мозга не имеет значения для определения частичной ремиссии, если до лечения было выявлено поражение костного мозга. Достижение полного ответа по вышеуказанным критериям у пациентов, имеющих морфологическое поражение костного мозга, расценивается как частичная ремиссия.
4. Не должно наблюдаться новых очагов заболевания.
5. Для пациентов без ПЭТ-сканирования до лечения или при 5 баллах по шкале Deauville по данным ПЭТ-сканирования до терапии — положительное ПЭТ-сканирование после лечения по крайней мере в одном ранее пораженном участке.

Стабилизация заболевания

1. Положительная динамика по данным ПЭТ/КТ в предшествующих очагах заболевания без появления новых областей поражения, которая не соответствует критериям полной ремиссии или прогрессии.
2. Отсутствие изменений в размере предыдущих поражений на КТ после лечения.

Рецидив заболевания

1. Появление любого нового поражения более 1,5 см по любой оси после достижения полной ремиссии. Повышенное поглощение ФДГ в ранее незатронутом участке следует считать рецидивом или прогрессирующим заболеванием только после подтверждения другими методами.
2. По крайней мере 50%-е увеличение СПД любых ранее пораженных лимфатических узлов или образований (например, в селезенке или печени). Чтобы считаться рецидивом, лимфатический узел с диаметром по короткой оси менее 1,0 см должен увеличиться на ≥ 50% и до размера 1,5 × 1,5 см или более 1,5 см по длинной оси.
3. Увеличение наибольшего диаметра любого отдельного ранее идентифицированного узла более чем на 1 см по его короткой оси не менее чем на 50%.
4. Поражения должны быть положительными при ПЭТ-исследовании.
5. Рецидив должен быть подтвержден повторной биопсией предполагаемого очага поражения (иммуноморфологическое, молекулярно-генетическое исследования биоптата).

Прогрессия (рефрактерность)

1. Увеличение любого ранее определяемого опухолевого очага ≥ 50% у больных с частичной ремиссией и у больных, не имевших эффекта непосредственно во время терапии или в течение 6 месяцев после ее окончания.
2. Появление любого нового очага во время терапии или в течение 3 месяцев после ее окончания.

Важно помнить, что терапевтическое решение не должно приниматься исключительно на основании данных ПЭТ и/или КТ без гистологического подтверждения рецидива.

Токсичность

Оценка токсичности терапии оценивается по критериям Национального института рака (National Cancer Institute common toxicity criteria — NCI-CTC) [5]. Для определения гематологической токсичности применяется шкала из 4 степеней, представленная в табл. 4.

У пожилых больных, больных с сопутствующей патологией развитие длительной гематологической токсичности 4-й степени с развитием тяжелых инфекционных осложнений может явиться основанием для перехода с интенсивных курсов на программу R-CHOP.

Таблица 4. Степени гематологической токсичности в соответствии с NCI-CTC [5]

Показатели	Степени гематологической токсичности			
	1	2	3	4
Гемоглобин (г/л)	100	100—80	80—65	< 65
Лейкоциты ($\times 10^9$/л)	3,0	3,0—2,0	2,0—1,0	< 1,0
Нейтрофилы ($\times 10^9$/л)	1,5	1,5—1,0	1,0—0,5	< 0,5
Тромбоциты ($\times 10^9$/л)	75,0	75,0—50,0	50,0—25,0	< 25,0

Использование препаратов Г-КСФ должно ограничиваться случаями тяжелых инфекционных осложнений на фоне агранулоцитоза, а также случаями гипоплазии костного мозга после курсов ХТ для соблюдения межкурсовых интервалов. Препараты Г-КСФ короткого или пролонгированного действия (филграстим, эмпэгфилграстим) вводят с первого дня миелотоксического агранулоцитоза вплоть до выхода из него. После достижения уровня лейкоцитов $1{,}5 \times 10^9$/л и более стимуляцию отменяют, кроме тех случаев, когда планируется заготовка гемопоэтических стволовых клеток.

Литература

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. (editors). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th edition. Lyon: IARC; 2016. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia 2022; 36(7):1720—1748.
3. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014; 32(27):3059—3067. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
4. Murphy SB. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. Semin Oncol 1980; 7(3):332—339.
5. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). Version 5.0. URL: ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf.

Н. Г. Габеева, А. У. Магомедова, Е. Е. Звонков

Нодальная диффузная В-крупноклеточная лимфома

Введение

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) — гетерогенная группа агрессивных В-клеточных лимфом, морфологически чаще представленная диффузным ростом лимфоидных клеток крупных размеров со зрелым В-клеточным фенотипом и высокой пролиферативной активностью. Клиническая и морфологическая картина неспецифичны, а следовательно, требуется проведение иммуногистохимического и молекулярно-генетических исследований с целью исключения других форм АВЛ.

ДВККЛ — самая частая лимфатическая опухоль у человека, ежегодно в США регистрируется около 20 000 новых случаев. Встречается в любом возрасте, но чаще у больных около 60 лет, при примерно равном соотношении мужчин и женщин. Значительное влияние на прогноз и возможности терапии оказывает возраст больных ДВККЛ. С учетом этого протокол обследования и лечения пожилых больных ДВККЛ старше 65 лет представлен отдельно.

По происхождению выделяют две группы ДВККЛ: трансформированные из других В-зрелоклеточных лимфом и de novo варианты. Тщательный сбор анамнеза и наличие в прошлом установленного диагноза фолликулярной лимфомы (ФЛ), лимфомы из клеток маргинальной

зоны (ЛКМЗ), хронического В-клеточного лимфолейкоза (ХЛЛ), макроглобулинемии Вальденстрема (МВ) и т. д. помогает правильно определиться с происхождением ДВККЛ.

По локализации выделяют нодальные и экстранодальные формы ДВККЛ. В последнее время из экстранодальных форм выделена подгруппа иммунопривилегированных ДВККЛ (ДВККЛ ЦНС, яичка, молочной железы, кожи) [1, 2].

Нодальная ДВККЛ составляет около 80% от всех ДВККЛ. Характеризуется преимущественным поражением лимфатических узлов. При распространенных стадиях, в ходе прогрессии или рецидива возможно поражение экстранодальных органов по протяжению или в виде отдаленных очагов, однако лимфаденопатия доминирует.

Клиническая картина

Клиническая картина неспецифична и зависит от локализации поражения (различные группы лимфатических узлов, селезенка, миндалины, костный мозг), объема поражения (от бессимптомного увеличения до «bulky disease» с признаками компрессии соседних тканей и органов). Характерен быстрый рост опухоли с коротким анамнезом с момента ее появления. В большинстве случаев выявляется распространенный опухолевый процесс (стадия II и более по Ann Arbor), с наличием В-симптомов примерно у 30% больных. С появлением ПЭТ-КТ локальные стадии нодальной ДВККЛ встречаются значительно реже. Поражение костного мозга, лейкемизация, вовлечение мозговых оболочек (нейролейкемия) встречается менее чем у 3—5% больных нодальной ДВККЛ. Секреция моноклональных иммуноглобулинов не характерна для ДВККЛ. При преобладающем поражении лимфатической системы возможно вовлечение нелимфоидных органов (экстранодальные очаги), что не исключает диагноза нодальной ДВККЛ.

Патогенез

Предполагаемый нормальный аналог нодальной ДВККЛ — это зрелые В-клетки различного уровня дифференцировки (герминальный — GCB-подтип ДВККЛ или постгерминальный — non-GCB-подтип ДВККЛ). Часть активированных опухолевых В-клеток может дифференцироваться до этапа плазмоклеточной дифференцировки, трансформируясь в плазмобласты (при фенотипической экспрессии CD38, IRF-4/MUM-1 и утрате CD20), и являться субстратом плазмобластной лимфомы (ПБЛ).

В ходе функционирования герминального центра, при нарушении процессов соматической гипермутации или перестройки изотипа иммуноглобулинов возможно появление В-клеточных опухолевых клонов с автономной пролиферацией и возможностью ухода от иммунологического надзора. В ходе опухолевой прогрессии происходит накопление онкогенных событий и дальнейшая клональная эволюция, определяющая фенотипические и клинические проявления опухоли, а также ответ на терапию.

В результате анализа профиля экспрессии генов были выделены 2 молекулярных подтипа ДВККЛ: из клеток герминального центра (germinal B-cell like) — GCB и из активированных В-клеток — ABC (non-GCB) подтип ДВККЛ. Дальнейшие исследования продемонстрировали различия между этими подтипами по характерным генетическим аберрациям, активации определенных сигнальных путей и клиническому течению заболевания [3]. В патогенезе GCB-подтипа ДВККЛ доминируют процессы, связанные с нарушением эпигенетической регуляции (при наличии мутаций в генах *CREBBP*, *MLL2*, *EZH2*) и дисбалансом процессов пролиферации и апоптоза. Ключевым механизмом патогенеза ABC (non-GCB) подтипа ДВККЛ является конститутивная активация сигнального пути В-клеточного рецептора (при наличии активирующих мутаций CD79A и CD79B, MYD88, CARD11), которая приводит, в свою очередь, к активации сигнального пути NF-kB [4]. Второе по значимости онкогенное событие при ABC (non-GCB) подтипе ДВККЛ — блок дифференцировки в результате инактивирующей мутации в гене *BLIMP1* [5].

Диагностика

Иммунофенотип

При проведении гистологического и гистохимического исследования удаленного лимфоузла выявляется практически полное стирание рисунка за счет крупных и среднего размера лимфоидных клеток с экспрессией пан-В-клеточных маркеров (CD19, CD20, CD22, CD79a, PAX5). Отсутствуют маркеры ранней дифференцировки (TdT, CD34). Крайне редко возможна экспрессия CD5, при отсутствии cyclin D1, что требует дифференциальной диагностики с бластоидным вариантом лимфомы из клеток мантии и синдромом Рихтера. Пролиферативная активность (Ki-67) высокая и обычно составляет 80—90%. Высокий уровень экспрессии белка p53 может служить поводом для дальнейшего молекулярно-генетического исследования для исключения мутации в гене *TP53*.

В зависимости от экспрессии белков CD10, BCL6 и MUM1, выявляемых при иммуногистохимическом исследовании (ИГХ), согласно алгоритму Hans et al, с вероятностью до 80% можно определить герминальное (GCB: CD10+, BCL6+\–, MUM1–) или постгерминальное (non-GCB: CD10–, BCL6–\+, MUM1+) происхождение ДВККЛ, что может повлиять на прогноз и выбор терапии [6] (рис. 1).

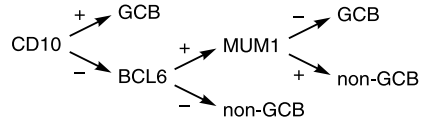


Рисунок 1. Иммуногистохимический алгоритм определения герминального или постгерминального происхождения ДВККЛ [6].

У взрослых больных чаще встречается non-GCB-вариант ДВККЛ. Сложности могут возникнуть при проведении дифференциальной диагностики non-GCB ДВККЛ и фолликулярной лимфомы 3В цитологического типа (ФЛ3В). Их объединяет не только морфологическое сходство, но и общность патогенетических механизмов и молекулярно-генетических характеристик, обусловленных патологической активацией сигнального пути NF-kB (nuclear factor-κB) и высокой экспрессией белка MUM1.

В классификации ВОЗ ФЛ3В выделяется как вариант ФЛ, однако значительно отличается по клиническим, иммуноморфологическим и молекулярно-генетическим признакам от классической ФЛ. В настоящее время появляется все больше данных о близости ФЛ3В к non-GCB ДВККЛ. Вовлечение костного мозга встречается очень редко. Характерен высокий пролиферативный индекс. Клиническое течение как при ДВККЛ, однако могут быть отдаленные рецидивы [7—9].

Трансформация ЛКМЗ в ДВККЛ является редким событием. К 10 годам наблюдения частота трансформации составляет от 5% до 14% в зависимости от форм ЛКМЗ [10]. Диагноз устанавливается на основании гистологического исследования — наличие полей крупных клеток (более 20% клеточного состава). При ИГХ-исследовании выявляется non-GCB-фенотип опухолевых клеток и высокий Ki67 [11].

Затруднения могут возникать при диагностике плазмобластной лимфомы и ДВККЛ, где опухолевые клетки не несут В-клеточные маркеры CD19, CD20, PAX-5, но экспрессируют CD79a и плазмоклеточные маркеры MUM1, BLIMP1, CD38, CD138 и EBER позитивны [12].

Молекулярно-генетическая характеристика

При цитогенетическом исследовании опухолевых клеток ДВККЛ часто выявляется комплексный кариотип, при отсутствии диагностических кариологических поломок и перестроек. С различной частотой встречаются изолированные перестройки генов *BCL6* (до 30%), *BCL2* (10—20%), *MYC* (10% для всей ДВККЛ и до 80% при ПБЛ). Негативно на прогноз влияют сочетанные перестройки генов *MYC* и *BCL2* или генов *MYC* и *BCL6* («double-hit» лимфомы рассмотрены в отдельном разделе), а также перестройка гена *MYC* и высокая экспрессия белка BCL2 [13]. Изолированная экспрессия белка MYC более чем в 40% опухолевых клеток является основанием для проведения FISH-исследования на реаранжировку гена *MYC* и в случае положительного результата — поводом для исключения лимфомы Беркитта. При сочетанной экспрессии белков MYC (более 40%) и BCL2 (более 50%) устанавливается диагноз «double-expressor» ДВККЛ (DEL), что также является основанием для проведения FISH-исследования на реаранжировку гена *MYC* и *BCL2* для исключения «double-hit» (DHL) лимфомы [14, 15]. В случае выявления изолированной перестройки гена *BCL2* необходимо проведение дифференциальной диагностики с классической ФЛ. При ФЛ3В, как и при ДВККЛ, выявляются амплификации или трисомии/полисомии локусов генов *BCL2*, *MYC*, *BCL6*. Отсутствие диагностического маркера классической ФЛ — транслокации t(14;18) еще раз подтверждает общность ФЛ3В к ДВККЛ.

По результатам проведенных в последнее время молекулярно-генетических исследований (полногеномное секвенирование нового поколения — NGS) было выделено несколько дополнительных подтипов ДВККЛ — MCD и N1 варианты (обычно характерны для non-GCB-подтипа), EZB и ST2 (обычно характерны для GCB-подтипа), а также BN2 и A53. Обнаружение del17p по данным кариологического исследования или патогенной мутации (в положении 248, 273 и т. д.) в гене *TP53* по данным молекулярных исследований обычно ассоциируется с химиорезистентностью и имеет важное прогностическое значение [3].

Прогноз

В клинической практике для оценки прогноза ДВККЛ чаще применяются: международный прогностический индекс (IPI), адаптированный по возрасту (aaIPI), и прогностическая модель для оценки риска поражения ЦНС (CNS-IPI), в основе которых лежат рутинные клинические и лабораторные характеристики (см. табл. 1—3). Неточность прогноза при использовании указанных индексов связана с отсутствием учета

происхождения ДВККЛ, первичной топики, поражения ЦНС, костного мозга, фенотипических и молекулярно-генетических признаков.

Таблица 1. Международный прогностический индекс (IPI)

Риск	**Количество факторов риска***
Низкий	0—1
Умеренно низкий	2
Умеренно высокий	3
Высокий	4—5
* Факторы риска: возраст старше 60 лет, количество баллов по шкале ECOG ≥ 2, активность ЛДГ выше нормы, III, IV стадия, > 1 экстранодального очага поражения.	

Таблица 2. Международный прогностический индекс, скорректированный по возрасту для больных моложе 60 лет (aaIPI)

Риск*	**Количество факторов риска****
Низкий	0
Умеренно низкий	1
Умеренно высокий	2
Высокий	3
* У молодых больных первичной ДВККЛ, БДУ экстранодальные очаги не влияют на прогноз. ** Факторы риска: количество баллов по шкале ECOG ≥ 2, активность ЛДГ выше нормы, III, IV стадия.	

Таблица 3. Прогностическая модель оценки риска поражения ЦНС

Риск	**Количество факторов риска***
Низкий	0—1
Умеренный	2—3
Высокий	4—6
*Факторы риска: возраст старше 60 лет, количество баллов по шкале ECOG ≥ 2, активность ЛДГ выше нормы, III, IV стадия, > 1 экстранодального очага поражения, вовлечение почек/надпочечников.	

Стадирование ДВККЛ осуществляют по классификации Ann Arbor (модификация Лугано, 2014) (см. разд. 2 «Агрессивные В-клеточные лимфомы»).

Терапия

Стандартом лечения нодальной ДВККЛ остается химиотерапия (ХТ) по схеме R-CHOP от 4 до 6 курсов, иногда с включением лучевой терапии. Эффективность такого подхода составляет около 60% 5-летней

общей (ОВ) и беспрогрессивной выживаемости (БПВ) в общей группе больных, однако сильно разнится в зависимости от подтипа ДВККЛ (GCB и non-GCB) и факторов неблагоприятного прогноза (IPI) [16] (рис. 2). Применение схемы R-CHOP оправданно у больных GCB-подтипа ДВККЛ при IPI 0—1, с обязательным проведением цитогенетического исследования (перестройки генов *MYC*, *BCL2*, *BCL6*) с целью исключения лимфомы Беркитта и DHL. В остальных случаях есть основания для поиска более эффективной терапии, особенно у больных ДВККЛ non-GCB-подтипа с IPI 4—5, где 5-летняя БПВ составила всего 28% [16]. Аналогичные результаты получены и по данным отечественных авторов [17].

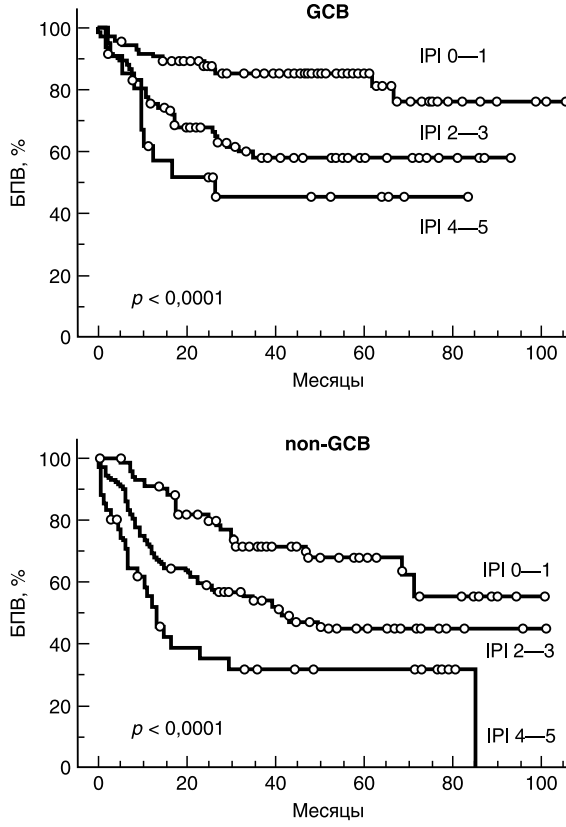


Рисунок 2. Беспрогрессивная выживаемость больных ДВККЛ в зависимости от IPI на XT по схеме R-CHOP [18]. БПВ — беспрогрессивная выживаемость.

Прогноз в группе больных, у которых констатирована прогрессия/рецидив заболевания (около 40%) после первой линии ПХТ по схеме R-CHOP, остается крайне неблагоприятным. По данным исследования Scholar-1, однолетняя БСВ — не более 20%, при медиане общей выживаемости, составляющей (ОВ) 6 месяцев [18]. Проведение высокодозной ПХТ второй линии малоэффективно, а клеточная терапия (алло-ТГСК, CAR-T-клеточная терапия, биспецифические антитела) практически недоступна в реальной клинической практике.

Попытки интенсификации терапии (8 курсов R-CHOP, R-CHOP-14, R-CHOPE, mega-R-CHOP, R-DA-EPOCH, высокодозная консолидация и т. д.) не привели к существенным изменениям (5-летняя БСВ в группе non-GCB при IPI 3—5 остается около 20—30%). В последнее время активно исследуются попытки интеграции различных таргетных препаратов в схему R-CHOP (анти-CD20 моноклональные антитела 2-го поколения, ингибиторы протеасом, тирозинкиназы Брутона, BCL2, иммуномодуляторы и т. д.). При крайне противоречивых данных преимущества отмечены только в некоторых подгруппах больных ДВККЛ при неизменной ситуации в группе ДВККЛ non-GCB-подтипа и высоком индексе IPI. Преимущества в БСВ при одинаковой ОВ были получены только при интеграции конъюгированного моноклонального анти-CD79b антитела в схему R-CHP у больных ДВККЛ в группе высокого риска [19].

Позитивные результаты также были получены при проведении первично-интенсифицированных схем и программ ПХТ (R-Hyper-CVAD, R-NHL-BFM-90, R-ACVBP, последовательная высокодозная терапия), где удается увеличить БСВ и ОВ до 70—80% даже в группе больных ДВККЛ высокого риска [20]. Собственный опыт применения программы R-mNHL-BFM-90 у больных ДВККЛ высокого риска также показал значительное улучшение результатов терапии (70—80% 5-летняя БСВ и ОВ), что также доказано и результатами рандомизированного исследования в сравнении с терапией по схеме R-DA-EPOCH [21].

Особенно неудовлетворительными остаются результаты стандартной ПХТ по схеме R-CHOP в группах больных DEL, ПБЛ, ФЛ3В, трансформированных форм ДВККЛ, non-GCB-подтипа ДВККЛ с IPI 3—5, где поиск эффективного лечения продолжается. Кроме того, разрабатываются подходы с применением клеточной терапии (аллогенная трансплантация, CAR-T-клеточная терапия, биспецифические антитела) у больных ДВККЛ с мутацией в гене *TP53*, где прогноз при всех вариантах химиотерапии остается максимально негативным.

Общность клинических, патогенетических и молекулярно-генетических характеристик нескольких вариантов АВЛ (non-GCB-подтип ДВККЛ, ФЛ3В, ПБЛ) послужило основой для разработки универсального протокола лечения MUM1-позитивных опухолей.

Литература

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. (editors). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th edition. Lyon: IARC; 2016. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia 2022; 36(7):1720—1748.
3. Wright GW, Huang DW, Phelan JD et al. A probabilistic classification tool for genetic subtypes of diffuse large B cell lymphoma with therapeutic implications. Cancer Cell 2020; 37(4):551—568.e14. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.015.
4. Compagno M, Lim WK, Grunn A et al. Mutations of multiple genes cause deregulation of NF-kappa B in diffuse large B-cell lymphoma. Nature 2009; 459(7247):717—721.
5. Calado DP, Zhang B, Srinivasan L et al. Constitutive canonical NF-κB activation cooperates with disruption of BLIMP1 in the pathogenesis of activated B-cell like diffuse large B-cell lymphoma. Cancer Cell 2010; 18(6):580—589.
6. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood 2004; 103(1):275—282.
7. Salaverria I, Siebert R. Follicular lymphoma grade 3B. Best Pract Res Clin Haematol 2011; 24(2):111—119. DOI: 10.1016/j.beha.2011.02.002.
8. Karube K, Guo Y, Suzumiya J et al. CD10(−)MUM1(+) follicular lymphoma lacks BCL2 gene translocation and shows characteristic biologic and clinical features. Blood 2007; 109(7):3076—3079. DOI: 10.1182/blood-2006-09-045989.
9. Barraclough A, Bishton M, Cheah CY et al. The diagnostic and therapeutic challenges of grade 3B follicular lymphoma. Br J Haematol 2021; 195(1):15—24. DOI: 10.1111/bjh.17404.
10. Kalashnikov I, Tanskanen T, Viisanen L et al. Transformation and survival in marginal zone lymphoma: a Finnish nationwide population-based study. Blood Cancer J 2023; 13:62.
11. Kitamura W, Asada N, Tabata T et al. Transformed diffuse large B-cell lymphoma from marginal zone lymphoma in the anterior mediastinum: A case report and review of the literature. J Clin Exp Hematop 2022; 62(1):35—40.
12. Frontzek F, Staiger AM, Zapukhlyak M et al. Molecular and functional profiling identifies therapeutically targetable vulnerabilities in plasmablastic lymphoma. Nat Commun 2021; 12:5183.
13. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophos-

phamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. J Clin Oncol 2012; 30(28):3452—3459. DOI: 10.1200/JCO.2011.41.0985.
14. Staiger AM, Ziepert M, Horn H et al. Clinical impact of the cell-of-origin classification and the MYC/BCL2 dual expresser status in diffuse large B-cell lymphoma treated within prospective clinical trials of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group. J Clin Oncol 2017; 35(22): 2515—2526.
15. Ye Q, Xu-Monette ZY, Tzankov A et al. Prognostic impact of concurrent MYC and BCL6 rearrangements and expression in de novo diffuse large B-cell lymphoma. Oncotarget 2016; 7(3):2401—2416.
16. Visco C, Li Y, Xu-Monette ZY et al. Comprehensive gene expression profiling and immunohistochemical studies support application of immunophenotypic algorithm for molecular subtype classification in diffuse large B-cell lymphoma: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. Leukemia 2012; 26(9):2103—2113. DOI: 10.1038/leu.2012.83.
17. Капланов К. Д., Волков Н. П., Клиточенко Т. Ю. и др. Результаты анализа регионального регистра пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой: факторы риска и проблемы иммунохимиотерапии. Клиническая онкогематология 2019; 12(2):154—164.
18. Crump M, Neelapu SS, Farooq U et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood 2017; 130(16):1800—1808. DOI: 10.1182/blood-2017-03-769620.
19. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH et al. Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2022; 386(4):351—363.
20. Tarella C, Zanni M, Di Nicola M et al. Prolonged survival in poor-risk diffuse large B-cell lymphoma following front-line treatment with rituximab-supplemented, early-intensified chemotherapy with multiple autologous hematopoietic stem cell support: a multicenter study by GITIL (Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi). Leukemia 2007; 21(8):1802—1811. DOI: 10.1038/sj.leu.2404781.
21. Magomedova A, Kravchenko S, Misyurina A et al. Multicenter randomized controlled (comparative) open prospective study to evaluate the efficacy of the R-DA-EPOCH-21 and R-mNHL-BFM-90 ± autologous hematopoietic stem cell transplantation programs in untreated patients with de novo diffuse B-cell large cell lymphoma with signs of poor prognosis — DLBCL-2015 Protocol. Arch Clin Trials 2022; 2(3):1—10. DOI: 10.33425/2768-4598.1025.

Н. Г. Габеева, Е. Е. Звонков

Протоколы диагностики и лечения MUM1-позитивных агрессивных В-клеточных лимфом

Введение

Белок MUM1 является ключевым белком активации каскада сигнального пути NF-kB и принимает непосредственное участие в регуляции дифференцировки, пролиферации и апоптоза В-лимфоцитов. В норме его экспрессия повышается в ходе дифференцировки лимфоцитов из герминального центра до активированных В-клеток и достигает максимума в плазматических клетках. Экспрессия MUM1 является надежным иммуногистохимическим маркером принадлежности опухолевых клеток к постгерминальному этапу дифференцировки. В эксперименте на мышах, нокаутированных по гену *MUM1/IRF4* (локус 6p25.3), было показано, что отсутствие белка MUM1 приводит к исчезновению В-лимфоцитов и плазматических клеток [1—9]. Поэтому подавление экспрессии белка MUM1 в опухолевых В-лимфоцитах может быть эффективным лечебным воздействием.

Высокая экспрессия белка MUM1 характерна почти для всей non-GCB ДВККЛ и плазмобластной лимфомы (ПБЛ), а также встречается в 30—80% случаев фолликулярной лимфомы 3В цитологического типа (ФЛ3В) и трансформированной ДВККЛ из лимфомы из клеток маргинальной зоны (ЛКМЗ) [10, 11]. В высоком проценте случаев белок MUM1 экспрессируется при первичной медиастинальной лим-

фоме (ПМЛ) и лимфоме Ходжкина (будут рассмотрены в отдельных разделах).

Способность снижать экспрессию белка MUM1 недавно была обнаружена в группе иммуномодулирующих препаратов (леналидомид, помалидомид и т. д.). В результате присоединения их к молекуле цереблона происходит повышенная убиквитинация транскрипционных белков Ikaros и Aiolos и последующая их протеосомная деградация. В результате этого критически снижается уровень экспрессии белка MUM1 [12]. В ряде исследований показана позитивная тенденция в эффективности терапии, в результате интеграции леналидомида в стандартные схемы ПХТ для non-GCB ДВККЛ [13].

Важно отметить, что леналидомид обладает несколькими механизмами действия и эффективен не только при лечении MUM1-позитивных опухолей, но, к примеру, и при фолликулярной лимфоме.

В основе протокола для лечения MUM1-позитивных АВЛ (non-GCB ДВККЛ стадии II—IV, трансформированные формы ДВККЛ, ФЛ3В, плазмобластная лимфома) была использована первично интенсифицированная программа RNHL-BFM-90 с включением леналидомида (рис. 1).

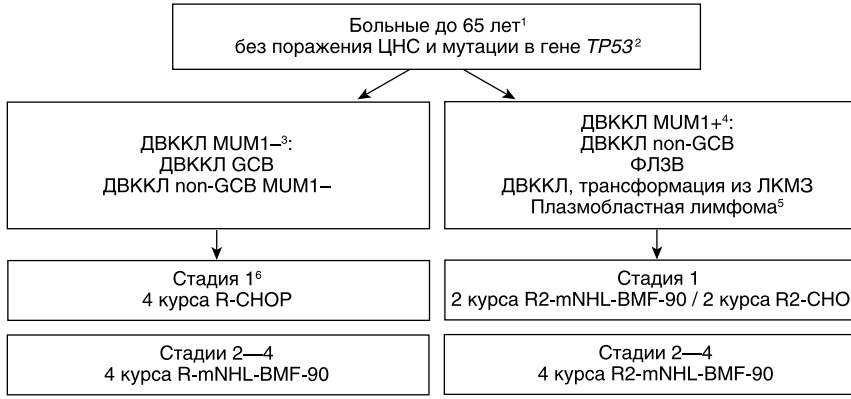


Рисунок 1. Протоколы лечения MUM+ и MUM– ДВККЛ.
[1] Больные ДВККЛ старше 65 лет представлены в протоколе ДВККЛ пожилых.
[2] Для больных нодальной de novo ДВККЛ с поражением ЦНС (интратумор) или ДВККЛ с мутацией в гене *TP53* протоколы находятся в стадии разработки.
[3] Соответствует протоколу лечения больных нодальной de novo ДВККЛ до 65 лет (ДВККЛ-2002), который представлен далее.
[4] Соответствует протоколу лечения MUM1-позитивных АВЛ.
[5] Для лечения плазмобластной лимфомы ритуксимаб не применяется.
[6] В протоколе учитывалась только стадия ДВККЛ (не индексы IPI, aaIPI, CNS-IPI).

Примечание

- Начать предфазу возможно после проведения биопсии до получения гистохимического и молекулярно-генетического исследования при ургентных ситуациях по жизненным показаниям (большая масса опухоли, признаки сдавления опухолью жизненно важных органов, выраженный болевой синдром, В-симптомы). Предфаза проводится 1 раз только перед первым курсом ХТ.
- После проведения предфазы возможно быстрое улучшение общего состояния больного, нормализация показателей крови, биохимических показателей и т. д., что может устранить эти критерии исключения.

Критерии включения

1. Наличие подтвержденного диагноза.
2. Возраст 18—65 лет.

Критерии исключения

1. Отсутствие добровольного информированного согласия пациента и/или его законного представителя на участие в исследовании.
2. Предшествующая лучевая, химио- и гормональная терапия.
3. Наличие других злокачественных новообразований на стадии терапии.
4. Застойная сердечная недостаточность; нестабильная стенокардия; нарушения ритма и проводимости, не поддающиеся медикаментозной коррекции; острый инфаркт миокарда.
5. Почечная недостаточность (уровень сывороточного креатинина более 150 мкмоль/л) за исключением случаев, обусловленных опухолевой инфильтрацией почек или сдавлением мочеточников.
6. Тяжелые инфекционные осложнения, требующие проведения антибиотикотерапии.
7. Заболевания печени, включая активные острые вирусные (с положительной вирусной нагрузкой) не контролируемые противовирусной терапией, цирроз печени.
8. Активная ВИЧ-инфекция, не контролируемая АРВ-терапией.
9. Тяжелые психические нарушения.
10. Беременность, период лактации.

Литература

1. Yamagata T, Nishida J, Tanaka S et al. A novel interferon regulatory factor family transcription factor, ICSAT/Pip/LSIRF, that negatively regulates the activity of interferon-regulated genes. Mol Cell Biol 1996; 16:1283—1294.
2. Gupta S, Jiang M, Anthony A et al. Lineage-specific modulation of interleukin 4 signaling by interferon regulatory factor 4. J Exp Med 1999; 190:1837—1848.
3. Tanaka N, Taniguchi T. The interferon regulatory factors and oncogenesis. Semin Cancer Biol 2000; 10:73—81.
4. Pernis AB. The role of IRF-4 in B and T cell activation and differentiation. J Interferon Cytokine Res 2002; 22:111—120.
5. Kanno Y, Levi BZ, Tamura T et al. Immune cell-specific amplification of interferon signaling by the IRF-4/8-PU.1 complex. J Interferon Cytokine Res 2005; 25:770—779.
6. Iida S, Rao PH, Butler M et al. Deregulation of MUM1/IRF4 by chromosomal translocation in multiple myeloma. Nat Genet 1997; 17:226—230.
7. Agnarelli A, Chevassut T, Mancini EJ. IRF4 in multiple myeloma: biology, disease and therapeutic target. Leuk Res 2018; 72:52—58.
8. Shaffer AL, Emre NC, Lamy L et al. LM. IRF4 addiction in multiple myeloma. Nature 2008; 454:226—231.
9. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature 2000; 403: 503—511.
10. Witte HM, Künstner A, Hertel N et al. Integrative genomic and transcriptomic analysis in plasmablastic lymphoma identifies disruption of key regulatory pathways. Blood Adv 2022; 6(2):637—651.
11. Barraclough A, Bishton M, Cheah CY et al. The diagnostic and therapeutic challenges of Grade 3B follicular lymphoma. Br J Haematol 2021; 195:15—24.
12. Thakurta A, Gandhi AK, Waldman MF et al. Absence of mutations in cereblon (CRBN) and DNA damage-binding protein 1 (DDB1) genes and significance for IMiD therapy. Leukemia 2014; 28(5):1129—1131.
13. Nowakowski GS, LaPlant B, Macon WR et al. Lenalidomide combined with R-CHOP overcomes negative prognostic impact of non-germinal center B-cell phenotype in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma: a phase II study. J Clin Oncol 2015; 33(3):251—257.

Н. Г. Габеева, Е. Е. Звонков

Протоколы лечения ДВККЛ non-GCB и трансформированной из ЛКМЗ, ФЛЗВ, ПБЛ (< 65 лет)

Определение. Эпидемиология

ABC-ДВККЛ — молекулярный подтип ДВККЛ, происходящий из активированных В-лимфоцитов постгерминального этапа дифференцировки. В классификацию Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) понятие о молекулярных подтипах ДВККЛ было впервые введено в 2017 г. В основе выделения молекулярных подтипов лежат исследования профиля экспрессии генов опухолевых клеток ДВККЛ. Однако в ежедневной клинической практике эти методы малодоступны, что привело к созданию иммуногистохимического (ИГХ) алгоритма Hans, результаты использования которого в 80—85% случаев сопоставимы с профилем экспрессии генов [1]. В соответствии с ИГХ ABC-ДВККЛ обозначается как ДВККЛ негерминального происхождения (далее non-GCB ДВККЛ). Non-GCB ДВККЛ диагностируется примерно в 60—70% от общей группы ДВККЛ. Средний возраст заболевших составляет 65 лет. Мужчины и женщины болеют примерно с одинаковой частотой.

Клиническая картина

Клиническая картина non-GCB ДВККЛ неспецифична, крайне разнообразна по локализации и объему поражения. У большинства больных

заболевание протекает агрессивно, быстро нарастает объем опухолевой массы, ярко выражены симптомы опухолевой интоксикации, повышение активности ЛДГ. Для non-GCB ДВККЛ характерно поражение экстранодальных органов по протяжению и в виде отдаленных очагов. Чаще всего вовлекаются желудок, кишечник, печень, селезенка, почки, надпочечники. В большинстве случаев экстранодальные поражения протекают бессимптомно и диагностируются уже в развернутой стадии заболевания. Поражение костного мозга встречается редко. Вовлечение центральной нервной системы (паренхимы и оболочек головного мозга) в дебюте заболевания встречается очень редко, однако в рецидиве достигает 10% в группе больных высокого риска по IPI-CNS [2, 3]. Прогноз крайне неблагоприятный

При наличии в анамнезе лимфоцитоза, длительно персистирующей лимфаденопатии или мелкоклеточной инфильтрации костного мозга диагностируется ДВККЛ, трансформированная из ЛКМЗ.

Патогенез

Ключевым механизмом патогенеза non-GCB ДВККЛ является конститутивная активация сигнального пути В-клеточного рецептора [4]. В результате антигенной стимуляции В-лимфоцитов происходит формирование сигнального комплекса CBM (CARD11, BCL10, MALT1), который приводит, в свою очередь, к активации сигнального пути NF-kB [5]. Постоянная активация комплекса CBM при non-GCB ДВККЛ является результатом различных генетических аберраций, чаще всего активирующих мутаций в генах CD79A и CD79B, CARD11 [6, 7]. Примерно в 30% случаев выявляются мутации гена MYD88, часто в сочетании с CD79A и CD79B [8, 9]. Эти мутации характерны именно для non-GCB ДВККЛ и редко встречаются при других типах лимфом. Существуют альтернативные пути активации NF-kB в результате различных аберраций генов негативной регуляции компонентов NF-kB (например, ген *A20*) или онкосупрессоров [10, 11].

Белок BLIMP1 является наиболее эффективным регулятором постгерминального этапа дифференцировки В-лимфоцитов в норме. В опухолевых клетках non-GCB ДВККЛ происходит второе по значимости онкогенное событие — блок дифференцировки в результате инактивирующей мутации в гене *BLIMP1* [12].

Несмотря на разнообразие механизмов, которые опухолевая клетка использует для обеспечения преимущества в скорости пролиферации и резистентности к апоптозу, все они сходятся к активации сигнального пути NF-kB и ключевого транскрипционного фактора MUM1.

В условиях блокирования дифференцировки происходит быстрый рост опухолевой массы.

Диагностика

Морфология и иммунофенотип

Морфологическая картина неспецифична. Характерен диффузный рост крупных опухолевых клеток, множество фигур митоза. Ни один из морфологических вариантов ДВККЛ (центробластный, иммунобластный и анаплазированный) не ассоциирован с определенным молекулярным подтипом.

Диагноз non-GCB ДВККЛ устанавливается на основании ИГХ-исследования. Опухолевые клетки экспрессируют пан-В-клеточные маркеры, Ki67 составляет не менее 80%. Принадлежность к non-GCB ДВККЛ определяется в соответствии с алгоритмом Hans. Позитивной считается окраска антителами к CD10, BCL6 и MUM1 более 30% опухолевых клеток. Однако в большинстве случаев отмечается мономорфная экспрессия MUM1 и в части случаев BCL6.

Обязательно выполнение ИГХ с антителами к BCL2, CD5, cyclinD1, c-MYC, и p53. Экспрессия c-MYC более чем в 40% опухолевых клеток является основанием для проведения FISH-исследования на реаранжировку гена *c-MYC*.

Молекулярно-генетическая характеристика

При non-GCB ДВККЛ, как и при других подтипах ДВККЛ, не существует специфических генетических аберраций. При стандартном цитогенетическом исследовании зачастую выявляется комплексный кариотип. Хотя DHL при non-GCB ДВККЛ встречается реже по сравнению с GCB ДВККЛ, FISH-исследование для исключения перестройки генов *BCL2*, *BCL6* и *c-MYC* рекомендуется выполнять. При non-GCB-варианте чаще выявляется перестройка гена *BCL6*. В случае обнаружения сочетанной перестройки *BCL6* и *c-MYC* диагностируется В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности (HGL-DHL).

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится в первую очередь с HGL-DHL с сочетанной перестройкой *c-MYC* и *BCL6*, значительно реже *c-MYC* и *BCL2*. При наличии экспрессии CD5+ необходимо провести дополнительное FISH-исследование на перестройку t(11;14) для исключения бластоидного варианта лимфомы из клеток зоны мантии.

Прогноз

Отдельный прогностический индекс для non-GCB ДВККЛ не разработан. В клинической практике прогноз оценивают в соответствии с международным прогностическим индексом IPI, для больных моложе 60 лет — aaIPI. В качестве факторов неблагоприятного прогноза рассматриваются генерализованная стадия, множественное экстранодальное поражение, высокая активность ЛДГ, ECOG > 1 балла. Как и в общей группе ДВККЛ, к биологическим факторам неблагоприятного прогноза относят наличие аномалий гена *c-MYC*. Аберрации гена *TP53* при ДВККЛ встречаются часто; при применении метода полногеномного секвенирования частота выявления достигает 20% [13]. Случаи биаллельной инактивации гена *TP53* выделены в отдельный генетический подтип (A53) и характеризуются крайне неблагоприятным прогнозом.

Лечение

При мультивариантном анализе было показано, что IPI 4—5 и принадлежность к ABC-варианту являются независимыми факторами неблагоприятного прогноза при ДВККЛ: в результате применения программы R-CHOP 5-летняя беспрогрессивная выживаемость (БПВ) составила всего 28% [14]. Протоколы терапии с максимальной интенсификацией высокоэффективны, но сопряжены с токсичностью [15].

В настоящее время ведутся интенсивные попытки улучшить результаты лечения. Недавно был открыт механизм действия леналидомида. В 2015 г. Nowakowski et al. показали: в результате присоединения леналидомида к R-CHOP БПВ увеличилась вдвое, что позволило нивелировать негативное влияние ABC-варианта ДВККЛ [16].

Трансформация ЛМЗ в агрессивную лимфому (ДВККЛ) является редким событием. К 10 годам наблюдения частота трансформации составляет от 4,5% при экстранодальной, до 10—14% при селезеночной и нодальной формах [17]. Учитывая агрессивное течение, терапия проводится в соответствии с протоколом лечения non-GCB ДВККЛ.

Схема протокола de novo non-GCB ДВККЛ и трансформированной из ЛКМЗ, стадии I—II

Программы химиотерапии de novo non-GCB ДВККЛ и трансформированной из ЛКМЗ, стадии I—II

Препарат	Доза	Путь введения	Дни курса
Предфаза			
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	Дни 1—3
Циклофосфамид	200 мг/м^2	В/в капельно	Дни 1—3
R-Блок А + леналидомид			
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	День 0
Ифосфамид	800 мг/м^2	В/в капельно	Дни 1—5
Метотрексат	1000 мг/м^2	В/в капельно в течение 12 часов	День 1
Винкристин	2 мг	В/в струйно	День 1
Доксорубицин	50 мг/м^2	В/в капельно	День 3
Цитарабин	150 мг/м^2	В/в капельно 2 раза в сутки	Дни 4—5
Этопозид	120 мг/м^2	В/в капельно	Дни 4—5
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в	Дни 1—5
Леналидомид	25 мг	Внутрь	Дни 1—10
R-Блок В + леналидомид			
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	День 0
Циклофосфамид	200 мг/м^2	В/в капельно	Дни 1—5
Метотрексат	1000 мг/м^2	В/в капельно в течение 12 часов	День 1
Винкристин	2 мг	В/в струйно	День 1
Доксорубицин	25 мг/м^2	В/в капельно	Дни 4—5
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в	Дни 1—5
Леналидомид	25 мг	Внутрь	Дни 1—10
R-CHOP + леналидомид			
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	День 0
Винкристин	2 мг	В/в струйно	День 1
Доксорубицин	50 мг/м^2	В/в капельно	День 1
Циклофосфамид	750 мг/м^2	В/в капельно	День 1
Преднизолон	40 мг/м^2	Внутрь	Дни 1—5
Леналидомид	25 мг	Внутрь	Дни 1—10

Схема протокола de novo non-GCB ДВККЛ и трансформированной из ЛКМЗ, стадии III—IV

Программы химиотерапии de novo non-GCB ДВККЛ и трансформированной из ЛКМЗ, стадии III—IV

Препарат	**Доза**	**Путь введения**	**Дни курса**
Предфаза			
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	Дни 1—3
Циклофосфамид	200 мг/м^2	В/в капельно	Дни 1—3
R-Блок А + леналидомид			
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	День 0
Ифосфамид	800 мг/м^2	В/в капельно	Дни 1—5
Метотрексат	1000 мг/м^2	В/в капельно в течение 12 часов	День 1
Винкристин	2 мг	В/в струйно	День 1
Доксорубицин	50 мг/м^2	В/в капельно	День 3
Цитарабин	150 мг/м^2	В/в капельно 2 раза в сутки	Дни 4—5
Этопозид	120 мг/м^2	В/в капельно	Дни 4—5
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в	Дни 1—5
Леналидомид	25 мг	Внутрь	Дни 1—10
R-Блок В + леналидомид			
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	День 0
Циклофосфамид	200 мг/м^2	В/в капельно	Дни 1—5
Метотрексат	1000 мг/м^2	В/в капельно в течение 12 часов	День 1
Винкристин	2 мг	В/в струйно	День 1
Доксорубицин	25 мг/м^2	В/в капельно	Дни 4—5
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в	Дни 1—5
Леналидомид	25 мг	Внутрь	Дни 1—10

Обследование перед началом протокола
См. разд. «Агрессивные В-клеточные лимфомы».

Контрольные точки обследования
В течение первого года – через месяц после окончания лечения, далее каждые 3 месяца.

В течение второго года — каждые 6 месяцев.

Далее — 1 раз в год.

Контрольные обследования
ПЭТ/КТ-исследование в соответствии с графиком контрольных обследований.

УЗИ, КТ, МРТ выполняются по показаниям при появлении клинических симптомов. Общий анализ крови, биохимический анализ крови — в течение первого года каждые 3 месяца, в течение второго года каждые 6 месяцев, далее 1 раз в год.

Протокол лечения фолликулярной лимфомы 3В цитологического типа

Определение. Эпидемиология

ФЛ3В — редкая агрессивная лимфома, на долю которой приходится около 3—5% от всех случаев ФЛ. Однако истинная частота данной опухоли неизвестна из-за сложности диагностики. В классификации ВОЗ ФЛ3В выделяется как вариант ФЛ, однако значительно отличается по клиническим, иммуноморфологическим и молекулярно-генетическим признакам от классической ФЛ.

Клиническая картина

В отличие от ФЛ 1—3А цитологического типа, заболевание течет агрессивно, ярко выражены симптомы опухолевой интоксикации, повышение активности ЛДГ. Преимущественно генерализованное поражение лимфатических узлов, возможны экстранодальные очаги. Часто выявляется поражение небных миндалин. Вовлечение костного мозга встречается очень редко.

Патогенез

Патогенез заболевания точно не определен. Предполагается, что ФЛ3В развивается из В-лимфоцитов промежуточной (между герминальной и активированной) стадии дифференцировки. В настоящее время появляется все больше данных о близости ФЛ3В к non-GCB ДВККЛ [18, 19].

Диагностика

Морфология и иммунофенотип

Морфологическая диагностика затруднена по нескольким причинам. Во-первых, при исследовании биоптатов, полученных путем пункционной биопсии, из-за ограниченного объема материала зачастую сложно оценить характер роста. Во-вторых, цитоморфологическая оценка может быть затруднена из-за ненадлежащего качества обработки биоптата. В-третьих, гистоархитектоника опухоли может быть неоднородной в пределах даже одного биоптата и тем более в лимфоузлах различной локализации. Для успешной иммуноморфологической диагностики необходимо выполнять эксцизионную биопсию лимфоузла или достаточный по объему биоптат опухолевого образования. В соответствии с классификацией ВОЗ при ФЛ3В характер роста опухолевых клеток нодулярный, возможно с участками диффузного. Клеточный состав представлен преимущественно центробластами. В большинстве случаев отсутствует экспрессия обязательного для классической ФЛ маркера CD10, отсутствует или очень слабая экспрессия BCL2. Очень важным диагностическим маркером является белок MUM1. Его экспрессия практически не встречается при ФЛ1—3А. Наоборот, при ФЛ3В определяется мономорфная экспрессия MUM1.

Молекулярно-генетическая характеристика

Наиболее важным генетическим маркером ФЛ3В является отсутствие транслокации t(14;18). Возможны амплификация или трисомия/полисомия локусов генов *BCL2*, *c-MYC*, *BCL6* и других.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится с ФЛ педиатрического типа и с В-крупноклеточной лимфомой с перестройкой *IRF4*.

Прогноз

В настоящее время специальной прогностической шкалы для ФЛ3В не разработано. В клинической практике используют традиционные для ФЛ индексы FL-IPI-1/2. Однако ФЛ3В не включалась в их анализ и, как следствие, они не могут быть непосредственно применены к этой группе. Учитывая схожесть клинических и биологических характеристик, рационально использовать IPI для ДВККЛ.

Лечение

Учитывая редкость и сложность диагностики заболевания, точных протоколов лечения не существует. Есть только очень небольшие когорты пациентов, которым был установлен диагноз ФЛ3В и которые получили однородную терапию [20, 21]. Однако большинство исследователей склонны расценивать ФЛ3В как аналог ДВККЛ и, соответственно, есть необходимость в проведении интенсивной терапии.

Схема протокола ФЛ3В, стадии I–II

Программы химиотерапии ФЛ3В, стадии I–II

Препарат	Доза	Путь введения	Дни курса
Предфаза			
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	Дни 1—3
Циклофосфамид	200 мг/м^2	В/в капельно	Дни 1—3
R-Блок А + леналидомид			
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	День 0
Ифосфамид	800 мг/м^2	В/в капельно	Дни 1—5
Метотрексат	1000 мг/м^2	В/в капельно в течение 12 часов	День 1
Винкристин	2 мг	В/в струйно	День 1
Доксорубицин	50 мг/м^2	В/в капельно	День 3
Цитарабин	150 мг/м^2	В/в капельно 2 раза в сутки	Дни 4—5
Этопозид	120 мг/м^2	В/в капельно	Дни 4—5
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в	Дни 1—5
Леналидомид	25 мг	Внутрь	Дни 1—10
R-Блок В + леналидомид			
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	День 0
Циклофосфамид	200 мг/м^2	В/в капельно	Дни 1—5
Метотрексат	1000 мг/м^2	В/в капельно в течение 12 часов	День 1
Винкристин	2 мг	В/в струйно	День 1
Доксорубицин	25 мг/м^2	В/в капельно	Дни 4—5
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в	Дни 1—5

Препарат	Доза	Путь введения	Дни курса
Леналидомид	25 мг	Внутрь	Дни 1—10
R-CHOP + леналидомид			
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	День 0
Винкристин	2 мг	В/в струйно	День 1
Доксорубицин	50 мг/м^2	В/в капельно	День 1
Циклофосфамид	750 мг/м^2	В/в капельно	День 1
Преднизолон	40 мг/м^2	Внутрь	Дни 1—5
Леналидомид	25 мг	Внутрь	Дни 1—10

Схема протокола ФЛ ЗВ, стадии III—IV

Программы химиотерапии ФЛЗВ, стадии III—IV

Препарат	Доза	Путь введения	Дни курса
Предфаза			
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	Дни 1—3
Циклофосфамид	200 мг/м^2	В/в капельно	Дни 1—3
R-Блок А + леналидомид			
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	День 0
Ифосфамид	800 мг/м^2	В/в капельно	Дни 1—5
Метотрексат	1000 мг/м^2	В/в капельно в течение 12 часов	День 1
Винкристин	2 мг	В/в струйно	День 1
Доксорубицин	50 мг/м^2	В/в капельно	День 3
Цитарабин	150 мг/м^2	В/в капельно 2 раза в сутки	Дни 4—5
Этопозид	120 мг/м^2	В/в капельно	Дни 4—5
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в	Дни 1—5
Леналидомид	25 мг	Внутрь	Дни 1—10
R-Блок В + леналидомид			
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	День 0
Циклофосфамид	200 мг/м^2	В/в капельно	Дни 1—5
Метотрексат	1000 мг/м^2	В/в капельно в течение 12 часов	День 1

Препарат	Доза	Путь введения	Дни курса
Винкристин	2 мг	В/в струйно	День 1
Доксорубицин	25 мг/м^2	В/в капельно	Дни 4—5
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в	Дни 1—5
Леналидомид	25 мг	Внутрь	Дни 1—10

Обследование перед началом протокола

См. разд. «Агрессивные В-клеточные лимфомы».

Контрольные точки обследования

В течение первого года – через месяц после окончания лечения, далее каждые 3 месяца.

В течение второго года — каждые 6 месяцев.

Далее — 1 раз в год.

Контрольные обследования

ПЭТ/КТ-исследование в соответствии с графиком контрольных обследований.

УЗИ, КТ, МРТ выполняются по показаниям при появлении клинических симптомов. Общий анализ крови, биохимический анализ крови — в течение первого года каждые 3 месяца, в течение второго года каждые 6 месяцев, далее 1 раз в год.

Протокол лечения плазмобластной лимфомы

Определение. Эпидемиология

Плазмобластная лимфома (ПБЛ) является редким и крайне агрессивным вариантом В-крупноклеточной лимфомы. В классификации ВОЗ этот вариант лимфомы выделили как отдельную нозологию в 2008 г. Диагностируется в подавляющем большинстве случаев у больных с ВИЧ-ассоциированным или ятрогенным иммунодефицитом [22]. Развитие ПБЛ у иммунокомпетентных больных встречается редко. Средний возраст больных — 55—60 лет. Мужчины болеют чаще, чем женщины, примерно в 2 раза.

Клиническая картина

Заболевание течет агрессивно, ярко выражены симптомы опухолевой интоксикации, повышение активности ЛДГ. Наиболее частая локализация опухоли — полость рта. Вторая по частоте локализация — желудочно-кишечный тракт. Возможно поражение лимфатических узлов,

кожи, костей, ЦНС, внутренних органов. Очень редко встречается вовлечение костного мозга.

Патогенез

ПБЛ происходит из плазмобласта — крупной активированной В-клетки, которая находится в процессе превращения в плазматическую клетку. Передача сигналов, которая приводит к дифференцировке плазматических клеток, включает инактивацию факторов транскрипции PAX-5 и BCL-6 через факторы транскрипции BLIMP-1, XBP1. Часть активированных В-клеток на этапе плазмоклеточной дифференцировки трансформируется в плазмобласты и фенотипически экспрессирует CD38, MUM-1 и утрачивает экспрессию CD20. Они могут присутствовать в реактивных лимфатических узлах при вирусных инфекциях, таких как вирус Эпштейна—Барр (ВЭБ), ВИЧ.

Считается, что ключевым механизмом патогенеза ПБЛ является дефицит Т-клеточного контроля, который обусловливает неспособность иммунной системы распознать и элиминировать клетки опухолевого клона на фоне нарушения репарации ДНК и блокады апоптоза, вызванного персистирующей вирусной инфекцией [23].

Однако, несмотря на очевидную связь развития ПБЛ с ВИЧ-ассоциированным иммунодефицитом, примерно в 20—30% случаев заболевание развивается у иммунокомпетентных больных. Дальнейшие исследования продемонстрировали различия между «вторичной» ПБЛ на фоне иммунодефицита и лимфомой, развившейся у больных без явных нарушений иммунитета. Так, в ВЭБ-позитивных образцах чаще обнаруживались мутации генов сигнального пути JAK-STAT, в то время как у иммунокомпетентных ВЭБ-негативных больных доминировали мутации сигнального пути В-клеточного рецептора (CARD11, CD79). Что очень важно — в этой группе пациентов мутации в гене *TP53* выявлялись значительно чаще и сочетались с делецией 17p13 [24].

Диагностика

Морфология и иммунофенотип

Характерен диффузный рост крупных опухолевых клеток. Клетки имеют вид центробластов, иммунобластов, в части случаев с признаками плазмоцитарной дифференцировки (плазмобласты). В опухоли часто обнаруживаются очаги и поля некроза, скопления апоптозных телец. Опухолевые клетки имеют характерный иммунофенотип. Они не несут В-клеточные маркеры CD19, CD20, PAX-5, но экспрессируют CD79a, CD30 и плазмоклеточные маркеры MUM1, BLIMP1, CD38,

CD138. Возможна аберрантная экспрессия CD10, CD56 и Т-клеточных маркеров CD2, CD4 и CD43. Экспрессия белка c-MYC выявляется примерно у 40—50% больных, Ki67 составляет 90—100%. В подавляющем большинстве случаев EBER (Epstein—Barr encoded RNA) позитивна.

Молекулярно-генетическая характеристика

Для ПБЛ характерны комплексные генетические нарушения. В 87% выявляются транслокации гена *c-MYC*, часто наблюдаются мутации генов *STAT3* (37%), *c-MYC* (19%), *NRAS*, *CARD11*, *SOCS1* и *TET2* (11%), трисомии/делеции 12, 7, 1, 13 и 17-й хромосом. Частота обнаружения мутаций в гене *TP53* составляет 33%.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится в первую очередь с плазмобластным вариантом множественной миеломы.

Прогноз

Прогноз оценивают в соответствии с международным прогностическим индексом IPI. Однако факторы, которые учитываются в клинической практике, дают очень относительный прогноз. Например, наличие мутации в гене *TP53* перевешивает самый благоприятный прогноз у молодого больного с локальным поражением миндалины.

Лечение

ПБЛ характеризуется агрессивным течением, частыми рецидивами, низкими показателями выживаемости. Прогноз крайне неблагоприятный. При этом описаны единичные случаи спонтанной регрессии ПБЛ в результате эффективной антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных больных, что подчеркивает отличие патогенетических механизмов по сравнению с иммунокомпетентными случаями.

Терапия по программе R-CHOP неэффективна. Особо плохой прогноз на стандартной терапии в группе ВИЧ- и ВЭБ-негативных больных — медиана общей выживаемости 9 месяцев [25]. Результаты применения более интенсивных программ терапии (hyper-CVAD, EPOCH, CODOX-M/IVAC) и трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) также неудовлетворительны. Применение алло-ТГСК ограничено рамками лечения рецидивов [26]. Учитывая собственный опыт, алло-ТГСК должна рассматриваться как часть программы лечения уже на этапе первичной диагностики у больных с неблагоприятным прогнозом. Наличие мутации в гене *TP53* у больных ПБЛ

вне зависимости от стадии заболевания является показанием для проведения алло-ТГСК в качестве консолидации первой линии терапии.

Учитывая плазмобластную дифференцировку опухолевых клеток ПБЛ, постоянно предпринимаются попытки лечения препаратами, которые продемонстрировали эффективность в лечении ММ, — брентуксимаб ведотин, бортезомиб, ингибиторы иммунных контрольных точек [27—29]. Оценить эффективность сложно, так как в литературе представлены единичные наблюдения или результаты лечения небольших групп пациентов.

Наибольший интерес, на наш взгляд, представляют данные о применении леналидомида в лечении ПБЛ [30]. Несмотря на небольшой опыт, обращает внимание сама возможность достижения даже кратковременной ремиссии у значительно предлеченного больного в результате монотерапии леналидомидом [31].

Схема протокола плазмобластной лимфомы без мутации в гене *TP3*

Схема протокола плазмобластной лимфомы с мутацией в гене *TP3*

Программы химиотерапии плазмобластной лимфомы

Препарат	Доза	Путь введения	Дни курса
Предфаза			
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	Дни 1—3
Циклофосфамид	200 мг/м^2	В/в капельно	Дни 1—3
Блок А + леналидомид			
Ифосфамид	800 мг/м^2	В/в капельно	Дни 1—5
Метотрексат	1000 мг/м^2	В/в капельно в течение 12 часов	День 1
Винкристин	2 мг	В/в струйно	День 1
Доксорубицин	50 мг/м^2	В/в капельно	День 3
Цитарабин	150 мг/м^2	В/в капельно 2 раза в сутки	Дни 4—5

Препарат	Доза	Путь введения	Дни курса
Этопозид	120 мг/м^2	В/в капельно	Дни 4—5
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в	Дни 1—5
Леналидомид	25 мг	Внутрь	Дни 1—10

Обследование перед началом терапии

См. разд. «Агрессивные В-клеточные лимфомы».

Контрольные точки обследования

В течение первого года — через месяц после окончания лечения, далее каждые 3 месяца.

В течение второго года — каждые 6 месяцев.

Далее — 1 раз в год.

Контрольные обследования включают

ПЭТ/КТ-исследование в соответствии с графиком контрольных обследований.

УЗИ, КТ, МРТ выполняются по показаниям при появлении клинических симптомов. Общий анализ крови, биохимический анализ крови — в течение первого года каждые 3 месяца, в течение второго года каждые 6 месяцев, далее 1 раз в год.

Литература

1. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood 2004; 103(1):275—282.
2. Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F et al. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. Blood 1997; 89(4):1413—1420.
3. Dolcetti R, Gloghini A, Caruso A, Carbone A. A lymphomagenic role for HIV beyond immune suppression? Blood 2016; 127(11):1403—1409. DOI: 10.1182/blood2015-11-681411.
4. Frontzek F, Staiger AM, Zapukhlyak M. Molecular and functional profiling identifies therapeutically targetable vulnerabilities in plasmablastic lymphoma. Leukemia 2023; 37:670—679.
5. Vega F, Chang CC, Medeiros LJ et al. Plasmablastic lymphomas and plasmablastic plasma cell myelomas have nearly identical immunophenotypic profiles. Mod Pathol 2005; 18(6):806—815. DOI: 10.1038/modpathol.3800355.
6. Armstrong R, Bradrick J, Liu YC. Spontaneous regression of an HIV-associated plasmablastic lymphoma in the oral cavity: a case report. J Oral Maxillofac Surg 2007; 65(7):1361—1364. DOI: 10.1016/j.joms.2005.12.039.

7. Castillo JJ, Winer ES, Stachurski D et al. HIV-negative plasmablastic lymphoma: not in the mouth. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2011; 11(2):185—189.
8. NCCN Guidelines B-cell lymphomas. URL: nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1480.
9. Kathrotiya M, Radhakrishnan V, Bhave SJ et al. Relapsed plasmablastic lymphoma in a HIV-negative patient: Pushing the envelope. Clin Case Rep 2021; 9: 873—877.
10. Umeanaeto O, Gamboa J, Diaz J et al. Incorporating bortezomib in the management of plasmablastic lymphoma. Anticancer Res 2019; 39(9):5003—5007. DOI: 10.21873/anticanres.13690.
11. Holderness BM, Malhotra S, Levy NB, Danilov AV. Brentuximab vedotin demonstrates activity in a patient with plasmablastic lymphoma arising from a background of chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2013; 31(12):e197—e199. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.9593.
12. Laurent C, Fabiani B, Do C et al. Immune-checkpoint expression in Epstein-Barr virus positive and negative plasmablastic lymphoma: a clinical and pathological study in 82 patients. Haematologica 2016; 101(8):976—84. DOI: 10.3324/haematol.2016.141978.
13. Wright GW, Huang DW, Phelan JD et al. A probabilistic classification tool for genetic subtypes of diffuse large B cell lymphoma with therapeutic implications. Cancer Cell 2020; 37(4):551—568.e14. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.015.
14. Visco C, Li Y, Xu-Monette ZY et al. Comprehensive gene expression profiling and immunohistochemical studies support application of immunophenotypic algorithm for molecular subtype classification in diffuse large B-cell lymphoma: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. Leukemia 2012; 26(9):2103—2113. DOI: 10.1038/leu.2012.83.
15. Tarella C, Zanni M, Di Nicola M et al. Prolonged survival in poor-risk diffuse large B-cell lymphoma following front-line treatment with rituximab-supplemented, early-intensified chemotherapy with multiple autologous hematopoietic stem cell support: a multicenter study by GITIL (Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi). Leukemia 2007; 21(8):1802—1811. DOI: 10.1038/sj.leu.2404781.
16. Nowakowski GS, LaPlant B, Macon WR et al. Lenalidomide combined with R-CHOP overcomes negative prognostic impact of non-germinal center B-cell phenotype in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma: a phase II study. J Clin Oncol 2015; 33(3):251—257.
17. Kalashnikov I, Tanskanen T, Viisanen L et al. Transformation and survival in marginal zone lymphoma: a Finnish nationwide population-based study. Blood Cancer J 2023; 13:62. DOI: 10.1038/s41408-023-00831-9.
18. Salaverria I, Siebert R. Follicular lymphoma grade 3B. Best Pract Res Clin Haematol 2011; 24(2):111—119. DOI: 10.1016/j.beha.2011.02.002.
19. Karube K, Guo Y, Suzumiya J et al. CD10(−)MUM1(+) follicular lymphoma lacks BCL2 gene translocation and shows characteristic biologic and clinical features. Blood 2007; 109(7):3076—3079. DOI: 10.1182/blood-2006-09-045989.
20. Barraclough A, England J, Wight J et al. Patients with G3B follicular lymphoma experience superior outcomes compared with diffuse large cell lymphoma, but

show a continuous pattern of relapse. European Haematology Association Congress 2020, abstr EP1175.
21. Wahlin BE, Yri OE, Kimby E et al. Clinical significance of the WHO grades of follicular lymphoma in a population-based cohort of 505 patients with long follow-up times. Br J Haematol 2012; 156:225—233.
22. Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F et al. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. Blood 1997; 89(4):1413—1420.
23. Dolcetti R, Gloghini A, Caruso A, Carbone A. A lymphomagenic role for HIV beyond immune suppression? Blood 2016; 127(11):1403—1409. DOI: 10.1182/blood2015-11-681411.
24. Castillo JJ, Winer ES, Stachurski D et al. HIV-negative plasmablastic lymphoma: Not in the mouth. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2011; 11(2):185—189.
25. Kathrotiya M, Radhakrishnan VS, Bhave SJ et al. Relapsed plasmablastic lymphoma in a HIV-negative patient: Pushing the envelope. Clin Case Rep 2021; 9: 873—877.
26. 3NCCN guidelines B-cell lymphomas. Version 3.2022. URL: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category= 1&id=1480 (accessed 06.06.2022).
27. Umeanaeto O, Gamboa J, Diaz J et al. Incorporating bortezomib in the management of plasmablastic lymphoma. Anticancer Res 2019; 39(9):5003—5007. DOI: 10.21873/anticanres.13690.
28. Holderness BM, Malhotra S, Levy NB, Danilov AV. Brentuximab vedotin demonstrates activity in a patient with plasmablastic lymphoma arising from a background of chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2013; 31(12): e197—e199. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.9593.
29. Laurent C, Fabiani B, Do C et al. Immune-checkpoint expression in Epstein—Barr virus positive and negative plasmablastic lymphoma: a clinical and pathological study in 82 patients. Haematologica 2016; 101(8):976—984. DOI: 10.3324/haematol.2016.141978.
30. Yanamandra U, Kant Sahu K, Jain N et al. Plasmablastic lymphoma: successful management with CHOP and lenalidomide in resource constraint settings. Ann Hematol 2016; 95:1715—1717. DOI: 10.1007/s00277-016-2732-9.
31. Carras S, Regny C, Peoc'h M et al. Dramatic efficacy of low dose lenalidomide as single agent in a patient with refractory gastric non-human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma. Leuk Lymphoma 2015; 56(10): 2986—2988. DOI: 10.3109/10428194.2015.1016931.

А. У. Магомедова, Я. К. Мангасарова

Протокол лечения больных нодальной de novo ДВККЛ до 65 лет (ДВККЛ-2002)

Общие вопросы, такие как введение, эпидемиология, патогенез, клиническая картина, диагностика, прогноз, группы риска, стадирование, протокол обследования больных, ДВККЛ без дальнейшего уточнения (БДУ; старое название NOS), описаны выше.

Лечение больных ДВККЛ, БДУ без факторов неблагоприятного прогноза

I. Больным без признаков неблагоприятного прогноза проводится терапия R-CHOP-21 (схема 1*).
II. Больным в возрасте ≤ 60 лет с промежуточным и высоким риском aaIPI проводится терапия R-mNHL-BFM-90: блоки A—B (схема 2*).

Лучевая терапия больным ДВККЛ, БДУ не проводится.

Профилактика нейролейкемии больным ДВККЛ, БДУ не показана.

К факторам неблагоприятного прогноза относятся: возраст старше 60 лет, Стадия 3—4, ECOG ≥ 2, ЛДГ выше нормы, поражение более 1 экстранодального органа. Для больных моложе 60 лет возраст и экстранодальные органы не учитываются.

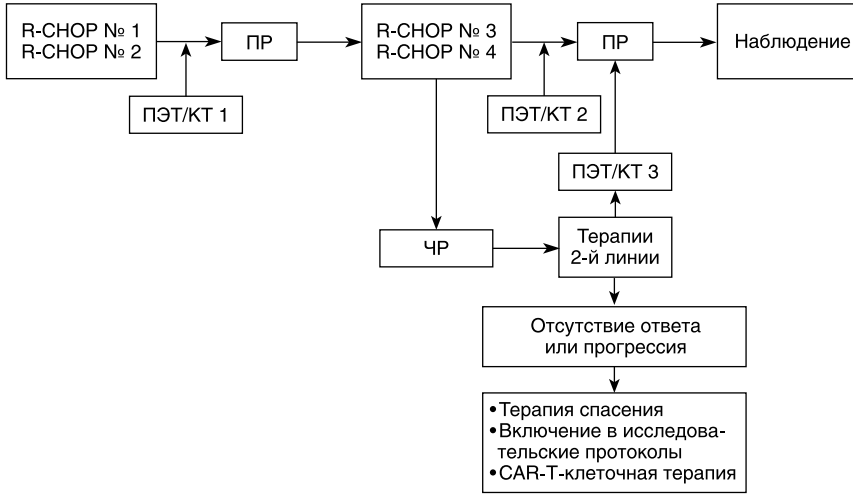


Схема 1. Дизайн терапии и контрольного обследования больных de novo ДВККЛ, БДУ. ПР — полная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия.
* ПЭТ/КТ 0 выполняется до начала химиотерапии.

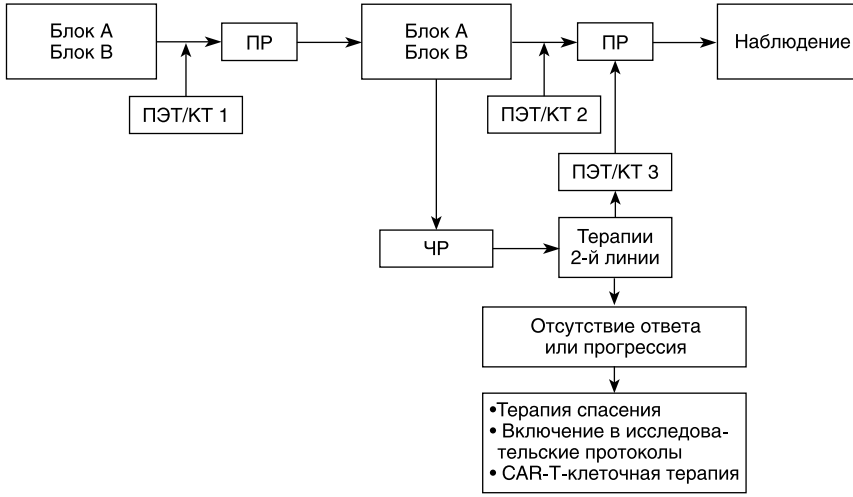


Схема 2. Дизайн терапии и контрольного обследования больных de novo ДВККЛ.
* ПЭТ/КТ 0 выполняется до начала химиотерапии.

Таблица 1. Модифицированная программа R-mNHL-BFM-90

	Препараты (пути введения)	Дозы	Дни					
			0	1	2	3	4	5
Предфаза[1]	Дексаметазон (в/в, 30 мин)	10 мг/м^2		x	x	x	x	x
	Циклофосфамид (в/в, 1 ч)	200 мг/м^2		x	x	x	x	x
Блок А	Ритуксимаб (в/в, 4—6 ч)	375 мг/м^2	x					
	Винкристин (в/в струйно)	2 мг		x				
	Метотрексат (в/в, 12 ч)	1000 мг/м^2		x				
	Доксорубицин (в/в, 30 мин)	25 мг/м^2				x		
	Цитарабин (в/в, 1 ч)	100 мг/м^2					x	x
	Этопозид (в/в, 1 ч)	100 мг/м^2					x	x
	Дексаметазон (в/в, 30 мин)	10 мг/м^2		x	x	x	x	x
	Ифосфамид (в/в, 1 ч)	800 мг/м^2		x	x	x	x	x
Блок В	Ритуксимаб (в/в, 4—6 ч)	375 мг/м^2	x					
	Метотрексат (в/в, 12 ч)	1000 мг/м^2		x				
	Винкристин (в/в струйно)	2 мг		x				
	Доксорубицин (в/в, 30 мин)	25 мг/м^2					x	x
	Циклофосфамид (в/в, 1 ч)	200 мг/м^2		x	x	x	x	x
	Дексаметазон (в/в, 30 мин)	10 мг/м^2		x	x	x	x	x

[1] Предфаза проводится при большой массе опухоли 1 раз только перед первым курсом полихимиотерапии.

Сопроводительная терапия и лечебная тактика при неотложных состояниях

- Аллопуринол, по 200 мг 3 раза в день, 1—5-й дни курса, — с целью профилактики мочекислого диатеза.
- Омепразол, 20 мг (или фамотидин, 20 мг) 2 раза в день, 1—5-й дни курса, — с целью профилактики ульцерогенного действия глюкокортикоидных гормонов.
- Гепарин, 1000 ед в час в/в в течение 24 ч, или низкомолекулярный гепарин, 1—5-й дни курса, — с целью профилактики тромбозов.
- Бисептол, 960 мг внутрь 2 раза неделю либо 480 мг 1 раз в день с начала курса химиотерапии до окончания всего лечения, — с целью профилактики пневмоцистной пневмонии.

Для торможения распада ксантина и гипоксантина до мочевой кислоты необходимо назначить аллопуринол, который ингибирует ксантиноксидазу, что приводит к снижению образования мочевой кислоты. Препарат назначают в дозе 600 мг в сутки, за 1—3 дня до начала

предфазы и далее непрерывно до достижения ремиссии, после чего дозу аллопуринола сокращают до 300 мг в сутки и продолжают прием до окончания химиотерапии.

Одновременно необходимо проводить гипергидратацию из расчета 3000 мл/м^2 в сутки в/в, начиная за 1—2 дня до начала химиотерапии и завершая через 3—5 дней после ее окончания, а также коррекцию метаболических нарушений. Для оценки состояния водного баланса и предотвращения объемной перегрузки ежедневно взвешивают пациента, контролируют центральное венозное давление (2 раза в день), диурез и баланс жидкости (каждые 6 часов).

С целью своевременной коррекции электролитных и биохимических нарушений в период распада опухоли контролируют уровни калия, кальция, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, общего белка, альбумина, фосфатов.

Ввиду того что метотрексат на 90% выводится почками и вследствие этого нефротоксичен, при наличии почечной недостаточности, особенно из-за нарушения оттока мочи при сдавлении мочеточников опухолевым конгломератом, введение метотрексата откладывают до ее разрешения (после разрешения почечной недостаточности метотрексат можно перенести с 1-го дня блока А на 5-й день). Дозу метотрексата рассчитывают по скорости клубочковой фильтрации (СКФ): при нормальной СКФ вводят полную дозу препарата, при СКФ 50—70 мл/ч — 500 мг/м^2, при СКФ < 50 мл/ч метотрексат не вводят. На последующих курсах при нормальной функции почек используют дозу метотрексата, указанную в протоколе.

Для профилактики мочекислой и токсической нефропатии необходимо проводить защелачивание мочи введением 4% раствора бикарбоната натрия, по 70 мл 4—6 раз в день, начиная за сутки до инфузии метотрексата и продолжая в течение следующих 2—3 дней. Метотрексат следует разводить в 1000 мл физиологического раствора и вводить в виде 12-часовой инфузии через инфузомат.

С целью восстановления синтеза фолиевой кислоты назначают кальция фолинат в дозе 25 мг в/в струйно в 20 мл или в/в капельно в 100 мл 0,9% физиологического раствора, 4—6 раз в день. Такая же доза кальция фолината назначается внутрь 4—6 раз в день через равные временные интервалы. Введение кальция фолината начинают через 24 часа после начала инфузии метотрексата (то есть через 12 часов после завершения инфузии метотрексата).

Остаточную концентрацию метотрексата в сыворотке определяют через 24, 36, 42 и 48 часов от начала инфузии и далее, при необходимости, через каждые 6 часов до ее нормализации. Обычно концентрация метотрексата нормализуется через 48 часов (0,4 ммоль/л). В случае за-

держки выведения метотрексата увеличивают гидратацию до 4—6 л в сутки, проводят форсированный диурез и продолжают введение кальция фолината с увеличением его дозы:

- до 30 мг/м^2, если концентрация метотрексата составляет от 1 до 2 ммоль/л на 48-м часу от начала инфузии;
- до 45 мг/м^2, если концентрация метотрексата составляет от 2 до 3 ммоль/л на 48-м часу от начала инфузии;
- до 60 мг/м^2, если концентрация метотрексата составляет от 3 до 4 ммоль/л на 48-м часу от начала инфузии;
- до 75 мг/м^2, если концентрация метотрексата составляет от 4 до 5 ммоль/л на 48-м часу от начала инфузии.

В случае незначительного снижения уровня метотрексата на фоне консервативных мероприятий в течение 2 суток проводят плазмаферезы в объеме не менее 2 литров с замещением донорской плазмой и альбумином. Частота проведения и количество плазмаферезов зависит от темпа снижения концентрации метотрексата в крови.

Геморрагический цистит на фоне введения ифосфамида. Основным осложнением, возникающим на фоне введения ифосфамида, является геморрагический цистит. В основе его развития лежит уротоксическое действие акролеина, метаболита ифосфамида, который высвобождается при гломерулярной фильтрации. **Следует отметить, что, по данным НМИЦ гематологии, это осложнение не было зарегистрировано ни в одном из случаев.** С целью профилактики геморрагического цистита ифосфамид вводится в одном пакете с месной (800 мг); далее продолжают инфузии месны, по 800 мг в 250 мл физиологического раствора за 30 минут, через каждые 6 часов в течение 5 суток.

Осложнения, связанные с введением преднизолона и дексаметазона. С целью профилактики ульцерогенного действия глюкокортикоидов на весь период терапии дексаметазоном назначают перорально H_2-блокаторы (ранитидин, 150 мг 2 раза в день, или фамотидин, 20 мг 2 раза в день или 40 мг 1 раз в день) либо ингибиторы протонного насоса (омепразол, 20 мг 2 раза в день, или эзомепразол, 40 мг 1 раз в день, или рабепразол, 20 мг 1 раз в день), а также антациды (Маалокс, по 1 пакетику 3 раза в день, или Алмагель, по 1 столовой ложке 3 раза в день, или Фосфалюгель, по 1 пакетику 3 раза в день).

При доказанном специфическом поражении желудка, а также при наличии в анамнезе язвы желудка или двенадцатиперстной кишки дексаметазон вводят внутривенно.

В течение всего периода терапии дексаметазоном необходимо контролировать уровень глюкозы.

Тромботические осложнения. С целью профилактики тромботических осложнений с 1-го по 5-й дни курса полихимиотерапии назнача-

ют гепарин, 500—1000 ед/ч в/в в течение 24 часов через инфузомат, под строгим контролем свертывающей системы крови (АЧТВ, ПТИ, тромбиновое время, фибриноген) или низкомолекулярные гепарины.

Антибактериальная терапия осуществляется согласно спектру чувствительности возбудителя инфекции.

Использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). Всем больным после блоков А через 24 ч после окончания курса полихимиотерапии назначают препарат Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг до достижения уровня лейкоцитов $1{,}0—2{,}0 \times 10^9$/л. После блока В препарат Г-КСФ назначают в том случае, если после первого блока В у больного развился миелотоксический агранулоцитоз.

Обследование перед началом протокола

См. разд. «Агрессивные В-клеточные лимфомы».

Контрольные точки обследования

В течение первого года — через месяц после окончания лечения, далее каждые 3 месяца.

В течение второго года — каждые 6 месяцев.

Далее — 1 раз в год.

Контрольные обследования включают

ПЭТ/КТ-исследование в соответствии с графиком контрольных обследований.

УЗИ, КТ, МРТ выполняются по показаниям при появлении клинических симптомов. Общий анализ крови, биохимический анализ крови — в течение первого года каждые 3 месяца, в течение второго года каждые 6 месяцев, далее 1 раз в год.

Литература

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia 2022; 36(7):1720—1748. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
2. Wright GW, Huang DW, Phelan JD et al. A probabilistic classification tool for genetic subtypes of diffuse large B cell lymphoma with therapeutic implications. Cancer Cell 2020; 37(4):551—568.e14. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.015.
3. Magomedova A, Kravchenko S, Misyurina A et al. Multicenter randomized controlled (comparative) open prospective study to evaluate the efficacy of the R-DA-EPOCH-21 and R-mNHL-BFM-90 ± autologous hematopoietic stem cell

transplantation programs in untreated patients with de novo diffuse B-cell large cell lymphoma with signs of poor prognosis — DLBCL-2015 protocol. Arch Clin Trials 2022; 2(3):1—10. DOI: 10.33425/2768-4598.1025.
4. Звонков Е. Е., Морозова А. К., Кравченко С. К. и др. Восьмилетний опыт применения модифицированной программы NHL-BFM-90 в лечении взрослых больных первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомой желудка. Гематология и трансфузиология 2012; 57(3):47—48.
5. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014; 32(27):3059—3068. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
6. Lacy SE, Barrans SL, Beer PA et al. Targeted sequencing in DLBCL, molecular subtypes, and outcomes: a Haematological Malignancy Research Network report. Blood 2020; 135(20):1759—1771. DOI: 10.1182/blood.2019003535.
7. Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large B-cell lymphoma: clinical outcomes of the phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. J Clin Oncol 2019; 37(21):1790—1799. DOI: 10.1200/JCO.18.01994.

Н. Г. Габеева, А. К. Смольянинова, А. У. Магомедова,
Е. Е. Звонков

Первичная экстранодальная диффузная В-крупноклеточная лимфома с поражением иммунонепривилегированных органов

Введение

Первичная экстранодальная диффузная В-крупноклеточная лимфома (ПЭ-ДВККЛ) – это гетерогенная группа агрессивных лимфом, первично возникающих вне гемопоэтических органов (лимфатические узлы, селезенка, тимус, костный мозг, миндалины). В общей группе ДВККЛ на долю ПЭ-ДВККЛ приходится около 15%. Основным критерием для определения первичной принадлежности к тому или иному экстранодальному органу является наличие доминирующего поражения в пределах определенного органа с/без вовлечения только регионарных лимфатических узлов, без распространенной периферической лимфаденопатии, вовлечения костного мозга, селезенки и признаков лейкемизации. Однако, в ряде случаев даже по этим критериям, сложно установить истинное экстранодальное происхождение лимфомы.

Редкость и разрозненность наблюдений затрудняла анализ особенностей течения и подбор терапии для первичных экстранодальных лимфом. Однако со временем стало понятно, что топическая принадлежность очень важна и во многом определяет биологию опухоли. В 5-м издании классификации ВОЗ в отдельную группу будут выделены первичные В-крупноклеточные лимфомы иммунопривилегированных органов: ЦНС, глаза, яичка, молочной железы и кожи. Для этих локализа-

ций разработаны отдельные протоколы, которые будут представлены далее.

К иммунонепривилегированным органам относят все остальные органы и ткани. Самыми частыми локализациями являются желудок, кишечник, кости. Реже всего поражаются эндокринные железы, мышцы, сердечно-сосудистая система. Около 8% от всех ПЭ-ДВККЛ составляют мультиэкстранодальные поражения [1, 2].

В этой главе представлен протокол лечения больных ПЭ-ДВККЛ иммунонепривилегированных органов.

Клиническая картина

Клиническая картина ПЭ-ДВККЛ значительно варьирует в зависимости от локализации. На первый план обычно выходят неспецифические симптомы, связанные с нарушением функции пораженного органа. От первых симптомов до установления диагноза обычно проходит довольно длительное время, особенно если необходимо применять инвазивные методы диагностики труднодоступных органов, таких как печень, миокард, надпочечники.

Клиническое течение ПЭ-ДВККЛ желудка неспецифично и трудноотличимо от аденокарциномы или язвенной болезни желудка. Доминируют болевой синдром, тошнота и рвота, снижение веса, реже — признаки кровотечения. Возможны перфорация желудка или кишечная непроходимость (менее 1%). При поражении кишечника клиническая картина зависит от локализации, беспокоят боли и чувство вздутия в животе, запоры или диарея, возможна примесь крови в кале. До проведения гистологического исследования биоптата кишечника больные долго наблюдаются с диагнозами синдром раздраженной кишки, неспецифический язвенный колит и другие. Радикальное удаление опухоли хирургическим путем в большинстве случаев неэффективно.

Поражение печени диагностируется поздно, на стадии развернутых клинических проявлений: асцит, анасарка, гипербилирубинемия, нарушение белковосинтетической функции. Больные зачастую поступают в состоянии кахексии, с нарушением водно-электролитного и кислотно-щелочного балансов, требующих реанимационной поддержки. Проведение диагностической пункции печени в таких ситуациях связано с гипопротромбинемией и высоким риском развития кровотечения.

ПЭ-ДВККЛ поджелудочной железы чаще всего локализуется в головке, значительно реже в теле и хвосте. Обычно наблюдается картина острого панкреатита: боли, тошнота, рвота, диарея, желтуха. Выражены В-симптомы. Части пациентам проводят операции тотальной панкреатэктомии, после которых развиваются тяжелые осложнения.

Первым симптомом поражения миокарда чаще всего является нарушение ритма. Прием антиаритмических препаратов дает кратковременный эффект. В большинстве случаев опухолевое образование быстро увеличивается в размерах и заполняет полости правого предсердия и желудочка, прорастает в межпредсердную и межжелудочковую перегородку. Состояние больных быстро ухудшается, присоединяются признаки сердечной недостаточности вследствие нарушения гемодинамики. Попытки радикального удаления опухоли неэффективны, приводят к инвалидизации. В большинстве случаев наблюдается быстрый обратный рост опухоли после операции. Послеоперационные осложнения приводят к ограничению применения химиотерапии и в результате к гибели пациента. При этом важно подчеркнуть, что уже при первичной эхокардиографии (ЭхоКГ) можно заподозрить ПЭ-ДВККЛ и ограничиться выполнением биопсии, так как опухоль в подавляющем большинстве случаев локализуется в правых отделах сердца.

Клиническая картина при поражении костей обычно яркая, сопровождается болевым синдромом, наличием опухолевого образования, спаянного с костью. Возможен патологический перелом. Чаще всего встречаются поражения трубчатых костей (60—75%) — бедренная, берцовая, плечевая кости. Очень редко — кости лицевого скелета. Симптомы опухолевой интоксикации обычно умеренно выражены.

Изолированное поражение матки, влагалища, яичников встречается очень редко, чаще как компонент мультиэкстранодального поражения. Первыми симптомами являются боль и кровянистые выделения из половых путей. Пациентки обращаются за медицинской помощью достаточно рано. Подозрение об опухолевом поражении органов малого таза возникает уже на этапе первичного УЗИ и осмотра гинеколога.

Патогенез

Как и при нодальной ДВККЛ, патогенез ПЭ-ДВККЛ зависит от молекулярного подварианта. Для случаев подтипа GCB ДВККЛ характерны мутации ряда генов, приводящих к нарушению эпигенетической регуляции, пролиферации и апоптоза. В случае подтипа non-GCB ДВККЛ наблюдается активация В-клеточного рецептора и сигнального пути NF-kB [3—5].

Диагностика

Для диагностики ПЭ-ДВККЛ очень важно получить биоптат, достаточный для проведения необходимых диагностических исследований. Перед проведением биопсии необходимо четко визуализировать лока-

лизацию и объем поражения с помощью инструментальных методов диагностики.

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с биопсией — основной метод диагностики ПЭ-ДВККЛ желудка. Биоптаты желательно брать из разных участков, избегать участков с некрозом. При эндоскопическом исследовании обычно выявляется инфильтративно-язвенное поражение различных отделов желудка, однако возможен подслизистый и мультифокальный рост опухоли, превосходящий визуальную эндоскопическую картину. В таких случаях возможно применять эндосонографию, которая позволяет уточнить истинные размеры опухоли, состояние стенки желудка, признаки инвазивного роста в соседние органы.

Первичным методом диагностики поражения миокарда является эхокардиография. Однако возможности современных программ МРТ-визуализации дают значительно больший объем информации, необходимый для проведения биопсии и контроля за эффективностью лечения.

При ПЭ-ДВККЛ костей МРТ является наиболее точным методом диагностики. Описаны случаи, когда при распространенной опухолевой инфильтрации наблюдалось отсутствие соответствующих патологических изменений при КТ, рентгенографии и сцинтиграфии. В таких случаях только МРТ позволяет оценить истинный объем поражения.

ПЭТ-КТ, как наиболее информативный метод исследования, необходимо выполнять всем пациентам с ПЭ-ДВККЛ до начала лечения и для оценки результата терапии [6].

Морфология и иммунофенотип

Морфологическая картина ПЭ-ДВККЛ схожа с нодальной ДВККЛ. Субстратом опухоли являются крупные опухолевые клетки с выраженным атипизмом и полиморфизмом, с размером ядра, в два и более раз превышающим размер ядра малого лимфоцита. Опухолевые клетки в большинстве случаев располагаются диффузно, иногда с наличием незначительного Т-клеточного окружения. Опухолевые клетки экспрессируют маркеры в соответствии с иммуногистохимическим подтипом GCB (из клеток герминального центра) или non-GCB (из клеток постгерминальной дифференцировки) [7]. Для большинства ПЭ-ДВККЛ характерен подтип non-GCB. При ПЭ-ДВККЛ костей наблюдается преимущественно подтип GCB — 68% [8]. В большинстве случаев отмечается высокая экспрессия Ki67 (80—90%).

Молекулярно-генетическая характеристика

Специфические молекулярно-генетические маркеры для ПЭ-ДВККЛ не определены. Важно помнить, что наличие экстранодальных пора-

жений характерно для DHL (double-hit lymphoma), поэтому обязательно проведение FISH-исследования для выявления перестроек генов с-*MYC*, *BCL2*, *BCL6*.

Прогноз

Отдельный прогностический индекс для ПЭ-ДВККЛ не разработан. В клинической практике прогноз оценивают в соответствии с международным прогностическим индексом IPI, для больных моложе 60 лет — aaIPI. В соответствии с IPI в группу высокого риска развития рецидива относятся больные с наличием факторов неблагоприятного прогноза (ФНП): множественное экстранодальное поражение, стадия III—IV, повышение активности ЛДГ, > 2 баллов по шкале ECOG и возраст старше 60 лет. Стадирование ПЭ-ДВККЛ проводится по модифицированной системе Ann Arbor (см. гл. «Агрессивные В-клеточные лимфомы»).

Как и в общей группе ДВККЛ, к биологическим факторам крайне неблагоприятного прогноза относят случаи с мутациями в гене *TP53*.

Лечение

В связи с крайней гетерогенностью ПЭ-ДВККЛ единого протокола лечения нет. Учитывая локальность поражения, у данной категории пациентов часто применяют хирургическое лечение. Больные подвергаются неоправданным хирургическим вмешательствам, обычно не радикальным, снижающим качество жизни и в дальнейшем ограничивающим проведение оптимальной химиотерапии. Число инвалидизирующих гастрэктомий, радикальных резекций легких, поджелудочной железы, печени, кишечника, матки, яичников, щитовидной железы, костей и других органов при ПЭ-ДВККЛ достигает 80% [2]. Показания к хирургическим вмешательствам при ПЭ-ДВККЛ должны быть ограничены рамками необходимых диагностических манипуляций и лечения острой хирургической патологии (кровотечение, перфорация полого органа, декомпрессия спинного мозга при патологическом переломе позвонков и т. д.) [9, 10].

У больных на IE стадии, с отсутствием В-симптомов, 0 баллами по шкале ECOG и размерами образования < 10 см («non-bulky») эффективность стандартной химиотерапии по протоколам R-CHOP/CHOP-like с/без лучевой терапией высока: частота полных ремиссий (ПР) достигает 90% [11]. Однако ПЭ-ДВККЛ на этом этапе диагностируется очень редко. В подавляющем большинстве случаев больные обращаются при наличии уже распространенных стадий заболевания,

повышения активности ЛДГ, наличии В-симптомов и нескольких экстранодальных очагов. В этой группе пациентов результаты терапии значительно хуже. Например, при ПЭ-ДВККЛ костей 5-летняя беспрогрессивная выживаемость (БПВ) при локальных стадиях составляет 90% против 30—40% при распространенных [12].

С 2002 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ для лечения ПЭ-ДВККЛ применяется программа R-mNHL-BFM-90. В группе больных иммунонепривилегированными ПЭ-ДВККЛ с наличием ФНП получено достоверное увеличение 5-летней общей выживаемости (ОВ) и бессобытийной выживаемости БСВ до 87%. У больных ДВККЛ с поражением желудка и кишечника программа R-mNHL-BFM-90 позволила получить до 100% ремиссий [2].

Протокол лечения больных ПЭ-ДВККЛ моложе 65 лет (кроме ПЭ-ДВККЛ костей)

Основной целью данного протокола является повышение эффективности лечения больных ПЭ-ДВККЛ иммунонепривилегированных органов в результате применения программы R-mNHL-BFM-90. В рутинной практике не всегда есть возможность выполнения ПЭТ-КТ и молекулярно-генетических исследований, что приводит к недооценке стадии и факторов риска. Поэтому для пациентов с ограниченными стадиями применение 2 интенсивных курсов позволяет нивелировать риск развития рецидива и деэскалировать дальнейшую терапию.

Пациентам с I—IIE стадиями в качестве индукции ремиссии предполагается проведение 2 блоков (R-A, R-B) по программе R-mNHL-BFM-90 и далее 2 курсов R-CHOP.

Пациентам с III—IVE стадиями предполагается проведение 4 блоков (R-A, R-B, R-A, R-B) по программе R-mNHL-BFM-90.

Для определения стадии применяется модифицированная классификация Ann Arbor для ПЭ лимфом, представленная в гл. «Агрессивные В-клеточные лимфомы», табл. 3.

Схема протокола лечения больных ПЭ-ДВККЛ на I—IIE стадиях (кроме ПЭ-ДВККЛ костей)

Схема протокола лечения больных ПЭ-ДВККЛ на III—IVE стадиях (кроме ПЭ-ДВККЛ костей)

Таблица 1. Программы химиотерапии ПЭ-ДВККЛ (кроме поражения костей)

Препарат	Доза	Дни введения
Предфаза		
Дексаметазон	10 мг/м^2 в/в капельно	1—3
Циклофосфамид	200 мг/м^2 в/в капельно	1—3
Блок R-A		
Ритуксимаб	375 мг/м^2 в/в капельно	0
Ифосфамид	800 мг/м^2 в/в капельно	1—5
Метотрексат	1000 мг/м^2 в/в капельно в течение 12 часов	1
Винкристин	2 мг в/в струйно	1
Доксорубицин	50 мг/м^2 в/в капельно	3
Цитарабин	150 мг/м^2 в/в капельно 2 раза в сутки	4—5
Этопозид	120 мг/м^2 в/в капельно	4—5
Дексаметазон	10 мг/м^2 в/в	1—5
Блок R-B		
Ритуксимаб	375 мг/м^2 в/в капельно	0
Циклофосфамид	200 мг/м^2 в/в капельно	1—5
Метотрексат	1000 мг/м^2 в/в капельно в течение 12 часов	1
Винкристин	2 мг в/в струйно	1
Доксорубицин	25 мг/м^2 в/в капельно	4—5
Дексаметазон	10 мг/м^2 в/в	1—5
R-CHOP		
Ритуксимаб	375 мг мг/м^2 в/в капельно	0
Винкристин	2 мг в/в струйно	1
Доксорубицин	50 мг/м^2 в/в капельно	1
Циклофосфамид	750 мг/м^2 в/в капельно	1
Преднизолон	40 мг/м^2 внутрь	1—5

Протокол лечения больных ПЭ-ДВККЛ костей

Для определения стадии применяется модифицированная классификация Ann Arbor для первичных экстранодальных лимфом: IE стадия — поражение одной кости, IIE стадия — поражение 1 кости и регионарных лимфоузлов, IVE стадия — поражение более 2 костей и более. Поражение окружающих мягких тканей допускается при любой стадии. Важно помнить, что генерализованное вовлечение лимфоузлов по обе стороны диафрагмы (III стадия) и/или костного мозга служит критерием исключения ПЭ-ДВККЛ костей.

К ФНП при ПЭ-ДВККЛ костей относят: повышение активности ЛДГ, наличие В-симптомов, размер опухоли > 6 см.

Пациентам моложе 55 лет с ПЭ-ДВККЛ костей с IE стадией и ФНП проводят 4 блока — R-A, R-B, R-A, R-B. Пациентам моложе 55 лет с ПЭ-ДВККЛ костей с II—IVE стадиями проводятся 4 блока R-A, R-C, R-A, R-C. Пациентам старше 55 лет проводят 4 блока R-A, R-B, R-A, R-B.

Схема протокола лечения больных моложе 55 лет с ПЭ-ДВККЛ костей на IE стадии с ФНП

Схема протокола лечения больных старше 55 лет с ПЭ-ДВККЛ костей

Схема протокола лечения больных моложе 55 лет с ПЭ-ДВККЛ костей на II, IVE стадиях

Таблица 2. Программы химиотерапии ПЭ-ДВККЛ костей

Препарат	**Доза**	**Дни введения**
Предфаза		
Дексаметазон	10 мг/м^2 в/в капельно	1—3
Циклофосфамид	200 мг/м^2 в/в капельно	1—3
Блок R-A		
Ритуксимаб	375 мг/м^2 в/в капельно	0
Ифосфамид	800 мг/м^2 в/в капельно	1—5
Метотрексат	1000 мг/м^2 в/в капельно в течение 12 часов	1
Винкристин	2 мг в/в струйно	1
Доксорубицин	50 мг/м^2 в/в капельно	3
Цитарабин	150 мг/м^2 в/в капельно 2 раза в сутки	4—5
Этопозид	120 мг/м^2 в/в капельно	4—5
Дексаметазон	10 мг/м^2 в/в	1—5
Блок R-B		
Ритуксимаб	375 мг/м^2 в/в капельно	0
Циклофосфамид	200 мг/м^2 в/в капельно	1—5

Таблица 2 (окончание). Программы химиотерапии ПЭ-ДВККЛ костей

Препарат	Доза	Дни введения
Метотрексат	1000 мг/м^2 в/в капельно в течение 12 часов	1
Винкристин	2 мг в/в струйно	1
Доксорубицин	25 мг/м^2 в/в капельно	4—5
Дексаметазон	10 мг/м^2 в/в	1—5
Блок R-C		
Ритуксимаб	375 мг мг/м^2 в/в капельно	0
Метотрексат	1000 мг/м^2 в/в капельно в течение 12 часов	1
Винбластин	5 мг/м^2 в/в струйно	1
Цитарабин	2000 мг/м^2 в/в капельно 2 раза в сутки	2—3
Этопозид	150 мг/м^2 в/в капельно	3—5
Дексаметазон	10 мг/м^2 в/в	1—5

Обследование перед началом терапии

См. гл. «Агрессивные В-клеточные лимфомы», разд. «Обследование перед началом терапии».

Контрольные точки обследования

В течение первого года — через месяц после окончания лечения, далее каждые 3 месяца.

В течение второго года — каждые 6 месяцев.

Далее — 1 раз в год.

Контрольные обследования

ПЭТ-КТ проводят в соответствии с графиком контрольных обследований.

УЗИ, КТ, МРТ выполняются по показаниям при появлении клинических симптомов. Общий анализ крови, биохимический анализ крови — в течение первого года каждые 3 месяца, в течение второго года каждые 6 месяцев, далее 1 раз в год.

Литература

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. (editors). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th edition. Lyon: IARC; 2017.
2. Звонков Е. Е. Первичные экстранодальные В-клеточные лимфатические опухоли: клиника, диагностика, лечение. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009.

3. Wright GW, Huang DW, Phelan JD et al. A probabilistic classification tool for genetic subtypes of diffuse large B cell lymphoma with therapeutic implications. J Cancer Cell 2020; 37(4):551—568.e14. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.015.
4. Compagno M, Lim WK, Grunn A et al. Mutations of multiple genes cause deregulation of NF-kappa B in diffuse large B-cell lymphoma. Nature 2009; 459 (7247):717—721.
5. Calado DP, Zhang B, Srinivasan L et al. Constitutive canonical NF-κB activation cooperates with disruption of BLIMP1 in the pathogenesis of activated B-cell like diffuse large B-cell lymphoma. Cancer Cell 2010; 18(6):580—589.
6. Stumpe KD, Urbinelli M, Steinert HC et al. Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: effectiveness and comparison with computed tomography. Eur J Nucl Med 1998; 25:721—728.
7. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood 2004; 103(1):275—282.
8. Смольянинова А. К., Габеева Н. Г., Мамонов В. Е. и др. Первичные лимфомы костей: долгосрочные результаты проспективного одноцентрового исследования. Клиническая онкогематология 2019; 12(3):247—262.
9. Lee J, Kim WS, Kim K et al. Prospective clinical study of surgical resection followed by CHOP in localized intestinal diffuse large B cell lymphoma. Leuk Res 2007; 31(3):359—364.
10. Alives A, Nambo J, Neri N at al. The role of surgery in primary gastric lymphoma. Results of a controlled clinical trial. Ann Surg 2004; 240(1):44—50.
11. Bobillo S, Joffe E, Lavery JA et al. Clinical characteristics and outcomes of extranodal stage I diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. Blood 2021; 137(1):39—48. DOI: 10.1182/blood.2020005112.
12. Ramadan KM, Shenkier T, Sehn LH et al. A clinicopathological retrospective study of 131 patients with primary bone lymphoma: a population-based study of successively treated cohorts from the British Columbia Cancer Agency. Ann Oncol 2006; 18(1):129—135. DOI: 10.1093/annonc/mdl329.

Д. А. Королева, О. О. Щецова, Е. Е. Звонков

Протокол диагностики и лечения больных первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомой центральной нервной системы (ПДВККЛ ЦНС)

Введение. Эпидемиология

Понятие «иммунологически привилегированные органы» было впервые введено P. Medawar в 1948 г. для обозначения органов, при трансплантации в которые чужеродных тканей не происходит их отторжения при условии, если не происходит васкуляризации трансплантата [1]. В настоящее время к иммунопривилегированным локализациям относят головной мозг, задние камеры глаза, яичники, яички и плаценту. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) также обсуждается вопрос о выделении в эту группу молочной железы, надпочечников и лимфом типа «нижних конечностей» — «leg type». Особенностью иммунопривилегированных органов является их локализация за пределами гематотканевых барьеров, что ограничивает выбор химиопрепаратов для лечения лимфом этой группы [2]. Среди всех иммунопривилегированных локализаций наиболее часто при лимфомах встречается поражение центральной нервной системы (ЦНС). Первичные лимфомы центральной нервной системы (ПЛЦНС) представляют собой редкую группу экстранодальных неходжкинских лимфом (НХЛ), которые характеризуются агрессивным течением и крайне неблагоприятным прогнозом. ПЛЦНС составляют примерно 3% от всех опухолей головного мозга и менее 1% от всех НХЛ [3]. Преимущест-

венно (до 95%) морфологический субстрат при ПЛЦНС представлен первичной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой (ПДВККЛ ЦНС). ПДВККЛ ЦНС характеризуется изолированным поражением паренхимы головного и/или спинного мозга, задней камеры глаза. Поражение мозговых оболочек, передней камеры глаза крайне редко наблюдается при ДВККЛ, обычно характерно для MALT-лимфом [4].

Клиническая картина

ПДВККЛ ЦНС встречается преимущественно у мужчин с медианой возраста на момент установления диагноза 65 лет. Риск возникновения ПДВККЛ ЦНС увеличивается с возрастом [4]. В большинстве случаев (60—70%) наблюдается солитарное поражение с локализацией в больших полушариях головного мозга (87%) с вовлечением лобно-теменных долей, реже встречается мультифокальное распространение (30%) и поражение задней камеры глаза (от 15% до 25%). Крайне редко наблюдается сочетанное вовлечение вещества головного мозга и задней камеры глаза [5].

У больных ПДВККЛ ЦНС в зависимости от локализации поражения в течение нескольких недель развиваются различные неврологические симптомы, включая очаговый неврологический дефицит (от 56% до 70%), изменения психического статуса и поведения (от 32% до 43%), симптомы повышенного внутричерепного давления (головные боли, тошнота, рвота, отек диска зрительного нерва — до 30%) и судороги (от 11% до 14%) [5].

Патогенез и прогностические факторы

В основе патогенеза ПДВККЛ ЦНС лежит конститутивная активация сигнального пути NF-κB, которая приводит к пролиферации опухолевых клеток и предотвращению клеточного апоптоза. Повышенная регуляция активаторов сигнального пути NF-κB, а также подавление ингибиторов NF-κB, таких как TNFAIP3, имеют важное значение в патогенезе ПДВККЛ ЦНС [5].

По данным секвенирования нового поколения было показано, что основные онкогенные мутации при ПДВККЛ ЦНС возникают в генах *MYD88* (L265P) (86%), *PIM1* (71%), *CD79B* (64%), *CARD11* (29%). Мутированные белки MYD88 и CD79B активируют передачу сигналов через тирозинкиназу Брутона (БТК) и приводят к активации NF-κB [3]. Таким образом, использование ингибиторов БТК может послужить перспективным подходом в терапии ПДВККЛ ЦНС.

Частое сочетанное обнаружение мутаций генов *MYD88* (L265P) и *CD79B*, а также потеря копий 6p21–22, 6q21 и 9p21.3 (биаллельная делеция *CDKN2A*) позволили отнести в 2018 г. ПДКВКЛ ЦНС к подтипу MCD или C5-кластеру ДВККЛ, что сопряжено с крайне неблагоприятным прогнозом [5].

Другой отличительной особенностью ПДВККЛ ЦНС является свойство уклонения от иммунного надзора, что объясняется подавлением молекул главного комплекса гистосовместимости (HLA) в виде частой потери экспрессии HLA класса I и II и/или локусов HLA. Характерной для ПДВККЛ ЦНС также является активация иммунных контрольных точек, что проявляется высокой экспрессией PD-L1 и PD-L2 на поверхности опухолевых клеток, которые являются негативными регуляторами работы Т-клеток. Таким образом, в терапии ПДВККЛ ЦНС может быть оправданно использование ингибиторов иммунных контрольных точек [3, 6].

В 2022 г. был проведен мультиомный анализ (полноэкзомное секвенирование, РНК-секвенирование, изменения числа копий, метилирование ДНК и клинико-радиологические данные) 147 больных ПДВККЛ ЦНС. На основании проведенного исследования было выделено 4 прогностически значимых кластера (CS1—CS4) с общей выживаемостью (ОВ) от 22% до 100% [7]. Однако в рутинной клинической практике выполнение данного анализа невозможно из-за высокой стоимости и трудоемкости.

Диагностика

Для диагностики ПДВККЛ ЦНС необходимо выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с болюсным контрастным усилением, реже компьютерной томографии (КТ). Для ПДВККЛ ЦНС на МРТ характерно однородное изо- или гипоинтенсивное поражение на Т1- и Т2-взвешенных изображениях с перифокальным отеком, ограничением диффузии (рис. 1) и однородным усилением МР-сигнала на постконтрастных изображениях (рис. 2). Характерным для ПДВККЛ ЦНС является билатеральное поражение лобной доли и мозолистого тела, так называемый «симптом бабочки» или «зеркальное изображение» (рис. 3) [8].

Одним из современных методов инструментальной диагностики является позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ) с аминокислотами (метионин, фенилаланин). Однако данный метод не имеет широкого распространения в клинической практике.

Одной из отличительных особенностей ПДВККЛ ЦНС является быстрый регресс опухоли и неврологической симптоматики на фоне

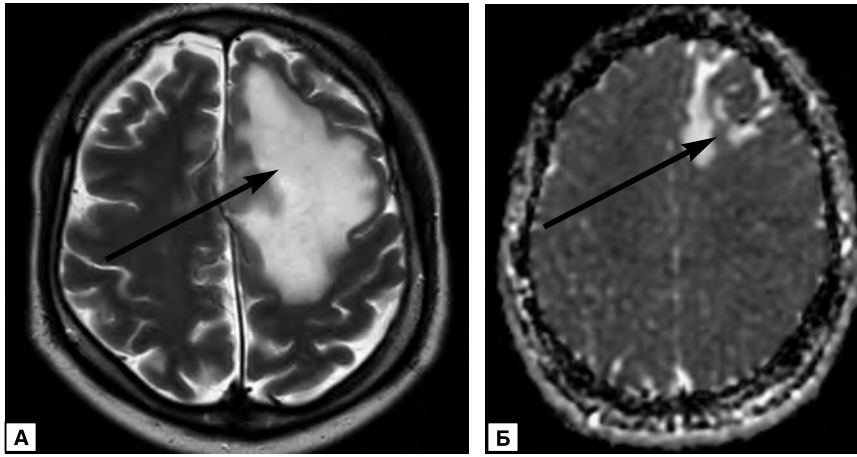


Рисунок 1. Гипоинтенсивное Т2-взвешенное изображение с перифокальным отеком (А) и ограничением диффузии (Б).

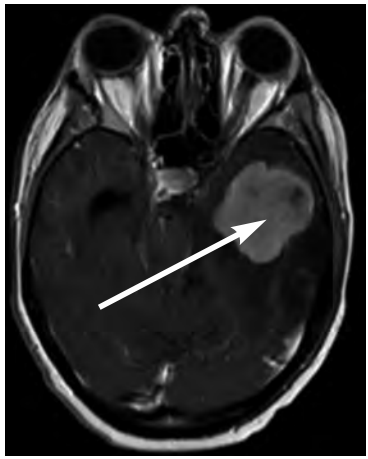


Рисунок 2. Т1-взвешенный режим с контрастным усилением.

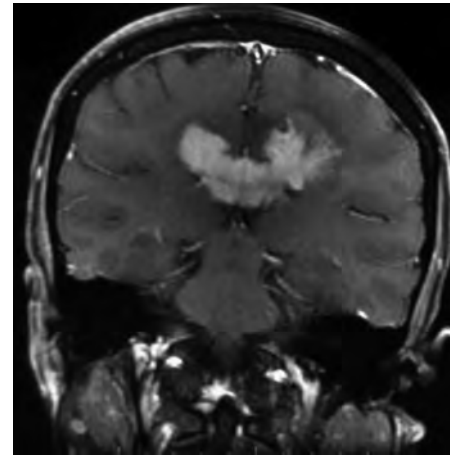


Рисунок 3. «Симптом бабочки».

терапии глюкокортикоидными гормонами, что в ряде случаев может помочь в проведении дифференциальной диагностики. Однако эффект гормональной терапии непродолжительный и в короткие сроки наблюдается обратный возврат опухоли. Кроме того, раннее назначение глюкокортикоидов затрудняет выполнение информативной биопсии для верификации диагноза.

Для окончательного установления диагноза необходимо выполнение биопсии опухолевого очага с последующей гистологической и иммуногистохимической верификацией. Методом выбора является стереотаксическая биопсия наиболее доступного опухолевого очага. В ряде случаев выполняют открытые операции (костно-пластическая трепанация) с попыткой тотального удаления опухоли, что нередко приводит к развитию тяжелого неврологического дефицита, при этом не влияя положительно на прогноз [5].

Одной из наиболее сложных клинических ситуаций является локализация ПДВККЛ ЦНС в области ствола головного мозга, что затрудняет выполнение оперативного вмешательства вследствие высокой вероятности развития жизнеугрожающих осложнений. Перспективной опцией для этой группы больных является использование «жидкой» биопсии, основанной на определении специфических маркеров ПДВККЛ ЦНС в свободной опухолевой ДНК (соДНК) сыворотки крови [9] или спинномозговой жидкости (СМЖ) [10]. Однако исследование соДНК доступно для небольшого процента больных. При невозможности выполнения биопсии выраженный эффект на фоне глюкокортикоидов иногда является единственным фактором, свидетельствующим в пользу ПДВККЛ ЦНС и позволяющим принять решение о проведении химиотерапии (ХТ) ex juvantibus.

При гистологическом исследовании опухоли выявляется диффузный инфильтрат из крупных лимфоидных клеток с округлой и неправильной формы ядрами, как правило, с периваскулярным расположением. ПДВККЛ ЦНС характеризуются экспрессией CD19, CD20, CD22, CD79a, MuM.1. Свойственная ПДВККЛ ЦНС высокая экспрессия белка IRF/MUM1 объясняет целесообразность и высокую эффективность применения в терапии иммуномодуляторов. В 90% случаев имеет фенотип «triple-expressor» лимфомы с экспрессией *BCL2*, *BCL6* и *c-MYC*. В 90% случаев ПДКВКЛ ЦНС по профилю экспрессии генов относится к non-GC типу. Крайне редко, в 10% случаев, может наблюдаться аберрантная экспрессия CD10 [5].

Дифференциальный диагноз ПДВККЛ ЦНС проводится с глиомой высокой степени злокачественности, метастатическим поражением, демиелинизирующими заболеваниями, гранулематозным воспалением и церебральным токсоплазмозом [8].

Прогноз

Для определения прогноза при ПДВККЛ ЦНС используются три основные прогностические системы:

1. Прогностический индекс международной исследовательской группы по изучению экстранодальных лимфом (IELSG), 2003 г. [11]. Прогностический индекс IELSG был разработан на основании обобщенных данных 378 больных ПДВККЛ ЦНС из 23 онкологических центров в период с 1980 по 1999 г. Программы терапии включали только лучевую терапию (ЛТ) (26%), ЛТ с последующей ХТ (10%), только ХТ (9%) и ХТ с последующей ЛТ (53%). Наиболее часто применялись схемы с метотрексатом и алкилирующими агентами, реже — высокие дозы цитарабина и антрациклины. В качестве прогностических факторов были выделены возраст, общее состояние по шкале ECOG, активность сывороточной лактатдегидрогеназы (ЛДГ), уровень белка в СМЖ, вовлечение глубоких структур головного мозга (табл. 1) [11].

Таблица 1. Прогностический индекс ПДВККЛ ЦНС по критериям IELSG

Критерии	**Благоприятные факторы**	**Неблагоприятные факторы**
Возраст	< 60 лет	> 60 лет
Общее состояние	0—1	> 1
Активность сывороточной ЛДГ	В пределах референсных значений	Повышена активность сывороточной ЛДГ
Уровень белка в СМЖ	В пределах референсных значений	Повышен уровень
Вовлечение глубоких структур головного мозга	Нет	Есть

В зависимости от суммы неблагоприятных факторов было выделено 3 группы риска для больных ПДВККЛ ЦНС:
0—1 фактор — группа низкого риска (2-летняя ОВ — 80%).
2—3 фактора — группа промежуточного риска (2-летняя ОВ — 48%).
4—5 факторов — группа высокого риска (2-летняя ОВ — 15%).

2. Прогностическая модель для ПДВККЛ ЦНС Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), 2006 г. [12]. Прогностический индекс MSKCC был разработан на основании анализа данных 338 больных ПДВККЛ ЦНС за период с 1983 по 2003 г. В качестве первой линии терапии в основном применялись метотрексатсодержащие схемы (79%), в половине случаев применялась ЛТ. Для стратификации риска были учтены только 2 фактора — возраст и общее состояние по шкале Карновского (табл. 2) [12].

Таблица 2. Прогностический индекс ПДВККЛ ЦНС по критериям MSKCC

Критерии	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
Возраст	< 50 лет	≥ 50 лет	≥ 50 лет
Общее состояние по шкале Карновского		≥ 70	< 70
Медиана ОВ (лет)	8,5	3,2	1,1

3. Новая прогностическая модель «Taipei Score», 2020 г. [13]. Прогностический индекс «Taipei Score» был разработан для оценки беспрогрессивной выживаемости (БПВ). На основании многофакторного анализа 113 больных ПДВККЛ ЦНС были выделены 3 основных фактора прогноза: возраст ≥ 80 лет, общее состояние по шкале ECOG ≥ 2 и вовлечение глубоких структур головного мозга (табл. 3). В 79,2% случаев в качестве терапии первой линии проводилась ХТ, в большинстве случаев, метотрексатсодержащими программами, в 54% выполнялась ЛТ.

Таблица 3. Прогностический индекс ПДВККЛ ЦНС по критериям «Taipei Score»

Медиана БПВ, годы			
0 баллов	**1 балл**	**2 балла**	**3 балла**
3,9	1,7	0,7	0,1
Критерии: Возраст ≥ 80 лет — 1 балл. Общее состояние по шкале ECOG ≥ 2 — 1 балл. Вовлечение глубоких структур головного мозга — 1 балл			

Эволюция терапии

В настоящее время наиболее эффективные подходы к терапии ПДВККЛ ЦНС включают применение интенсивных индукционных программ с последующей высокодозной консолидацией и выполнением трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) [14]. В качестве консолидации возможно также применение ЛТ, однако это сопряжено с высоким риском развития нейротоксичности [15]. В ряде исследований предлагается проведение поддерживающей терапии.

В качестве индукции ремиссии общепринятым является использование метотрексата в высоких дозах (от 3,5 до 8 г/м^2) в монорежиме или в комбинациях с другими химиотерапевтическими препаратами, обладающими способностью преодолевать гематоэнцефалический барьер. Частота полных ремиссий (ПР) после применения различных метотрексатсодержащих программ варьирует от 18% до 60% (табл. 4) [16].

Таблица 4. Результаты применения метотрексатсодержащих программ в первой линии терапии ПДВККЛ ЦНС

Исследование	Число больных	Медиана возраста	Терапия	ПР (%)
A. Ferreri et al. (IELSG20), 2009 [17]	40	58 (27—72)	MTX	18
	39	59 (25—74)	MTX + AraC	46
J. Rubenstein et al. (CALGB 50202), 2013 [18]	44	61 (12—76)	R-MT	66
J. Glass et al. (RTOG 0227), 2016 [19]	53	57 (24—73)	R-MT	51
P. Morris et al., 2013 [20]	52	60 (30—79)	R-MPV	60
A. Omuro et al., 2015 [21]	32	57 (23—67)	R-MPV	44
A. Ferreri et al. (IELSG32), 2016 [22]	75	58 (50—64)	MTX + AraC	23
	69	57 (53—63)	MTX + AraC + R	30
	75	57 (53—62)	MTX + AraC + R + T	49

MTX — метотрексат; MTX + AraC — метотрексат, цитарабин; MTX + AraC + R — метотрексат, цитарабин, ритуксимаб; MTX + AraC + R + T — метотрексат, цитарабин, ритуксимаб, тиотепа; R-MPV — ритуксимаб, метотрексат, винкристин, прокарбазин; R-MT — ритуксимаб, метотрексат, темозоломид.

Важным этапом в терапии ПДВККЛ ЦНС является выполнение консолидирующей терапии. Схемы консолидации обычно представлены высокодозной химиотерапией (ВХТ) и ауто-ТГСК, выполнение которой позволяет увеличить процент ПР у больных ПДВККЛ ЦНС до 80% (табл. 5). Для больных, не являющихся кандидатами для ауто-ТГСК, может быть использована ЛТ.

Таблица 5. Консолидация ремиссии у больных ПДВККЛ ЦНС

Исследование (авторы, годы)	N больных	Протокол		Общий ответ (%)	ПР (%)	БПВ (мес)	ОВ (мес)
		Индукция ремиссии	Консолидация ремиссии				
P. Morris et al., 2013 [20]	52	R-MPV	AraC/ rdWBRT	78	60	92,4	Не достигнута
J. Rubenstein et al., 2013 [18]	44	R + MT	AraC + Etoposide	72	66	48	Не достигнута
A. Omuro et al., 2015 [21]	32	R-MPV	ТВС/ ауто-ТГСК	96	81	Не достигнута	Не достигнута
J. Glass et al., 2016 [19]	66	R + MT	WBRT	86	51,4	63	90
G. Illerhaus et al., 2016 [23]	79	MTX + AraC + Thiotepa	Ауто-ТГСК	91	50	74	Не достигнута

AraC/rdWBRT — цитарабин / reduced-doses whole brain radiotherapy (сниженные дозы тотального облучения головного мозга); R-MPV — ритуксимаб, метотрексат, прокарбазин, винкристин; R + MT — ритуксимаб, метотрексат, темозоломид; ТВС — тиотепа, бусульфан, циклофосфамид.

Наиболее распространенными программами ВХТ являются схемы, основанные на применении комбинаций с использованием тиотепы, особенно в сочетании с бусульфаном и циклофосфамидом, которые позволяют достичь 5-летней БРВ, равной 81%. Использование стандартных режимов кондиционирования, применяемых при других НХЛ, таких как BEAM/CEAM, при ПДВККЛ ЦНС неэффективно. Частота рецидивов после применения программы BEAM составила 50%, а 2-летняя БРВ — 21% [24].

В рандомизированном исследовании II фазы, при сравнении ЛТ и ВХТ по программе ТВС с ауто-ТГСК, 2-летняя БПВ составила 63% и 87% соответственно со значительно меньшей нейротоксичностью в группе ВХТ/ауто-ТГСК [25]. Напротив, в другом рандомизированном исследовании II фазы при сравнении ЛТ и ВХТ/ауто-ТГСК в качестве консолидации после программы MATRIX 2-летняя БПВ была одинаковой в обеих группах — 80% и 69% соответственно [26]. Учитывая риск развития нейротоксичности при применении ЛТ, было проведено исследование I/II фазы, предполагающее снижение дозы до 23 Гр. Двухлетняя БПВ составила 77% с сохраненной когнитивной функцией [25]. Таким образом, ЛТ, особенно в сниженных дозах (23 Гр), может быть рассмотрена для больных, не являющихся кандидатами для выполнения ауто-ТГСК (табл. 6).

Таблица 6. Основные программы терапии первой линии ПДВККЛ ЦНС

Исследование (авторы, годы)	**N больных**	**Протокол**		**Общий ответ (%)**	**ПР (%)**	**БПВ (мес)**	**ОВ (мес)**
A. Ferreri et al., 2009 [17]	40	MTX + WBRT		40	18	3	Не достигнута
	39	MTX+ AraC + WBRT		69	46	18	Не достигнута
A. Ferreri et al., 2016 [22]		ИР	КР				
	75	MTX + AraC	WBRT vs ауто-ТГСК	53	29	6	12
	74	R + MTX + AraC		73	30	20	30
	78	R + MTX + AraC + Thiotepa		86	49	Не достигнута	Не достигнута
C. Houilliver et al., 2019 [25]	70	R-MPM + WBRT		70	43	33	Не достигнута
	70	R-MVP + ауто-ТГСК				34	Не достигнута

ИР — индукция ремиссии; КР — консолидация ремиссии.

Большинство исследований, посвященных применению таргетных препаратов, в первую очередь направлено на терапию рецидивных/рефрактерных (Р/Р) форм ПДВККЛ ЦНС (табл. 7) [14]. Среди основных препаратов, обладающих эффективностью в терапии ПДВККЛ ЦНС, выделяют ингибиторы тирозинкиназы Брутона (иБТК), иммуномодуляторы и ингибиторы иммунных контрольных точек. Однако когорты больных небольшие и, как правило, таргетная терапия применялась уже после нескольких линий предшествующей терапии [27]. На сегодняшний день появляются первые данные о возможности использования таргетной терапии и в первой линии ПДВККЛ ЦНС. Так, применение ибрутиниба в сочетании с программой DA-TEDDI-R у 15 больных ПДВККЛ ЦНС, в том числе в 5 случаях в первой линии, позволило достичь медианы БПВ, равной 15,3 месяца, а медиана ОВ достигнута не была [28].

Данные о использовании клеточной терапии у больных ПДВККЛ ЦНС ограниченны. Наиболее крупное исследование по применению трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) включало только 6 больных Р/Р ПДВККЛ ЦНС. Однако у 4 из 6 больных удалось достичь ПР с длительными сроками наблюдения [6].

Использование химерных антигенных рецепторов (CAR) Т-клеток было одобрено для лечения Р/Р ДВККЛ, однако больные с вовлечением ЦНС были исключены из большинства исследований из-за предполагаемого риска низкой эффективности и увеличения нейротоксичности [6, 29]. Однако в последнее время появляются первые данные, что использование анти-CD19 CAR-Т-клеточной терапии у больных с поражением ЦНС может быть потенциально эффективной стратегией лечения. При проведении исследований у больных с вторичным вовлечением ЦНС было показано, что анти-CD19 CAR-Т-клетки были идентифицированы в СМЖ, что подтверждало их способность преодолевать гематоэнцефалический барьер. Кроме того, было продемонстрировано отсутствие предполагаемого увеличения развития синдрома высвобождения цитокинов или нейротоксичности тяжелой степени. В отдельном клиническом случае использование тандемной анти-CD19 и анти-CD70 CAR-Т-клеточной терапии позволило достичь ПР у больного Р/Р ПДВККЛ ЦНС длительностью на момент публикации 17 месяцев. Учитывая эти данные, использование CAR-Т-клеточной терапии может являться эффективным подходом к терапии у больных ПДВККЛ ЦНС [30]. В настоящее время проводится несколько клинических исследований (ClinicalTrials.gov NCT04443829, NCT04608487, NCT04464200).

Таблица 7. Таргетная и клеточная терапия ПДВККЛ ЦНС

Исследование (авторы, годы)	N больных	Протокол	ПР (%)	ЧР (%)	медиана БПВ (мес)	медиана ОВ (мес)
C. Grommes et al., 2018 [31]	13 Р/Р	Монотерапия ибрутинибом	39	39	4,6	15
C. Soussain et al., 2019 [32]	52 Р/Р	Монотерапия ибрутинибом	19	33	4,8	19,2
M. Roschewski et al., 2017 [28]	15 (5 — первичных, 13 — Р/Р)	Ибрутиниб + DA-TEDDI-R	86	7	15,3	Не достигнута
C. Grommes et al., 2019 [33]	9 Р/Р	Ибрутиниб/ MTX/R	67	22	Не достигнута	Нет данных
J. Rubenstein et al., 2018 [34]	6 Р/Р	Монотерапия леналидомидом	17	83	1—48	Нет данных
H. Ghesquieres et al., 2019 [35]	34 Р/Р	Леналидомид + ритуксимаб + поддержка леналидомидом	35	29	3,9	17,7
H. Tun et al., 2018 [36]	23 Р/Р	Помалидомид + дексаметазон	32	16	5,3	Нет данных
Y. Narita et al., 2021 [37]	44 Р/Р	Тирабрутиниб	34,1	29,5	2,9	Не достигнута
A. Korfel et al., 2016 [38]	37 Р/Р	Темсиролимус	21,6	32,4	2,1	3,7
C. Grommes et al., 2016 [39]	2 Р/Р	Бупарлисиб	–	50	39 дней	196 дней
L. Nayak et al., 2017 [40]	4 Р/Р	Ниволумаб	75	25	14—17	Нет данных
R. El-Tawab et al., 2020 [41]	1 Р/Р	Ниволумаб	100		Не достигнута	–
S. Tu et al., 2019 [30]	1 Р/Р	CD19 и CD70 CAR-T-клеточная терапия	100		Не достигнута (более 17)	–

Протокол лечения больных ПДВККЛ ЦНС «CNS-2021»

По результатам проведенного в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ проспективного исследования «CNS-2015» у больных ПДВККЛ ЦНС удалось достичь БРВ 81% при использовании программы R-MPV, с последующей консолидацией ауто-ТГСК в режиме кондиционирования ТВС и поддерживающей терапией темозоломидом [42]. Наличие ранних рецидивов (в первые 6 месяцев после ауто-ТГСК) и отсутствие ряда препаратов (прокарбазин, тиотепа) послужили причиной для со-

здания нового протокола терапии больных ПДВККЛ ЦНС — «CNS-2021». При разработке протокола «CNS-2021» были учтены основные принципы ранее применявшейся программы «CNS-2015», которые включали использование трехкомпонентной схемы — индукции ремиссии, консолидации ВХТ/ауто-ТГСК и проведение поддерживающей терапии.

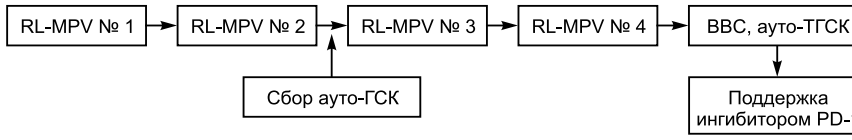
Основными отличиями нового протокола являлась интеграция таргетных препаратов на этапах индукции и поддерживающей терапии, а также замена тиотепы на кармустин в режиме кондиционирования перед ауто-ТГСК, которая была обусловлена его высокой биодоступностью для ЦНС.

Учитывая отсутствие данных об эффективности применения режима кондиционирования по программе «кармустин, бусульфан и циклофосфамид» (ВВС), было принято решение о интенсификации индукционного этапа. Среди всего арсенала таргетных препаратов, доказавших свою эффективность в терапии ПДВККЛ ЦНС, представлялось целесообразным введение леналидомида в схему R-MPV (RL-MPV), учитывая характерную, высокую экспрессию IRF/MUM1.

Развитие ранних рецидивов заболевания на протоколе «CNS-2015» в первые 6 месяцев после окончания терапии диктовало необходимость проведения поддерживающей терапии. Учитывая высокую экспрессию белка PD-1 на поверхности опухолевых клеток, что определяет потенциальные возможности применения ингибиторов иммунных контрольных точек, в качестве поддерживающей терапии было выбрано использование ингибиторов PD-1.

Протокол был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ от 09.11.2022 и зарегистрирован на ClinicalTrials.gov (NCT05425654) [43].

Схема протокола



Программы химиотерапии

Интервалы между курсами индукционной ХТ составляют 6 дней (после 1-го и 3-го курсов) и 12 дней (после 2-го и 4-го курсов).

RL-MPV

Препараты	Доза	Способ введения	Дни введения
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	1-й день каждого курса
Метотрексат	3500 мг/м^2	В/в капельно	2-й день каждого курса
Винкристин	2 мг	В/в струйно	2-й день каждого курса
Прокарбазин	100 мг/м^2	Перорально	с 2-го по 8-й дни только в 1-м и в 3-м курсах
Дакарбазин*	375 мг/м^2	В/в струйно	3 день только в 1-м и в 3-м курсах
Леналидомид	25 мг	Перорально	с 2-го по 8-й дни только в 1-м и в 3-м курсах
* При отсутствии прокарбазина производится замена на дакарбазин.			

ВВС + ауто-ТГСК

Препараты	Доза	Способ введения	Дни введения
Кармустин*	400 мг	В/в капельно	–6-й день перед ауто-ТГСК
Бусульфан	4 мг/кг	Перорально	–5-й, –4-й дни перед ауто-ТГСК
Циклофосфамид	60 мг/кг	В/в капельно	–3-й, –2-й дни перед ауто-ТГСК
Трансфузия ауто-ГСК		В/в капельно	0-й день
* При отсутствии кармустина производится замена на ломустин в дозе 360 мг/м^2 внутрь в –6-й день перед ауто-ТГСК или тиотепу в дозе 250 мг/м^2 внутривенно капельно с –8-го по –6-й день перед ауто-ТГСК			

Через 3 месяца после ауто-ТГСК проводится поддерживающая терапия ингибиторами PD-1 в течение 6 месяцев (ниволумаб в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели, пембролизумаб в дозе 2 мг/кг каждые 3 недели).

Обследование перед началом терапии

Общая часть (см. разд. «Агрессивные В-клеточные лимфомы»)

Специфическая часть

1. Люмбальная пункция с интратекальным введением трех цитостатиков (метотрексат, 15 мг, цитарабин, 30 мг, дексаметазон, 4 мг) с цитологическим, вирусологическим, микробиологическим исследованиями СМЖ, исследованием В-клеточной клональности в СМЖ, иммунофенотипическое исследование СМЖ (при отсутствии противопоказаний к выполнению люмбальной пункции).
2. Электроэнцефалограмма.

3. Консультация невролога.
4. Верификация морфологического варианта очагового образования ЦНС (стереотаксическая биопсия, трепанация черепа с биопсией/удалением внутримозгового образования): гистологическое и иммуногистохимическое исследования на гистологических препаратах биоптатов опухоли (CD20, CD45, CD79, MuM1, BCL6, BCL2, CD10, Ki-67).
5. Цитогенетическое FISH-исследование на наличие реаранжировок генов *BCL2*, *BCL6*, *c-MYC*, делеции 17p13.
6. Молекулярно-генетическое исследование на наличие мутации p.L625P в гене *MYD88* в биоптате опухоли и свободной опухолевой ДНК в сыворотке крови и СМЖ.
7. Консультация офтальмолога.
8. Трепанобиопсия с цитологическим исследованием костного мозга (миелограмма), гистологическим исследованием трепанобиоптата, исследованием В-клеточной клональности костного мозга.

Критерии включения

При отборе больных на лечение по данному протоколу должны соблюдаться следующие критерии:

1. Наличие добровольного информированного согласия пациента и/или его законного представителя.
2. Наличие подтвержденного диагноза ПДВККЛ ЦНС.
3. Возраст 18—70 (включительно) лет.

Критерии невключения

1. Отсутствие добровольного информированного согласия пациента и/или его законного представителя на участие в исследовании.
2. Возраст старше 71 года.
3. Статус по шкале ECOG ≥ 2.
4. Предшествующая ЛТ, полихимиотерапия, длительная терапия глюкокортикоидными гормонами.
5. Наличие других злокачественных новообразований.
6. Клиренс по эндогенному креатинину < 50 мл/мин.
7. Уровень билирубина > 20 мкмоль/л, активность АЛТ или АСТ $> 2{,}5$ нормы.
8. Тяжелая сопутствующая патология: хронические обструктивные заболевания легких; сердечная недостаточность (ФК III—IV по NYHA), острый инфаркт миокарда, перенесенный в последние 6 месяцев, нарушения ритма по типу желудочковых тахиаритмий, дилатационная кардиомиопатия, нестабильная стенокардия; неконтролируемый сахарный диабет; острое нарушение мозгового

кровообращения по ишемическому/геморрагическому типу, перенесенные в последние 6 месяцев.
9. Абсолютное число нейтрофилов < 1,0 × 10^9/л.
10. Количество тромбоцитов < 75 × 10^9/л.
11. Активная ВИЧ-инфекция.
12. Аутоиммунная гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, врожденные геморрагические диатезы.
13. Невозможность перорального приема лекарственных препаратов, синдром мальабсорбции, заболевания желудочно-кишечного тракта, резекция желудка или тонкой кишки, воспалительные заболевания кишки или язвенный колит, частичная/полная обструкция кишки или другие состояния, препятствующие энтеральному пути введения препаратов.
14. Длительная иммобилизация, гемипарез/гемиплегия.
15. Большие хирургические операции, проведенные в последние 4 недели до начала лечения.
16. Геморрагический синдром, кровотечения.
17. Тяжелые инфекционные осложнения, требующие госпитализации и проведения антибиотической терапии.
18. Заболевания печени, включая активные острые вирусные (с положительной вирусной нагрузкой, требующие проведения противовирусной терапии) и другие гепатиты, злоупотребление алкогольными напитками, цирроз печени.
19. Тяжелые психические нарушения.
20. Беременность, период лактации.

Промежуточное стадирование

1. МРТ головного мозга с болюсным контрастным усилением после каждого курса ХТ.
2. Электроэнцефалограмма (по показаниям).
3. Люмбальная пункция с цитологическим, иммунофенотипическим, молекулярно-генетическим (В-клеточная клональность, мутации в гене *MYD88*) исследованиями.
4. Анализ на наличие соДНК в сыворотке крови и СМЖ (с определением мутации в гене *MYD88*).

Критерии удлинения интервалов между курсами ХТ

1. Развитие тяжелых инфекционных осложнений, требующих проведения массивной противомикробной терапии.
2. Развитие тяжелых токсических осложнений (почечная, печеночная, кардиальная токсичность).

3. Развитие длительных периодов цитопении (лейкопении, тромбоцитопении), требующих проведения заместительной терапии компонентами крови.

Критерии эффективности терапии

Критерии полной ремиссии

Полное исчезновение всех клинических и инструментальных признаков заболевания (по данным МРТ головного мозга с в/в болюсным контрастированием), исчезновение всех обусловленных заболеванием симптомов.

Критерии частичной ремиссии

Уменьшение размеров опухоли по данным инструментальных методов обследования, снижение интенсивности накопления контрастного препарата в ранее выявляемых очагах.

Критерии стабилизации

Стабилизация заболевания определяется как эффект меньший, чем частичная ремиссия, но не являющийся прогрессированием заболевания.

Критерии прогрессирования (рефрактерности)

1. Увеличение любого ранее определяемого опухолевого очага на 50% и более у больных с частичной ремиссией и у больных, лечение которых было неэффективно.
2. Появление любого нового очага во время терапии или после ее окончания.

Критерии рецидива

Появление любого нового очага (после полной ремиссии) либо увеличение в размерах ранее существующих очагов на 50% и более.

Оценка токсичности терапии

Проводится по общим критериям токсичности Национального института рака (CTC-NCIC) [44].

Контрольное стадирование

1. МРТ головного мозга с болюсным контрастным усилением.
2. Электроэнцефалограмма (по показаниям).
3. Люмбальная пункция с цитологическим, иммунофенотипическим, молекулярно-генетическим (В-клеточная клональность, мутации в

гене *MYD88*) исследованиями (при условии наличия нейролейкемии в дебюте).

Сроки контрольного обследования:

В течение 1-го года — каждые 3 месяца.

С 2-го года — каждые 6 месяцев.

Сопроводительная терапия

1. **Водная нагрузка.** Необходимо проводить гипергидратацию из расчета 3000 мл/м^2 в сутки в/в, начиная за 1—2 дня до начала химиотерапии и завершая через 3—5 дней после ее окончания, и коррекцию метаболических нарушений. Для оценки состояния водного баланса, предотвращения объемной перегрузки ежедневно взвешивают пациента, контролируют центральное венозное давление 2 раза в день, диурез и баланс жидкости — каждые 6 часов.
2. **Противоязвенная терапия.** Для профилактики эрозивного гастрита назначается омепразол, 20 мг 2 раза в сутки, или ранитидин, 150 мг 2 раза в сутки. При невозможности перорального приема препаратов — фамотидин, 20 мг 2 раза в сутки в/в струйно, или омепразол, 20 мг 2 раза в сутки в/в струйно.
3. **Антикоагулянтная терапия.** Для профилактики тромботических осложнений с 1-го дня терапии назначают гепарин в начальной дозе 500 ед/ч под контролем АЧТВ. При сохранении гиперкоагуляции дозу увеличивают на 250 ед/ч до достижения АЧТВ, равного 1,5—2,0 нормы. При невозможности проводить круглосуточную инфузию гепарина назначают надропарин в дозе 0,6 мл в сутки п/к.

   Критерии прекращения терапии гепарином:

   а) снижение количества тромбоцитов ниже 50×10^9/л при наличии большой массы опухоли;

   б) снижение количества тромбоцитов ниже 100×10^9/л при полной регрессии опухоли;

   в) геморрагический синдром.
4. **Противорвотная терапия.** Перед введением противоопухолевых препаратов назначают ондансетрон в дозе 8 мг в/в струйно. При возникновении тошноты возможно введение дополнительной дозы препарата.
5. **Противосудорожная терапия.** С целью профилактики судорожного синдрома необходимо назначить противосудорожные препараты (леветирацетам, максимальная доза 3 г/сутки, доза корректируется под контролем электроэнцефалограммы).
6. **Введение препаратов колониестимулирующего фактора.** Всем пациентам рекомендуется введение препаратов Г-КСФ в дозе 300—480 мкг

в сутки п/к при снижении числа лейкоцитов ниже $1{,}0 \times 10^9$/л. Противопоказанием к введению препаратов Г-КСФ служит реактивация вирусной инфекции.

7. **Антибактериальная терапия и профилактика инфекционных осложнений** осуществляются согласно протоколу, разработанному в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ. Всем пациентам назначается полоскание полости рта антисептическими растворами (хлоргексидин, мирамистин, гексэтидин, Элюдрил, Стоматофит) с целью профилактики инфекционных процессов в ротовой полости.
8. Мобилизация и сбор ауто-ГСК осуществляется согласно протоколу, разработанному в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ.

Публикации

К июню 2023 г. в протокол было включено 14 больных, из которых 13 достигли ПР заболевания. Полностью завершили поддерживающую терапию ингибиторами PD-1 7 больных. Первые результаты применения протокола «CNS-2021» были представлены на IV конгрессе гематологов в 2022 г. [44].

Литература

1. Medawar PB. Immunity to homologous grafted skin; the fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. Br J Exp Pathol 1948; 29(1):58—69.
2. King RL, Goodlad JR, Calaminici M et al. Lymphomas arising in immune-privileged sites: insights into biology, diagnosis, and pathogenesis. Virchows Arch 2020; 476:647—665.
3. Hernández-Verdin I, Morales-Martínez A, Hoang-Xuan K, Alentorn A. Primary central nervous system lymphoma: advances in its pathogenesis, molecular markers and targeted therapies. Curr Opin Neurol 2022; 35(1):779—786. DOI: 10.1097/WCO.0000000000001115.
4. Tang D, Chen Y, Shi Y et al. Epidemiologic characteristics, prognostic factors, and treatment outcomes in primary central nervous system lymphoma: a SEER-based study. Front Oncol 2022; 12:817043. DOI: 10.3389/fonc.2022.817043.
5. Tateishi K, Miyake Y, Nakamura T et al. Primary central nervous system lymphoma: clinicopathological and genomic insights for therapeutic development. Brain Tumor Pathol 2021; 38(3):173—182. DOI: 10.1007/s10014-021-00408-z.
6. Alcantara M, Fuentealba J, Soussain C. Emerging landscape of immunotherapy for primary central nervous system lymphoma. Cancer 2021; 13(5061):1—17.
7. Hernández-Verdin I, Kirasic E, Wienand K et al. Molecular and clinical diversity in primary central nervous system lymphoma. Ann Oncol 2023; 34(2):186—199. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.11.002.

8. Pons-Escoda A, Naval-Baudin P, Velasco R et al. Imaging of lymphomas involving the CNS: an update-review of the full spectrum of disease with an emphasis on the World Health Organization classifications of CNS tumors 2021 and hematolymphoid tumors 2022. AJNR Am J Neuroradiol 2023; 44(4):358—366.
9. Bravetti C, Mokhtari K, Xuan KH et al. Combining MYD88 L265P mutation detection and clonality determination on CSF cellular and cell – free DNA improves diagnosis of primary CNS lymphoma. Br J Haematol 2023; 201(6): 1088—1096. DOI: 10.1111/bjh.18758.
10. Bobillo S, Crespo M, Escudero L et al. Cell free circulating tumor DNA in cerebrospinal fluid detects and monitors central nervous system involvement of B-cell lymphomas. Haematologica 2021; 106(2):513—521.
11. Ferreri AJM, Blay J, Reni M et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. J Clin Oncol 2003; 21(2):266—272. DOI: 10.1200/JCO.2003.09.139.
12. Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS et al. Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. J Clin Oncol 2023; 24(36):5711—5715. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.2941.
13. Liu CJ, Lin SY, Yang CF et al. A new prognostic score for disease progression and mortality in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma. Cancer Med 2020; 9(6):2134—2145. DOI: 10.1002/cam4.2872.
14. Schaff LR, Grommes C. Update on novel therapeutics for primary CNS lymphoma. Cancers (Basel) 2021; 13(21):5372.
15. Gurusamy VM, Divakar SR, Chandramouli SH et al. The role of radiotherapy in newly diagnosed primary CNS lymphoma: A descriptive review and a pragmatic approach to clinical practice. Clin Transl Radiat Oncol 2022; 39:100559. DOI: 10.1016/j.ctro.2022.12.002.
16. Villanueva G, Guscott M, Schaiquevich P et al. A systematic review of high-dose methotrexate for adults with primary central nervous system lymphoma. Cancers (Basel) 2023; 15(5):1459.
17. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. Lancet 2009; 374(9700):1512—1520. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61416-1.
18. Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). J Clin Oncol 2013; 31(25):3061—3068. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.9957.
19. Glass J, Won M, Schultz CJ et al. Phase I and II study of induction chemotherapy with methotrexate, rituximab, and temozolomide, followed by whole-brain radiotherapy and postirradiation temozolomide for primary CNS lymphoma: NRG oncology RTOG 0227. J Clin Oncol 2016; 34(14):1620—1625. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.8634.
20. Morris PG, Correa DD, Yahalom J et al. Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results

and long-term outcome. J Clin Oncol 2013; 31(31):3971—3980. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.4910.
21. Omuro A, Correa DD, DeAngelis LM et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. Blood 2015; 125(9):1403—1410. DOI: 10.1182/blood-2014-10-604561.
22. Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. Lancet 2016; 3026(16):1—11. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)00036-3.
23. Illerhaus G, Kasenda B, Ihorst G et al. High-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem cell transplantation for newly diagnosed primary CNS lymphoma: a prospective, single-arm, phase 2 trial. Lancet Haematol 2016; 3(8): e388—e397. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30050-3.
24. Young PA, Gaut D, Kimaiyo DK et al. Durable survival outcomes in primary and secondary central nervous system lymphoma following high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant using a thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide conditioning regimen. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2020; 20(7):468—479. DOI: 10.1016/j.clml.2020.02.009.
25. Houillier C, Taillandier L, Dureau S et al. Radiotherapy or autologous stem-cell transplantation for primary CNS lymphoma in patients 60 years of age and younger: results of the intergroup ANOCEF-GOELAMS randomized phase II PRECIS study. J Clin Oncol 2019; 37(10):823—833. DOI: 10.1200/ JCO. 18.00306.
26. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E et al. Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. Lancet Haematol 2017; 4(11): e510—e523. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30174-6.
27. Kaulen LD, Baehring JM. Treatment options for recurrent primary CNS lymphoma. Curr Treat Options Oncol 2022; 23(11):1548—1565. DOI: 10.1007/s11864-022-01016-5.
28. Roschewski M, Lionakis MS, Melani C et al. Dose-adjusted Teddi-R induces durable complete remissions in relapsed and refractory primary CNS lymphoma. Blood 2018; 132(Suppl 1):4195. DOI: 10.1182/blood-2018-99-112184.
29. Yi D, Gergis M et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapies in lymphoma patients with central nervous system involvement. Hematol Oncol Stem Cell Ther 2022; 15(3):66—72.
30. Tu S, Zhou X, Guo Z et al. CD19 and CD70 dual-target chimeric antigen receptor T-cell therapy for the treatment of relapsed and refractory primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma. Front Oncol 2019; 9:1350. DOI: 10.3389/fonc.2019.01350.

31. Grommes C, Pastore A, Palaskas N et al. Ibrutinib unmasks critical role of bruton tyrosine kinase in primary CNS lymphoma. Cancer Discov 2018; 7(9):1018—1029. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-0613.Ibrutinib.
32. Wirsching HG, Weller M, Balabanov S et al. Targeted therapies and immune checkpoint inhibitors in primary CNS lymphoma. Cancer 2021; 13(3073): 1—13.
33. Grommes C, Tang SS, Wolfe J et al. Phase 1b trial of an ibrutinib-based combination therapy in recurrent/refractory CNS lymphoma. Blood 2019; 133(5):1—3. DOI: 10.1182/blood-2018-09-875732.
34. Rubenstein JL, Geng H, Fraser EJ et al. Phase 1 investigation of lenalidomide/rituximab plus outcomes of lenalidomide maintenance in relapsed CNS lymphoma. Blood Adv 2018; 2(13):1—3. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017014845.
35. Ghesquieres H, Chevrier M, Laadhari M et al. Lenalidomide in combination with intravenous rituximab (REVRI) in relapsed/refractory primary CNS lymphoma or primary intraocular lymphoma: a multicenter prospective 'proof of concept' phase II study of the French Oculo-Cerebral lymphoma (LOC) Network and the Lymphoma Study Association (LYSA). Ann Oncol 2019; 30(4): 621—628. DOI: 10.1093/annonc/mdz032.
36. Tun HW, Johnston PB, Deangelis LM et al. Phase 1 study of pomalidomide and dexamethasone for relapsed/refractory primary CNS or vitreoretinal lymphoma. Blood 2018; 132(21):2240—2248. DOI: 10.1182/blood-2018-02-835496.
37. Narita Y, Nagane M, Mishima K et al. Phase I/II study of tirabrutinib, a second-generation Bruton's tyrosine kinase inhibitor, in relapsed/refractory primary central nervous system lymphoma. Neuro Oncol 2021; 23(1):122—133. DOI: 10.1093/neuonc/noaa145.
38. Korfel A, Schlegel U, Herrlinger U et al. Phase II trial of temsirolimus for relapsed/refractory primary CNS lymphoma. J Clin Oncol 2023; 34(15): 1757—1763. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.9897.
39. Grommes C, Pentsova E, Nolan C et al. Phase II study of single agent buparlisib in recurrent/refractory primary (PCNSL) and secondary CNS lymphoma. Ann Oncol 2016; 27 (Suppl 6):VI106. DOI: 10.1093/annonc/mdw367.13.
40. Nayak L, Iwamoto FM, Lacasce A et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma. Blood 2017; 129(23):3071—3073. DOI: 10.1182/blood-2017-01-764209.
41. El-Tawab R, Hamada A, Elhagracy R et al. Promising effect of PDL1 inhibitors in the front-line management of primary aggressive central nervous system lymphoma: a case report. Hematol Oncol Stem Cell Ther 2020:S1658—3876(20) 30114-X. DOI: 10.1016/j.hemonc.2020.06.003.
42. Звонков Е. Е., Королева Д. А., Габеева Н. Г. и др. Высокодозная химиотерапия первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы. Промежуточные результаты протокола "CNS-2015". Гематология и трансфузиология 2019; 64(4):447—461.
43. RL-MPV followed by BBC HCT using autologous stem cells and maintenance therapy with nivolumab for newly diagnosed PCNSL. 2022. URL: classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05425654.

44. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) 2010. URL: ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
45. Звонков Е. Е., Королева Д. А., Габеева Н. Г. и др. Первый опыт терапии больных первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомой центральной нервной системы (ПДВККЛ ЦНС) по протоколу «CNS-2021». Гематология и трансфузиология 2022; 67(2):203—204.

Д. А. Королева, О. О. Щецова, Н. Г. Габеева, Е. Е. Звонков

Протокол диагностики и лечения больных первичной тестикулярной лимфомой (ПТЛ)

Введение. Эпидемиология

Первичные тестикулярные лимфомы (ПТЛ) представляют собой редкую группу агрессивных экстранодальных неходжкинских лимфом (НХЛ). ПТЛ составляют примерно 5% от всех первичных опухолей яичка и 1—2% от всех НХЛ [1]. У мужчин старше 60 лет ПТЛ является наиболее распространенной первичной опухолью яичек. Кроме того, среди всех опухолей яичек ПТЛ также наиболее часто характеризуется двухсторонним поражением (до 15% случаев). Преимущественно (до 90%) морфологический субстрат при ПТЛ представлен диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ). Крайне редко в единичных описаниях встречаются и другие подтипы лимфом, такие как фолликулярная лимфома, лимфома Беркитта, Т/В-клеточная лимфобластная лимфома, NK/Т-клеточная лимфома, лимфома из клеток мантии, лимфома из клеток маргинальной зоны и плазмобластная лимфома [2].

Клиническая картина

Средний возраст больных ПТЛ составляет 60 лет [1]. Типичной клинической картиной ПТЛ является наличие плотного безболезненно-

го образования в яичке, размерами до 4—6 см, которое в ряде случаев сопровождается отеком мошонки или развитием гидроцеле. Чаще наблюдается одностороннее поражение яичка, в том числе с инфильтрацией придатка и семенных канатиков, что характерно для локальной стадии ПТЛ. Однако в 20% случаев может наблюдаться развернутая стадия заболевания с поражением висцеральных и периферических лимфоузлов, а также экстранодальных локализаций — центральной нервной системы (ЦНС), кожи и подкожной клетчатки, кольца Пирогова—Вальдейера, легких и плевры. Симптомы интоксикации (В-симптомы) встречаются у 20—40% больных, как правило, с распространенной стадией заболевания. ПТЛ характеризуется также высокой частотой рецидивов, прежде всего с поражением ЦНС или контрлатерального яичка. Кроме того, при рецидиве часто наблюдается поражение костей, кожи, костного мозга, легких, мягких тканей, надпочечников, печени и желудочно-кишечного тракта [3].

Патогенез и прогностические факторы

ПТЛ развивается в иммунопривилегированном участке яичка за пределами гематотестикулярного барьера (ГТБ) и имеет молекулярный профиль, схожий с первичной лимфомой ЦНС (ПЛЦНС), включая мутации *MYD88* L265P (70—80%), *CD79B* и *CDKN2A* (88%) [2, 3]. Мутированные белки MYD88 и CD79B активируют передачу сигналов через тирозинкиназу Брутона (БТК) и приводят к активации NF-κB. Согласно классификации G. Wright [4], в 80% случаев ПТЛ относится к геномному подтипу MCD, характеризующемуся крайне неблагоприятным прогнозом. Таким образом, перспективным подходом в терапии ПТЛ может являться использование ингибиторов БТК и иммуномодуляторов [4]. Среди других наиболее часто мутированных генов при ПТЛ выделяют: *PIM1*, *TBL1XR1*, *KMT2D*, *KMT2C*, *BTG2*, *ETV6*, *FAT1*, *CREBBP*, *PRDM1*, *DUSP2*, *ARID1A*, *B2M*, *CIITA*, *ETS1*, *NOTCH1*, *ACTB*, *CD58*, *RELN*, *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *FOXO1* и *KDM2B* [5].

Кроме того, для ПТЛ, так же как для ПЛЦНС, характерна потеря количества копий генов HLA класса I и II, приводящая к снижению экспрессии MHC I и II, что выражается в приобретении свойства уклона от иммунного надзора. Частые изменения количества копий и транслокации 9p24.1, приводящие к повышенной экспрессии белков PD-L1/L2, позволяют считать оправданным использование ингибиторов иммунных контрольных точек у этой группы больных [3, 5, 6].

Диагностика

Для диагностики ПТЛ необходимо выполнение ультразвукового исследования (УЗИ) органов мошонки и магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза. ПТЛ при УЗИ представляет собой гипоэхогенную фокальную или диффузную область с гиперваскуляризацией в увеличенном яичке. МРТ является более точным исследованием и позволяет детально оценить вовлечение белочной оболочки, паратестикулярных пространств и семенных канатиков. Для МРТ-исследования при ПТЛ характерно выявление гипоинтенсивной области в Т2-режиме и сильное гетерогенное накопление контрастного препарата [3].

Для окончательной верификации диагноза ПТЛ необходимо выполнение биопсии опухоли яичка. Выполнение орхиэктомии при ПТЛ не показано.

Гистологическая картина при ПТЛ представлена субстратом из крупных лимфоидных клеток, с округлой и неправильной формы ядрами, с диффузным характером роста. На основании профиля экспрессии генов более 80% ПТЛ относятся к ABC-подтипу. ПТЛ характеризуется экспрессией CD19, CD20, CD22, CD79a, PAX5, IgM, индекс пролиферации по Ki-67 выше 80—90%. В 70% случаев выявляется экспрессия BCL-2 (пороговое значение 70%), в 13% — экспрессия c-MYC (пороговое значение 40%), в то время как иммунофенотип «double-expressor» BCL-2 и c-MYC наблюдается лишь в 15,1—21,4% случаев [3, 5, 7].

По результатам цитогенетических исследований наиболее часто (до 48%) при ПТЛ выявляются реаранжировки гена *BCL6*, в то время как перестройки генов *BCL2* или *MYC* наблюдаются только в 4—7% случаев [3, 8].

Для исключения других локализаций обязательно выполнение ПЭТ/КТ-исследования, трепанобиопсии костного мозга, МРТ головного мозга и люмбальной пункции.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз ПТЛ проводится с другими первичными опухолями яичек (герминогенные опухоли — классическая и сперматоцитарная семиномы, эмбриональная карцинома), инфекционными заболеваниями (бактериальный эпидидимальный орхит, мочеполовой туберкулез), инфарктом яичка [3].

Прогноз

К настоящему времени не разработано специфических шкал для определения прогноза у больных ПТЛ. В 2003 г. Международной исследовательской группой по изучению экстранодальных лимфом (IELSG) было проведено ретроспективное исследование 373 больных ПТЛ. По результатам многофакторного анализа было показано, что группа высокого риска по международному прогностическому индексу (МПИ, или IPI), наличие В-симптомов и программы химиотерапии (ХТ), не включающие антрациклины, были достоверно ассоциированы с более короткой выживаемостью [9].

В 2010 г. по результатам анализа, проведенного в MD Anderson Cancer Center, было обнаружено, что распространенная стадия, высокая активность сывороточной лактатдегидрогеназы (ЛДГ), наличие В-симптомов и высокая группа риска по МПИ являлись основными факторами неблагоприятного прогноза. Кроме того, также было показано, что у больных ПТЛ, которым проводилась терапия без антрациклиновых препаратов, 5-летняя общая (ОВ) и беспрогрессивная (БПВ) составили 15,4% [10].

В исследовании Y. Wang et al. 2013 г. было выделено 3 основных прогностических фактора для больных ПТЛ: тяжелый соматический статус по шкале ECOG (≥ 2 баллов), вовлечение прилежащих тканей (семенной канатик, придаток яичка и мошонка), размеры опухоли более 9 см. На основании данных параметров были выделены 2 группы больных — низкого и высокого риска [11].

Эволюция терапии ПТЛ

В настоящее время нет единого стандарта терапии больных ПТЛ [12]. До 1977 г. 5-летняя ОВ больных ПТЛ составляла всего 15,4%. С 1995 г. в качестве терапии больных ПТЛ было рекомендовано комбинированное лечение, включающее системную ХТ на основе антрациклинов, профилактическое интратекальное введение цитостатических препаратов и лучевую терапию контрлатерального яичка. Системная ХТ является наиболее важным методом лечения ПТЛ. Хотя оптимальная комбинация неизвестна, во всем мире чаще всего используются схемы CHOP или CHOP-подобные схемы (табл. 1).

По данным разных исследований, после применения комбинированного подхода в первой линии терапии (орхиэктомия, CHOP ± R, ЛТ) 5-летние ОВ и БПВ при ПТЛ варьируют от 48% до 60% и от 35% до 53% соответственно. Данные о применении более интенсивных программ ХТ ограниченны. В исследовании E. Zucca et al. интенсив-

Таблица 1. Основные результаты терапии больных ПТЛ

Исследование	Период	N больных	Терапия	5-летняя выживаемость	
				ОВ	БПВ
E. Zucca et al., 2003 [9]	1968—1998	373	ХТ (антрациклины) — 68% ИТ — 18% ЛТ — 36% ОЭ — 95% ВД МТХ — 8%	48%	48%
A. Mazloom et al., 2010 [10]	1977—2008	75	CHOP — 22 ХТ (антрациклины) — 37 ОЭ — 70 ИТ — 30 ЛТ — 72	53%	46%
M. Pollari et al., 2018 [3]	1983—2013	74	ХТ (антрациклины) ± R — 60 ИТ — 7 ЛТ — 12	56%	53%
L. Deng et al., 2016 [13]	1993—2014	280	CHOP-подобные — 91% R — 64% ИТ — 34% ЛТ — 39% ОЭ — 87%	58%	46%
R. Kridel et al., 2017 [14]	1982—2015	134	CHOP ± R — 134 ИТ — 12 ЛТ — 92 ОЭ — 133	60% (+ R) 54% (– R)	51% (+ R) 44% (– R)
S. Mannisto et al., 2019 [15]	1987—2013	189	R — 63% ИТ — 24% ЛТ — 47% ОЭ — н/д ХТ — н/д	60%	52%
B. Chen et al., 2020 [16]	2008—2018	28	CHOP ± R — 12 ИТ — 8 ЛТ — 5 ОЭ — 26	53,4%	35,4%
X. Wang et al., 2020 [17]	2007—2018	90	CHOP ± R — 90 ЛТ — 12 ОЭ — 37	Н/д	Н/д

ВД МТХ— высокодозный метотрексат; ИТ — интратекальная терапия; ЛТ — лучевая терапия; н/д — нет данных; ОЭ — орхиэктомия; R — ритуксимаб.

ные схемы ХТ (MACOP-B, ProMACE/CytaBOM) были применены только у 45 из 373 больных, а высокодозная химиотерапия (ВХТ) и трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) выполнены лишь в 19 случаях. Однако отдельного подробного анализа эффективности программ ВХТ и ауто-ТГСК в рабо-

те представлено не было [9]. Результатов использования таргетной и клеточной терапии в первой линии ПТЛ в настоящее время нет.

При развитии рецидива ПТЛ прогноз у больных крайне неблагоприятный. В рецидиве ПТЛ характерно вовлечение других экстранодальных локализаций, особенно ЦНС и контралатерального яичка (табл. 2) [9].

Таблица 2. Частота развития рецидива ПТЛ

Исследование	**Терапия**	**Частота рецидивов в ЦНС**	**Другие локализации рецидива**
E. Zucca et al., 2003 [9]	ХТ (антрациклины) — 68% ИТ — 18% ЛТ — 36% ОЭ — 95% ВД МТХ —8%	5-летняя — 19% 10-летняя — 34%	Контралатеральное яичко — 31, кости, кожа, костный мозг, легкие, мягкие ткани
A. Zouhair et al., 2002 [18]	CHOP — 29 ОЭ — 35 ИТ — 17 ЛТ — 20	22% (медиана 42 мес)	Н/д
S. Hasselblom et al., 2004 [19]	CHOP — 28 ОЭ — 34 ИТ — 17 ЛТ — 12	17,1% (медиана 45 мес)	Контралатеральное яичко — 1
A. Mazloom et al., 2010 [10]	CHOP — 22 ХТ (антрациклины) — 37 ОЭ — 70 ИТ — 30 ЛТ — 72	5-летняя — 12,9%	Лимфоузлы — 8, контралатеральное яичко — 5, мягкие ткани — 5, кости или костный мозг — 3
B. Cao et al., 2011 [20]	CHOP-подобные ± R — 27 ОЭ — 32 ИТ — 7 ЛТ — 8	21,7% (медиана 48,9 мес)	Контралатеральное яичко — 4, носоглотка — 2
D. D. W. Twa et al., 2021 [21]	CHOP-подобные ± R — 68 ЛТ или ОЭ — 59	5-летняя — 20%	Н/д
L. Deng et al., 2016 [13]	CHOP-подобные — 91% R — 64% ИТ — 34% ЛТ — 39% ОЭ — 87%	5-летняя — 15% 10-летняя — 21%	Контралатеральное яичко — 9, кожа и/или мягкие ткани — 6
R. Kridel et al., 2017 [14]	CHOP ± R — 134 ИТ — 12 ЛТ — 92 ОЭ — 133	5-летняя — 25%	Н/д
D. Zhou et al., 2017 [7]	CHOP ± R — 36 ИТ — 18 ЛТ — 10 ОЭ — 37	3-летняя — 20%	Контралатеральное яичко — 3

Таблица 2 (окончание). Частота развития рецидива ПТЛ

Исследование	Терапия	Частота рецидивов в ЦНС	Другие локализации рецидива
Y. Z. Liu et al., 2019 [22]	R-CHOP — 32 ОЭ — 30 ЛТ — 19 ИТ — 32	9,4% (медиана 31,5 мес)	Н/д
D. Zhu et al., 2019 [23]	ХТ (антрациклины) ± R — 23 ОЭ — 30 ИТ — 18 ЛТ — 11	3,3% (медиана 23,5 мес)	Контралатеральное яичко — 3,3%
ВД МТХ— высокодозный метотрексат; ИТ — интратекальная терапия; ЛТ — лучевая терапия; н/д — нет данных; ОЭ — орхиэктомия; R — ритуксимаб.			

В долгосрочной серии наблюдений из 280 случаев 10-летний кумулятивный риск рецидива составил 55%, риск экстранодального рецидива — 46%, а риск рецидива ЦНС или рецидива контралатерального яичка — 21%. В исследовании E. Zucca et al. у 373 больных ПТЛ 10-летний риск рецидива ЦНС составил 34%, других экстранодальных органов — 72%. Проведение только интратекальной профилактики не привело к снижению частоты рецидивов ПТЛ с поражением ЦНС [9]. Терапия рецидива в ЦНС в настоящее время не разработана. Применение стандартных программ ХТ второй линии неэффективно. Единичные случаи успешного лечения рецидива ПТЛ с поражением ЦНС ограничены 3 клиническими примерами после применения таргетной и клеточной терапии. В работе L. Nayak et al. в 2019 г. был представлен случай успешного лечения больного ПТЛ с рецидивом в ЦНС после применения ниволумаба, что позволило достичь БПВ > 14 месяцев на момент публикации данных и сделать выводы о рациональности использования ингибиторов контрольных точек [6]. Z. Yan et al. в 2021 г. опубликовали результаты применения «chemo-free» схемы без ХТ с включением ритуксимаба, леналидомида и ибрутиниба, что позволило достичь стойкой ремиссии у больного ПТЛ с рецидивом в ЦНС. Высокая эффективность применения ибрутиниба и леналидомида объясняется не только особенностями молекулярного патогенеза ПТЛ, но и способностью данных препаратов преодолевать гематоэнцефалический барьер [12]. Эффективное использование CAR-T-клеточной терапии также было продемонстрировано N. Ping et al. в 2019 г. на единичном клиническом примере у больного ПТЛ с рецидивом в ЦНС [24].

Таким образом, учитывая полученные данные, целесообразна интеграция таргетных препаратов уже в первую линию лечения больных ПТЛ.

Протокол лечения больных ПТЛ «ПТЛ-2022»

По результатам проведенного в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ исследования «ДВККЛ-2007» из 13 больных у 7 были констатированы рецидивы ПТЛ, в том числе у 1 больного с одновременным вовлечением ЦНС и яичка, в случае которого не удалось достигнуть даже ремиссии заболевания. Наличие частых рецидивов и высокая вероятность вовлечения ЦНС послужили причиной разработки новых схем лечения больных ПТЛ — протокола «ПТЛ-2022».

При разработке протокола «ПТЛ-2022» были учтены основные принципы, направленные не только на достижение длительной полной ремиссии ПТЛ, но и на профилактику развития рецидива с поражением ЦНС, что стало возможным с помощью интеграции ибрутиниба и леналидомида в индукционный режим, обладающих доказанной высокой эффективностью в подтипе MCD ДВККЛ, к которому в 80% случаев относится ПТЛ.

В случае синхронного выявления поражения яичка и вещества головного мозга в дебюте заболевания была использована стратегия терапии, позволяющая эффективно воздействовать на обе локализации не только за счет включения таргетных препаратов, но и с помощью применения метотрексата и прокарбазина/дакарбазина в дозах, соответствующих протоколу терапии больных ПЛЦНС. Собственный опыт лечения 1 больного с синхронным вовлечением ЦНС и яичка по данной программе позволил достичь длительной стойкой ремиссии заболевания, сохраняющейся на протяжении 18 месяцев после ауто-ТГСК.

По аналогии с ПЛЦНС в протокол лечения также была включена высокодозная консолидация с выполнением ауто-ТГСК в режиме кондиционирования ВВС.

Учитывая, что основную когорту ПТЛ составляют больные в возрасте старше 65 лет, как правило, с сопутствующими заболеваниями, проведение интенсивных программ терапии с выполнением ауто-ТГСК в этой группе не представляется возможным. Таким образом, была необходима разработка новой терапевтической стратегии и для этой группы больных. С учетом доказанной эффективности применения ибрутиниба и леналидомида представлялась рациональной их интеграция в программу R-CHOP с целью повышения эффективности при условии низкой токсичности данной схемы для пожилых больных (m SMART START). В группе больных с синхронным вовлечением ЦНС и яичка было оправданно добавление к данной программе ниволумаба, учитывая его эффективность для лечения больных ПЛЦНС и высокую экспрессию PD-L1/PD-L2, характерную для опухолевых клеток ПЛЦНС и ПТЛ.

Таким образом, основой лечебной тактики больных ПТЛ является:

- Интеграция ибрутиниба и леналидомида в режим R-mNHL-BFM-90 и консолидация с выполнением ауто-ТГСК в миелоаблативном режиме в группе больных до 55 лет (категория «fit») вне зависимости от поражения ЦНС.
- Интеграция ибрутиниба и леналидомида в режимы mNHL-BFM-90№2/R-CHOP №2 с выполнением ауто-ТГСК в миелоаблативном режиме в группе больных от 56 до 65 лет (категория «unfit») вне зависимости от поражения ЦНС.
- Интеграция ибрутиниба и леналидомида в режим R-CHOP (m SMART START) без ауто-ТГСК в группе больных старше 66 лет (категория «frail»).
- Добавление ниволумаба к программе R-CHOP с ибрутинибом и леналидомидом (m SMART START) в группе больных старше 66 лет с одновременным поражением ЦНС.

Схема протокола

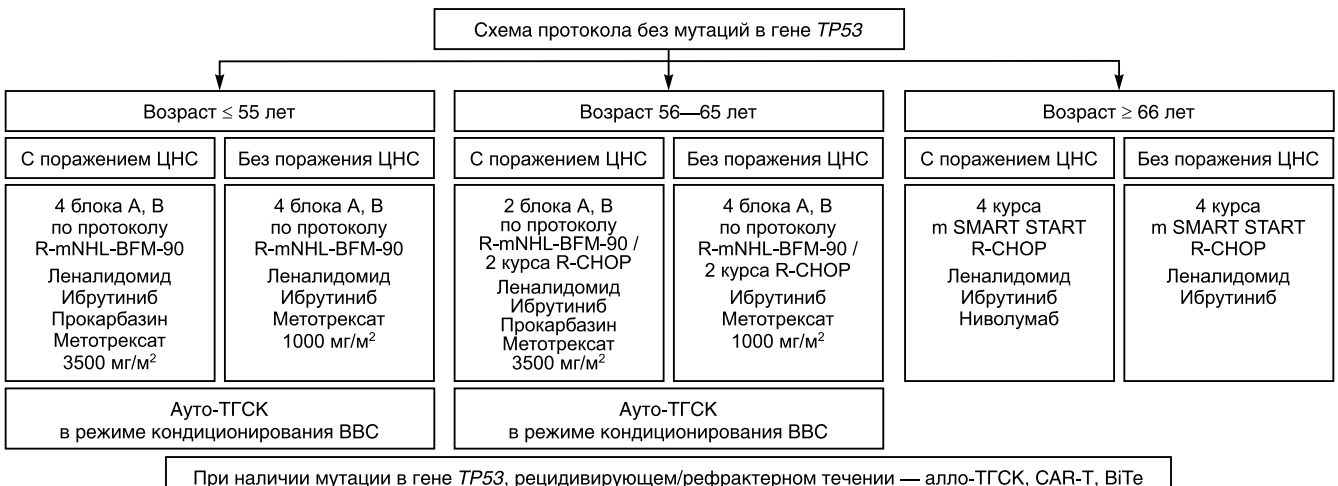
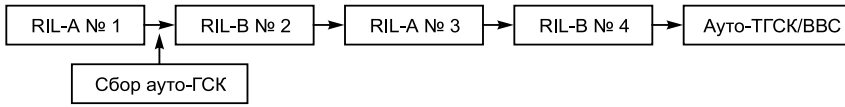


Схема протокола для больных ПТЛ ≤ 55 лет с исходным вовлечением ЦНС



Программы химиотерапии больных ≤ 55 лет с исходным вовлечением ЦНС

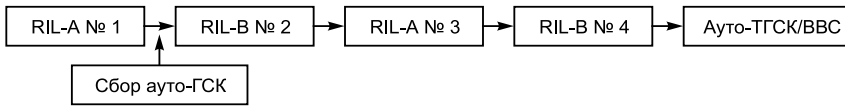
Перед первым курсом ХТ проводится предфаза циклофосфамидом и дексаметазоном в течение 3—5 дней. Интервалы между курсами индукционной ХТ составляют 14 дней. Мобилизация и сбор аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ГСК) выполняется после 1-го курса ХТ при отсутствии поражения костного мозга.

ПТЛ-2022			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Предфаза			
Циклофосфамид	200 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни
Блок RIL-A m NHL-BFM-90			
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день курса
Метотрексат	3500 мг/м^2	В/в капельно	1-й день курса
Винкристин	2 мг	В/в струйно	1-й день курса
Доксорубицин	50 мг/м^2	В/в капельно	3-й день курса
Ифосфамид	800 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни курса
Этопозид	120 мг/м^2	В/в капельно	4—5-й дни курса
Цитарабин	150 мг/м^2 2 раза в сутки	В/в капельно	4—5-й дни курса
Леналидомид	25 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Ибрутиниб	280 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Прокарбазин	100 мг/м^2	Перорально	1—7-й дни курса
Дакарбазин*	375 мг/м^2	В/в капельно	2-й день курса
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни курса
* Дакарбазин используется для замены прокарбазина при его отсутствии.			

ПТЛ-2022			
Блок RIL-B m NHL-BFM-90			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день курса
Метотрексат	3500 мг/м^2	В/в капельно	1-й день курса
Винкристин	2 мг	В/в струйно	1-й день курса
Доксорубицин	25 мг/м^2	В/в капельно	4—5-й дни курса
Циклофосфамид	200 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни курса
Прокарбазин	100 мг/м^2	Перорально	1—7-й дни курса
Дакарбазин*	375 мг/м^2	В/в капельно	2-й день курса
Леналидомид	25 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Ибрутиниб	280 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни курса
* Дакарбазин используется для замены прокарбазина при его отсутствии.			

BBC + ауто-ТГСК			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Кармустин*	400 мг	В/в капельно	–6-й день перед ауто-ТГСК
Бусульфан	4 мг/кг	Перорально	–5-й, –4-й дни перед ауто-ТГСК
Циклофосфамид	60 мг/кг	В/в капельно	–3-й, –2-й дни перед ауто-ТГСК
Трансфузия ауто-ГСК		В/в капельно	0-й день
* При отсутствии кармустина производится замена на ломустин в дозе 360 мг/м^2 внутрь в –6-й день перед ауто-ТГСК или тиотепу в дозе 250 мг/м^2 в/в капельно с –8-го по –6-й день перед ауто-ТГСК.			

Схема протокола для больных ПТЛ ≤ 55 лет без исходного вовлечения ЦНС



Программы химиотерапии больных ≤ 55 лет без исходного вовлечения ЦНС

Перед первым курсом ХТ проводится предфаза циклофосфамидом и дексаметазоном в течение 3—5 дней. Интервалы между курсами индукционной ХТ составляют 14 дней. Мобилизация и сбор ауто-ГСК выполняется после 1-го курса ХТ при отсутствии поражения костного мозга.

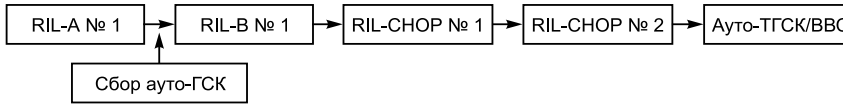
ПТЛ-2022			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Предфаза			
Циклофосфамид	200 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни
Блок RIL-A m NHL-BFM-90			
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день курса
Метотрексат	1000 мг/м^2	В/в капельно	1-й день курса
Винкристин	2 мг	В/в струйно	1-й день курса
Доксорубицин	50 мг/м^2	В/в капельно	3-й день курса
Ифосфамид	800 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни курса
Этопозид	120 мг/м^2	В/в капельно	4—5-й дни курса
Цитарабин	150 мг/м^2 2 раза в сутки	В/в капельно	4—5-й дни курса
Леналидомид	25 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Ибрутиниб	280 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни курса

ПТЛ-2022			
Блок RIL-B m NHL-BFM-90			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день курса
Метотрексат	1000 мг/м^2	В/в капельно	1-й день курса
Винкристин	2 мг	В/в струйно	1-й день курса
Доксорубицин	25 мг/м^2	В/в капельно	4—5-й дни курса
Циклофосфамид	200 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни курса
Леналидомид	25 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Ибрутиниб	280 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни курса

ВВС + ауто-ТГСК			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Кармустин*	400 мг	В/в капельно	–6-й день перед ауто-ТГСК
Бусульфан	4 мг/кг	Перорально	–5-й, –4-й дни перед ауто-ТГСК
Циклофосфамид	60 мг/кг	В/в капельно	–3-й, –2-й дни перед ауто-ТГСК
Трансфузия ауто-ГСК		В/в капельно	0-й день

* При отсутствии кармустина производится замена на ломустин в дозе 360 мг/м^2 внутрь в –6-й день перед ауто-ТГСК или тиотепу в дозе 250 мг/м^2 в/в капельно с –8-го по –6-й день перед ауто-ТГСК.

Схема протокола для больных ПТЛ от 56 до 65 лет с исходным вовлечением ЦНС



Программы химиотерапии больных от 56 до 65 лет с исходным вовлечением ЦНС

Перед первым курсом ХТ проводится предфаза циклофосфамидом и дексаметазоном в течение 3—5 дней. Интервалы между курсами индукционной ХТ составляют 14 дней. Мобилизация и сбор ауто-ГСК выполняется после 1-го курса ХТ при отсутсвии поражения костного мозга.

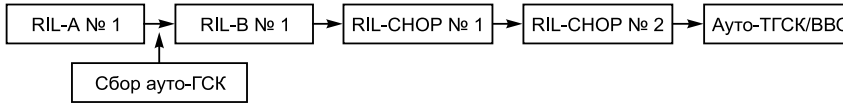
ПТЛ-2022			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Предфаза			
Циклофосфамид	200 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни
Блок RIL-A m NHL-BFM-90			
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день курса
Метотрексат	3500 мг/м^2	В/в капельно	1-й день курса
Винкристин	2 мг	В/в струйно	1-й день курса
Доксорубицин	50 мг/м^2	В/в капельно	3-й день курса
Ифосфамид	800 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни курса
Этопозид	120 мг/м^2	В/в капельно	4—5-й дни курса
Цитарабин	150 мг/м^2 2 раза в сутки	В/в капельно	4—5-й дни курса
Леналидомид	25 мг	Перорально	1—10-й день курса
Ибрутиниб	280 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Прокарбазин	100 мг/м^2	Перорально	1—7-й дни курса
Дакарбазин*	375 мг/м^2	В/в капельно	2-й день курса
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни курса
* Дакарбазин используется для замены прокарбазина при его отсутствии.			

ПТЛ-2022			
Блок RIL-B m NHL-BFM-90			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день курса
Метотрексат	3500 мг/м^2	В/в капельно	1-й день курса
Винкристин	2 мг	В/в струйно	1-й день курса
Доксорубицин	25 мг/м^2	В/в капельно	4—5-й дни курса
Циклофосфамид	200 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни курса
Прокарбазин	100 мг/м^2	Перорально	1—7-й дни курса
Дакарбазин*	375 мг/м^2	В/в капельно	2-й день курса
Леналидомид	25 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Ибрутиниб	280 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни курса
* Дакарбазин используется для замены прокарбазина при его отсутствии.			

ПТЛ-2022			
RIL-CHOP			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день курса
Доксорубицин	50 мг/м^2	В/в капельно	1-й день курса
Винкристин	2 мг	В/в струйно	1-й день курса
Циклофосфамид	750 мг/м^2	В/в капельно	1-й день курса
Прокарбазин	100 мг/м^2	Перорально	1—7-й дни курса
Дакарбазин*	375 мг/м^2	В/в капельно	2-й день курса
Леналидомид	25 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Ибрутиниб	280 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни курса
* Дакарбазин используется для замены прокарбазина при его отсутствии.			

ВВС + ауто-ТГСК			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Кармустин*	400 мг	В/в капельно	–6-й день перед ауто-ТГСК
Бусульфан	4 мг/кг	Перорально	–5-й, –4-й дни перед ауто-ТГСК
Циклофосфамид	60 мг/кг	В/в капельно	–3-й, –2-й дни перед ауто-ТГСК
Трансфузия ауто-ГСК		В/в капельно	0-й день
* При отсутствии кармустина производится замена на ломустин в дозе 360 мг/м^2 внутрь в –6-й день перед ауто-ТГСК или тиотепу в дозе 250 мг/м^2 в/в капельно с –8-го по –6-й день перед ауто-ТГСК.			

Схема протокола для больных ПТЛ от 56 до 65 лет без исходного вовлечения ЦНС



Программы химиотерапии больных от 56 до 65 лет без исходного вовлечения ЦНС

Перед первым курсом ХТ проводится предфаза циклофосфамидом и дексаметазоном в течение 3—5 дней. Интервалы между курсами индукционной ХТ составляют 14 дней. Мобилизация и сбор ауто-ГСК выполняется после 1-го курса ХТ при отсутствии поражения костного мозга.

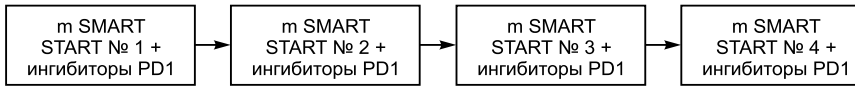
ПТЛ-2022			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Предфаза			
Циклофосфамид	200 мг/м^2	в/в капельно	1—5-й дни
Дексаметазон	10 мг/м^2	в/в капельно	1—5-й дни
Блок RIL-A m NHL-BFM-90			
Ритуксимаб	375 мг/м^2	в/в капельно	0-й день курса
Метотрексат	1000 мг/м^2	в/в капельно	1-й день курса
Винкристин	2 мг	в/в струйно	1-й день курса
Доксорубицин	50 мг/м^2	в/в капельно	3-й день курса
Ифосфамид	800 мг/м^2	в/в капельно	1—5-й дни курса
Этопозид	120 мг/м^2	в/в капельно	4—5-й дни курса
Цитарабин	150 мг/м^2 2 раза в сутки	в/в капельно	4—5-й дни курса
Леналидомид	25 мг	перорально	1—10-й дни курса
Ибрутиниб	280 мг	перорально	1—10-й дни курса
Дексаметазон	10 мг/м^2	в/в капельно	1—5-й дни курса

ПТЛ-2022			
Блок RIL-B m NHL-BFM-90			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день курса
Метотрексат	1000 мг/м^2	В/в капельно	1-й день курса
Винкристин	2 мг	В/в струйно	1-й день курса
Доксорубицин	25 мг/м^2	В/в капельно	4—5-й дни курса
Циклофосфамид	200 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни курса
Леналидомид	25 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Ибрутиниб	280 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни курса

ПТЛ-2022			
RIL-CHOP			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день курса
Доксорубицин	50 мг/м^2	В/в капельно	1-й день курса
Винкристин	2 мг	В/в струйно	1-й день курса
Циклофосфамид	750 мг/м^2	В/в капельно	1-й день курса
Леналидомид	25 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Ибрутиниб	280 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни курса

BBC + ауто-ТГСК			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Кармустин*	400 мг	В/в капельно	−6-й день перед ауто-ТГСК
Бусульфан	4 мг/кг	Перорально	−5-й, −4-й дни перед ауто-ТГСК
Циклофосфамид	60 мг/кг	В/в капельно	−3-й, −2-й дни перед ауто-ТГСК
Трансфузия ауто-ГСК		В/в капельно	0-й день
* При отсутствии кармустина производится замена на ломустин в дозе 360 мг/м^2 внутрь в −6-й день перед ауто-ТГСК или тиотепу в дозе 250 мг/м^2 в/в капельно с −8-го по −6-й день перед ауто-ТГСК.			

Схема протокола для больных ПТЛ ≥ 66 лет с исходным вовлечением ЦНС

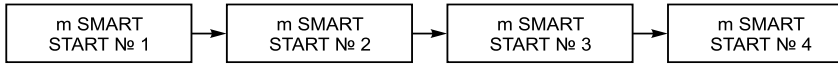


Программы химиотерапии больных ≥ 66 лет с исходным вовлечением ЦНС

Перед первым курсом ХТ проводится предфаза циклофосфамидом и дексаметазоном в течение 3—5 дней. Интервалы между курсами индукционной ХТ составляют 14 дней.

ПТЛ-2022			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Предфаза			
Циклофосфамид	200 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни
m SMART START			
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день курса
Ниволумаб	40 мг	В/в капельно	1-й день курса
Пембролизумаб*	100 мг	В/в капельно	1-й день курса
Доксорубицин	50 мг/м^2	В/в капельно	2-й день курса
Винкристин	2 мг	В/в струйно	2-й день курса
Циклофосфамид	750 мг/м^2	В/в капельно	2-й день курса
Преднизолон	120 мг	Перорально	1—5-й дни курса
Леналидомид	25 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Ибрутиниб	280 мг	Перорально	1—10-й дни курса
* Пембролизумаб используется при отсутствии ниволумаба.			

Схема протокола для больных ПТЛ ≥ 66 лет без исходного вовлечения ЦНС



Программы химиотерапии больных ≥ 66 лет без исходного вовлечения ЦНС

Перед первым курсом ХТ проводится предфаза циклофосфамидом и дексаметазоном в течение 3—5 дней. Интервалы между курсами индукционной ХТ составляют 14 дней.

ПТЛ-2022			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Предфаза			
Циклофосфамид	200 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни
m SMART START			
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день курса
Доксорубицин	50 мг/м^2	В/в капельно	1-й день курса
Винкристин	2 мг	В/в струйно	1-й день курса
Циклофосфамид	750 мг/м^2	В/в капельно	1-й день курса
Преднизолон	120 мг	Перорально	1—5-й дни курса
Леналидомид	25 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Ибрутиниб	280 мг	Перорально	1—10-й дни курса

Обследование перед началом терапии

Общая часть (см. разд. «Агрессивные В-клеточные лимфомы»)

Специфическая часть

1. Люмбальная пункция с интратекальным введением трех цитостатиков (метотрексат, 15 мг, цитарабин, 30 мг, дексаметазон, 4 мг) с цитологическим, вирусологическим, микробиологическим исследованиями спинномозговой жидкости, исследованием В-клеточной клональности, иммунофенотипическое исследование спинномозговой жидкости, определение мутации в гене *MYD88* (при отсутствии противопоказаний к выполнению люмбальной пункции).
2. Электроэнцефалограмма, вызванные потенциалы головного мозга (ВПГМ) (при наличии синхронного поражения ЦНС).
3. Консультация невролога (при наличии синхронного поражения ЦНС).
4. Консультация офтальмолога (при наличии синхронного поражения ЦНС).
5. Верификация морфологического варианта очагового образования яичка (биопсия): цитологическое, гистологическое и иммуногистохимическое исследования на гистологических препаратах биоптатов опухоли (CD19, CD20, CD22, CD79a, PAX5, IgM, MuM1, BCL6, BCL2, Ki-67).
6. Цитогенетическое FISH-исследование биоптата опухоли на реаранжировки генов *BCL2*, *BCL6*, *c-MYC* и del17p13.
7. Молекулярно-генетическое исследование биоптата опухоли на наличие мутации в гене *TP53*.

8. Молекулярно-генетическое исследование на наличие мутации p.L625P в гене *MYD88* в биоптате опухоли и свободной опухолевой ДНК в сыворотке крови и спинномозговой жидкости (СМЖ).
9. Трепанобиопсия с цитологическим исследованием костного мозга (миелограмма), гистологическим исследованием трепанобиоптата, исследованием В-клеточной клональности костного мозга.

Критерии включения

При отборе больных на лечение по данному протоколу должны соблюдаться следующие критерии:

1. Наличие добровольного информированного согласия пациента и/или его законного представителя.
2. Наличие подтвержденного диагноза первичной ДВККЛ яичка.
3. Возраст старше 18 лет.

Критерии невключения

1. Отсутствие добровольного информированного согласия пациента и/или его законного представителя на участие в исследовании.
2. Предшествующая лучевая терапия, полихимиотерапия, длительная терапия глюкокортикостероидными гормонами.
3. Наличие других злокачественных новообразований.
4. Тяжелая сопутствующая патология: хронические обструктивные заболевания легких; сердечная недостаточность (ФК III—IV по NYHA), острый инфаркт миокарда, перенесенный в последние 6 месяцев, нарушения ритма по типу желудочковых тахиаритмий, дилатационная кардиомиопатия, нестабильная ишемическая болезнь сердца; неконтролируемый сахарный диабет; острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому/геморрагическому типу, перенесенные в последние 6 месяцев.
5. Аутоиммунная гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, врожденные геморрагические диатезы.
6. Невозможность перорального приема лекарственных препаратов, синдром мальабсорбции, заболевания желудочно-кишечного тракта, резекция желудка или тонкой кишки, воспалительные заболевания кишки или язвенный колит, частичная/полная обструкция кишки или другие состояния, препятствующие энтеральному пути введения препаратов.
7. Длительная иммобилизация, гемипарез/гемиплегия при одновременном поражении ЦНС.
8. Большие хирургические операции, проведенные в последние 4 недели до начала исследовательского протокола.

9. Геморрагический синдром, кровотечения, применение непрямых антикоагулянтов (варфарин или другие антагонисты витамина К).
10. Тяжелые инфекционные осложнения, требующие госпитализации и проведения антибиотической терапии.
11. Заболевания печени, включая активные острые вирусные (с положительной вирусной нагрузкой, требующие проведения противовирусной терапии) и другие гепатиты, злоупотребление алкогольными напитками, цирроз печени.
12. Активная ВИЧ-инфекция.
13. Тяжелые психические нарушения.

Промежуточное стадирование

1. МРТ малого таза, УЗИ органов мошонки, периферических лимфоузлов (при исходном вовлечении в дебюте заболевания), КТ органов грудной клетки и брюшной полости — при исходном вовлечении висцеральных лимфоузлов, экстранодальных очагов других локализаций.
2. МРТ головного мозга с в/в контрастированием (при исходном вовлечении ЦНС в дебюте).
3. Анализ на наличие соДНК в сыворотке крови и СМЖ (с определением мутации в гене *MYD88* — при обнаружении в дебюте заболевания).

Критерии удлинения интервалов между курсами ХТ, редукции дозы, деэскалации терапии

1. Развитие тяжелых инфекционных осложнений, требующих проведения массивной противомикробной терапии.
2. Развитие тяжелых токсических осложнений (почечная, печеночная, кардиальная токсичность).
3. Развитие длительных периодов цитопении (лейкопении, тромбоцитопении), требующих проведения заместительной терапии компонентами крови.

Критерии эффективности терапии

Критерии полной ремиссии

1. Полное исчезновение всех клинических и инструментальных признаков заболевания (по данным КТ областей опухолевой локализации, определяемых в дебюте заболевания, ПЭТ/КТ, МРТ головного мозга — при вовлечении ЦНС в дебюте), исчезновение всех обусловленных заболеванием симптомов.

2. Отсутствие свободной опухолевой ДНК в сыворотке крови и/или СМЖ (при синхронном вовлечении ЦНС) и мутации в гене *MYD88* (при ее наличии в дебюте).

Критерии частичной ремиссии

Уменьшение размеров опухоли по данным инструментальных методов обследования, снижение интенсивности накопления контрастного препарата в ранее выявляемых очагах.

Критерии стабилизации

Стабилизация заболевания определяется как эффект меньший, чем частичная ремиссия, но не являющийся прогрессированием заболевания.

Критерии прогрессирования

1. Увеличение любого ранее определяемого опухолевого очага на 50% и более у больных с частичной ремиссией и у больных, не имевших эффекта.
2. Появление любого нового очага во время терапии или после ее окончания.
3. Появление свободной опухолевой ДНК в сыворотке крови и/или СМЖ (при синхронном вовлечении ЦНС) и мутации в гене *MYD88* (при ее наличии в дебюте) после полной элиминации на фоне терапии.

Критерии рецидива

1. Появление любого нового очага (после полной ремиссии) либо увеличение в размерах ранее существующих очагов на 50% и более.
2. Появление свободной опухолевой ДНК в сыворотке крови и/или СМЖ (при синхронном вовлечении ЦНС) и мутации в гене *MYD88* (при ее наличии в дебюте) после полной элиминации на фоне терапии.

Оценка токсичности терапии

Проводится по общим критериям токсичности Национального института рака (CTC-NCIC).

Контрольное стадирование

1. МРТ малого таза, УЗИ органов мошонки, периферических лимфоузлов (при исходном вовлечении в дебюте заболевания), КТ органов грудной клетки и брюшной полости — при исходном вовлечении висцеральных лимфоузлов, экстранодальных очагов других локали-

заций — каждые 3 месяца в течение 1-го года, каждые 6 месяцев в течение 2-го года, далее 1 раз в год.
2. ПЭТ/КТ-исследование после окончания терапии и далее 1 раз в год.
3. МРТ головного мозга с в/в контрастированием (при исходном вовлечении ЦНС в дебюте) — каждые 3 месяца в течение 1-го года, каждые 6 месяцев в течение 2-го года, далее 1 раз в год.
4. Анализ на наличие соДНК в сыворотке крови и СМЖ (с определением мутации в гене *MYD88* — при обнаружении в дебюте заболевания) — каждые 3 месяца в течение 1-го года, каждые 6 месяцев в течение 2-го года; далее 1 раз в год.

Сопроводительная терапия

1. **Инфузионная терапия.** Необходимо проводить гипергидратацию из расчета 3000 мл/м^2 в сутки в/в, начиная за 1—2 дня до начала химиотерапии и завершая через 3—5 дней после ее окончания, и коррекцию метаболических нарушений. Для оценки состояния водного баланса, предотвращения объемной перегрузки ежедневно взвешивают пациента, контролируют центральное венозное давление 2 раза в день, диурез и баланс жидкости — каждые 6 часов.
2. **Противоязвенная терапия.** Для профилактики эрозивного гастрита назначается омепразол, 20 мг 2 раза в сутки, или ранитидин, 150 мг 2 раза в сутки. При невозможности перорального приема препаратов — фамотидин, 20 мг 2 раза в сутки в/в струйно, или омепразол, 20 мг 2 раза в сутки в/в струйно.
3. **Антикоагулянтная терапия.** Для профилактики тромботических осложнений с 1-го дня терапии назначают гепарин в начальной дозе 500 Ед/ч под контролем АЧТВ. При сохранении гиперкоагуляции дозу увеличивают на 250 Ед/ч до достижения АЧТВ, равного 1,5—2,0 нормы. При невозможности проводить круглосуточную инфузию гепарина назначают низкомолекулярные гепарины п/к. Критерии прекращения терапии гепарином: снижение количества тромбоцитов ниже 50×10^9/л при наличии большой массы опухоли; снижение количества тромбоцитов ниже 100×10^9/л при полной регрессии опухоли; геморрагический синдром.
4. **Противорвотная терапия.** Перед введением противоопухолевых препаратов назначают ондансетрон в дозе 8 мг в/в струйно. При возникновении тошноты возможно введение дополнительной дозы препарата.
5. **Противосудорожная терапия**. С целью профилактики судорожного синдрома у больных с синхронным поражением ЦНС в дебюте заболевания необходимо назначить противосудорожные препараты

(леветирацетам/диазепам, доза корректируется под контролем электроэнцефалограммы).

6. **Для профилактики аллергического конъюнктивита** на фоне терапии цитарабином необходимо использовать глазные капли с глюкокортикостероидами (дексаметазон) по 1 капле 2 раза в сутки в каждый глаз до окончания курса ХТ.
7. **Введение препаратов колониестимулирующего фактора.** Всем пациентам рекомендуется введение препаратов Г-КСФ в дозе 300—480 мкг в сутки п/к при снижении числа лейкоцитов ниже $1{,}0 \times 10^9$/л. Противопоказанием к введению препаратов Г-КСФ служит реактивация вирусной инфекции.
8. **Антибактериальная терапия и профилактика инфекционных осложнений** осуществляются согласно протоколу, разработанному в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ. Всем пациентам назначается полоскание полости рта антисептическими растворами (хлоргексидин, мирамистин, гексэтидин, Элюдрил, стоматофит) с целью профилактики инфекционных процессов в ротовой полости.
9. **Мобилизация и сбор ауто-ГСК** осуществляется согласно протоколу, разработанному в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ.

Литература

1. Wang Q, Zheng D, Chai D et al. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma. Medicine (Baltimore) 2020; 99(12):e19463.
2. King RL, Goodlad JR, Calaminici M et al. Lymphomas arising in immune-privileged sites: insights into biology, diagnosis, and pathogenesis. Virchows Arch 2020; 476:647—665.
3. Pollari M, Leivonen SK, Leppä S. Testicular diffuse large B-cell lymphoma – clinical, molecular, and immunological features. Cancers (Basel) 2021; 13(4049): 1—18.
4. Wright GW, Huang DW, Phelan JD et al. Probabilistic classification tool for genetic subtypes of diffuse large B cell lymphoma with a probabilistic classification tool for genetic subtypes of diffuse large B cell lymphoma with therapeutic implications. Cancer Cell 2020; 37(4):551—568.e14. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.015.
5. Ollila TA, Olszewski AJ. Extranodal diffuse large B cell lymphoma: molecular features, prognosis, and risk of central nervous system recurrence. Curr Treat Options in Oncol 2018; 19(38):1—20. DOI: 10.1007/s11864-018-0555-8.
6. Nayak L, Iwamoto FM, Lacasce A et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma. Blood 2017; 129(23):3071—3073. DOI: 10.1182/blood-2017-01-764209.There.
7. Zhou D, Bao C, Ye X et al. Clinical and histological features of primary testicular diffuse large B-cell lymphoma: a single center experience in China. Oncotarget 2017; 8(68):112384—112389.

8. Jovanovic MP, Mihaljevic B, Jovanovic P et al. Clinicopathological and fluorescence in situ hibridisation analysis of primary testicular diffuse large B-cell lymphoma: a single-centre case series. Pol J Pathol 2018; 69(2):136—142.
9. Zucca E, Conconi A, Mughal TI et al. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the international extranodal lymphoma study group. J Clin Oncol 2003; 21(1):20—27. DOI: 10.1200/JCO.2003.11.141.
10. Mazloom ALI, Fowler N, Medeiros LJ et al. Outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma of the testis by era of treatment: the M. D. Anderson Cancer Center experience. Leuk Lymphoma 2010; 51:1217—1224. DOI: 10.3109/10428191003793358.
11. Wang Y, Li Z, Huang J et al. Three prognostic factors influence clinical outcomes of primary testicular lymphoma. Tumor Biol 2013; 34:55—63. DOI: 10.1007/s13277-012-0510-4.
12. Yan Z, Yao S, Wang Y et al. Primary testicular lymphoma with central nervous system relapse was successfully treated by a chemo-free regimen: a case report and literature review. Cancer Manag Res 2021; 13:9489—9500.
13. Deng L, Xu-Monette ZY, Loghavi S et al. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma displays distinct clinical and biological features for treatment failure in rituximab era: a report from the International PTL Consortium. Leukemia 2016; 30(2015):361—372. DOI: 10.1038/leu.2015.237.
14. Kridel R, Telio D, Villa D et al. Diffuse large B-cell lymphoma with testicular involvement: outcome and risk of CNS relapse in the rituximab era. Br J Haematol 2017; 176(2):210—221. DOI: 10.1111/bjh.14392.
15. Mannisto S, Vähämurto P, Pollari M et al. Intravenous but not intrathecal central nervous system—directed chemotherapy improves survival in patients with testicular diffuse large B-cell lymphoma. Eur J Cancer 2019; 115:27—36. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.04.004.
16. Chen B, Cao D, Lai L et al. Adult primary testicular lymphoma: clinical features and survival in a series of patients treated at a high-volume institution in China. BMC Cancer 2020; 20(220):1—11.
17. Wang X, Xu X, Cai W et al. TBL1XR1 mutation predicts poor outcome in primary testicular diffuse large B-cell lymphoma patients. Biomark Res 2020; 8(10):8—11.
18. Zouhair A, Weber D, Belkacémi Y et al. Outcome and patterns of failure in testicular lymphoma: a multicenter rare cancer network study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 52(3):652—656.
19. Hasselblom S, Ridell B, Wedel H et al. Testicular lymphoma. Acta Oncol 2004; 43(8):758—765. DOI: 10.1080/02841860410002851.
20. Cao B, Ji D, Zhou X et al. A clinical analysis of primary testicular diffuse large B-cell lymphoma in China. Hematology 2011; 16(5):291—297. DOI: 10.1179/102453311X13085644680221.
21. Twa DDW, Lee DG, Tan KL et al. Genomic predictors of central nervous system relapse in primary testicular diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2021; 137(9):1256—1259.

22. Liu YZ, Luo P, Liu C et al. Prognostic significance of LDH ratio in serum/cerebral spinal fluid of patients with primary testicular diffuse large B-cell lymphoma. Onco Targets Ther 2019; 12:10469–10475.
23. Zhu D, Zhu JUN, Yu WEI et al. Expression of programmed cell death-ligand 1 in primary testicular diffuse large B cell lymphoma: a retrospective study. Oncol Lett 2019; 18:2670—2676. DOI: 10.3892/ol.2019.10595.
24. Ping N, Qu C, Bai L et al. Successful chimeric antigen receptor T cell therapy in a case of primary testicular diffuse large-B-cell lymphoma with central nervous system progression. Leuk Lymphoma 2019; 60(11):2814—2816. DOI: 10.1080/10428194.2019.1605507.

Д. А. Королева, О. О. Щецова, Н. Г. Габеева, Е. Е. Звонков

Протокол диагностики и лечения больных первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомой молочной железы (ПДВККЛ МЖ)

Введение. Эпидемиология

Первичная лимфома молочных желез (ПЛМЖ) — экстранодальная неходжкинская лимфома (НХЛ), которая представляет собой первичное поражение молочной железы (МЖ) без вовлечения экстрамаммарных участков. Морфологическим субстратом ПЛМЖ в 90% случаев является диффузная В-крупноклеточная лимфома (ПДВККЛ МЖ). Реже встречается фолликулярная лимфома, экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны и лимфома Беркитта. Преобладающим гистологическим вариантом ПЛМЖ Т-клеточного происхождения является анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ). АККЛ может возникать не только в паренхиме МЖ, но и вокруг текстурированных грудных имплантов (имплант-ассоциированная АККЛ МЖ), которая, как правило, ограничена перипротезной фиброзной капсулой [1]. ПДВККЛ МЖ составляют 0,5% от всех злокачественных новообразований МЖ и менее 1% от всех НХЛ. Это чрезвычайно редкое заболевание с быстрым прогрессированием, неблагоприятным прогнозом и высоким риском рецидива с поражением центральной нервной системы (ЦНС) [2].

Клиническая картина

Средний возраст больных ПДВККЛ МЖ на момент установления диагноза составляет 60—65 лет. Клиническая картина проявляется наличием уплотнения в МЖ с тенденцией к быстрому увеличению размеров или появлению множественных плотных образований, диффузным увеличением МЖ и подмышечных лимфоузлов. Чаще наблюдается солитарное поражение правой МЖ, двухстороннее вовлечение описано лишь в 11% случаев. Наиболее частой локализацией является верхний внешний квадрант (40%), реже — верхний внутренний квадрант (20%), нижний внешний квадрант (17%), область соска/ареолы (14%). Симптомы интоксикации (В-симптомы) встречаются крайне редко [1].

Патогенез и прогностические факторы

При проведении секвенирования нового поколения при ПДВККЛ МЖ было выделено 7 генов с высокой частотой мутаций, включая *PIM1* (68,75%), *MYD88* (56,25%), *DTX1* (31,25%), *CD79B* (31,25%), *KMT2D* (31,25%), *TNFAIP3* (25%) и *ITPKB* (25%). Мутированные белки MYD88 и CD79B активируют передачу сигналов через тирозинкиназу Брутона (БТК) и приводят к активации NF-κB [3]. Согласно классификации G. Wright [4], ПДВККЛ МЖ относится к геномному подтипу MCD, характеризующемуся крайне неблагоприятным прогнозом. Таким образом, перспективным подходом в терапии ПДВККЛ МЖ может являться использование ингибиторов БТК и иммуномодуляторов [4].

Диагностика

Рентгенологические признаки ПДВККЛ МЖ неспецифичны и могут имитировать первичный рак МЖ. Диагноз ПДВККЛ МЖ устанавливается на основании 3 критериев, предложенных C. Wiseman и K. T. Liao [5]: МЖ является первичной локализацией, нет признаков системного распространения лимфомы, за исключением вовлечения аксиллярных лимфоузлов, опухоль тесно связана с тканью МЖ. Чаще наблюдается вторичное вовлечение МЖ при генерализованных формах лимфатических опухолей [5].

Для окончательной верификации диагноза ПДВККЛ МЖ необходимо обязательное выполнение биопсии опухоли. Выполнение мастэктомии при ПДВККЛ МЖ не рекомендовано.

Гистологическая картина при ПДВККЛ МЖ представлена диффузным инфильтратом из крупных лимфоидных клеток, с округлой и не-

правильной формы ядрами. На основании профиля экспрессии генов до 90% ПДВККЛ МЖ относятся к ABC-подтипу. ПДВККЛ МЖ характеризуется экспрессией CD19, CD20, CD22, CD79a, PAX5, IgM, MuM1, индекс пролиферации по Ki-67 выше 80% [6].

Для исключения других локализаций обязательным является выполнение 18F-ФДГ позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), трепанобиопсии костного мозга, магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и люмбальной пункции.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводится с фиброаденомой, гамартомой молочной железы, первичным раком молочной железы и метастатическим поражением [5].

Прогноз

Специфической шкалы для оценки прогноза у больных ПДВККЛ МЖ в настоящее время не разработано. Разделение больных на группы риска чаще всего основано на международном прогностическом индексе (МПИ, или IPI) для ДВККЛ [7].

В качестве неблагоприятного прогностического фактора рассматривают распространенную стадию заболевания. Для больных ПДВККЛ МЖ на ранних стадиях (без вовлечения регионарных лимфоузлов) 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 78—83% в сравнении с 20—57% у пациентов с распространенной стадией заболевания [8]. Кроме того, ряд исследователей показали, что неблагоприятное влияние на прогноз также имеет двухстороннее поражение МЖ. Несколько исследователей отметили размер опухоли 4—5 см как возможный предиктор неблагоприятного исхода [9].

Кроме того, молекулярно-генетические особенности ПДВККЛ МЖ (ABC-подтип ДВККЛ, группа MCD) также позволяют отнести ее к группе экстранодальных лимфом с крайне неблагоприятным прогнозом.

Эволюция терапии ПДВККЛ МЖ

Подходы к лечению ПЛМЖ включают хирургическое лечение, лучевую терапию (ЛТ) и химиотерапию (ХТ) (табл. 1) [10].

На сегодняшний день хирургическому лечению отведена только диагностическая роль. В исследовании W. C. Jennings et al. 2007 г. было

Таблица 1. Основные результаты терапии больных ПДВККЛ МЖ

Исследование	N больных	CHOP	Ритуксимаб	ЛТ	Хирургическое лечение	ПР	5-летняя ОВ
M. J. Kuper-Hommel et al., 2003 [11]	38	13	0	21	26	68%	45%
C. Fruchart et al., 2005 [12]	19	11	0	15	4	84%	73%
S. Yoshida et al., 2005 [13]	15	12	0	Н/д	11	Н/д	Н/д
A. Aviles et al., 2005 [14]	96	66	0	64	Н/д	72%	58%
Y. B. Cao et al., 2007 [15]	27	25	1	5	8	89%	47%
K. Ganjoo et al., 2007 [16]	37	17	7	14	Н/д	88%	82%
A. Aviles et al., 2007 [17]	32	32	32	32	Н/д	87%	Н/д
N. Niitsu et al., 2008 [18]	30	30	11	18	Н/д	97%	87%
G. Ryan et al., 2008 [7]	204	143	Н/д	130	100	89%	63%
Y. C. Lin et al., 2009 [19]	23	Н/д	2	15	5	100%	81%
O. Julen et al., 2009 [6]	7	2	0	1	7	71%	51%
P. Validire et al., 2009 [20]	38	36	4	27	Н/д	89%	61%
H. Y. Yhim et al., 2010 [21]	68	66	42	21	23	83%	60%
S. Zhao et al., 2011 [22]	31	21	6	30	31	Н/д	71%
M. Seker et al., 2011 [23]	9	8	7	5	0	67%	76%
S. Fukuhara et al., 2011 [9]	14	13	7	9	4	93%	76%
B. Mouna et al., 2012 [24]	7	6	2	2	4	71%	Н/д
J. Caon et al., 2012 [25]	34	28	12	17	4	76%	54%

Н/д — нет данных; ПР — полная ремиссия.

показано, что выполнение мастэктомии не улучшает показатели выживаемости больных ПДВККЛ МЖ и не снижает риск рецидива заболевания. Таким образом, хирургическое вмешательство должно использоваться только для диагностики и должно быть минимально инвазивным [26]. Роль ЛТ при ПДВККЛ МЖ окончательно не доказана. При применении ХТ по программе R-CHOP в ряде работ было получено преимущество при добавлении ЛТ. Однако применение ЛТ на область МЖ также сопряжено с рисками постлучевых кардиальных и легочных осложнений, в связи с чем целесообразность такого подхода является сомнительной [10].

Основным методом лечения ПДВККЛ МЖ являются антрациклинсодержащие программы ХТ. Оптимальная программа терапии не раз-

работана, однако во всем мире наиболее часто применяется схема CHOP ± ритуксимаб с последующей ЛТ. По данным ряда исследований, при применении данной стратегии 5-летняя ОВ варьирует от 45% до 87%. Стоит отметить, что наилучшие результаты ОВ были достигнуты в группе больных с ранней стадией заболевания.

Частота развития рецидивов ПДВККЛ МЖ в ЦНС варьирует от 0% до 28,6% (табл. 2) [27]. В настоящее время нет единого мнения о необходимости профилактики рецидива ПДВККЛ МЖ в ЦНС. Однако в исследованиях J. Caon et al. [25] и S. Fukuhara et al. [9] у больных, которым не проводилась профилактика, риск рецидива в ЦНС составил 11,8% и 28,6%.

Таблица 2. Частота развития рецидива ПДВККЛ МЖ с поражением ЦНС

Исследование	**N больных**	**Частота развития рецидива в ЦНС**
J. C. Hugh et al., 1990 [28]	142	4,2%
W. W. Wong et al., 2002 [29]	15	23,1%
M. J. Kuper-Hommel et al., 2003 [11]	17	23,5%
D. Gholam et al., 2003 [30]	16	18,8%
M. B. Loughrey et al., 2004 [31]	9	22,1%
C. Fruchart et al., 2005 [12]	17	11,8%
S. Yoshida et al., 2005 [13]	15	0
A. Aviles et al., 2005 [14]	96	11,5%
Y. B. Cao et al., 2007 [15]	16	18,8%
K. Ganjoo et al., 2007 [16]	18	5,6%
A. Aviles et al., 2007 [17]	32	0
N. Niitsu et al., 2008 [18]	30	6,7%
G. Ryan et al., 2008 [7]	204	5,4%
S. S. Talwalkar et al., 2008 [32]	32	9,4%
W. Jeannerret-Sozzi et al., 2008 [33]	51	23,5%
Y. C. Lin et al., 2009 [19]	20	5%
O. Julen et al., 2009 [6]	5	20%
P. Validire et al., 2009 [20]	38	6,7%
H. Y. Yhim et al., 2010 [21]	43	0
M. Seker et al., 2011 [23]	9	0
S. Fukuhara et al., 2011 [9]	14	28,6%
B. Mouna et al., 2012 [24]	7	0
J. Caon et al., 2012 [25]	34	11,8%

К настоящему времени нет данных о применении таргетной или клеточной терапии в лечении ПДВККЛ МЖ. Однако представленные результаты лечения, а также молекулярно-генетические особенности ПДВККЛ МЖ (ABC-тип, MCD группа) позволяют сделать вывод о необходимости интеграции таргетной терапии уже в первую линию лечения, в том числе с целью профилактики рецидива в ЦНС.

Протокол лечения больных ПДВККЛ МЖ «ПЛМЖ-2022»

Низкая эффективность программы R-CHOP и высокий риск вовлечения ЦНС в дебюте или рецидиве заболевания послужили причиной разработки новых стратегий лечения больных ПДВККЛ МЖ — протокола «ПЛМЖ-2022». При разработке протокола «ПЛМЖ-2022» были учтены основные принципы, направленные не только на достижение длительной полной ремиссии ПДВККЛ МЖ, но и на лечение или профилактику поражения ЦНС, что стало возможным с помощью интеграции ибрутиниба и леналидомида в индукционный режим, обладающих доказанной высокой эффективностью в MCD-подтипе ДВККЛ, к которому относится ПДВККЛ МЖ.

В случае одновременного поражения ЦНС и молочной железы в дебюте заболевания была использована стратегия терапии, позволяющая эффективно воздействовать на обе локализации, не только за счет включения таргетных препаратов, но и с помощью применения метотрексата и прокарбазина/дакарбазина в дозах, соответствующих протоколу терапии больных ПЛЦНС.

По аналогии с ПЛЦНС в протокол лечения также была включена высокодозная консолидация с выполнением трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) в режиме кондиционирования BBC.

По результатам ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ применение блоковой терапии по протоколу R-mNHL-BFM-90 с включением леналидомида (3 больных), комбинации леналидомида и ибрутиниба (1 больной) позволило достичь длительных стойких ремиссий у 4 больных с первичной лимфомой МЖ [3 — ДВККЛ, 1 — double-hit (DH) лимфома]. Кроме того, интеграция ибрутиниба и леналидомида в протокол mNHL-BFM-90 с последующей ауто-ТГСК позволила достичь ПР у больной с синхронным вовлечением ЦНС и МЖ.

Учитывая, что средний возраст больных ПЛМЖ составляет 60—65 лет, как правило с сопутствующими заболеваниями, проведение

интенсивных программ терапии с выполнением ауто-ТГСК в этой группе не представляется возможным. Таким образом, была необходима разработка новой терапевтической стратегии и для этой группы больных. С учетом доказанной эффективности применения ибрутиниба и леналидомида представлялась рациональной их интеграция в программу R-CHOP с целью повышения эффективности при условии низкой токсичности данной схемы для пожилых больных (m SMART START). В группе больных с синхронным вовлечением ЦНС и молочной железы оправданной опцией являлось добавление к данной программе ниволумаба, учитывая его эффективность для лечения больных ПЛЦНС и высокую экспрессию PD-L1/PD-L2, характерную для опухолевых клеток ПЛЦНС и ПЛМЖ.

Таким образом, основой лечебной тактики больных ПЛМЖ является:

- Интеграция ибрутиниба и леналидомида в режим R-mNHL-BFM-90 и консолидация с выполнением ауто-ТГСК в миелоаблативном режиме в группе больных до 55 лет (категория «fit») вне зависимости от поражения ЦНС.
- Интеграция ибрутиниба и леналидомида в режимы R-mNHL-BFM-90 №2 / R-CHOP № 2 с выполнением ауто-ТГСК в миелоаблативном режиме в группе больных от 56 до 65 лет (категория «unfit») вне зависимости от поражения ЦНС.
- Интеграция ибрутиниба и леналидомида в режим R-CHOP (m SMART START) без ауто-ТГСК в группе больных старше 66 лет (категория «frail»).
- Добавление ниволумаба к программе R-CHOP с ибрутинибом и леналидомидом (m SMART START) в группе больных старше 66 лет с одновременным поражением ЦНС.

Схема протокола

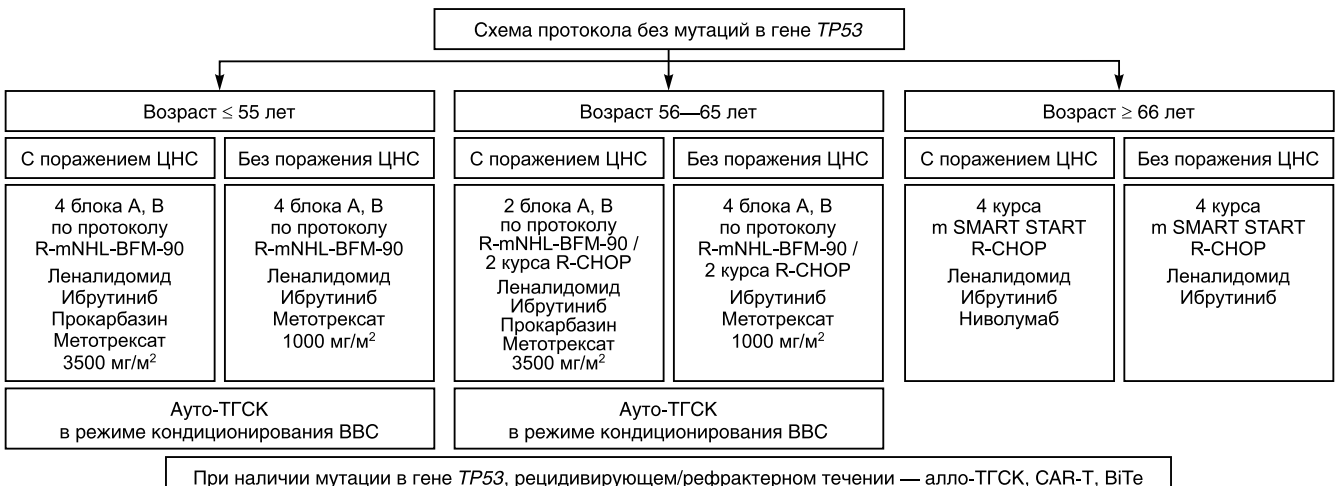
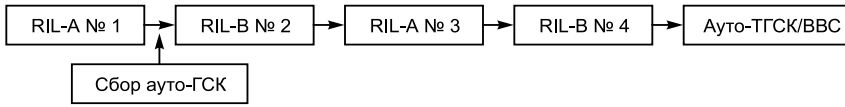


Схема протокола для больных ПЛМЖ ≤ 55 лет с исходным вовлечением ЦНС



Программы химиотерапии больных ≤ 55 лет с исходным вовлечением ЦНС

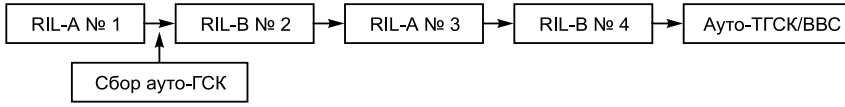
Перед первым курсом ХТ проводится предфаза циклофосфамидом и дексаметазоном в течение 3—5 дней. Интервалы между курсами индукционной ХТ составляют 14 дней. Мобилизация и сбор аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ГСК) выполняется после 1-го курса ХТ.

ПЛМЖ-2022			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Предфаза			
Циклофосфамид	200 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни
Блок RIL-A m NHL-BFM-90			
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день курса
Метотрексат	3500 мг/м^2	В/в капельно	1-й день курса
Винкристин	2 мг	В/в струйно	1-й день курса
Доксорубицин	50 мг/м^2	В/в капельно	3-й день курса
Ифосфамид	800 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни курса
Этопозид	120 мг/м^2	В/в капельно	4—5-й дни курса
Цитарабин	150 мг/м^2 2 раза в сутки	В/в капельно	4—5-й дни курса
Леналидомид	25 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Ибрутиниб	280 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Прокарбазин	100 мг/м^2	Перорально	1—7-й дни курса
Дакарбазин*	375 мг/м^2	В/в капельно	2-й день курса
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни курса
* Дакарбазин используется для замены прокарбазина при его отсутствии.			

ПЛМЖ-2022			
Блок RIL-B m NHL-BFM-90			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день курса
Метотрексат	3500 мг/м^2	В/в капельно	1-й день курса
Винкристин	2 мг	В/в струйно	1-й день курса
Доксорубицин	25 мг/м^2	В/в капельно	4—5-й дни курса
Циклофосфамид	200 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни курса
Прокарбазин	100 мг/м^2	Перорально	1—7-й дни курса
Дакарбазин*	375 мг/м^2	В/в капельно	2-й день курса
Леналидомид	25 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Ибрутиниб	280 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни курса
* Дакарбазин используется для замены прокарбазина при его отсутствии.			

BBC + ауто-ТГСК			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Кармустин*	400 мг	В/в капельно	–6-й день перед ауто-ТГСК
Бусульфан	4 мг/кг	Перорально	–5-й, –4-й дни перед ауто-ТГСК
Циклофосфамид	60 мг/кг	В/в капельно	–3-й, –2-й дни перед ауто-ТГСК
Трансфузия ауто-ГСК		В/в капельно	0-й день
* При отсутствии кармустина производится замена на ломустин в дозе 360 мг/м^2 внутрь в –6-й день перед ауто-ТГСК или тиотепу в дозе 250 мг/м^2 в/в капельно с –8-го по –6-й день перед ауто-ТГСК.			

Схема протокола для больных ПЛМЖ ≤ 55 лет без исходного вовлечения ЦНС



Программы химиотерапии больных ≤ 55 лет без исходного вовлечения ЦНС

Перед первым курсом ХТ проводится предфаза циклофосфамидом и дексаметазоном в течение 3—5 дней. Интервалы между курсами индукционной ХТ составляют 14 дней. Мобилизация и сбор ауто-ГСК выполняется после 1-го курса ХТ.

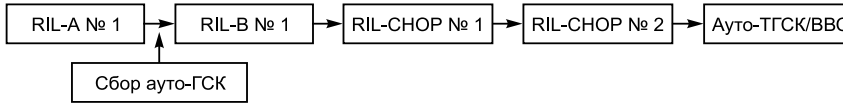
ПЛМЖ-2022			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Предфаза			
Циклофосфамид	200 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни
Блок RIL-A m NHL-BFM-90			
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день курса
Метотрексат	1000 мг/м^2	В/в капельно	1-й день курса
Винкристин	2 мг	В/в струйно	1-й день курса
Доксорубицин	50 мг/м^2	В/в капельно	3-й день курса
Ифосфамид	800 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни курса
Этопозид	120 мг/м^2	В/в капельно	4—5-й дни курса
Цитарабин	150 мг/м^2 2 раза в сутки	В/в капельно	4—5-й дни курса
Леналидомид	25 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Ибрутиниб	280 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни курса

ПЛМЖ-2022			
Блок RIL-B m NHL-BFM-90			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день курса
Метотрексат	1000 мг/м^2	В/в капельно	1-й день курса
Винкристин	2 мг	В/в струйно	1-й день курса
Доксорубицин	25 мг/м^2	В/в капельно	4—5-й дни курса
Циклофосфамид	200 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни курса
Леналидомид	25 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Ибрутиниб	280 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни курса

ВВС + ауто-ТГСК			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Кармустин*	400 мг	В/в капельно	–6-й день перед ауто-ТГСК
Бусульфан	4 мг/кг	Перорально	–5-й, –4-й дни перед ауто-ТГСК
Циклофосфамид	60 мг/кг	В/в капельно	–3-й, –2-й дни перед ауто-ТГСК
Трансфузия ауто-ГСК		В/в капельно	0-й день

* При отсутствии кармустина производится замена на ломустин в дозе 360 мг/м^2 внутрь в –6-й день перед ауто-ТГСК или тиотепу в дозе 250 мг/м^2 в/в капельно с –8-го по –6-й день перед ауто-ТГСК.

Схема протокола для больных ПЛМЖ от 56 до 65 лет с исходным вовлечением ЦНС



Программы химиотерапии больных ПЛМЖ от 56 до 65 лет с исходным вовлечением ЦНС

Перед первым курсом ХТ проводится предфаза циклофосфамидом и дексаметазоном в течение 3—5 дней. Интервалы между курсами индукционной ХТ составляют 14 дней. Мобилизация и сбор ауто-ГСК выполняется после 1-го курса ХТ.

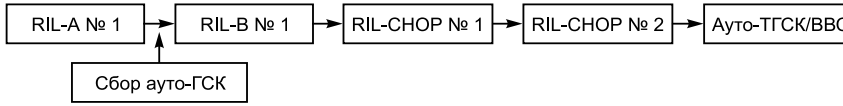
ПЛМЖ-2022			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Предфаза			
Циклофосфамид	200 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни
Блок RIL-A m NHL-BFM-90			
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день курса
Метотрексат	3500 мг/м^2	В/в капельно	1-й день курса
Винкристин	2 мг	В/в струйно	1-й день курса
Доксорубицин	50 мг/м^2	В/в капельно	3-й день курса
Ифосфамид	800 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни курса
Этопозид	120 мг/м^2	В/в капельно	4—5-й дни курса
Цитарабин	150 мг/м^2 2 раза в сутки	В/в капельно	4—5-й дни курса
Леналидомид	25 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Ибрутиниб	280 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Прокарбазин	100 мг/м^2	Перорально	1—7-й дни курса
Дакарбазин*	375 мг/м^2	В/в капельно	2-й день курса
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни курса
* Дакарбазин используется для замены прокарбазина при его отсутствии.			

ПЛМЖ-2022			
Блок RIL-B m NHL-BFM-90			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день курса
Метотрексат	3500 мг/м^2	В/в капельно	1-й день курса
Винкристин	2 мг	В/в струйно	1-й день курса
Доксорубицин	25 мг/м^2	В/в капельно	4—5-й дни курса
Циклофосфамид	200 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни курса
Прокарбазин	100 мг/м^2	Перорально	1—7-й дни курса
Дакарбазин*	375 мг/м^2	В/в капельно	2-й день курса
Леналидомид	25 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Ибрутиниб	280 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни курса
* Дакарбазин используется для замены прокарбазина при его отсутствии.			

ПЛМЖ-2022			
RIL-CHOP			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день курса
Доксорубицин	50 мг/м^2	В/в капельно	1-й день курса
Винкристин	2 мг	В/в струйно	1-й день курса
Циклофосфамид	750 мг/м^2	В/в капельно	1-й день курса
Прокарбазин	100 мг/м^2	Перорально	1—7-й дни курса
Дакарбазин*	375 мг/м^2	В/в капельно	2-й день курса
Леналидомид	25 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Ибрутиниб	280 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни курса
* Дакарбазин используется для замены прокарбазина при его отсутствии.			

BBC + ауто-ТГСК			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Кармустин*	400 мг	В/в капельно	–6-й день перед ауто-ТГСК
Бусульфан	4 мг/кг	Перорально	–5-й, –4-й дни перед ауто-ТГСК
Циклофосфамид	60 мг/кг	В/в капельно	–3-й, –2-й дни перед ауто-ТГСК
Трансфузия ауто-ГСК		В/в капельно	0-й день
* При отсутствии кармустина производится замена на ломустин в дозе 360 мг/м^2 внутрь в –6-й день перед ауто-ТГСК или тиотепу в дозе 250 мг/м^2 в/в капельно с –8-го по –6-й день перед ауто-ТГСК.			

Схема протокола для больных ПЛМЖ от 56 до 65 лет без исходного вовлечения ЦНС



Программы химиотерапии больных от 56 до 65 лет без исходного вовлечения ЦНС

Перед первым курсом ХТ проводится предфаза циклофосфамидом и дексаметазоном в течение 3—5 дней. Интервалы между курсами индукционной ХТ составляют 14 дней. Мобилизация и сбор ауто-ГСК выполняется после 1-го курса ХТ.

ПЛМЖ-2022			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Предфаза			
Циклофосфамид	200 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни
Блок RIL-A m NHL-BFM-90			
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день курса
Метотрексат	1000 мг/м^2	В/в капельно	1-й день курса
Винкристин	2 мг	В/в струйно	1-й день курса
Доксорубицин	50 мг/м^2	В/в капельно	3-й день курса
Ифосфамид	800 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни курса
Этопозид	120 мг/м^2	В/в капельно	4—5-й дни курса
Цитарабин	150 мг/м^2 2 раза в сутки	В/в капельно	4—5-й дни курса
Леналидомид	25 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Ибрутиниб	280 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни курса

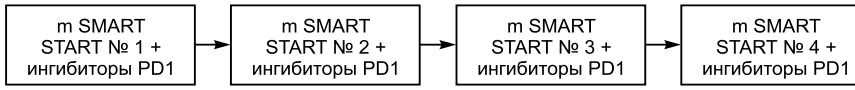
ПЛМЖ-2022			
Блок RIL-B m NHL-BFM-90			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день курса
Метотрексат	1000 мг/м^2	В/в капельно	1-й день курса
Винкристин	2 мг	В/в струйно	1-й день курса

ПЛМЖ-2022			
Блок RIL-B m NHL-BFM-90			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Доксорубицин	25 мг/м^2	В/в капельно	4—5-й дни курса
Циклофосфамид	200 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни курса
Леналидомид	25 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Ибрутиниб	280 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни курса

ПЛМЖ-2022			
RIL-CHOP			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день курса
Доксорубицин	50 мг/м^2	В/в капельно	1-й день курса
Винкристин	2 мг	В/в струйно	1-й день курса
Циклофосфамид	750 мг/м^2	В/в капельно	1-й день курса
Леналидомид	25 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Ибрутиниб	280 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни курса

ВВС + ауто-ТГСК			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Кармустин*	400 мг	В/в капельно	−6-й день перед ауто-ТГСК
Бусульфан	4 мг/кг	Перорально	−5-й, −4-й дни перед ауто-ТГСК
Циклофосфамид	60 мг/кг	В/в капельно	−3-й, −2-й дни перед ауто-ТГСК
Трансфузия ауто-ГСК		В/в капельно	0-й день
* При отсутствии кармустина производится замена на ломустин в дозе 360 мг/м^2 внутрь в −6-й день перед ауто-ТГСК или тиотепу в дозе 250 мг/м^2 в/в капельно с −8-го по −6-й день перед ауто-ТГСК.			

Схема протокола для больных ПЛМЖ ≥ 66 лет с исходным вовлечением ЦНС

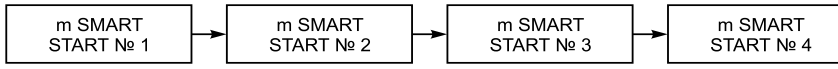


Программы химиотерапии больных ≥ 66 лет с исходным вовлечением ЦНС

Перед первым курсом ХТ проводится предфаза циклофосфамидом и дексаметазоном в течение 3—5 дней. Интервалы между курсами индукционной ХТ составляют 14 дней.

ПЛМЖ-2022			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Предфаза			
Циклофосфамид	200 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни
m SMART START			
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день курса
Ниволумаб	40 мг	В/в капельно	1-й день курса
Пембролизумаб*	100 мг	В/в капельно	1-й день курса
Доксорубицин	50 мг/м^2	В/в капельно	2-й день курса
Винкристин	2 мг	В/в струйно	2-й день курса
Циклофосфамид	750 мг/м^2	В/в капельно	2-й день курса
Преднизолон	120 мг	Перорально	1—5-й дни курса
Леналидомид	25 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Ибрутиниб	280 мг	Перорально	1—10-й дни курса
* Пембролизумаб используется при отсутствии ниволумаба.			

Схема протокола для больных ПЛМЖ ≥ 66 лет без исходного вовлечения ЦНС



Программы химиотерапии больных ≥ 66 лет без исходного вовлечения ЦНС

Перед первым курсом ХТ проводится предфаза циклофосфамидом и дексаметазоном в течение 3—5 дней. Интервалы между курсами индукционной ХТ составляют 14 дней.

ПЛМЖ-2022			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Предфаза			
Циклофосфамид	200 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни
m SMART START			
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день курса
Доксорубицин	50 мг/м^2	В/в капельно	1-й день курса
Винкристин	2 мг	В/в струйно	1-й день курса
Циклофосфамид	750 мг/м^2	В/в капельно	1-й день курса
Преднизолон	120 мг	Перорально	1—5-й дни курса
Леналидомид	25 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Ибрутиниб	280 мг	Перорально	1—10-й дни курса

Обследование перед началом терапии

Общая часть (см. разд. «Агрессивные В-клеточные лимфомы»)

Специфическая часть

1. Люмбальная пункция с интратекальным введением трех цитостатиков (метотрексат, 15 мг, цитарабин, 30 мг, дексаметазон, 4 мг) с цитологическим, вирусологическим, микробиологическим исследованиями спинномозговой жидкости, исследованием В-клеточной клональности, иммунофенотипическое исследование спинномозговой жидкости, определение мутации в гене *MYD88* (при отсутствии противопоказаний к выполнению люмбальной пункции).
2. Электроэнцефалограмма, ВПГМ (при наличии синхронного поражения ЦНС).
3. Консультация невролога (при наличии синхронного поражения ЦНС).
4. Консультация офтальмолога (при наличии синхронного поражения ЦНС).
5. Верификация морфологического варианта очагового образования МЖ (биопсия): цитологическое, гистологическое и иммуногистохимическое исследования на гистологических препаратах биоптатов опухоли (CD19, CD20, CD22, CD79a, PAX5, IgM, MuM1, BCL6, BCL2, Ki-67).
6. Цитогенетическое FISH-исследование биоптата опухоли на наличие реаранжировок генов *BCL2*, *BCL6*, *c-MYC*, делеции 17p13.
7. Молекулярно-генетическое исследование биоптата опухоли на наличие мутации в гене *TP53*.

8. Молекулярно-генетическое исследование на наличие мутации p.L625P в гене *MYD88* в биоптате опухоли и свободной опухолевой ДНК в сыворотке крови и спинномозговой жидкости (при наличии лаборатории молекулярной гематологии).
9. Трепанобиопсия с цитологическим исследованием костного мозга (миелограмма), гистологическим исследованием трепанобиоптата, исследованием В-клеточной клональности костного мозга.

Критерии включения

При отборе больных на лечение по данному протоколу должны соблюдаться следующие критерии:

1. Наличие добровольного информированного согласия пациента и/или его законного представителя.
2. Наличие подтвержденного диагноза первичной ДВККЛ молочной железы.
3. Возраст старше 18 лет.

Критерии невключения

1. Отсутствие добровольного информированного согласия пациента и/или его законного представителя на участие в исследовании.
2. Предшествующая лучевая терапия, полихимиотерапия, длительная терапия глюкокортикостероидными гормонами.
3. Наличие других злокачественных новообразований.
4. Тяжелая сопутствующая патология: хронические обструктивные заболевания легких; сердечная недостаточность (ФК III—IV по NYHA), острый инфаркт миокарда, перенесенный в последние 6 месяцев, нарушения ритма по типу желудочковых тахиаритмий, дилатационная кардиомиопатия, нестабильная ишемическая болезнь сердца; неконтролируемый сахарный диабет; острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому/геморрагическому типу, перенесенное в последние 6 месяцев.
5. Аутоиммунная гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, врожденные геморрагические диатезы.
6. Невозможность перорального приема лекарственных препаратов, синдром мальабсорбции, заболевания желудочно-кишечного тракта, резекция желудка или тонкой кишки, воспалительные заболевания кишки или язвенный колит, частичная/полная обструкция кишки или другие состояния, препятствующие энтеральному пути введения препаратов.
7. Длительная иммобилизация, гемипарез/гемиплегия при синхронном поражении ЦНС.

8. Большие хирургические операции, проведенные в последние 4 недели до начала исследовательского протокола.
9. Геморрагический синдром, кровотечения, применение непрямых антикоагулянтов (варфарин или другие антагонисты витамина К).
10. Тяжелые инфекционные осложнения, требующие госпитализации и проведения антибиотической терапии.
11. Заболевания печени, включая активные острые вирусные (с положительной вирусной нагрузкой, требующие проведения противовирусной терапии) и другие гепатиты, злоупотребление алкогольными напитками, цирроз печени.
12. Активная ВИЧ-инфекция.
13. Тяжелые психические нарушения.
14. Беременность, лактация.

Промежуточное стадирование для всех протоколов

1. МРТ молочных желез с контрастированием.
2. УЗИ молочных желез, периферических лимфоузлов (при исходном вовлечении в дебюте заболевания).
3. МРТ головного мозга с в/в контрастированием (при исходном вовлечении ЦНС).
4. Анализ на наличие соДНК в сыворотке крови и СМЖ (с определением мутации в гене *MYD88* — при обнаружении в дебюте заболевания).

Критерии удлинения интервалов между курсами ХТ, редукции дозы, деэскалации терапии

1. Развитие тяжелых инфекционных осложнений, требующих проведения массивной противомикробной терапии.
2. Развитие тяжелых токсических осложнений (почечная, печеночная, кардиальная токсичность).
3. Развитие длительных периодов цитопении (лейкопении, тромбоцитопении), требующих проведения заместительной терапии компонентами крови.

Критерии эффективности терапии

Критерии полной ремиссии

1. Полное исчезновение всех клинических и инструментальных признаков заболевания (по данным МРТ молочных желез с в/в болюсным контрастированием по данным ПЭТ/КТ, МРТ головного мозга — при вовлечении ЦНС в дебюте), исчезновение всех обусловленных заболеванием симптомов.

2. Отсутствие свободной опухолевой ДНК в сыворотке крови и/или СМЖ (при синхронном вовлечении ЦНС) и мутации в гене *MYD88* (при ее наличии в дебюте).

Критерии частичной ремиссии

Уменьшение размеров опухоли по данным инструментальных методов обследования, снижение интенсивности накопления контрастного препарата в ранее выявляемых очагах.

Критерии стабилизации

Стабилизация заболевания определяется как эффект меньший, чем частичная ремиссия, но не являющийся прогрессированием заболевания.

Критерии прогрессирования

1. Увеличение любого ранее определяемого опухолевого очага на 50% и более у больных с частичной ремиссией и у больных, не имевших эффекта.
2. Появление любого нового очага во время терапии или после ее окончания.
3. Появление свободной опухолевой ДНК в сыворотке крови и/или СМЖ (при синхронном вовлечении ЦНС) и мутации в гене *MYD88* (при ее наличии в дебюте) после полной элиминации на фоне терапии.

Критерии рецидива

1. Появление любого нового очага (после полной ремиссии) либо увеличение в размерах ранее существующих очагов на 50% и более.
2. Появление свободной опухолевой ДНК в сыворотке крови и/или СМЖ (при синхронном вовлечении ЦНС) и мутации в гене *MYD88* (при ее наличии в дебюте) после полной элиминации на фоне терапии.

Оценка токсичности терапии

Проводится по общим критериям токсичности Национального института рака (CTC-NCIC).

Контрольное стадирование

1. МРТ молочных желез с контрастированием, УЗИ молочных желез, периферических лимфоузлов (при исходном вовлечении в дебюте заболевания) 1 раз в 3 месяца в течение 1-го года, 1 раз в 6 месяцев в течение 2-го года, далее 1 раз в год.

2. МРТ головного мозга с в/в контрастированием (при исходном вовлечении ЦНС) 1 раз в 3 месяца в течение 1-го года, 1 раз в 6 месяцев в течение 2-го года, далее 1 раз в год.
3. ПЭТ/КТ после завершения терапии и далее 1 раз в год.
4. Анализ на наличие соДНК в сыворотке крови и СМЖ (с определением мутации в гене *MYD88* — при обнаружении в дебюте заболевания) 1 раз в 3 месяца в течение 1-го года, 1 раз в 6 месяцев в течение 2-го года, далее 1 раз в год.

Сопроводительная терапия

1. **Инфузионная терапия.** Необходимо проводить гипергидратацию из расчета 3000 мл/м^2 в сутки в/в, начиная за 1—2 дня до начала химиотерапии и завершая через 3—5 дней после ее окончания, и коррекцию метаболических нарушений. Для оценки состояния водного баланса, предотвращения объемной перегрузки ежедневно взвешивают пациента, контролируют центральное венозное давление 2 раза в день, диурез и баланс жидкости — каждые 6 часов.
2. **Противоязвенная терапия.** Для профилактики эрозивного гастрита назначается омепразол, 20 мг 2 раза в сутки, или ранитидин, 150 мг 2 раза в сутки. При невозможности перорального приема препаратов — фамотидин, 20 мг 2 раза в сутки в/в струйно, или омепразол, 20 мг 2 раза в сутки в/в струйно.
3. **Антикоагулянтная терапия.** Для профилактики тромботических осложнений с 1-го дня терапии назначают гепарин в начальной дозе 500 Ед/ч под контролем АЧТВ. При сохранении гиперкоагуляции дозу увеличивают на 250 Ед/ч до достижения АЧТВ, равного 1,5—2,0 нормы. При невозможности проводить круглосуточную инфузию гепарина назначают низкомолекулярные гепарины п/к.
   Критерии прекращения терапии гепарином:
   - снижение числа тромбоцитов ниже 50×10^9/л при наличии большой массы опухоли;
   - снижение числа тромбоцитов ниже 100×10^9/л при полной регрессии опухоли;
   - геморрагический синдром.
4. **Противорвотная терапия.** Перед введением противоопухолевых препаратов назначают ондансетрон в дозе 8 мг в/в струйно. При возникновении тошноты возможно введение дополнительной дозы препарата.
5. **Противосудорожная** терапия. С целью профилактики судорожного синдрома у больных с синхронным поражением ЦНС в дебюте заболевания необходимо назначить противосудорожные препараты

(леветирацетам/диазепам доза, корректируется под контролем электроэнцефалограммы).

6. **Для профилактики аллергического конъюнктивита** на фоне терапии цитарабином необходимо использовать глазные капли с глюкокортикостероидами (дексаметазон) по 1 капле 2 раза в сутки в каждый глаз до окончания курса ХТ.
7. **Введение препаратов колониестимулирующего фактора.** Всем пациентам рекомендуется введение препаратов Г-КСФ в дозе 300—480 мкг в сутки п/к при снижении числа лейкоцитов ниже $1{,}0 \times 10^9$/л. Противопоказанием к введению препаратов Г-КСФ служит реактивация вирусной инфекции.
8. **Антибактериальная терапия и профилактика инфекционных осложнений** осуществляются согласно протоколу, разработанному в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ. Всем пациентам назначается полоскание полости рта антисептическими растворами (хлоргексидин, мирамистин, гексэтидин, элюдрил) с целью профилактики инфекционных процессов в ротовой полости.
9. **Мобилизация и сбор ауто-ГСК** осуществляется согласно протоколу, разработанному в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ.

Литература

1. Peng F, Li J, Mu S et al. Epidemiological features of primary breast lymphoma patients and development of a nomogram to predict survival. Breast 2021; 57: 49—61. DOI: 10.1016/j.breast.2021.03.006.
2. Jia Y, Sun C, Liu Z et al. Primary breast diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study from 1975 to 2014. Oncotarget 2018; 9(3):3956—3967.
3. Zhang W, Huang C, Liu J et al. Genomic mutation landscape of primary breast lymphoma: next-generation sequencing analysis. Dis Markers 2022; 2022:6441139.
4. Wright GW, Huang DW, Phelan JD et al. Probabilistic classification tool for genetic subtypes of diffuse large B cell lymphoma with therapeutic implications. Cancer Cell 2020; 37(4):551—568.e14. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.015.
5. Orlandi A, Sanchez AM, Calegari MA et al. Diagnosis and management of breast lymphoma: a single-institution retrospective analysis. Transl Cancer Res 2018; 7(Suppl 3):272—280. DOI: 10.21037/tcr.2017.11.10.
6. Julen O, Dellacasa I, Pelte M et al. Primary breast lymphomas. Rare Tumors 2009; 1:e14. DOI: 10.4081/rt.2009.e14.
7. Ryan G, Martinelli G, Tsang R et al. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: prognostic factors and outcomes of a study by the International Extranodal Lymphoma Study Group. Ann Oncol 2008; 19(2):233—241. DOI: 10.1093/annonc/mdm471.
8. Liu M, Hsieh C, Wang A et al. Primary breast lymphoma: A pooled analysis of prognostic factors and survival in 93 cases. Ann Saudi Med 2005; 25(4):288—293.

9. Fukuhara S, Watanabe T, Munakata W et al. Bulky disease has an impact on outcomes in primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: a retrospective analysis at a single institution. Eur J Haematol 2011; 87(11):434—440. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2011.01679.x.
10. Aviv A, Tadmor T, Polliack A. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: looking at pathogenesis, clinical issues and therapeutic options. Ann Oncol 2013; 24(9):2236—2244. DOI: 10.1093/annonc/mdt192.
11. Kuper-Hommel MJ, Snijder S, Janssen-Heijnen ML et al. Treatment and survival of 38 female breast lymphomas: a population-based study with clinical and pathological reviews. Ann Hematol 2003; 82:397—404. DOI: 10.1007/s00277-003-0664-7.
12. Fruchart C, Denoux Y, Chasle J et al. High grade primary breast lymphoma: is it a different clinical entity? Breast Cancer Res Treat 2005; 93:191—198. DOI: 10.1007/s10549-005-5088-8.
13. Yoshida S, Nakamura N, Sasaki Y et al. Primary breast diffuse large B-cell lymphoma shows a non-germinal center B-cell phenotype. Mod Pathol 2005; 18:398—405. DOI: 10.1038/modpathol.3800266.
14. Avilés A, Jesús M, Neri N. Primary breast lymphoma: results of a controlled clinical trial. Oncology 2005; 69:256—260. DOI: 10.1159/000088333.
15. Ya-Bing C, Shu-Sen W, Hui-Qiang H et al. Primary breast lymphoma — a report of 27 cases with literature review. Chin J Cancer 2007; 26(1):1—6.
16. Ganjoo K, Advani R, Mcmillan A et al. Non-Hodgkin lymphoma of the breast. Cancer 2007; 110(1):25—30. DOI: 10.1002/cncr.22753.
17. Avilés A, Castañeda C, Neri N et al. Rituximab and dose dense chemotherapy in primary breast lymphoma. Haematologica 2007; 92(08):1147—1148.
18. Niitsu N, Okamoto M, Nakamine H et al. Clinicopathologic features and treatment outcome of primary breast diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Res 2008; 32:1837—1841. DOI: 10.1016/j.leukres.2008.04.005.
19. Lin Y, Tsai C, Wu J et al. Clinicopathologic features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma of the breast – a review of 42 primary and secondary cases in Taiwanese patients. Leuk Lymphoma 2009; 50:918—924. DOI: 10.1080/10428190902777475.
20. Validire P, Capovilla M, Asselain B et al. Primary breast non-Hodgkin's lymphoma: a large single center study of initial characteristics, natural history, and prognostic factors. Am J Hematol 2009; 84:133—139. DOI: 10.1002/ajh.21353.
21. Yhim H, Kang H.J, Choi YH et al. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with breast diffuse large B cell lymphoma; Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) study. BMC Cancer 2010; 10(321):1—12.
22. Zhao S, Zhang Q, Ma W et al. Analysis of 31 cases of primary breast lymphoma: the effect of nodal involvement and microvascular density. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2011; 11(1):33—37. DOI: 10.3816/CLML.2011.n.004.
23. Seker M, Bilici A, Oven B et al. Clinicopathologic features of the nine patients with primary diffuse large B cell lymphoma of the breast. Arch Gynecol Obstet 2011; 284:405—409. DOI: 10.1007/s00404-010-1683-y.

24. Mouna B, Saber B, Tijani EH et al. Primary malignant non-Hodgkin's lymphoma of the breast: a study of seven cases and literature review. World J Surg Oncol 2012; 10(1):151. DOI: 10.1186/1477-7819-10-151.
25. Caon J, Wai ES, Hart J et al. Treatment and outcomes of primary breast lymphoma. Clin Breast Cancer 2012; 12(6):412—419. DOI: 10.1016/j.clbc.2012.07.006.
26. Jennings WC, Baker RS, Murray SS et al. Primary breast lymphoma. Ann Surg 2007; 245(5):784—789. DOI: 10.1097/01.sla.0000254418.90192.59.
27. Ollila TA, Olszewski AJ. Extranodal diffuse large B cell lymphoma: molecular features, prognosis, and risk of central nervous system recurrence. Curr Treat Options Oncol 2018; 19(8):38. DOI: 10.1007/s11864-018-0555-8.
28. Hugh JC, Jackson FI, Hanson J, Poppema S. Primary breast lymphoma. An immunohistologic study of 20 new cases. Cancer 1990; 66(1):2602—2611.
29. Wong WW, Schild SE, Halyard MY, Schomberg PJ. Primary non-Hodgkin lymphoma of the breast: The Mayo Clinic Experience. J Surg Oncol 2002; 80:19—25. DOI: 10.1002/jso.10084.
30. Gholam D, Bibeau F, El Weshi A et al. Primary breast lymphoma. Leuk Lymphoma 2003; 44(7):1173—1178. DOI: 10.1080/1042819031000079195.
31. Loughrey MB, Windrum P, Catherwood MA et al. WHO reclassification of breast lymphomas. J Clin Pathol 2004; 57:1213—1214. DOI: 10.1136/jcp.2004.018994.
32. Talwalkar SS, Miranda RN, Valbuena JR et al. Lymphomas involving the breast: a study of 106 cases comparing localized and disseminated neoplasms. Am J Surg Pathol 2008; 32(9):1299—1309.
33. Jeanneret-Sozzi W, Taghian A, Epelbaum R et al. Primary breast lymphoma: patient profile, outcome and prognostic factors. A multicentre Rare Cancer Network study. BMC Cancer 2008; 8:86. DOI: 10.1186/1471-2407-8-86.

Л. Г. Горенкова, А. У. Магомедова, А. М. Ковригина, Е. Е. Звонков

Протокол диагностики и лечения первичной кожной диффузной В-крупноклеточной лимфомы, тип нижних конечностей

Введение. Эпидемиология

Первичная кожная диффузная В-крупноклеточная лимфома (ПК-ДВККЛ) — редкое заболевание, диагностируется в 10% случаев всех первичных кожных В-клеточных лимфом. Средний возраст пациентов 70 лет. Согласно современным представлениям, ПК-ДВККЛ имеет схожие молекулярно-генетические черты с другими экстранодальными типами ДВККЛ иммунопривилегированных органов (яркие представители — ДВККЛ ЦНС, яичка), и в том числе ПК-ДВККЛ практически всегда соответствует АВС-варианту ДВККЛ [1]. Название «ПК-ДВКЛЛ, тип нижних конечностей» имеет историческое значение, так как впервые была отмечена преимущественная локализация на голенях.

Клиническая картина

Заболевание манифестирует появлением плотных гиперемированных узлов на коже голеней. Высыпания могут быть как солитарными, так и множественными, поражать обе конечности. Узлы больших размеров изъязвляются, иногда напоминая картину трофической язвы. В 30% случаев очаги локализуются на иных участках кожного покрова. В от-

личие от других первичных кожных В-клеточных лимфом для этого заболевания характерен быстрый рост очагов и кожная диссеминация процесса. В 50% случаев в течение 18 месяцев от манифестации заболевания возникает генерализация процесса с поражением лимфатических узлов, ЦНС, костей и других внутренних органов. Наиболее часто диагностируется поражение ЦНС (в 10,7% всех случаев).

Диагностика

Для установления диагноза ПК-ДВККЛ требуется исключить вторичное вовлечение кожи при системных лимфомах. Для этого проводят полное клинико-гематологическое обследование, включающее в себя КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза, УЗИ периферических лимфоузлов, трепанобиопсию костного мозга, ПЭТ/КТ [2].

Определяющим в диагностике ПК-ДВККЛ является морфологическое и иммуногистохимическое исследование биоптата опухоли. При гистологическом исследовании в дерме и подкожно-жировой клетчатке обнаруживается диффузная инфильтрация крупными лимфоидными клетками, большинство из которых составляют иммунобласты, характеризующиеся единичным центрально расположенным ядрышком и обильной базофильной цитоплазмой. Опухолевые клетки экспрессируют В-клеточные маркеры CD20, CD79a в совокупности с экспрессией BCL2 и маркеров активации MUM1, FOXP1. Высокая пролиферативная активность опухоли подтверждается большим количеством Ki67+ клеток (более 40%). Дифференциальную диагностику проводят с первичной кожной лимфомой маргинальной зоны (ПК-ЛМЗ), первичной кожной лимфомой из клеток фолликулярного центра с диффузным типом роста (ПК-ЛФЦ) и с системными В-крупноклеточными лимфомами с вторичным поражением кожи [3] (табл. 1).

Таблица 1. Дифференциальная диагностика первичных кожных В-клеточных лимфом

	ПК-ЛМЗ	**ПК-ЛФЦ**	**ПК-ДВККЛ**
Клиническая картина	1. Множественные очаги. 2. Локализация на коже рук, ног, туловища	1. Средний возраст 50 лет. 2. Единичные очаги. 3. Локализация на коже головы и туловища	1. Средний возраст 70 лет. 2. Множественные очаги. 3. Локализация на коже голеней
Морфология	1. Увеличение плотности инфильтрата в более глубоких отделах и распространение его в ПЖК.	1. Инфильтрат представлен центроцитами и центробластами.	1. Инфильтрат из иммунобластов. 2. Клетки с единичным ядрышком

Таблица 1 (окончание). Дифференциальная диагностика первичных кожных В-клеточных лимфом

	ПК-ЛМЗ	ПК-ЛФЦ	ПК-ДВККЛ
Морфология	2. Хорошо выраженная зона мантии. 3. Фолликулы с выраженной светлой и темной зоной. 4. Выявляются макрофаги с обломками ядер	2. Могут быть резидуальные фолликулы. 3. Может быть склероз	и обильной цитоплазмой. 3. Нет резидуальных фолликулов
Иммунофенотип	CD10–, BCL6–, BCL2+	CD10+, BCL6+, BCL2-, MUM1–, cIgM–	BCL2+, MUM1+, BCL6+/–, CD10–, cIgM+

Частыми генетическими поломками при ПК-ДВККЛ являются делеция гена *CDKN2A* (del9p21) и мутации *MYD88*, которые выявляются примерно в 67—70%. Транслокации с вовлечением локусов гена *c-MYC* определяются примерно в 30%, но не характерно сочетание с перестройкой генов *BCL6*, *BCL2*, мутациями гена *MYD88* за крайне редким исключением [4].

Критерии верификации диагноза

1. Клиническая картина — высыпания на коже могут быть представлены тремя видами элементов: пятна, бляшки и узлы. Локализуются на неизмененной коже. Для опухолевых элементов характерна гладкая поверхность. При больших размерах образований возможно изъязвление с присоединением бактериальной инфекции. Чаще локализуются на коже голеней, что сопровождается лимфостазом. В некоторых случаях возможна тенденция к саморегрессии элементов. Зуд нехарактерен.
2. Лабораторные данные — повышение активности ЛДГ, уровня фибриногена, СОЭ.
3. При иммунохимическом исследовании сыворотки и мочи могут выявляться повышение уровня β_2-микроглобулина, моноклональная секреция Ig.
4. В отпечатках биоптата — крупные лимфоидные клетки с выраженными чертами атипизма и полиморфизма, ядро с разрыхленным хроматином и ядрышками.
5. При гистологическом исследовании выявляется субэпидермальный лимфоидный инфильтрат в дерме, который может распространяться в подкожно-жировую клетчатку. Кожный рисунок стерт. Инфильтрат представлен крупными лимфоидными клетками — центробластами и иммунобластами. Характерно преобладание иммунобластов (около 90% инфильтрата).

6. При иммуногистохимическом исследовании клетки опухоли экспрессируют LCA, CD20 и CD79a, не экспрессируют ранние маркеры. Патогномоничной считается коэкспрессия MUM1 и BCL2, также может быть экспрессирован c-MYC и BCL6, при отсутствии экспрессии CD10. Характерна высокая пролиферативная активность (более 40% Ki67+ клеток). В отличие от первичной кожной лимфомы из клеток фолликулярного центра с диффузным типом роста выявляется экспрессия цитоплазматического IgM [1, 5].
7. При проведении полного клинико-гематологического обследования — отсутствие внекожных очагов на момент диагностики заболевания.
8. Стадирование осуществляется по классификации Анн-Арбор для экстранодальных лимфом:

- Стадия IE — поражение кожи локализовано в пределах одного дерматома.
- Стадия IIE — поражение регионарных лимфоузлов.
- Стадия IVE — поражение отдаленных лимфоузлов, других экстранодальных органов или костного мозга.
- A — нет B-симптомов.
- B — есть B-симптомы.

Прогноз

К неблагоприятным прогностическим факторам можно отнести двустороннее поражение и множественные очаги (более двух очагов) [1].

Лечение

Эффективное лечение ПК-ДВККЛ не разработано, что обусловлено редкостью патологии, использованием до 2005 г. разных классификационных схем и диагностических критериев первичных В-клеточных лимфом кожи и отсутствием проспективных рандомизированных исследований.

Ввиду агрессивного характера заболевания всем пациентам показано проведение химиотерапии. Европейская организация по изучению и лечению рака (EORTC) и Международное общество по изучению кожных лимфом (ISCL) рекомендуют лечение по программе R-CHOP [6]. Данных по эффективности применения антрациклинсодержащих курсов в первой линии терапии немного. Их интерпретация осложняется разным количеством курсов, разными дозами препаратов и маленьким сроком наблюдения (до 2 лет). Grange et al. провели исследование применения CHOP-подобных курсов у 20 пациентов с

ПК-ДВКЛЛ, в 11 случаях дозы противоопухолевых препаратов были редуцированы в связи с тяжелой сопутствующей патологией или пожилым возрастом. Частота ремиссий составила 75% при сроке наблюдения от 4 до 65 месяцев [7]. Встречаются также описания отдельных случаев эффективного применения программы R-CHOP [8, 9]. Wobser et al. опубликовали результаты курсов R-CHOP у 4 пациентов, у которых, несмотря на полученную ремиссию, в дальнейшем отмечалась прогрессия заболевания [10].

Опыт применения более интенсивных программ химиотерапии ограничен описанием единичных случаев. Okudaira et al. сообщили о длительной ремиссии ПК-ДВККЛ после 6 курсов CODOX-M. Срок наблюдения составил более 2 лет [11]. Описан единичный случай успешного применения модифицированной программы NHL-BFM-90 при ДВККЛ с первичным поражением кожи [12].

Больным пожилого возраста с тяжелой соматической патологией, не позволяющей проводить химиотерапию из-за высокого риска осложнений, назначают лучевую терапию. Эффективность лучевой терапии при ПК-ДВККЛ невысока. По данным Senff et al., облучение кожных опухолей позволило получить продолжительную ремиссию лишь у 9 из 27 пациентов (33%), еще у 9 пациентов (33%) возникла внекожная генерализация процесса. Общая трехлетняя выживаемость при использовании лучевой терапии составила 40% [13].

С целью повышения эффективности лучевой терапии назначают комбинированную схему лечения с ритуксимабом. Доказана эффективность его применения в монотерапии. Fenot et al. использовали ритуксимаб в дозе 375 мг/м^2 1 раз в неделю, всего 4—8 введений. Полная регрессия опухоли получена у 3 из 8 пациентов, однако средняя безрецидивная выживаемость составила 5 месяцев [14, 15].

В ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ проанализированы результаты лечения 25 пациентов с ПК-ДВККЛ в возрасте от 24 лет до 91 года. Лучевая терапия проведена 5 пациентам, ремиссия получена у 2 пациентов, однако ее продолжительность не превышала 6 месяцев. Химиотерапия по программам COP/CHOP с редуцированным количеством курсов (менее 6) и сниженными дозами проведена 5 больным, продолжительная ремиссия была получена у 1 пациента (срок наблюдения составил 72 месяца). Программа R-CHOP (6 курсов) проведена 3 пациентам, у 1 пациента отмечена прогрессия заболевания во время химиотерапии, у 2 пациентов сохраняются ремиссии при сроке наблюдения 13 и 33 месяца. Высокодозная химиотерапия по модифицированной программе NHL-BFM-90 (блоки A, B, A, B) выполнена 12 пациентам, у всех больных достигнуты стойкие ремиссии. Срок наблюдения составил от 1 до 48 месяцев (медиана наблюде-

ния — 30 месяцев). Таким образом, анализ эффективности различных схем лечения ПК-ДВККЛ показывает, что интенсификация химиотерапии приводит к увеличению частоты полных ремиссий и их продолжительности. Но у больных пожилого возраста риск тяжелых осложнений лечения довольно велик. Молодым, соматически сохранным пациентам целесообразно интенсифицировать химиотерапию. Учитывая положительный опыт применения программы mNHL-BFM-90 при нодальных и экстранодальных формах ДВККЛ, данный протокол предусматривает проведение этой программы у пациентов с ПК-ДВККЛ [16, 17].

Для пациентов старше 65 лет и/или группы «unfit» пожилых больных проведение интенсивных высокодозных программ терапии не представляется возможным. С целью повышения эффективности лечения и снижения токсичности был разработан протокол терапии R-CHOP с интеграцией ибрутиниба и леналидомида (m SMART START). При тяжелых заболеваниях сердца (острый инфаркт миокарда, нарушения ритма сердца, хроническая сердечная недостаточность) предполагается замена ибрутиниба на акалабрутиниб. Комбинация ибрутиниба и леналидомида обладает доказанной эффективностью в терапии ABC-типа ДВККЛ, который преимущественно распространен в группе пожилых больных. Кроме того, применение ибрутиниба и леналидомида, обладающих способностью преодолевать гематоэнцефалический барьер, позволяет проводить профилактику поражения ЦНС, особенно у больных из группы высокого риска. В настоящее время в ФГБУ «НМИЦ гематологии» программа m SMART START успешно была применена у 6 больных, из которых у 5 достигнута ПР заболевания при сроках наблюдения от 5 до 36 месяцев, только в 1 случае был констатирован рецидив заболевания.

Для группы «frail» больных с тяжелой сопутствующей коморбидностью, для которых нет возможности проведения ХТ, наиболее рациональной опцией является использование chemo-free стратегии. Предлагаемый протокол терапии включают комбинацию ибрутиниба и леналидомида у больных при отсутствии синхронного вовлечения ЦНС (Bio SMART START). При тяжелых заболеваниях сердца (острый инфаркт миокарда, нарушения ритма, хроническая сердечная недостаточность) также предполагается замена ибрутиниба на акалабрутиниб.

Протокол диагностики и лечения первичной кожной диффузной В-крупноклеточной лимфомы

Обследование перед началом терапии

Общая часть — см. разд. «Агрессивные В-клеточные лимфомы».

Специфическая часть:

1. Инцизионная или эксцизионная биопсия опухолевого очага. Материал необходимо направить на следующие исследования:
- цитологические исследование отпечатков биоптата;
- гистологическое исследование;
- иммуногистохимическое исследование (LCA, TdT, CD3, CD5, циклин D1, CD20 или CD79a, CD10, BCL6, BCL2, MUM1, IgM, маркер пролиферативной активности Ki67);
- исследование В-клеточной клональности по перестройкам генов тяжелых цепей иммуноглобулинов методом ПЦР;
- отпечатки на адгезивных стеклах для проведения FISH.
2. Проведение FISH на отпечатках биоптата или гистологических срезах с парафиновых блоков на наличие перестроек генов *C-MYC*, *BCL2*, *BCL6*, *c-MYC*, *TP53*.
3. Молекулярно-генетическое исследование биоптата опухоли на наличие мутации в гене *TP53*.
4. Молекулярно-генетическое исследование на наличие мутации p.L625P в гене *MYD88* в биоптате опухоли и свободной опухолевой ДНК в сыворотке крови и СМЖ (при наличии лаборатории молекулярной гематологии).
5. Люмбальная пункция с цитологическим, иммунофенотипическим исследованиями СМЖ.
6. При наличии лимфаденопатии — биопсия лимфоузла:
- цитологическое исследование;
- гистологическое и ИГХ исследования;
- исследование В-клеточной клональности по перестройкам генов тяжелых цепей иммуноглобулинов методом ПЦР;
- отпечатки на адгезивных стеклах для проведения FISH.
7. При наличии изъязвления опухоли и признаков присоединившейся бактериальной инфекции — посев с определением чувствительности к антибиотикам. Поражение голеней часто сопровождается лимфостазом нижних конечностей. В этом случае показано УЗИ вен нижних конечностей для исключения тромбоза.
8. Для пациентов старше 60 лет — оценка гериатрического риска (см. протокол для пожилых пациентов с ДВККЛ).

Критерии включения

При отборе больных на лечение по данному протоколу должны соблюдаться следующие критерии:

1. Наличие добровольного информированного согласия пациента и/или его законного представителя.
2. Наличие подтвержденного диагноза ПК-ДВККЛ.
3. Возраст старше 18 лет.
4. Статус по шкале ECOG ≤ 2.
5. Отрицательный тест на ВИЧ-инфекцию, HbcAb-позитивные/HbsAg-негативные/HBV-DNA-негативные пациенты могут быть включены в исследование при проведении противовирусной профилактики не менее чем за 2 недели до включения в исследовательский протокол.

Критерии невключения

1. Застойная сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, тяжелые нарушения ритма и проводимости сердца, острый инфаркт миокарда.
2. Почечная недостаточность (уровень креатинина сыворотки крови более 0,2 ммоль/л).
3. Печеночная недостаточность, острый гепатит или активная фаза хронического гепатита (уровень билирубина сыворотки крови более чем в 1,5 раза выше нормы, активность АЛТ и АСТ более чем в 3 раза выше нормы, ПТИ менее 70%).
4. Тяжелая пневмония, сопровождающаяся дыхательной недостаточностью (одышка более 30 дыхательных движений в минуту, гипоксемия с PaO_2 менее 70 мм рт. ст.) при невозможности скомпенсировать ситуацию в течение 2—3 дней.
5. Сепсис (септикопиемические очаги, нестабильность гемодинамики), кроме случаев фебрильной лихорадки специфического генеза.
6. Угрожающие жизни кровотечения (желудочно-кишечные, кровоизлияние в головной мозг), за исключением желудочно-кишечных кровотечений на фоне специфического поражения органов при успешном консервативном лечении.
7. Беременность.
8. Метастатическое поражение ЦНС, яичек или молочной железы.

План лечения

Выбор лечения зависит от возраста и наличия сопутствующей патологии (детальное исследование состояния больных на основании гериатрической оценки риска).

Пациенты от 18 до 65 лет (категория «fit»)	Категория «unfit»	Категория «frail»
Протокол mNHL-BFM-90 (блоки A, B, A, B)	m SMART START	Bio SMART START

Программа лечения пациентов от 18 до 65 лет по модифицированному протоколу NHL-BFM-90

Проводятся 4 курса по программе mNHL-BFM-90: блок А — блок В — блок А — блок В.

Препараты	**Дозы**	**Способ введения**	**Дни**					
			0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
Предфаза								
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в инфузия 30 минут		x	x	x	x	x
Циклофосфамид	200 мг/м^2	В/в инфузия 1 час		x	x	x	x	x
Блок А								
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в инфузия 4—6 часов	x					
Винкристин	2 мг	В/в струйно		x				
Метотрексат	1000 мг/м^2	В/в инфузия 12 часов		x				
Доксорубицин	30 мг/м^2	В/в инфузия 30 минут				x		
Цитарабин	150 мг/м^2	В/в инфузия 1 час 2 раза в сутки					x	x
Этопозид	100 мг/м^2	В/в инфузия 1 час					x	x
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в инфузия 30 минут		x	x	x	x	x
Ифосфамид	800 мг/м^2	В/в инфузия 1 час		x	x	x	x	x
Блок В								
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в инфузия 4—6 часов	x					
Метотрексат	1000 мг/м^2	В/в инфузия 12 часов		x				
Винкристин	2 мг	В/в струйно		x				
Доксорубицин	25 мг/м^2	В/в инфузия 30 минут					x	x
Циклофосфамид	200 мг/м^2	В/в инфузия 1 час		x	x	x	x	x
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в инфузия 30 минут		x	x	x	x	x

Программа лечения пациентов категории «unfit»

m SMART START			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день курса
Доксорубицин	50 мг/м^2	В/в капельно	1-й день курса
Винкристин	2 мг	В/в струйно	1-й день курса
Циклофосфамид	750 мг/м^2	В/в капельно	1-й день курса

m SMART START			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Преднизолон	120 мг	Перорально	1—5-й дни курса
Леналидомид	25 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Ибрутиниб	280 мг	Перорально	1—10-й дни курса

Оценка ответа проводится после второго, четвертого курсов терапии. Всего проводится 4 курса терапии.

N.B.! При достижении частичной ремиссии возможно проведение конформной лучевой терапии на область опухолевых очагов в суммарной дозе не менее 35 Гр.

Программа лечения пациентов категории «frail»

Bio SMART START			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день курса
Леналидомид	25 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Ибрутиниб	280 мг	Перорально	1—10-й дни курса

Оценка ответа проводится после второго, четвертого курсов терапии. Всего проводится 4 курса терапии.

N.B.! При достижении частичной ремиссии возможно проведение конформной лучевой терапии на область опухолевых очагов в суммарной дозе не менее 35 Гр.

Оценка ответа

Ответ на лечение определяется в соответствии с критериями, предложенными ISCL, EORTC и Американским консорциумом по кожным лимфомам (USCLC) [15].

1. Кожные покровы (T):

- полная ремиссия: исчезновение 100% очагов кожного поражения;
- частичная ремиссия: разрешение 50—99% очагов (уменьшение объема) кожного поражения от исходного уровня, отсутствие появления новых узлов (T3) у пациентов с T1, T2 или T4 стадиями;
- стабилизация заболевания: от увеличения очагов (объема) кожного поражения на < 25% до разрешения очагов на < 50% от исходного уровня, отсутствие появления новых узлов (T3) у пациентов с T1, T2 или T4 стадиями;
- прогрессирование заболевания: увеличение очагов (объема) кожного поражения на > 25% от исходного уровня, либо появление новых узлов (T3) у пациентов с T1, T2 или T4 стадиями, либо отсутствие

ответа — увеличение высыпаний от наименьшего уровня на 50% от исходного уровня у больных с достигнутой полной или частичной ремиссией;
- рецидив: появление кожных высыпаний у пациентов в полной ремиссии.

2. Лимфатические узлы (N):
- полная ремиссия: все лимфатические узлы < 1,5 см в наибольшем диаметре (длинная ось) или гистологически негативные, а также лимфоузлы N3 и < 1,5 см в наибольшем диаметре и > 1 см в наименьшем диаметре должны быть < 1,0 см в наименьшем диаметре или гистологически негативны;
- частичная ремиссия: суммарное снижение на 50% и более СПР (суммы произведений «максимальный продольный размер × максимальный поперечный размер» каждого пораженного лимфоузла) и отсутствие новых лимфоузлов > 1,5 см в диаметре по длинной оси или > 1 см по короткой оси;
- стабилизация заболевания: отсутствие критериев полной и частичной ремиссии и прогрессирования заболевания;
- прогрессирование заболевания: увеличение СПР на 50% или более от исходных размеров, либо новый лимфоузел > 1,5 см в диаметре по длинной оси или > 1 см по короткой оси, либо отсутствие ответа: увеличение СПР на > 50% от максимального эффекта у пациентов в частичной ремиссии;
- рецидив: появление новых гистологически доказанных N3-лимфоузлов > 1,5 см в наибольшем диаметре.

3. Висцеральные органы (M):
- полная ремиссия: отсутствие увеличения органа при физикальном осмотре и отсутствие патологических изменений при томографии (биопсия любых новых очагов, появившихся после лечения для исключения лимфомы);
- частичная ремиссия: регрессия очагов менее чем на 50% в печени, селезенке или других изначально пораженных органах при возможности измерить объем поражения (СПР), отсутствие увеличения органа в размерах и вовлечения новых органов;
- стабилизация заболевания: отсутствие критериев полной и частичной ремиссии и прогрессирования заболевания;
- прогрессирование заболевания: увеличение органа в размере на > 50%, или поражение нового органа, или отсутствие ответа: увеличение СПР на > 50% от максимального эффекта у пациентов в частичной ремиссии;
- рецидив: вовлечение нового органа у пациентов с полной ремиссией.

4. Периферическая кровь (B):
- полная ремиссия: B0;
- частичная ремиссия: у больных со стадией заболевания B2 — снижение количественных параметров поражения крови на > 50% от исходного уровня;
- стабилизация заболевания: отсутствие критериев полной и частичной ремиссии и прогрессирования заболевания;
- прогрессирование заболевания: переход из стадии B0 в стадию B2; или повышение количества опухолевых клеток на > 50% от исходного уровня (5000 клеток в 1 мкл);
- рецидив: повышение уровня опухолевых лимфоцитов в крови у пациентов с полной ремиссией более чем 5% от всех лейкоцитов.

Промежуточное стадирование для всех протоколов

1. КТ/УЗИ/МРТ исходно вовлеченных областей.
2. Трепанобиопсия (при исходном вовлечении костного мозга).
3. МРТ головного мозга с в/в контрастированием (при исходном вовлечении ЦНС).
4. Анализ на наличие свободно циркулирующей опухолевой ДНК (со-ДНК) в сыворотке крови (с определением мутации в гене *MYD88* — при обнаружении в дебюте заболевания).

Сопроводительная терапия

1. Водная нагрузка. Необходимо проводить гипергидратацию из расчета 3000 мл/м^2 в сутки в/в, начиная за 1—2 дня до начала химиотерапии и завершая через 3—5 дней после ее окончания, и коррекцию метаболических нарушений. Для оценки состояния водного баланса, предотвращения объемной перегрузки ежедневно взвешивают пациента, контролируют центральное венозное давление 2 раза в день, диурез и баланс жидкости — каждые 6 часов.
2. Противоязвенная терапия. Для профилактики эрозивного гастрита назначается омепразол, 20 мг 2 раза в сутки, или ранитидин, 150 мг 2 раза в сутки. При невозможности перорального приема препаратов — фамотидин, 20 мг 2 раза в сутки в/в струйно, или омепразол, 40 мг 1 раз в сутки в/в струйно.
3. Антикоагулянтная терапия. Для профилактики тромботических осложнений назначают гепарин в начальной дозе 500 Ед/ч под контролем АЧТВ. При сохранении гиперкоагуляции дозу увеличивают на 250 Ед/ч до достижения АЧТВ, равного 1,5—2,0 нормы. При невозможности проводить круглосуточную инфузию гепарина назначают низкомолекулярные гепарины п/к под контролем анти-Ха

активности. Критерии прекращения терапии гепарином: снижение количества тромбоцитов менее 100×10^9/л и развитие геморрагического синдрома. При назначении ибрутиниба проведение антикоагулянтной терапии обсуждается по индивидуальным показаниям.

4. Антиэметическая терапия. Перед введением противоопухолевых препаратов назначают ондансетрон в дозе 8 мг в/в струйно. При возникновении тошноты возможно введение дополнительной дозы препарата.
5. Для профилактики аллергического конъюнктивита на фоне терапии цитарабином необходимо использовать глазные капли с глюкокортикоидами (дексаметазон), по 1 капле 2 раза в сутки в каждый глаз до окончания курса химиотерапии.
6. Введение препаратов колониестимулирующего фактора. Всем пациентам рекомендуется введение препаратов Г-КСФ в дозе 300—480 мкг в сутки п/к при снижении числа лейкоцитов ниже $1{,}0 \times \times 10^9$/л. Противопоказанием к введению препаратов Г-КСФ служит реактивация вирусной инфекции.
7. Антибактериальная терапия и профилактика инфекционных осложнений осуществляются согласно протоколу, разработанному в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ. Всем пациентам назначается полоскание полости рта антисептическими растворами (хлоргексидин, мирамистин, гексэтидин, Стоматофит) с целью профилактики инфекционных процессов в ротовой полости.

Оценка токсичности терапии

Проводится по общим критериям токсичности Национального института рака (CTC-NCIC).

Контрольные точки обследования

Обследование после окончания химиотерапии включает:

- осмотр на предмет наличия новых кожных очагов;
- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови;
- УЗИ периферических лимфоузлов;
- УЗИ брюшной полости;
- КТ органов грудной клетки.

Обследование проводится по схеме:

- в течение первого года после достижения ремиссии — каждые 3 месяца;
- в течение второго года — каждые 6 месяцев;
- далее — 1 раз в год;
- после 5 лет пациент снимается с наблюдения.

Литература

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. (editors). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon: IARC; 2017.
2. Weiler-Sagie M, Bushelev O, Epelbaum R et al. (18)F-FDG avidity in lymphoma readdressed: a study of 766 patients. J Nucl Med 2010; 51:25—30.
3. Белоусова И. Э. Клинико-морфологическая дифференциальная диагностика первичных лимфом кожи, псевдолимфом кожи и парапсориазов. Дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2009.
4. Габеева Н. Г., Королева Д. А., Звонков Е. Е. и др. Диффузная В-крупноклеточная лимфома с сочетанной реаранжировкой генов c-MYC и BCL-6 с первичным поражением кожи: собственное наблюдение и обзор литературы. Терапевтический архив 2017; 89(7):85—92.
5. Golling P, Cozzio A, Dummer R et al. Primary cutaneous B cell lymphomas — clinicopathological, prognostic and therapeutic characterization of 54 cases according to the WHOEORTC classification and the ISCL/EORTC TNM classification for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome. Leuk Lymphoma 2008; 49:1094—1103.
6. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommedations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. Blood 2008; 112:1600—1609.
7. Grange F, Maubec E, Bagot M et al. Treatment of cutaneous B-cell lymphoma, leg-type, with age-adapted combinations of chemotherapies and rituximab. Arch Dermatol 2009; 145:329—330.
8. Posada Garcia C, Florez A, Pardavila R et al. Primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type, successfully treated with rituximab plus chemotherapy. Eur J Dermatol 2009; 19:394—395.
9. Thomas V, Dobson R, Mennel R. Primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2011; 24:350—353.
10. Wobser M, Kneitz H, Bracker EB et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg-type, treated with a modified R-CHOP immunochemotherapy — diagnostic and therapeutic challenges. J Dtsch Dermatol Ges 2011; 9:204—211.
11. Okudaira T, Nagasaki A, Miyagi T et al. Intensive chemotherapy for a patient with primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma with Burkitt-like morphology. Intern Med 2009; 48:475—478.
12. Замятина В. И., Магомедова А. У., Кравченко С. К. и др. Первый опыт применения модифицированной высокодозной терапии NHL-BFM-90 при лечении диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомы с первичным вовлечением кожи (клинический случай). Терапевтический архив 2009; 7:71—75.
13. Senff NJ, Hoefnagel JJ, Neelis KJ et al. Results of radiotherapy in 153 primary cutaneous B-cell lymphomas classified according to the WHO-EORTC classification. Arch Dermatol 2007; 143:1520—1526.

14. Fenot M, Quereux G, Brocard A et al. Rituximab for primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type. Eur J Dermatol 2010; 20:753—757.
15. Valencak J, Weihsengruber F, Rappersberger K et al. Rituximab monotherapy for primary cutaneous B-cell lymphoma: response and follow-up in 16 patients. Ann Oncol 2009; 20:326—330.
16. Магомедова А. У. Диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома лимфоидных органов: клинические формы, лечение. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009.
17. Звонков Е. Е. Первичные экстранодальные В-клеточные лимфатические опухоли: клиника, диагностика, лечение. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009.

Н. Г. Габеева, А. У. Магомедова, Е. Е. Звонков

Протокол диагностики и лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы с сочетанной экспрессией c-MYC и BCL2—DEL (double expressor)

Введение

Double expressor lymphoma (DEL) — диффузная В-крупноклеточная лимфома с коэкспрессией белков c-MYC и BCL2 при отсутствии сочетанной перестройки кодирующих их генов. В классификации ВОЗ 2017 г. DEL осталась в рамках ДВККЛ, неспецифицированной (NOS) в силу крайней гетерогенности иммуноморфологических и молекулярно-генетических характеристик [1, 2].

Эпидемиология

DEL диагностируется примерно в 20—30% случаев в общей группе ДВККЛ [3]. Средний возраст заболевших составляет 60 лет. Мужчины и женщины болеют примерно с одинаковой частотой.

Клиническая картина

Клиническая картина неспецифична, однако в отличие от ДВККЛ без коэкспрессии c-MYC и BCL2 заболевание протекает более агрессивно и напоминает “double-hit” лимфому (DHL). Ярко выражены симптомы опухолевой интоксикации: астения, потливость, снижение веса,

лихорадка, повышение активности ЛДГ. У больных обычно выявляются конгломераты периферических и внутрибрюшных лимфоузлов, зачастую с признаками сдавления или прорастания в окружающие мягкие ткани и органы. Чаще наблюдаются поражение экстранодальных органов (печени, селезенки, желудка, кишечника, костного мозга).

Патогенез

В основе патогенеза DEL лежит гиперэкспрессия белков c-MYC и BCL2. Гиперэкспрессия c-MYC приводит к неконтролируемой клеточной пролиферации, блоку дифференцировки и репарации ДНК. Гиперэкспрессия антиапоптотического белка BCL2 обеспечивает устойчивость к апоптозу. Наиболее частым механизмом, приводящим к гиперэкспрессии, является увеличение копий генов *c-MYC* и *BCL2* [4, 5]. Также возможно усиление транскрипции в результате активирующих мутаций или аномалий регулирующих их генов [6, 7]. Очевидная схожесть патогенетических механизмов DEL и DHL привела к попытке объединить эти категории, обозначив DEL как атипичный вариант DHL. Однако множество исследований продемонстрировали, что DEL значительно более гетерогенна. Помимо аномалий двух генов большое значение имеет разнообразие молекулярных механизмов, лежащих в основе подтипов ДВККЛ (GCB или ABC). Важно отметить, что в 30% В-клеточных лимфом высокой степени злокачественности (HGBL, NOS) также выявляется DEL [8, 9, 13—15].

Диагностика

Морфология и иммунофенотип

Морфологическая картина не отличается от ДВККЛ, NOS — диффузный рост крупных опухолевых клеток, множество фигур митоза, индекс пролиферативной активности Ki67 достигает 90—95%.

Диагноз устанавливается в результате ИГХ-исследования. В соответствии с рекомендацией ВОЗ в качестве пороговых значений считается > 40% для белка c-MYC и > 50% для BCL2 [1, 2]. Однако пороговые значения могут различаться в опубликованных исследованиях и зависят от принятых в определенной лаборатории стандартов. В соответствии с алгоритмом Hans при DEL в 60—65% определяется non-GCB подтип, в 35—40% — GCB [4].

Молекулярно-генетическая характеристика

При DEL обязательно выполнение FISH-исследования. При DEL возможно выявление перестройки гена *c-MYC* в сочетании с амплификацией гена *BCL2*; перестройка *BCL2* в сочетании с амплификацией *c-MYC*; амплификация обоих генов [5]. При стандартном цитогенетическом исследовании зачастую выявляется комплексный кариотип. При выявлении сочетанной перестройки генов *c-MYC* и *BCL2/BCL6* устанавливается диагноз В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности (HGBL-DHL) — представлена в отдельном разделе.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится с HGBL-DHL на основании результатов FISH-исследования.

Прогноз

Отдельный прогностический индекс для DEL не разработан. В клинической практике прогноз оценивают в соответствии с международным прогностическим индексом IPI, для больных моложе 60 лет — aaIPI. В качестве факторов неблагоприятного прогноза рассматриваются генерализованная стадия, множественное экстранодальное поражение, высокая активность ЛДГ, ECOG > 1 балла. Как и в общей группе ДВККЛ, к биологическим факторам крайне неблагоприятного прогноза относят случаи DEL с патогенными мутациями в гене *TP53*.

Лечение

Многочисленные исследования показали, что наличие коэкспрессии c-MYC и BCL2 является неблагоприятным прогностическим фактором для ДВККЛ. При применении стандартной программы R-CHOP статус DEL определяет лучший прогноз по сравнению с HGBL-DHL, но худший по сравнению с ДВККЛ, NOS без коэкспрессии (рис. 1) [8].

По данным S. Hu et al., при DEL 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 30% против 75% у больных ДВККЛ без коэкспрессии ($p < 0{,}0001$); а 5-летняя выживаемость без прогрессии (ВБП) составила 27% против 73% ($p < 0{,}0001$) соответственно. Случаи DEL ассоциированы с неблагоприятным прогнозом вне зависимости от IPI, стадии и молекулярного подтипа GCB/non-GCB ДВККЛ (рис. 2, А—Б). У больных DEL с мутацией в гене *TP53* на стандартной терапии прогноз наихудший (рис. 2, В) [9].

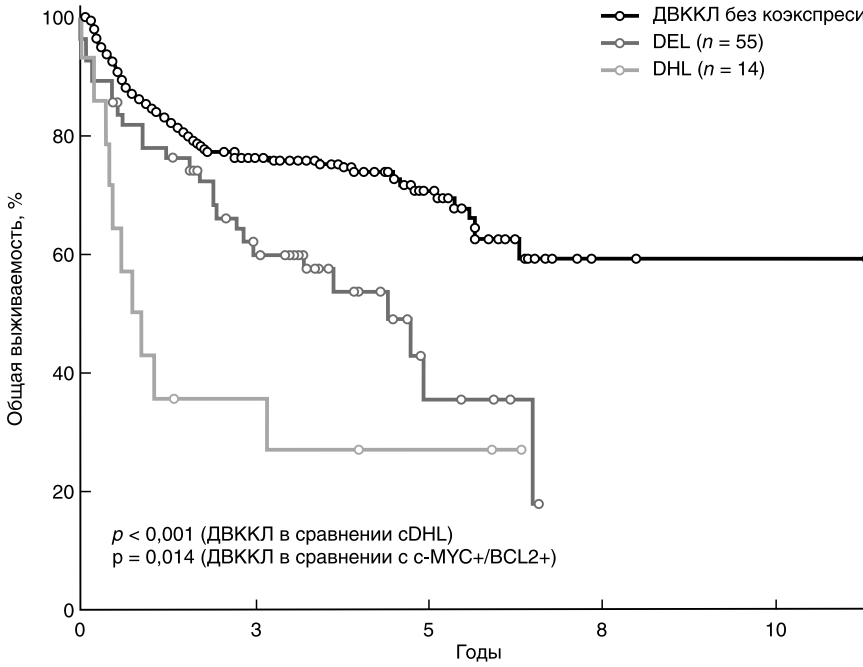


Рисунок 1. Сравнение показателей общей выживаемости между классической ДВККЛ, DEL и DHL [8].

Протокол DA-EPOCH-R показал только незначительное преимущество по сравнению с программой R-CHOP [10]. Протоколы терапии с максимальной интенсификацией высокоэффективны, но сопряжены с токсичностью. При развитии рецидива результаты терапии второй линии крайне неудовлетворительны. Даже после алло-ТГСК прогноз у больных DEL хуже по сравнению с ДВККЛ без коэкспрессии [11].

В настоящее время ведутся попытки улучшить результаты лечения DEL. Интеграции таргетных препаратов в стандартные программы терапии (R-CHOP/CHOP-like) в общей группе больных ДВККЛ пока не продемонстрировали значительных успехов, за исключением леналидомида [12]. Кроме того, H. Tilly et al. продемонстрировали преимущество применения полатузумаб ведотина (программа Pola-R-CHP) в первой линии терапии ДВККЛ по сравнению с R-CHOP. Причем в результате подгруппового анализа преимущество было получено во всех группах, в том числе при non-GCB ДВККЛ и DEL [16].

Таким образом, учитывая гетерогенность DEL, единого протокола терапии для данной группы не разработано. Даже в рамках клинических исследований (ClinicalTrials.gov) зарегистрировано только 2 ис-

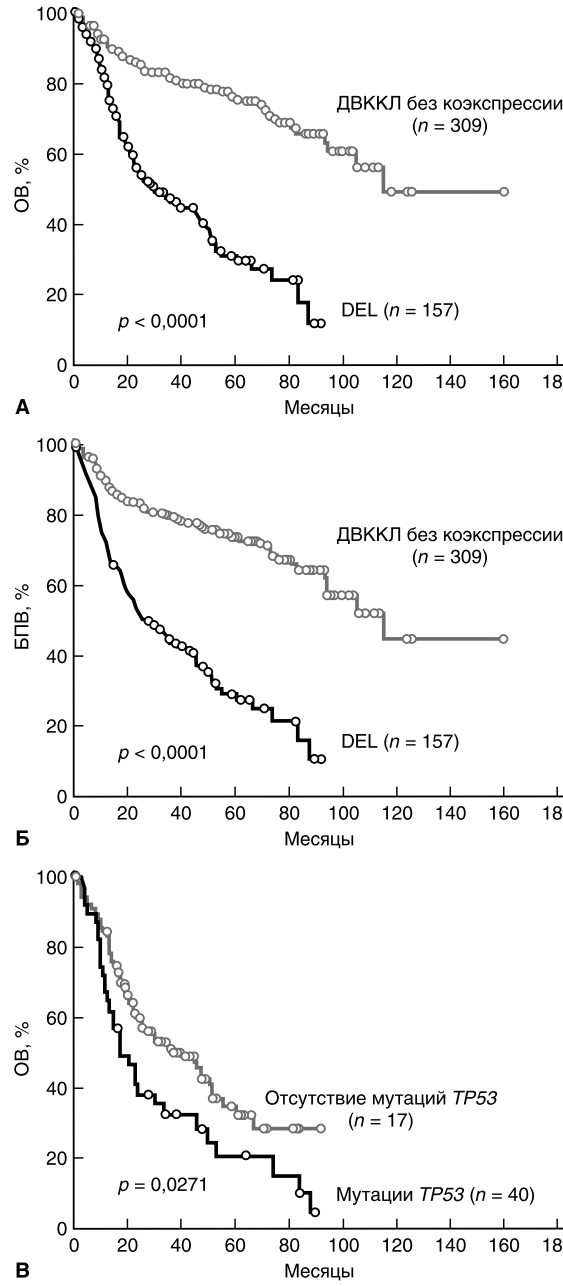


Рисунок 2. Показатели ОВ и БПВ у больных с или без коэкспрессии c-MYC и BCL2 (А, Б); ОВ у больных с мутацией в гене *TP53* (В) [9].

следования изолированно для DEL. В большинстве же случаев эти пациенты включаются в общую группу больных ДВККЛ. В настоящее время нет данных и о применении таргетных препаратов для лечения больных DEL.

Протокол лечения больных DEL

За основу протокола принята программа R-mNHL-BFM-90 как наиболее эффективная в лечении агрессивных лимфом с факторами неблагоприятного прогноза [16]. С целью снижения токсичности блоковая терапия (2 блока А) чередуется с 2 курсами R-EPOCH (без эскалации доз).

Учитывая гетерогенность DEL в качестве таргетного препарата, который продемонстрировал эффективность во всех подгруппах ДВККЛ, в программу включен полатузумаб ведотин. Основываясь на собственном успешном опыте интеграции леналидомида в программу R-mNHL-BFM-90, для больных DEL с фенотипом non-GCB ДВККЛ включен леналидомид.

Для больных с мутацией в гене *TP53* будет рассматриваться возможность проведения алло-ТГСК или CAR-T-терапии.

Критерии включения

1. Наличие добровольного информированного согласия пациента и/или его законного представителя на участие в исследовании.
2. Подтвержденный диагноз DEL.
3. Возраст 18—65 лет.

Критерии невключения

1. Отсутствие добровольного информированного согласия пациента и/или его законного представителя на участие в исследовании.
2. Предшествующая лучевая, химио- и гормональная терапия.
3. Наличие других злокачественных новообразований на стадии терапии.
4. Застойная сердечная недостаточность; нестабильная стенокардия; нарушения ритма и проводимости, не поддающиеся медикаментозной коррекции; острый инфаркт миокарда.
5. Почечная недостаточность (уровень сывороточного креатинина более 150 мкмоль/л) за исключением случаев, обусловленных опухолевой инфильтрацией почек или сдавлением мочеточников.
6. Тяжелые инфекционные осложнения, требующие проведения антибиотической терапии.
7. Заболевания печени, включая активные острые вирусные (с положительной вирусной нагрузкой), не контролируемые противовирусной терапией, цирроз печени.

8. Активная ВИЧ-инфекция, не контролируемая антиретровирусной (АРВ) терапией.
9. Тяжелые психические нарушения.
10. Беременность, период лактации.

Схемы протоколов лечения

Общая схема протокола

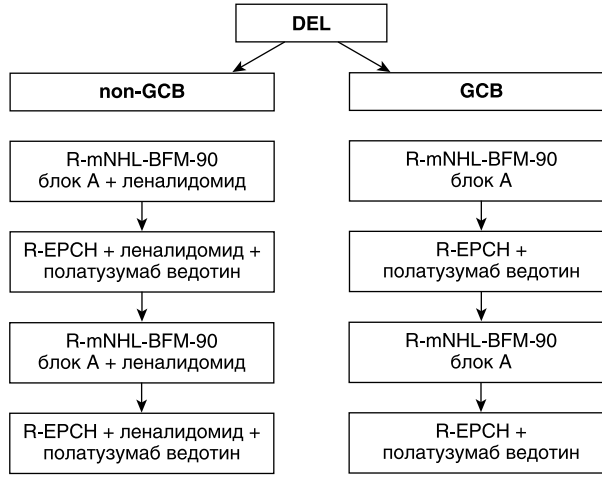
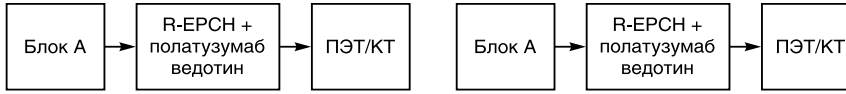


Схема протокола лечения DEL с фенотипом GCB-ДВККЛ



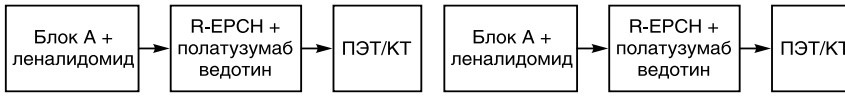
Программы химиотерапии DEL с фенотипом GCB-ДВККЛ

Препарат	**Доза**	**Дни курса**
Предфаза		
Дексаметазон	10 мг/м^2 в/в капельно	1—3
Циклофосфамид	200 мг/м^2 в/в капельно	1—3
R-mNHL-BFM-90 блок A		
Ритуксимаб	375 мг/м^2 в/в капельно	0
Ифосфамид	800 мг/м^2 в/в капельно	1—5
Метотрексат	1000 мг/м^2 в/в капельно в течение 12 ч	1
Винкристин	2 мг в/в струйно	1

Препарат	Доза	Дни курса
Доксорубицин	50 мг/м^2 в/в капельно	3
Цитарабин	150 мг/м^2 в/в капельно 2 раза в сутки	4, 5
Этопозид	120 мг/м^2 в/в капельно	4, 5
Дексаметазон	10 мг/м^2 в/в	1—5
R-EPCH[1]		
Ритуксимаб	375 мг/м^2 в/в капельно	0
Этопозид	50 мг/м^2 в/в капельно за 24 ч	1—4
Доксорубицин	10 мг/м^2 в/в капельно за 24 ч	1—4
Циклофосфамид	750 мг/м^2 в/в капельно	5
Преднизолон	40 мг/м^2 внутрь	1—5
Полатузумаб ведотин	140 мг/сут	1

[1] Важно помнить, что из курса R-EPCH с полатузумаб ведотином исключается винкристин.

Схема протокола лечения DEL с фенотипом non-GCB-ДВККЛ



Протокол лечения DEL с фенотипом non-GCB-ДВККЛ

Препарат	Доза	Дни курса
Предфаза		
Дексаметазон	10 мг/м^2 в/в капельно	1—3
Циклофосфамид	200 мг/м^2 в/в капельно	1—3
R-блок А		
Ритуксимаб	375 мг/м^2 в/в капельно	0
Ифосфамид	800 мг/м^2 в/в капельно	1
Метотрексат	1000 мг/м^2 в/в капельно в течение 12 ч	1
Винкристин	2 мг в/в струйно	1
Доксорубицин	50 мг/м^2 в/в капельно	3
Цитарабин	150 мг/м^2 в/в капельно 2 раза в сутки	4, 5
Этопозид	120 мг/м^2 в/в капельно	4, 5
Дексаметазон	10 мг/м^2 в/в	1—5
Леналидомид	25 мг/сут	1—10
R-EPCH[1]		
Ритуксимаб	375 мг/м^2 в/в капельно	0

Препарат	Доза	Дни курса
Этопозид	50 мг/м^2 в/в капельно за 24 ч	1—4
Доксорубицин	10 мг/м^2 в/в капельно за 24 ч	1—4
Циклофосфамид	750 мг/м^2 в/в капельно	5
Преднизолон	40 мг/м^2 внутрь	1—5
Леналидомид	25 мг/сут	1—10
Полатузумаб ведотин	140 мг/сут	1

[1] Важно помнить, что из курса R-EPCH с полатузумаб ведотином исключается винкристин.

Обследование перед началом протокола

См. разд. «Агрессивные В-клеточные лимфомы».

Контрольные точки обследования

- В течение первого года — через месяц после окончания лечения, далее каждые 3 месяца.
- В течение второго года — каждые 6 месяцев.
- Далее — 1 раз в год.

Контрольные обследования

Контрольные обследования включают:

- ПЭТ/КТ-исследование в соответствии с графиком контрольных обследований.
- УЗИ, КТ, МРТ выполняются по показаниям при появлении клинических симптомов.
- Общий анализ крови, биохимический анализ крови — в течение первого года каждые 3 месяца, в течение второго года — каждые 6 месяцев, далее — 1 раз в год.

Литература

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. (editors). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon: IARC; 2016.
2. Staiger AM, Ziepert M, Horn H et al. Clinical impact of the cell-of-origin classification and the MYC/BCL2 dual expresser status in diffuse large B-cell lymphoma treated within prospective clinical trials of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group. J Clin Oncol 2017; 35(22): 2515—2526.
3. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. J Clin Oncol 2012; 30(28): 3452—3459.

4. Ye Q, Xu-Monette ZY, Tzankov A et al. Prognostic impact of concurrent MYC and BCL6 rearrangements and expression in de novo diffuse large B-cell lymphoma. Oncotarget 2016; 7(3):2401—2416.
5. Li S, Seegmiller AC, Lin P et al. B-cell lymphomas with concurrent MYC and BCL2 abnormalities other than translocations behave similarly to MYC/BCL2 double-hit lymphomas. Mod Pathol 2015; 28(2):208—217. DOI: 10.1038/modpathol.2014.95.
6. Cho SW, Xu J, Sun R et al. Promoter of lncRNA gene PVT1 is a tumor-suppressor DNA boundary element. Cell 2018; 173(6):1398—1412.e22. DOI: 10.1016/j.cell.2018.03.068.
7. Bahram F, von der Lehr N, Cetinkaya C, Larsson LG. c-Myc hot spot mutations in lymphomas result in inefficient ubiquitination and decreased proteasome-mediated turnover. Blood 2000; 95(6):2104—2110. DOI: 10.1182/blood.V95.6.2104.
8. Sarkozy C, Traverse-Glehen A, Coiffier B. Double-hit and double-protein-expression lymphomas: aggressive and refractory lymphomas. Lancet Oncol 2015; 16(15):e555—e567.
9. Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A et al. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. Blood 2013; 121: 4021—4031.
10. Othman T, Penaloza J, Zhang et al. SR-CHOP vs DA-EPOCH-R for double-expressor lymphoma: A University of California hematologic malignancies consortium retrospective analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2022; 22(10): e947—e957.
11. Kawashima I, Inamoto Y, Maeshima AM et al. Double-expressor lymphoma is associated with poor outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2018; 24(2):294—300.
12. Godfrey JK, Nabhan C, Karrison T et al. Phase 1 study of lenalidomide plus dose-adjusted EPOCH-R in patients with aggressive B-cell lymphomas with deregulated MYC and BCL2. Cancer 2019; 125(11):1830—1836.
13. Meriranta L, Pasanen A, Alkodsi A et al. Molecular background delineates outcome of double protein expressor diffuse large B-cell lymphoma. Blood Adv 2020; 4(15):3742—3753. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001727.
14. Zayac AS, Landsburg DJ, Hughes ME et al. High-grade B-cell lymphoma, not otherwise specified: a multi-institutional retrospective study. Blood Adv 2023; 7(21):6381—6394. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023009731.
15. Collinge B, Ben-Neriah S, Chong L et al. The impact of MYC and BCL2 structural variants in tumors of DLBCL morphology and mechanisms of false-negative MYC IHC. Blood 2021; 137(16):2196—2208.
16. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH et al. Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2022; 386(4):351—363.

Н. Г. Габеева, Е. Е. Звонков

В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с сочетанной перестройкой генов *c-MYC*, *BCL2* и/или *BCL6* (HGBL DH)

Введение

В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности (HGBL) — это гетерогенная группа агрессивных В-клеточных лимфом, которые по клиническим и биологическим характеристикам не могут быть классифицированы как диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) или лимфома Беркитта (ЛБ). Впервые была выделена в отдельную категорию в классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2017 г. Ранее эта нозология называлась В-клеточной лимфомой неклассифицируемой, промежуточной между ДВККЛ и ЛБ. В соответствии с классификацией HGBL разделяют на 2 подтипа. К первому относятся случаи с сочетанной перестройкой генов *c-MYC*, *BCL2* и/или *BCL6*: HGBL с сочетанной перестройкой генов (“double-hit” — DH), далее DHL. Ко второму — случаи без перестроек вышеупомянутых генов, которые обозначаются как В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, далее не классифицируемая (HGBL NOS).

В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, далее не классифицируемая (HGBL NOS)

Эпидемиология

Считается редкой лимфомой, однако отсутствие четких иммуноморфологических и молекулярно-генетических характеристик значительно затрудняет диагностику. Поэтому реальная частота неизвестна, выявление во многом зависит от опыта и профессионализма патоморфолога. Средний возраст заболевших — 55—66 лет, мужчины и женщины болеют примерно с равной частотой [1].

Клиническая картина

Клиническая картина в целом не отличается от ДВККЛ, однако заболевание течет более агрессивно. Диагноз устанавливается преимущественно в развернутой стадии. Часто вовлекаются экстранодальные органы, костный мозг, ЦНС (преимущественно нейролейкемия), выражены В-симптомы.

Диагностика

Диагноз HGBL NOS устанавливается в случаях, которые по иммуноморфологическим и молекулярно-генетическим характеристикам не могут быть классифицированы как ДВККЛ, ЛБ или DHL. Диагноз должен устанавливаться крайне аккуратно, в сложных случаях — коллегиально, с учетом мнения второго патоморфолога.

Молекулярно-генетическая характеристика

Диагноз HGBL NOS исключает наличие сочетанной перестройки генов *c-MYC*, *BCL2* и/или *BCL6*. При этом приблизительно в 30—45% случаев HGBL NOS имеется перестройка гена *c-MYC* (“single-hit”), возможно в сочетании с амплификацией гена *BCL2*, редко с *BCL6*. И наоборот, возможны варианты перестройки B*CL2* и/или *BCL6* в сочетании с увеличением копий гена *c-MYC* [2]. Часто выявляется комплексный кариотип. Мутации в гене *TP53* встречаются примерно в 25—30% случаев [3].

Профиль экспрессии генов HGBL NOS в 60—80% соответствует герминальному происхождению, что по аналогии с ДВККЛ предполагает более благоприятное течение по сравнению с ДВККЛ постгерминального происхождения (ДВККЛ non-GCB). Однако опухолевая клетка HGBL NOS обладает дополнительными молекулярными харак-

теристиками, которые обозначаются как «молекулярный портрет» HGBL (molHGBL). Благодаря разнице в экспрессии и мутационном статусе более чем 100 генов она приобретает дополнительные преимущества в скорости пролиферации и резистентности к апоптозу [4, 5].

Морфология и иммунофенотип

Морфологическая картина при HGBL NOS очень разнообразна: чаще схожа с ЛБ (беркиттоподобный вариант), в ряде случаев напоминает бластные клетки (бластоидный вариант). Диффузная пролиферация клеток среднего и крупного размера с очень небольшим количеством смешанных мелких лимфоцитов и без стромальной реакции или фиброза. Могут присутствовать макрофаги, множество митотических фигур и выраженный апоптоз. Клеточная морфология варьирует. Некоторые случаи относительно мономорфны, напоминают ЛБ; другие демонстрируют большую изменчивость в размере ядра и ядрышка.

Прогноз

В настоящее время нет алгоритма, определяющего прогноз при HGBL NOS. Традиционно используется прогностические шкалы для ДВККЛ — IPI, aaIPI и другие. Как и при ДВККЛ, с худшим прогнозом ассоциированы случаи лимфомы с двойной экспрессией (double expressor — DE), далее DEL, “single-hit” *c-MYC*, амплификация генов c-*MYC*, *BCL2*, *BCL6*, комплексный кариотип. Наличие мутаций в гене *TP53*, как и при большинстве агрессивных лимфатических опухолей, крайне негативно влияет на прогноз.

Лечение

Стандарты лечения больных HGBL NOS в настоящее время не определены. Объективно оценить эффективность различных программ терапии, основываясь на данных ретроспективных исследований, практически невозможно. Группы пациентов формировались в соответствии с рекомендациями текущих классификаций ВОЗ и включали в различных комбинациях DEL, ДВККЛ с перестройкой/амплификацией гена *c-MYC*, DHL, BCLU (В-клеточная лимфома, неклассифицированная, промежуточная между ДВККЛ и ЛБ). В одних исследованиях сравнивались группы, объединенные по морфологическим характеристикам, в других — по наличию, например, только перестройки *c-MYC* [6, 7]. В большинстве исследований больные HGBL NOS включались в общую группу HGBL или ДВККЛ.

Считается, что для очень незначительной когорты пациентов с ранними стадиями заболевания эффективность стандартной терапии по

программе R-CHOP ± лучевая терапия (ЛТ) не отличается от таковой при ДВККЛ. Но в настоящее время нет ни одного проспективного рандомизированного исследования, подтверждающего это положение. Так, Torka et al. опубликовали результаты ретроспективного исследования, в котором продемонстрировали, что интенсификация терапии больных 1—2-й стадиями агрессивных лимфом (LS-DLBCL/HGBL) с перестройкой гена *c-MYC* не улучшает общую (ОВ) и безрецидивную выживаемость (БРВ): частота достижения полных ремиссий (ПР) — 98%, а 2-летняя ОВ и БРВ — 86% и 78% соответственно. В этой группе только 17% случаев соответствовали морфологии HGBL [8].

Для большинства больных с распространенными стадиями с наличием факторов неблагоприятного прогноза (экстранодальные очаги, В-симптомы, DEL, перестройка гена *c-MYC*) показаны интенсивные программы терапии, которые применяют для лечения ЛБ, DHL. Однако большинство больных HGBL NOS относятся к старшей возрастной группе и имеют сопутствующие заболевания, что ограничивает химиотерапевтические возможности.

С 2018 по 2022 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ для лечения пациентов HGBL NOS применялись программы ЛБ-М-04, R-NHL-BFM-90, R-DA-EPOCH, R-CHOP. В качестве консолидации часть больных получила ауто-ТГСК. 5-летняя ОВ больных составила 62% [9].

Принципиально важный вопрос — проводить терапию HGBL NOS в соответствии со стандартами лечения ДВККЛ или интенсифицировать уже с момента установления диагноза — остается открытым. Необходимо проведение дальнейших исследований.

В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с сочетанной перестройкой генов *c-MYC*, *BCL2* и/или *BCL6* (DHL)

Эпидемиология

Выявляется в 5—10% случаев всех агрессивных В-клеточных лимфом. Средний возраст на момент диагностики заболевания 60 лет, мужчины болеют немного чаще [10].

Клиническая картина

Заболевание течет агрессивно, диагностируется обычно в развернутой стадии (III—IV по Ann Arbor). Клиническая картина крайне разнообразна. Характеризуется генерализованным вовлечением лимфоузлов,

поражением одного, чаще нескольких экстранодальных органов [центральной нервной системы (ЦНС), почек, надпочечников, молочной железы, костного мозга], наличием клинических и лабораторных признаков опухолевой активности (В-симптомы, повышение ЛДГ и β_2-микроглобулина). По данным ПЭТ-КТ в большинстве случаев уровень накопления радиофармпрепарата в очагах поражения составляет от 20 до 40 г/мл.

Классификация

Выделяют DHL с перестройкой генов *c-MYC* и *BCL2* (DHL c-MYC/BCL2), которая составляет до 80% случаев и с перестройкой *c-MYC* и *BCL6* (DHL c-MYC/BCL6), которая встречается значительно реже, около 5—15% [2]. Крайне редко обнаруживается перестройка всех трех генов – "triple-hit" (THL c-MYC/BCL2/BCL6). Каждый из этих подтипов, несмотря на схожесть клинического течения, обладает особенностями молекулярно-генетических характеристик и патогенетических механизмов.

DHL может развиться "de novo" или вторично, в результате опухолевой прогрессии индолентной лимфомы (например, фолликулярной лимфомы — ФЛ) с вторичной перестройкой гена *c-MYC*. Такие случаи могут классифицироваться как DHL, трансформировавшаяся из ФЛ, только при наличии длительного анамнеза течения подтвержденной индолентной лимфомы [3]. В настоящее время нет клинических или лабораторных маркеров, позволяющих разделить эти варианты при первичной диагностике. Однако тщательный сбор анамнеза, длительно персистирующая лимфаденопатия и появление В-симптомов в ряде случаев позволяет установить точный диагноз.

Патогенез

Ведущую роль в патогенезе DHL играет патологическая активация экспрессии гена *c-MYC*. Стабильная гиперэкспрессия его белка приводит к неконтролируемой клеточной пролиферации, блоку дифференцировки и репарации ДНК [6]. Наличие транслокации гена *BCL2* в качестве второго онкогенного события при DHL с перестройкой *c-MYC/BCL2* приводит к гиперэкспрессии антиапоптотического белка BCL2 и напрямую обеспечивает устойчивость к апоптозу. В случае DHL с перестройкой *c-MYC/BCL6* онкогенное влияние транскрипционного фактора BCL6 осуществляется значительно сложнее, опосредованно, через подавление экспрессии многих генов-мишеней, участвующих в регуляции апоптоза, клеточного цикла, пролиферации и дифференцировке, репарации ДНК [7, 8]. Так или иначе, вне зависи-

мости от механизмов, обеспечивающих высокую экспрессию белков c-MYC, BCL2 и BCL6, опухолевые клетки DHL получают двойное преимущество в скорости пролиферации и выживании [11].

Диагностика

Молекулярно-генетическая характеристика

Диагноз DHL основывается на морфологическом, иммуногистохимическом, цитогенетическом методах. Обязательным является наличие перестройки генов *c-MYC*, *BCL2* и/или *BCL6*, которые выявляются методом флуоресцентной гибридизации "in situ" (FISH). С помощью ДНК-зондов (Break Apart FISH Probe) выявляются аномалии генов *c-MYC*, *BCL2* и *BCL6* в повторяющихся точках разрыва.

Для определения хромосомных партнеров, например гены тяжелой или легких цепей иммуноглобулина (*IgH/K/L*), применяются ДНК-зонды для визуализации слитных сигналов (Fusion FISH Probe).

При DHL чаще встречаются перестройки гена *c-MYC* с *IgK/L* и не-*Ig* хромосомными партнерами, такими как *BCL6*, *BCL11A*, *PAX5* и *IKAROS* [12]. Возможны сложные транслокации с участием 3 и более хромосом [13].

К категории DHL не относят случаи с двумя онкогенными транслокациями без перестройки гена *c-MYC* (например, сочетание перестройки генов *BCL2* и *BCL6*); случаи сочетания реаранжировки *c-MYC* с аномалиями других генов (например, *CCND1*) и случаи с количественными аномалиями (амплификация, трисомия) или мутациями генов *c-MYC*, *BCL2*, *BCL*6 при отсутствии их перестроек.

Морфология и иммунофенотип

Морфологическая картина при DHL неспецифична, может иметь черты сходства как с лимфомой Беркитта (беркиттоподобный вариант), так и с ДВККЛ. Характерно множество фигур митоза, признаки апоптоза, высокий индекс пролиферативной активности — экспрессия Ki67 достигает 90—95%. В части случаев опухолевый субстрат представлен клетками с бластной структурой хроматина (бластоидный вариант). При этом определяется зрелый иммунофенотип с экспрессией общих В-клеточных маркеров (CD20, CD79, CD45). В редких случаях возможна экспрессия TdT при отсутствии CD34 [14]. Для большинства случаев (96%) DHL с перестройкой *c-MYC/BCL2* характерен иммунофенотип В-лимфоцитов герминального происхождения. DHL с перестройкой *c-MYC/BCL6* является более гетерогенной группой, однако субстратом опухоли чаще являются активированные В-лимфоциты постгерминального этапа дифференцировки [10, 15, 16].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику DHL c-MYC/BCL2 необходимо в первую очередь проводить с лимфомой Беркитта и ДВККЛ GCB-подтипа. Четких иммуноморфологических критериев диагностики нет [17]. Характерна коэкспрессия белков c-MYC и BCL2. Основные дифференциально-диагностические характеристики представлены в табл. 1.

Таблица 1. Сравнительная характеристика DHL, ЛБ, ДВККЛ GCB-подтипа

Признак	**DHL c-MYC/BCL2**	**Лимфома Беркитта**	**ДВККЛ GCB-подтипа**
Возраст	60—65 лет	20—25 лет	65—70 лет
Экстранодальные очаги	50—60% множественные, ЦНС, лейкемизация	Чаще илеоцекальный угол, молочная железа, кости черепа	30%
Морфология	Нет четких критериев	Клетки среднего размера, много макрофагов	Крупные клетки
GCB-фенотип	90—100%	100%	40%
CD10+	90%	90—100%	40%
MYC+	95%	100%	15%
BCL2+	90%	0%	50%
MYC+/BCL2+	67—73%	0%	10%
BCL6+	82—95%	70%	60%
MUM1+	30%	30%	60%
TdT+	< 1%	0%	0%
CD34+	0%	0%	0%
Ki-67	60—100%	100%	80%
IG партнеры MYC	56%	100%	40%
Комплексный кариотип	50—60%	2—5%	30%

Дифференциальную диагностику DHL c-MYC/BCL6 проводят с ДВККЛ non-GCB подтипа.

Прогноз

В настоящее время нет единого алгоритма, определяющего прогноз при DHL. В прогностической шкале DHI, предложенной Petrich et al., учтены 4 критерия. В зависимости от количества баллов были выделены группы низкого (0 баллов), промежуточного (1 балл) и высокого (2—4 балла) риска. У пациентов с наличием только 1 балла медиана выживаемости составила 50 месяцев, у больных с 2 и более баллами — только 8 месяцев [18] (рис. 1).

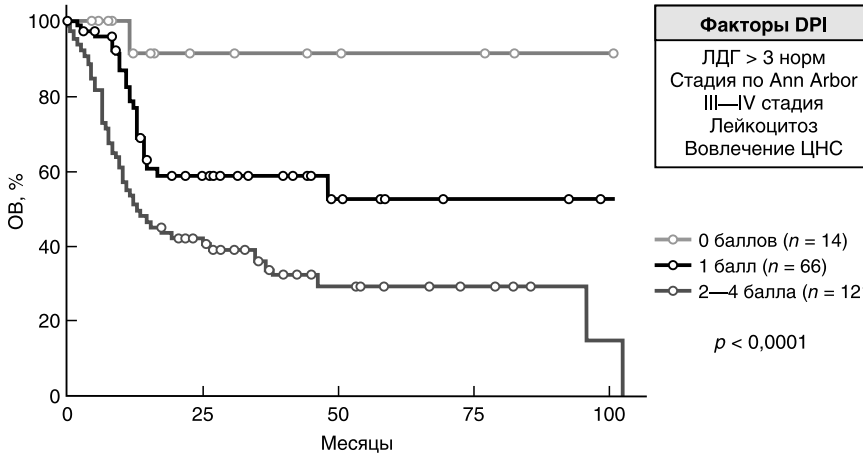


Рисунок 1. Прогностическая шкала для DHL [18].

Иной взгляд на проблему определения прогноза у больных DHL был представлен из MD Anderson Cancer Center [19]. Так как, по мнению Oki et al., стадия, возраст, экстранодальные поражения, вовлечение ЦНС имели минимальное влияние на течение заболевания, они разработали специфическую версию прогностического индекса (DH-IPI), содержащего только ECOG > 2 и поражение костного мозга. (рис. 2).

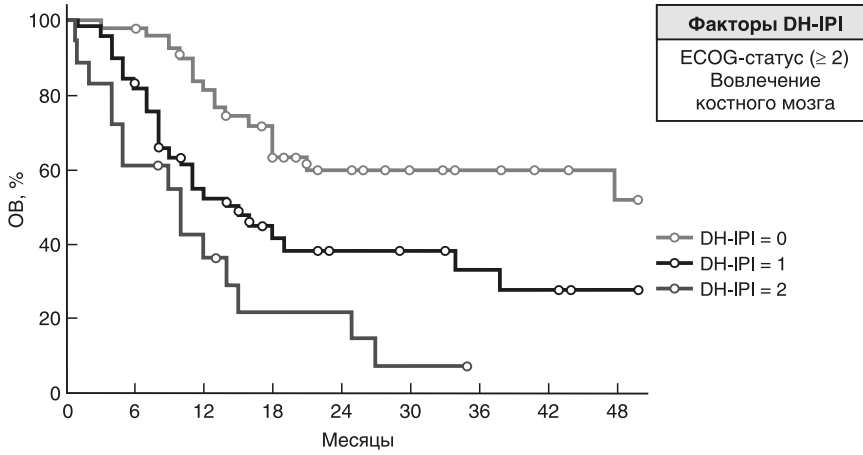


Рисунок 2. Прогностическая шкала для DHL [19].

Важно отметить, что большинство факторов прогноза оценивается в рамках DHL c-MYC/BCL2 как наиболее часто встречающегося варианта. Единого мнения в целом о прогнозе при DHL c-MYC/BCL6 нет. Однако большинство исследований подтверждают агрессивное течение заболевания и резистентность к стандартной терапии [5, 13, 19—21].

Определить прогноз с высокой степенью точности, основываясь только на клинических факторах, невозможно. Даже в группе самого высокого риска с максимальным набором неблагоприятных факторов примерно у 10% возможно достичь излечения. Современная шкала прогноза невозможна без учета биологических характеристик опухоли. Постоянно ведется поиск надежных молекулярно-генетических факторов. На основании результатов полногеномного секвенирования был выделен характерный для DHL профиль экспрессии генов — молекулярный портрет DHL (DHL signature) [22, 23]. Ennishi et al. при сравнении профиля экспрессии генов DHL и ДВККЛ обнаружили разницу в экспрессии более чем 100 генов, таких как *MYC*, *DDX3X*, *CREBBP*, *BCL2*, *KMT2D* и других. Важно отметить, что в 15% DHL молекулярный профиль не отличался от ДВККЛ, прогноз в этой группе оказался благоприятнее [22].

Одним из наиболее мощных факторов, влияющих на течение заболевания, является мутационный статус гена *TP53*. Мутации в гене *TP53* выявляются примерно в 20—25% DHL, чаще при DHL c-MYC/BCL2 [3]. Около 80% из них происходят в ДНК-связывающем домене гена, что приводит к нарушению связывания белка p53 с ДНК и механизмов репарации. По данным Song et al., обнаружение мутаций в гене *TP53* у больных DHL ассоциировано с крайне неблагоприятным прогнозом — медиана беспрогрессивной выживаемости (БПВ) составила всего 3 месяца [24].

С неблагоприятным прогнозом ассоциированы случаи транслокации гена *c-MYC* с генами тяжелых и легких цепей иммуноглобулина [25].

Еще одним фактором неблагоприятного прогноза является наличие множественных хромосомных поломок (комплексный кариотип). В 5% DHL выявляются мутации в гене *c-MYC*. Несмотря на редкость встречаемости, было показано их негативное влияние на результаты терапии и выживаемости больных [10]. Оба события приводят к усилению онкогенного потенциала опухолевых клеток.

Лечение

DHL — одна из самых агрессивных лимфатических опухолей. Эффективной терапии больных DHL в настоящее время нет. Медиана продолжительности жизни больных при стандартном лечении R-CHOP,

R-CHOP-подобными курсами не превышает 8—12 месяцев [18, 26]. Даже в случае достижения ремиссии у большинства больных развиваются ранние рецидивы/прогрессии, которые протекают крайне агрессивно, с отдаленными экстранодальными очагами, лейкемизацией, поражением ЦНС, и в большинстве случаев фатальны.

Преимущество программы R-EPOCH по сравнению с R-CHOP в группе больных DHL получено не было [18] (рис. 3).

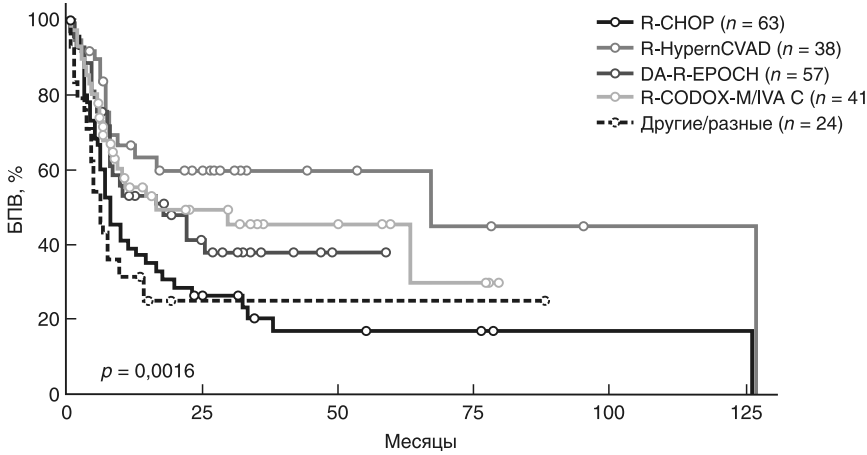


Рисунок 3. БПВ у больных DHL в зависимости от терапии [18].

Эффективность таких программ, как R-Hyper-CVAD, R-CODOX-M/IVAC, DA-R-EPOCH, ожидаемо выше, однако у 50—60% пациентов опухоль остается устойчивой к ХТ [18]. Медиана ОВ при применении интенсивных курсов терапии варьирует от 5 месяцев до 2 лет; большинство больных погибает от прогрессии опухоли в течение 1-го года.

Консолидация ремиссии с помощью трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) не улучшает результаты терапии [27]. Кроме того, проведение ауто-ТГСК невозможно у большинства пожилых больных DHL с высокой коморбидностью. Применение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в этой группе больных дает преимущество в ОВ и БПВ, однако применима только у очень ограниченной когорты больных [28].

Таким образом, успех в лечении DHL определяется первым курсом терапии, а поиск максимально эффективных программ терапии первой линии является принципиально важной задачей. Однако при применении даже самой высокоинтенсивной блоковой терапии по про-

грамме B-ALL/NHL медиана беспрогрессивной выживаемости составила всего 21 месяц [29]. Дальнейшая интенсификация ХТ ограничена высокой токсичностью. Становится понятным, что необходим подбор таргетных препаратов для интеграции в существующие программы терапии.

Одним из наиболее перспективных направлений для лечения DHL представляется разработка новых молекул, способных привести к инактивации непосредственно белка c-MYC или к снижению экспрессии кодирующего его гена. Однако до настоящего времени ни один из препаратов не продемонстрировал значимой эффективности [30].

По аналогии с ДВККЛ активно идет разработка программ лечения с применением таргетных препаратов в соответствии с молекулярным подтипом [31]. Согласно результатам исследований на клеточных линиях, единичных зарубежных клинических исследований и собственном опыту, наиболее перспективными для интеграции в программы ХТ являются две группы таргетных препаратов: венетоклакс и полатузумаб ведотин при DHL c-MYC/BCL2; ибрутиниб и леналидомид при DHL c-MYC/BCL6 [32—34]. Однако значительно улучшить результаты терапии с помощью таргетных препаратов в комбинации со стандартными схемами ХТ (R-CHOP, R-EPOCH), по данным большинства зарубежных исследований, не удалось [35].

Протокол лечения В-клеточной лимфомы высокой степени злокачественности с сочетанной перестройкой генов *c-MYC*, *BCL2* и/или *BCL6* (HGBL DH)

По нашему опыту, интенсивная блоковая терапия по программе R-mNHL-BFM-90 выигрывает у стандартных курсов в лечении агрессивных лимфом. Поэтому в основе нашего протокола лежит интенсивная программа лечения по программе R-m-NHL-BFM-90. Ранее мы уже продемонстрировали высокую эффективность и приемлемую токсичность интенсивной блоковой терапии в комбинации с леналидомидом и ибрутинибом [36, 37].

Учитывая крайне агрессивное течение заболевания даже при ограниченных стадиях и отсутствие в настоящее время единого прогностического индекса для DHL, в протоколе не выделены ветки в зависимости от факторов прогноза.

В зависимости от варианта DHL протокол делится на 2 части:

- для больных DHL c-MYC/BCL2, для которых предусмотрено проведение 4 курсов (блоки A и B) в комбинации с венетоклаксом и полатузумабом;

- для больных DHL c-MYC/BCL6, для которых предусмотрено проведение 4 курсов (блоки А и В) в комбинации с ибрутинибом и леналидомидом.

Для больных DHL с мутацией в гене *TP53* вне зависимости от варианта и стадии должна обсуждаться возможность проведения алло-ТГСК или CAR-T.

Дизайн исследования

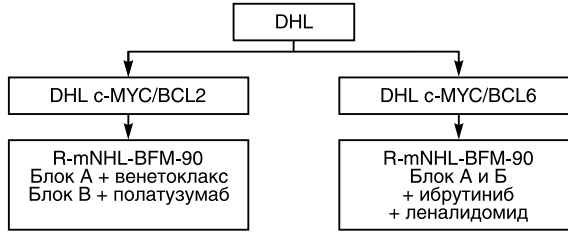


Схема протокола DHL c-MYC/BCL2

* соДНК — свободная опухолевая ДНК

Схема протокола DHL c-MYC/BCL6

* соДНК — свободная опухолевая ДНК

Программа ХТ для DHL c-MYC/BCL2

Препараты	Доза	Способ введения	Дни введения
Предфаза			
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	1—3-й дни
Циклофосфамид	200 мг/м^2	В/в капельно	1—3-й дни
Блок R-A			
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день
Ифосфамид	800 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни
Метотрексат	1000 мг/м^2	В/в капельно в течение 12 часов	1-й день
Винкристин	2 мг	В/в струйно	1-й день

Препараты	Доза	Способ введения	Дни введения
Доксорубицин	50 мг/м^2	В/в капельно	3-й день
Цитарабин	150 мг/м^2	В/в капельно 2 раза в сутки	4—5-й дни
Этопозид	120 мг/м^2	В/в капельно	4—5-й дни
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни
Венетоклакс	200 мг в сутки	Внутрь	1—10-й дни

Блок R-B			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день
Циклофосфамид	200 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни
Метотрексат	1000 мг/м^2	В/в капельно в течение 12 часов	1-й день
Доксорубицин	25 мг/м^2	В/в капельно	4—5-й дни
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни
Полатузумаб ведотин*	140 мг в сутки	В/в капельно	1-й день
* Важно помнить, что в блоке В с полатузумаб ведотином винкристин не применяют.			

Программа XT для DHL c-MYC/BCL6

Препараты	Доза	Способ введения	Дни введения
Предфаза			
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	1—3-й дни
Циклофосфамид	200 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни
Блок R-A			
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день
Ифосфамид	800 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни
Метотрексат	1000 мг/м^2	В/в капельно в течение 12 часов	1-й день
Винкристин	2 мг	В/в струйно	1-й день
Доксорубицин	50 мг/м^2	В/в капельно	3-й день
Цитарабин	150 мг/м^2	В/в капельно 2 раза в сутки	4—5-й дни
Этопозид	120 мг/м^2	В/в капельно	4—5-й дни
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни
Леналидомид	25 мг в сутки	Внутрь	1—10-й дни
Ибрутиниб	420 мг в сутки	Внутрь	1—10-й дни

Блок R-B			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день
Циклофосфамид	200 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни
Метотрексат	1000 мг/м^2	В/в капельно в течение 12 часов	1-й день
Доксорубицин	25 мг/м^2	В/в капельно	4—5-й дни
Леналидомид	25 мг в сутки	Внутрь	1—10-й дни
Винкристин	2 мг	В/в струйно	1-й день
Ибрутиниб	420 мг в сутки	Внутрь	1—10-й дни

1. В случаях с наличием мутации в гене *TP53* необходимо обсудить с исследователями вопрос о возможности проведения алло-ТГСК/CAR-T.
2. Люмбальные пункции с введением химиопрепаратов проводятся перед каждым курсом ХТ. При нейролейкемии введения проводятся каждые 3 дня до получения чистого ликвора в 3 пробах.

Обследование перед началом терапии

См. разд. «Агрессивные В-клеточные лимфомы».

Контрольные точки обследования

В течение первого года — через месяц после окончания лечения, далее каждые 3 месяца.

В течение второго года — каждые 6 месяцев.

Далее — 1 раз в год.

Контрольные обследования

ПЭТ-КТ-исследование в соответствие с графиком контрольных обследований.

УЗИ, КТ, МРТ выполняются по показаниям при появлении клинических симптомов. Общий анализ крови, биохимический анализ крови — в течение первого года каждые 3 месяца, в течение второго года каждые 6 месяцев, далее 1 раз в год.

Литература

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. (editors). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon: IARC; 2016. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
2. Olszewski AJ, Kurt H, Evens AM. Defining and treating high-grade B-cell lymphoma, NOS. Blood 2022; 140(9):943—954.

3. Gebauer N, Bernard V, Gebauer W et al. TP53 mutations are frequent events in double-hit B-cell lymphomas with MYC and BCL2 but not MYC and BCL6 translocations. Leuk Lymphoma 2015; 56(1):179—185.
4. Sha C, Barrans S, Cucco F et al. Molecular high-grade B-cell lymphoma: defining a poor-risk group that requires different approaches to therapy. J Clin Oncol 2019; 37(3):202—212.
5. Collinge B, Hilton LK, Wong J et al.Characterization of the genetic landscape of high-grade B-cell Lymphoma, NOS – an LLMPP project. Hematol Oncol 2021; 39(Suppl 2):abstr 101.
6. Perry AM, Crockett D, Dave BJ et al. B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma: study of 39 cases. Br J Haematol 2013; 162(1):40—49.
7. Lin P, Dickason TJ, Fayad LE et al. Prognostic value of MYC rearrangement in cases of B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma. Cancer 2012; 118(6):1566—1573.
8. Torka P, Kothari SK, Sundaram S et al. Outcomes of patients with limited-stage aggressive large B-cell lymphoma with high-risk cytogenetics. Blood Adv 2020; 4(2): 253—262.
9. Misyurina A, Kravchenko S, Magomedova A et al. Clinical heterogeneity of high-grade B-cell lymphoma. Edge of transformation. Hemasphere 2022; 6(Suppl):1097—1098. DOI: 10.1097/01.HS9.0000847708.51426.88.
10. Aukema SM, Siebert R, Schuuring E et al. Double-hit B-cell lymphomas. Blood 2011; 117:2319—2331.
11. Zeng D, Desai A, Yan F et al. Challenges and opportunities for high-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangement (double-hit lymphoma). Am J Clin Oncol 2019; 42(3):304—316.
12. Bertrand P, Bastard C, Maingonnat C et al. Mapping of MYC breakpoints in 8q24 rearrangements involving non-immunoglobulin partners in B-cell lymphomas. Leukemia 2007; 21(3):515—523.
13. Aukema SM, Kreuz M, Kohler CW et al. Biological characterization of adult MYC-translocation-positive mature B-cell lymphomas other than molecular Burkitt lymphoma. Haematologica 2014; 99(4):726—735.
14. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia 2022; 36(7):1720—1748.
15. Pillai RK, Sathanoori M, Van Oss SB, Swerdlow SH. Double-hit B-cell lymphomas with BCL6 and MYC translocations are aggressive, frequently extranodal lymphomas distinct from BCL2 double-hit B-cell lymphomas. Am J Surg Pathol 2013; 37(3):323—332.
16. Valera A, López-Guillermo A, Cardesa-Salzmann T et al. MYC protein expression and genetic alterations have prognostic impact in patients with DLBCL treated with immunochemotherapy. Haematologica 2013; 98(10):1554—1562.
17. Chen BJ, Fend F, Campo E, Quintanilla-Martinez L. Aggressive B-cell lymphomas—from morphology to molecular pathogenesis. Ann Lymphoma 2019; 3:1—22.

18. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. Blood 2014; 124(15):2354—2361. DOI: 10.1182/blood-2014-05-578963.2014.
19. Oki Y, Noorani M, Lin P et al. Double-hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. Br J Haematol 2014; 166(6):891—901.
20. Ye Q, Xu-Monette ZY, Tzankov A et al. Prognostic impact of concurrent MYC and BCL6 rearrangements and expression in de novo diffuse large B-cell lymphoma. Oncotarget 2016; 7(3):2401—2416.
21. Rodríguez-Pinilla SM, Salgado RN, Chamizo C et al. Redefining the high-grade B cell lymphoma with double/triple rearrangements of MYC and BCL2/BCL6 genes. Learning from a case report. EJHaem 2021; 3(1):171—174.
22. Ennishi D, Jiang A, Boyle M et al. Double-hit gene expression signature defines a distinct subgroup of germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(3):190—201.
23. Hu S, Xu-Monette ZY, Balasubramanyam A et al. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. Blood 2013; 121(14):2715—2724.
24. Song JY, Perry AM, Herrera AF et al. Double-hit signature with TP53 abnormalities predicts poor survival in patients with 2 germinal center type DLBCL treated with R-CHOP. Clin Cancer Res 2021; 27(6):1671—1680.
25. Huang W, Medeiros LJ, Lin P et al. MYC/BCL2/BCL6 triple hit lymphoma: a study of 40 patients with a comparison to MYC/BCL2 and MYC/BCL6 double hit lymphomas. Mod Pathol 2018; 31(9):1470—1478.
26. Li S, Lin P, Fayad LE et al. B-cell lymphomas with MYC/8q24 rearrangements and IGH/BCL2/t(14;18)(q32;q21): an aggressive disease with heterogeneous histology, germinal center B-cell immunophenotype and poor outcome. Mod Pathol 2012; 25(1):145—156.
27. de Jonge AV, Roosma TJ, Houtenbos I et al. Diffuse large B-cell lymphoma with MYC gene rearrangements: Current perspective on treatment of diffuse large B-cell lymphoma with MYC gene rearrangements; case series and review of the literature. Eur J Cancer 2016; 55:140—146.
28. Le Gouill S, Talmant P, Touzeau C et al. The clinical presentation and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma with t(14;18) and 8q24/c-MYC rearrangement. Haematologica 2007; 92(10):1335—1342.
29. Herrera AF, Palmer J, Martin P et al. Autologous stem-cell transplantation after second-line brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Ann Oncol 2018; 29(3):724—730. DOI: 10.1093/annonc/mdx791. 2018.
30. Ramadan SM, Cignetti A, Sammassimo S et al. B-ALL/NHL 2002 GMALL protocol as first-line treatment in patients with DHL: favorable results in18 consecutive patients from two Italian institutions. Blood 2019; 134(Suppl 1): 1631.

31. Zhuang Y, Che J, Wu M et al. Altered pathways and targeted therapy in double hit lymphoma. J Hematol Oncol 2022; 15(1):26. DOI: 10.1186/s13045-022-01249-9.
32. Abramson JS, Ruppert AS, Giri S et al. Randomized phase II/III study of DA-EPOCH-R +/- venetoclax in previously untreated double hit lymphoma: initial results from alliance A051701. Blood 2021; 138 (Suppl 1):523.
33. Roschewski M, Phelan JD, Pittaluga S et al. Phase 2 study of acalabrutinib window prior to frontline therapy in untreated aggressive B-cell lymphoma: preliminary results and correlatives of response to acalabrutinib. Blood 2021; 138 (Suppl 1):524.
34. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH et al. Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2022; 386(4):351—363.
35. Godfrey JK, Nabhan C, Karrison T et al. Phase 1 study of lenalidomide plus dose-adjusted EPOCH-R in patients with aggressive B-cell lymphomas with deregulated MYC and BCL2. Cancer 2019; 125(11):1830—1836. DOI: 10.1002/cncr.31877 2019.
36. Звонков Е. Е., Габеева Н. Г., Беляева А. В. и др. «Double-hit» лимфома с первичным поражением молочной железы: собственное наблюдение и обзор литературы. Терапевтический архив 2018; 90(7):91—95.
37. Габеева Н. Г., Звонков Е. Е., Королева Д. А и др. Успешный опыт терапии больного генерализованной non-GCB-ДВККЛ по протоколу R-mNHL-BFM-90 с леналидомидом: собственное наблюдение и обзор литературы. Терапевтический архив 2018; 90(7):96—101.

Д. А. Королева, Н. Г. Габеева, А. М. Данилина, А. У. Магомедова,
Е. О. Грибанова, Е. Е. Звонков

Протокол диагностики и лечения пожилых больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой

Введение

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) является наиболее распространенным типом неходжкинской лимфомы (НХЛ), на долю которой приходится от 25% до 30% всех случаев. ДВККЛ наблюдается в любом возрасте, но чаще встречается у пожилых людей в возрасте от 65 до 74 лет, и около 29% случаев приходится на лиц старше 75 лет [1].

В настоящее время не существует четких медицинских и биологических критериев пожилого возраста. В большинстве стран к понятию «старость» относят людей в возрасте ≥ 65 лет. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к пожилому возрасту относят интервал от 60 до 74 лет. В соответствии с рекомендациями Международного общества гериатрической онкологии (SIOG) и Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) рекомендуется использование термина «пожилой» для всех пациентов 70 лет и старше. Увеличение возраста связано с более высокой распространенностью сопутствующих заболеваний, снижением функциональных возможностей, когнитивными и ментальными нарушениями, снижением повседневной деятельности. Кроме того, увеличение возраста также связано с увеличением уровня токсичности от лечения и смертности, связанной с терапией [2].

Несмотря на агрессивное течение, ДВККЛ является потенциально излечимой лимфатической опухолью. При применении интенсивных программ химиотерапии (ХТ) можно достичь излечения у 80% больных, даже в группах высокого риска. Однако современные российские и зарубежные рекомендации по лечению ДВККЛ у пожилых больных учитывают только 2 критерия — возраст старше 80 лет и наличие кардиальной патологии. На сегодняшний день не разработаны индивидуальные подходы к терапии пожилых больных и нет учета молекулярно-генетических факторов прогноза. Учет только хронологического возраста не является подходящим инструментом для определения физического состояния пациента и выбора схемы ХТ, в связи с чем необходимо разработать подходы, основанные на комплексной оценке состояния больного.

В настоящее время разработаны различные шкалы и индексы, позволяющие комплексно оценить состояние пациента перед выбором схемы терапии [3, 4].

Шкалы для оценки состояния пожилых больных

1. Итальянской группой FIL (Fondazione Italiana Linfomi) в 2019 г. был определен и утвержден прогностический индекс для пожилых людей, который позволил классифицировать пациентов на группы «fit», «unfit» и «frail» (соматически сохранные, соматически несохранные, соматически слабые). Анализ был проведен на 1353 больных ДВККЛ в возрасте старше 65 лет на основании упрощенной комплексной гериатрической оценки (sCGA) (табл. 1) [3].

   Упрощенная комплексная гериатрическая оценка (sCGA) включала:

   а) оценку повседневной активности (ADL) — по 1 баллу за купание, одевание, гигиенические процедуры, транспортировку, питание, контроль тазовых функций;

   б) оценку инструментальной деятельности в повседневной жизни (IADL) — по 1 баллу за умение пользоваться телефоном, делать покупки, готовить еду, вести домашнее хозяйство, стирать, ездить на общественном транспорте, распоряжаться деньгами и принимать собственные лекарства;

   в) шкалу оценки индекса сопутствующих заболеваний (CIRS-G) — расчет возможно производить в онлайн-калькуляторе по ссылке: www.mdcalc.com/calc/10088/cumulative-illness-rating-scale-geriatric-cirs-g;

   г) возраст ≥ 80 лет.

   В проспективном исследовании M. Spina et al. у 100 больных ДВККЛ в возрасте ≥ 70 лет на основе sCGA был определен выбор

Таблица 1. Упрощенная комплексная гериатрическая оценка

Шкалы	Категории		
	Fit (соматически сохранный)	**Unfit (соматически несохранный)**	**Frail (соматически слабый)**
ADL	6 баллов	5 баллов	≤ 4 баллов
IADL	8 баллов	7—6 баллов	≤ 5 баллов
CIRS-G	Оценка 0 при наборе 3—4 баллов по шкале CIRS-G. Оценка 2 при наборе < 5 баллов по шкале CIRS-G	Оценка 0 при наборе 3—4 баллов по шкале CIRS-G. Оценка 2 при наборе 5—8 баллов по шкале CIRS-G	Оценка ≥ 1 при наборе 3—4 баллов по шкале CIRS-G. Оценка 2 при наборе > 8 баллов по шкале CIRS-G
Возраст	–	≥ 80 (соматически сохранный)	≥ 80 (соматически несохранный)

ADL — оценка повседневной активности; CIRS-G — шкала оценки индекса сопутствующих заболеваний; IADL — оценка инструментальной деятельности в повседневной жизни.

дозы химиопрепаратов. У пациентов, набравших менее 5 баллов по шкале ADL или IADL, дозу снизили на 50%, а у пациентов, набравших 5 баллов по шкале ADL или от 5 до 6 баллов по шкале IADL, дозу снизили на 25%, что позволило достичь высокой эффективности при низком уровне токсичности [3].

При проведении многофакторного анализа было показано, что оценка по индексам sCGA, IPI и уровень гемоглобина < 120 г/л являются независимыми прогностическими факторами. На основании этих независимых факторов было определено 3 группы пациентов с 3-летней общей выживаемостью (ОВ) 87% в группе низкого риска (0—1), 69% в группе промежуточного риска (2—4) и 42% в группе высокого риска (5—7).

2. Международное общество гериатрической онкологии в качестве скрининга для оценки пригодности больных предлагает использование инструмента G8, который включает только 8 вопросов и возраст (https://medical-club.net/shkaly-po-geriatrii/#geriartrl).
3. Для оценки тяжести сопутствующих заболеваний наиболее часто используется индекс коморбидности Чарлсона (https://www.mdcalc.com/calc/3917/charlson-comorbidity-index-cci).
4. В исследовании K. T. Isaksen et al. была разработана упрощенная шкала по оценке состояния пожилых больных, позволяющая также выделить 3 группы пациентов: «fit», «unfit» и «frail» — и прогнозировать 2-летнюю ОВ при применении программы R-CHOP (https://wide.shinyapps.io/app-frailty). Используемые переменные включали модифицированную повседневную активность Каца (ADL), индекс

сопутствующих заболеваний Чарлсона, индекс массы тела, уровень альбумина, гериатрический индекс алиментарного риска (GNRI), возраст ≥ 85 лет [4].

Факторы неблагоприятного прогноза у пожилых больных ДВККЛ

Для пожилых больных ДВККЛ характерна поздняя стадия заболевания, повышение активности сывороточной лактатдегидрогеназы (ЛДГ), тяжелый соматический статус и множественное экстранодальное поражение. Однако помимо клинико-лабораторных данных потенциальными факторами неблагоприятного прогноза ДВККЛ у пожилых пациентов являются биологические особенности опухоли, а также иммунный ответ [1].

В многочисленных исследованиях было показано, что частота ABC-подтипа ДВККЛ значительно увеличивается с возрастом (до 80% больных). Известно, что ABC-подтип коррелирует с крайне неблагоприятным прогнозом и плохой выживаемостью [5].

В качестве причины увеличения распространенности ABC-подтипа ДВККЛ в старших возрастных группах рассматривается механизм снижения разнообразия репертуара В-клеточных рецепторов и клональной экспансии В-клеток in vivo. В результате клональной экспансии увеличивается число В-клеток, экспрессирующих *IgH VH4-34*, что характерно для ABC-подтипа ДВККЛ [5].

Кроме того, среди факторов неблагоприятного прогноза у пожилых больных отмечена более высокая частота сочетанной экспрессии BCL2 и MYC («double-expressor» лимфома) [2].

По молекулярным данным увеличение возраста положительно коррелирует с онкогенными мутациями *PIM1*, *MYD88*, *BTG2*, *CD79B*, *TET2*, *BTG1*, *CREBBP*, *TBL1XR1* и с генетическим подтипом MCD. Эти онкогенные мутации участвуют в передаче сигналов В-клеточного рецептора/NF-κB, дифференцировке В-клеток и ацетилировании гистонов [2].

В исследовании P.-P. Xu et al. в однофакторном анализе было показано, что наличие мутации *CD79B* было ассоциировано с более низкой беспрогрессивной выживаемостью (БПВ). Двухлетняя БПВ составила 68% у больных без мутаций *CD79B*, что значительно выше, чем у пациентов с мутациями. Среди больных с мутациями *CD79B* у 4 также были выявлены мутации *MYD88*. Частота полного ответа составила 0% из 3 больных с мутациями *CD79B*, 50% из 4 больных с мутациями *CD79B/MYD88* и 64% из 22 больных без мутаций [6].

Кроме того, у пожилых больных также отмечается снижение CD4+ наивных Т-клеток и CD8+ наивных Т-клеток, а также повышение истощенных Т-клеток и макрофагов, что приводит к иммуносупрессивному микроокружению опухоли [2].

Другой особенностью, связанной с пожилым возрастом, является наиболее частое развитие EBV-позитивной ДВККЛ, характерной для посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний (ПТЛЗ) или ВИЧ-ассоциированных лимфом. EBV-позитивная ДВККЛ также в основном относится к подтипу ABC, и пациенты, как правило, имеют высокие баллы по международному прогностическому индексу (IPI), частое вовлечение экстранодальных локализаций и неблагоприятный исход по сравнению с EBV-негативными формами [2, 7].

Однако, несмотря на известные факторы неблагоприятного прогноза, в настоящее время не разработаны индивидуальные подходы к терапии в разных прогностических группах больных. Приблизительно у 40% пожилых больных ДВККЛ наблюдается либо первично-резистентное течение заболевания, либо рецидив после терапии первой линии.

Терапия пожилых больных ДВККЛ

Стандартом лечения пожилых больных ДВККЛ из группы «fit» считается программа R-CHOP-21. В 2002 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования GELA по сравнению программ CHOP против R-CHOP. В период с 1998 по 2000 г. в исследование было включено 398 пациентов (202 в группе R-CHOP и 196 в группе CHOP) в возрасте от 60 до 80 лет. Однако полностью программу лечения удалось выполнить в 72% и 80% в группах CHOP и R-CHOP соответственно, что было связано с прогрессией заболевания. При медиане наблюдения 24 месяца в группе R-CHOP и CHOP у 43% и 61% больных соответственно были констатированы разные события — прогрессирование, рецидив или смерть. Среди нежелательных явлений 3—4-й степени в обеих группах преобладали инфекционные осложнения, реже наблюдалась кардиальная токсичность (8%). Гематологическая токсичность в обеих группах была представлена анемией и нейтропенией, частота которых увеличивалась к 8-му курсу терапии. Недостатком данной программы является не только неудовлетворительная эффективность, но и невозможность в большинстве случаев провести терапию в полном объеме, отсутствие учета молекулярных факторов неблагоприятного прогноза и профилактики рецидива в ЦНС [8].

Однако если в группе «fit» пожилых больных при применении программы R-CHOP возможно достижение БПВ до 50—60%, то для пожи-

лых больных из группы «unfit» и «frail» обычно применяют схемы, не включающие препараты антрациклинового ряда, или отказываются от проведения лечения. Возраст старше 80 лет и наличие тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний и неконтролируемого сахарного диабета часто исключали использование полных доз антрациклинов и глюкокортикоидов, составляющих основу стандартных схем лечения агрессивных В-клеточных лимфом [9].

Для больных старше 80 лет без тяжелых сопутствующих заболеваний стандартом терапии является применение программы R-mini-CHOP. Однако применение данной программы позволяет достичь полной ремиссии (ПР) только у 60% больных, а 2-летняя БПВ и ОВ составили 47% и 59% соответственно [9].

Для больных из группы «frail» в возрасте старше 80 лет, как правило, применяют схемы по программе R-COP с исключением антрациклинов или не проводят лечение. Общая частота ответа при применении данной схемы достигает 58%, при этом ПР были достигнуты только у 37% больных. При отсутствии ХТ ОВ не превышает 5—10% [9].

В исследовании K. T. Isaksen et al. 2021 г. было проведено сравнение терапии в группах «fit», «unfit» и «frail». Двухлетняя ОВ в общей когорте больных составила 82%, 47% и 14% для групп «fit», «unfit» и «frail» соответственно. Кумулятивная 2-летняя частота смертности, связанной с лечением после применения программы R-CHOP, составила 4,7%, 13% и 24% для групп «fit», «unfit» и «frail» соответственно [4].

Обычно больные из группы «unfit» и «frail» исключаются из крупных клинических испытаний, и оптимальное лечение для этой популяции до сих пор не разработано.

Перспективным подходом в настоящее время является интеграция таргетных препаратов в стандартные схемы ХТ. Среди всего арсенала таргетных препаратов наиболее рациональным является применение ибрутиниба в комбинации с леналидомидом. По данным A. Goy et al. было показано, что комбинированное воздействие ибрутиниба и леналидомида приводит к синтетической летальности опухолевой клетки. Кроме того, рациональность применения битаргетной терапии ибрутинибом и леналидомидом объясняется более высокой распространенностью MCD-подтипа у пожилых больных ДВККЛ [10].

В период с 2016 по 2019 гг. были представлены результаты применения протокола SMART START, состоящего из 2 курсов ритуксимаба, ибрутиниба и леналидомида (RIL), с последующим проведением 6 курсов ХТ на фоне продолжения таргетной терапии (CHOP — 43%, EPOCH — 55%). В протокол было включено 60 больных, средний возраст которых составлял 63,5 (29—83) года, из них 28% были ≥ 70 лет. К неблагоприятным прогностическим факторам были отнесены: рас-

пространенная стадия заболевания (65%), индекс пролиферативной активности ≥ 80%, двойная экспрессия MYC/BCL2. Из особых неблагоприятных явлений стоит отметить появление сыпи в 32% случаев (9% — 3-й степени) и развитие аспергиллеза с поражением ЦНС у 1 больного. Общий ответ после этапа RIL составил 86%, при этом ПР были достигнуты у 36% больных. При медиане наблюдения 16 (1—33,5) месяцев однолетняя БПВ и ОВ составили 92,5% и 96,5%. У больных с наличием факторов неблагоприятного прогноза (ABC-подтип, высокий индекс по Ki-67, двойная экспрессия MYC и BCL2) результаты терапии были сопоставимы с остальной группой пациентов. Данный подход наиболее рационален для «unfit» пожилых больных из группы высокого риска, для которых проведение интенсивной ХТ сопряжено с развитием тяжелой токсичности и инфекционных осложнений [11].

С целью снижения токсичности и повышения эффективности для группы «frail» пожилых больных оправданной опцией является использование «chemo-free» стратегии лечения в первой линии. В 2019 г. P.-P. Xu et al. представили результаты 2-й фазы исследования для «unfit» и «frail» пациентов по шкале GCA в возрасте 75 лет и старше, основанных на «chemo-free» стратегии лечения в первой линии. Было проведено одноцентровое проспективное исследование по оценке эффективности и переносимости комбинации ибрутиниба, ритуксимаба и леналидомида у 30 больных ДВККЛ (iR2). Программа лечения включала 6 индукционных курсов по схеме: ибрутиниб в дозе 560 мг/сут ежедневно с 1-го по 21-й день, ритуксимаб в дозе 375 мг/м^2/сут в 1-й день, леналидомид в дозе 25 мг/сут с 1-го по 10-й день с последующим назначением леналидомида в качестве поддерживающей терапии при достижении ответа [6].

Средний возраст больных в исследовании составлял 80 (76—92) лет, из них 67% — ≥ 80 лет. Большинство пациентов (29 из 30) имели менее 5 сопутствующих заболеваний 2-й степени, у 1 пациента было 6 сопутствующих заболеваний 2-й степени, у 5 пациентов было 1 сопутствующее заболевание 3-й степени. Из 30 больных 10 (33%) умерли от прогрессии заболевания. В 50% случаев, преимущественно из-за прогрессии заболевания, поддерживающую терапию леналидомидом провести не удалось. При проведении исследования не было констатировано ни одной смерти, связанной с лечением. В однофакторном анализе только IPI, равный 0—2 баллам, был ассоциирован с продолжительной БПВ и ОВ. ABC-подтип ДВККЛ и наличие двойной экспрессии MYC/BCL2 не были связаны с клиническими исходами, что позволяет сделать вывод о способности комбинации ибрутиниба и леналидомида преодолевать неблагоприятное значение данных фак-

торов. При медиане наблюдения 27,6 месяца частота полного ответа, 2-летняя БПВ и ОВ составили 56,7%, 53,3% и 66,7% соответственно. Выживаемость была сопоставима в группах больных «unfit» и «frail». Негематологические нежелательные явления были представлены в основном легочными инфекциями 3—4-й степени (23%) и фибрилляцией предсердий (10%). Гематологические нежелательные явления были представлены нейтропенией 3-й и 4-й степени (13% и 10%), тромбоцитопенией 3-й и 4-й степени (3% и 7%), анемией 3-й степени (7%). По результатам проведенного исследования не было зарегистрировано ни одного рецидива с поражением ЦНС в сравнении с 3—5% случаев после применения программы R-CHOP. Таким образом, учитывая наличие способности ибрутиниба и леналидомида преодолевать гематоэнцефалический барьер, использование данной комбинации позволяет успешно проводить профилактику рецидива в ЦНС у пожилых больных [6].

Протокол лечения больных ДВККЛ старше 65 лет

Для больных из группы «fit» в возрасте старше 65 лет при 1-й стадии MUM1–ДВККЛ рекомендовано проведение 4 курсов терапии по программе R-CHOP. Для больных из группы «fit» в возрасте старше 65 лет при 2—4-й стадиях MUM1– ДВККЛ рекомендовано проведение 4 курсов терапии по программе R-mNHL-BFM-90 № 2 / R-CHOP № 2.

Для больных из группы «fit» в возрасте старше 65 лет при 1-й стадии MUM1+ ДВККЛ рекомендовано проведение 4 курсов терапии по программе R-mNHL-BFM-90 № 4 или R-EPOCH/R-HMA. Для больных из группы «fit» в возрасте старше 65 лет при 2—4-й стадиях MUM1+ ДВККЛ рекомендовано проведение 4 курсов терапии по программе R-mNHL-BFM-90 № 4 или R-EPOCH/R-HMA с добавлением леналидомида.

К настоящему времени в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ блоковая программа R-mNHL-BFM-90 была применена у 6 больных ДВККЛ старше 65 лет, в том числе в 2 случаях с интеграцией леналидомида (ABC-подтип ДВККЛ). Тяжелой гематологической и негематологической токсичности констатировано не было. Из 6 больных у 5 сохраняется полная ремиссия (ПР) при сроках наблюдения от 5 до 73 мес, в 1 случае констатировано развитие рецидива. Применение блоковой программы с включением метотрексата и интеграция таргетных препаратов (леналидомид) позволяют также профилактировать риск поражения ЦНС.

Для оценки результатов применения программы R-EPOCH/R-HMA с 2013 по 2017 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» было проведено про-

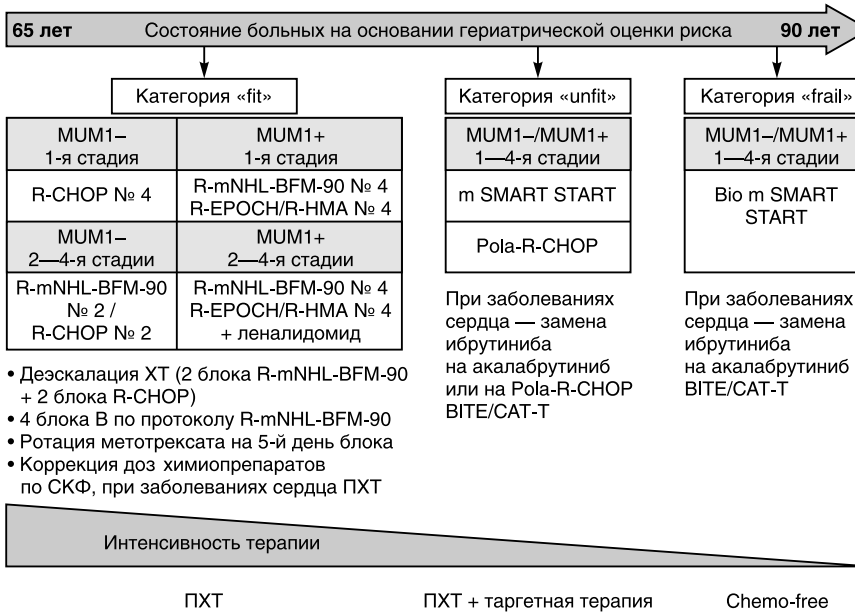
спективное пилотное многоцентровое исследование. В протокол было включено 40 больных ДВККЛ, в том числе 14 больных старше 65 лет. При медиане наблюдения 44 месяца ОВ и бессобытийная (БСВ) выживаемость составила 84% и 79% соответственно. Из 14 больных в возрасте старше 65 лет у всех сохраняется ПР при сроках наблюдения от 68 до 108 месяцев. Применение метотрексата и цитарабина также позволяет профилактировать поражение ЦНС. За весь период наблюдения не было зарегистрировано ни одного рецидива с поражением ЦНС.

Для группы «unfit» пожилых больных проведение интенсивных высокодозных программ терапии не представляется возможным. С целью повышения эффективности лечения и снижения токсичности был разработан протокол терапии R-CHOP с интеграцией ибрутиниба и леналидомида (m SMART START). При наличии тяжелых заболеваний сердца (острый инфаркт миокарда, нарушения ритма сердца, хроническая сердечная недостаточность) предполагается замена ибрутиниба на акалабрутиниб. Комбинация ибрутиниба и леналидомида обладает доказанной эффективностью в терапии ABC-подтипа ДВККЛ, который преимущественно распространен в группе пожилых больных. Кроме того, применение ибрутиниба и леналидомида, обладающих способностью преодолевать гематоэнцефалический барьер, позволяет проводить профилактику поражения ЦНС, особенно у больных из группы высокого риска. В настоящее время в ФГБУ «НМИЦ гематологии» программа m SMART START успешно была применена у 6 больных, из которых у 5 достигнута ПР заболевания при сроках наблюдения от 5 до 36 месяцев, только в 1 случае был констатирован рецидив заболевания.

Альтернативным вариантом терапии для группы «unfit» пожилых больных является применение программы Pola-R-CHP. По результатам исследования POLARIX у больных старше 60 лет было получено преимущество по результатам БСВ в группе Pola-R-CHP в сравнении с программой R-CHOP.

Для группы «frail» больных с тяжелой сопутствующей коморбидностью, для которых нет возможности проведения ХТ, наиболее рациональной опцией является использование «chemo-free» стратегии. Предлагаемый протокол терапии включают комбинацию ибрутиниба и леналидомида у больных при отсутствии синхронного вовлечения ЦНС (Bio SMART START). При тяжелых заболеваниях сердца (острый инфаркт миокарда, нарушения ритма, хроническая сердечная недостаточность) также предполагается замена ибрутиниба на акалабрутиниб.

Схема протокола



Программы терапии

Препараты	Доза	Способ введения	Дни введения
R-CHOP			
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день курса
Винкристин	2 мг	В/в струйно	1-й день курса
Доксорубицин	50 мг/м^2	В/в капельно	1-й день курса
Циклофосфамид	750 мг/м^2	В/в капельно	1-й день курса
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни курса

Препараты	Доза	Способ введения	Дни введения
Блок А по протоколу R-mNHL-BFM-90			
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день курса
Метотрексат	1000 мг/м^2	В/в капельно	1-й день курса
Винкристин	2 мг	В/в струйно	1-й день курса
Доксорубицин	50 мг/м^2	В/в капельно	3-й день курса
Ифосфамид	800 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни курса
Этопозид	120 мг/м^2	В/в капельно	4—5-й дни курса

Препараты	Доза	Способ введения	Дни введения
Цитарабин	150 мг/м^2 2 раза в сутки	В/в капельно	4—5-й дни курса
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни курса
Леналидомид*	25 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Блок В по протоколу R-mNHL-BFM-90			
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день курса
Метотрексат	1000 мг/м^2	В/в капельно	1-й день курса
Циклофосфамид	200 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни курса
Винкристин	2 мг	В/в струйно	1-й день курса
Доксорубицин	25 мг/м^2	В/в капельно	4—5-й дни курса
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни курса
Леналидомид*	25 мг	Перорально	1—10-й дни курса
* При MUM1+ ДВККЛ II—IV стадии.			

Препараты	Доза	Способ введения	Дни введения
R-EPOCH			
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день курса
Этопозид	50 мг/м^2	В/в капельно	1—4-й дни курса
Винкристин	0,5 мг	В/в струйно	1—4-й дни курса
Доксорубицин	10 мг/м^2	В/в капельно	1—4-й дни курса
Циклофосфамид	750 мг/м^2	В/в капельно	5-й день курса
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни курса
Леналидомид*	25 мг	Перорально	1—10-й дни курса
R-HMA			
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день курса
Метотрексат	500 мг/м^2	В/в капельно	1-й день курса
Цитарабин	1000 мг/м^2 2 раза в сутки	В/в капельно	2—3-й дни курса
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни курса
Леналидомид*	25 мг	Перорально	1—10-й дни курса
* При MUM1+ ДВККЛ II—IV стадии.			

m SMART START			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день курса
Доксорубицин	50 мг/м^2	В/в капельно	1-й день курса
Винкристин	2 мг	В/в струйно	1-й день курса

m SMART START			
Циклофосфамид	750 мг/м^2	В/в капельно	1-й день курса
Преднизолон	120 мг	Перорально	1—5-й дни курса
Леналидомид	25 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Ибрутиниб	280 мг	Перорально	1—10-й дни курса

Pola-R-CHP			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день курса
Полатузумаб	1,8 мг/кг	В/в капельно	1-й день курса
Доксорубицин	50 мг/м^2	В/в капельно	1-й день курса
Циклофосфамид	750 мг/м^2	В/в капельно	1-й день курса
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни курса

Bio SMART START			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день курса
Леналидомид	25 мг	Перорально	1—10-й дни курса
Ибрутиниб	280 мг	Перорально	1—10-й дни курса

Обследование перед началом терапии

Общая часть — см. разд. «Агрессивные В-клеточные лимфомы».

Специфическая часть:

1. Оценка гериатрического риска.
2. Люмбальная пункция с интратекальным введением трех цитостатиков (метотрексат, 15 мг, цитарабин, 30 мг, дексаметазон, 4 мг) с цитологическим, вирусологическим, микробиологическим исследованиями спинномозговой жидкости, исследованием В-клеточной клональности, иммунофенотипическое исследование спинномозговой жидкости, определение мутации в гене *MYD88* (при отсутствии противопоказаний к выполнению люмбальной пункции).
3. Электроэнцефалограмма, вызванные потенциалы головного мозга (ВПГМ) (при наличии синхронного поражения ЦНС).
4. Консультация невролога (при наличии синхронного поражения ЦНС).
5. Консультация офтальмолога (при наличии синхронного поражения ЦНС).
6. Верификация морфологического варианта опухоли (биопсия любого доступного опухолевого очага): цитологическое, гистологическое

и иммуногистохимическое исследования на гистологических препаратах биоптатов опухоли (CD19, CD20, CD22, CD79a, PAX5, IgM, MUM1, BCL6, BCL2, Ki-67, CD10, p53).
7. Цитогенетическое исследование биоптата опухоли — FISH на наличие реаранжировок генов *BCL2*, *BCL6*, *c-MYC* и делеции 17p13.
8. Молекулярно-генетическое исследование биоптата опухоли на наличие мутации в гене *TP53*.
9. Молекулярно-генетическое исследование на наличие мутации p.L625P в гене *MYD88* в биоптате опухоли и свободной опухолевой ДНК в сыворотке крови и спинномозговой жидкости.

Критерии включения

При отборе больных на лечение по данному протоколу должны соблюдаться следующие критерии:
1. Наличие добровольного информированного согласия пациента и/или его законного представителя.
2. Наличие подтвержденного диагноза ДВККЛ.
3. Возраст старше 65 лет.

Критерии невключения

1. Отсутствие добровольного информированного согласия пациента и/или его законного представителя на участие в исследовании.
2. Предшествующая лучевая терапия, полихимиотерапия, длительная терапия глюкокортикоидными гормонами.
3. Наличие других злокачественных новообразований.
4. Тяжелая сопутствующая патология: хронические обструктивные заболевания легких; сердечная недостаточность (ФК III—IV по NYHA), острый инфаркт миокарда, перенесенный в последние 6 месяцев, нарушения ритма по типу желудочковых тахиаритмий, дилатационная кардиомиопатия, нестабильная стенокардия; неконтролируемый сахарный диабет; острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому/геморрагическому типу, перенесенное в последние 6 месяцев.
5. Невозможность перорального приема лекарственных препаратов, синдром мальабсорбции, заболевания желудочно-кишечного тракта, резекция желудка или тонкой кишки, воспалительные заболевания кишки или язвенный колит, частичная/полная обструкция кишки или другие состояния, препятствующие энтеральному пути введения препаратов.
6. Большие хирургические операции, проведенные в последние 4 недели до начала исследовательского протокола.

7. Геморрагический синдром, кровотечения, применение непрямых антикоагулянтов (варфарин или другие антагонисты витамина K).
8. Тяжелые инфекционные осложнения, требующие госпитализации и проведения антибиотикотерапии.
9. Заболевания печени, включая активные острые вирусные (с положительной вирусной нагрузкой, требующие проведения противовирусной терапии) и другие гепатиты, злоупотребление алкогольными напитками, цирроз печени.
10. Активная ВИЧ-инфекция.
11. Тяжелые психические нарушения.

Промежуточное стадирование

1. КТ/УЗИ/МРТ исходно вовлеченных областей.
2. Трепанобиопсия (при исходном вовлечении костного мозга).
3. МРТ головного мозга с в/в контрастированием (при исходном вовлечении ЦНС в дебюте).
4. Анализ на наличие соДНК в сыворотке крови и СМЖ (с определением мутации в гене *MYD88* — при обнаружении в дебюте заболевания).

Критерии удлинения интервалов между курсами ХТ, редукции дозы, деэскалации терапии

1. Развитие тяжелых инфекционных осложнений, требующих проведения массивной антимикробной терапии.
2. Развитие тяжелых токсических осложнений (почечная, печеночная, сердечная токсичность).
3. Развитие длительных периодов цитопении (лейкопении, тромбоцитопении), требующих проведения заместительной терапии компонентами крови.

Рекомендации для больных, не соответствующих критериям включения в протокол (для региональных центров)

Для больных, не соответствующих критериям включения в протокол, рекомендовано проведение химиотерапии согласно российским клиническим рекомендациям: для категории «fit» 6—8 курсов по программе R-CHOP-21 или 6 курсов по программе R-CHOP-14, для категории «unfit» и «frail» при наличии тяжелой сопутствующей патологии — R-mini-CHOP. При фракции выброса левого желудочка менее 50% из курсов ХТ исключается доксорубицин — R-CEPP, R-CEOP, R-GCVP.

Критерии эффективности терапии

Критерии полной ремиссии

1. Полное исчезновение всех клинических и инструментальных признаков заболевания (по данным КТ областей опухолевой локализации, определяемых в дебюте заболевания, ПЭТ/КТ, МРТ головного мозга — при вовлечении ЦНС в дебюте), исчезновение всех обусловленных заболеванием симптомов.
2. Отсутствие свободной опухолевой ДНК в сыворотке крови и/или СМЖ (при синхронном вовлечении ЦНС) и мутации в гене *MYD88* (при ее наличии в дебюте).

Критерии частичной ремиссии

Уменьшение размеров опухоли по данным инструментальных методов обследования, снижение интенсивности накопления контрастного препарата в ранее выявляемых очагах.

Критерии стабилизации

Стабилизация заболевания определяется как эффект меньший, чем частичная ремиссия, но не являющийся прогрессированием заболевания.

Критерии прогрессирования

1. Увеличение любого ранее определяемого опухолевого очага на 50% и более у больных с частичной ремиссией и у больных, лечение которых было неэффективным.
2. Появление любого нового очага во время терапии или после ее окончания.
3. Появление свободной опухолевой ДНК в сыворотке крови и/или СМЖ (при синхронном вовлечении ЦНС) и мутации в гене *MYD88* (при ее наличии в дебюте) после полной элиминации на фоне терапии.

Критерии рецидива

1. Появление любого нового очага (после полной ремиссии) либо увеличение в размерах ранее существующих очагов на 50% и более.
2. Появление свободной опухолевой ДНК в сыворотке крови и/или СМЖ (при синхронном вовлечении ЦНС) и мутации в гене *MYD88* (при ее наличии в дебюте) после полной элиминации на фоне терапии.

Оценка токсичности терапии

Проводится по общим критериям токсичности Национального института рака (CTC-NCIC).

Контрольное стадирование

1. МРТ малого таза, УЗИ органов мошонки, периферических лимфоузлов (при исходном вовлечении в дебюте заболевания), КТ органов грудной клетки и брюшной полости при исходном вовлечении висцеральных лимфоузлов, экстранодальных очагов других локализаций — каждые 3 месяца в течение 1-го года, каждые 6 месяцев в течение 2-го года, далее 1 раз в год.
2. ПЭТ/КТ-исследование после окончания терапии и далее 1 раз в год.
3. МРТ головного мозга с в/в контрастированием (при исходном вовлечении ЦНС в дебюте) — каждые 3 месяца в течение 1-го года, каждые 6 месяцев в течение 2-го года, далее 1 раз в год.
4. Анализ на наличие соДНК в сыворотке крови и СМЖ (с определением мутации в гене *MYD88* — при обнаружении в дебюте заболевания) — каждые 3 месяца в течение 1-го года, каждые 6 месяцев в течение 2-го года; далее 1 раз в год.

Сопроводительная терапия

1. **Инфузионная терапия.** Необходимо проводить гипергидратацию из расчета 1000 мл/м^2 в сутки в/в, начиная за 1—2 дня до начала химиотерапии и завершая через 3—5 дней после ее окончания, и коррекцию метаболических нарушений. Для оценки состояния водного баланса, предотвращения объемной перегрузки ежедневно взвешивают пациента, контролируют центральное венозное давление 2 раза в день, диурез и баланс жидкости — каждые 6 часов.
2. **Противоязвенная терапия.** Для профилактики эрозивного гастрита назначается омепразол, 20 мг 2 раза в сутки, или ранитидин, 150 мг 2 раза в сутки. При невозможности перорального приема препаратов — фамотидин, 20 мг 2 раза в сутки в/в струйно, или омепразол, 20 мг 2 раза в сутки в/в струйно.
3. **Антикоагулянтная терапия.** Для профилактики тромботических осложнений назначают гепарин в начальной дозе 500 Ед/ч под контролем АЧТВ. При сохранении гиперкоагуляции дозу увеличивают на 250 Ед/ч до достижения АЧТВ, равного 1,5—2,0 нормы. При невозможности проводить круглосуточную инфузию гепарина назначают низкомолекулярные гепарины п/к.

   Критерии прекращения терапии гепарином:
   - снижение числа тромбоцитов ниже 50 × 10^9/л при наличии большой массы опухоли;
   - снижение числа тромбоцитов ниже 100 × 10^9/л при полной регрессии опухоли;
   - геморрагический синдром.

4. **Противорвотная терапия.** Перед введением противоопухолевых препаратов назначают ондансетрон в дозе 8 мг в/в струйно. При возникновении тошноты возможно введение дополнительной дозы препарата.
5. **Для профилактики аллергического конъюнктивита** на фоне терапии цитарабином необходимо использовать глазные капли с глюкокортикоидами (дексаметазон) по 1 капле 2 раза в сутки в каждый глаз до окончания курса ХТ.
6. **Введение препаратов колониестимулирующего фактора.** Всем пациентам рекомендуется введение препаратов Г-КСФ в дозе 300—480 мкг в сутки п/к при снижении числа лейкоцитов ниже $1{,}0 \times 10^9$/л. Противопоказанием к введению препаратов Г-КСФ служит реактивация вирусной инфекции.
7. **Заместительная терапия компонентами крови.** Всем пациентам рекомендуется выполнение трансфузий тромбоконцентрата при снижении количества тромбоцитов менее 20×10^9/л или при развитии геморрагического синдрома, эритроцитной взвеси при снижении концентрации гемоглобина ниже 70 г/л или ниже 90 г/л (для больных с заболеваниями сердца) или развитии анемического синдрома.
8. **Антибактериальная терапия и профилактика инфекционных осложнений** осуществляются согласно протоколу, разработанному в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ. Всем пациентам назначается полоскание полости рта антисептическими растворами (хлоргексидин, мирамистин, гексэтидин, Элюдрил, Стоматофит) с целью профилактики инфекционных процессов в ротовой полости.

Литература

1. Paul U, Richter J, Stuhlmann-Laiesz C et al. Advanced patient age at diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma is associated with molecular characteristics including ABC-subtype and high expression of MYC. Leuk Lymphoma 2018; 59(5):1213—1221. DOI: 10.1080/10428194.2017.1365851.
2. Zhu Y, Fu D, Shi Q et al. Oncogenic mutations and tumor microenvironment alterations of older patients with diffuse large B-cell lymphoma. Front Oncol 2022; 13:1—13. DOI: 10.3389/fimmu.2022.842439.
3. Spina M, Merli F, Cabras MG et al. Definition and validation of the new elderly prognostic index (EPI) for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma integrating geriatric and clinical assessment: results of the prospective «Elderly Project» on 1353 patients by the Fondazione Italiana Linfomi. Blood 2019; 134:398. DOI: 10.1182/blood-2019-123027.
4. Isaksen KT, Mastroianni MA, Rinde M et al. A simplified frailty score predicts survival and can aid treatment-intensity decisions in older patients with DLBCL. Blood Adv 2021; 5(22):8—10. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004777.

5. Bohers E, Ruminy P, Delwail V. Molecular characterisation of diffuse large B cell lymphoma in patients of 80 years old or more: clinical relevance in a multicentric randomized phase III study of the LYSA (SENIOR Study). Blood 2019; 134:2765. DOI: 10.1182/blood-2019-124444.
6. Xu P, Shi Z, Qian Y et al. Ibrutinib, rituximab, and lenalidomide in unfit or frail patients aged 75 years or older with de novo diffuse large B-cell lymphoma: a phase 2, single-arm study. Lancet Heal Longev 2022; 3(7):e481—e490. DOI: 10.1016/S2666-7568(22)00123-4.
7. Beheshti A, Neuberg D, Mcdonald JT et al. The impact of age and sex in DLBCL: systems biology analyses identify distinct molecular changes and signaling networks. Cancer Inform 2015; 2(14):141—148. DOI: 10.4137/CIN.S34144.
8. Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med 2002; 346(4):235—242.
9. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2011; 12:460—468. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70069-9.
10. Goy A, Ramchandren R, Ghosh N et al. Ibrutinib plus lenalidomide and rituximab has promising activity in relapsed/refractory non-germinal center B-cell-like DLBCL. Blood 2019; 134(13):1024—1036. DOI: 10.1182/blood.2018891598.
11. Westin J, Davis RE, Feng L et al. Smart Start: rituximab, lenalidomide, and ibrutinib in patients with newly diagnosed large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 2023; 41(4):745—755.

Я. К. Мангасарова, А. У. Магомедова, Е. Е. Звонков

Протокол диагностики и лечения больных при рецидиве диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы

Введение

Современные методы терапии позволяют достичь полного ответа у 60% пациентов с впервые выявленной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ) [1]. Вместе с тем у 40% пациентов будет констатирована неудача: примерно у 10—15% разовьется рефрактерность к применяемой терапии, у 20—25% будет отмечена прогрессия и рецидив заболевания [1—3]. При проведении высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) пациентам с химиочувствительным рецидивом ДВКЛ 5-летняя бессобытийная выживаемость достигает 35%, а без трансплантации не превышает 10% [1]. На сегодняшний день эффективность известных и широко используемых в практике различных схем второй линии (DHAP, ESHAP и т. д.) сопоставима и не превышает 20%, что демонстрирует крайне неудовлетворительные результаты [4—8]. Для повышения эффективности высокодозной химиотерапии изучаются режимы «терапии спасения» с включением таргетных препаратов [7—9]. Полатузумаб ведотин представляет собой CD79b-таргетный конъюгат антитело-препарат, который преимущественно доставляет мощное антимитотическое вещество (монометилауристатин Е — ММАЕ) к опухолевым В-клеткам, что, в свою очередь, приводит к

их гибели [10]. В 2022 г. стали доступны данные II фазы многоцентрового исследования эффективности и безопасности применения полатузумаба ведотина в комбинации с режимом R-ICE, которые продемонстрировали эффективность и приемлемый профиль безопасности [11]. На момент окончания «терапии спасения» (2 или 3 курса Pola-R-ICE) объективный ответ отмечен у 89% пациентов, а полная ремиссия — у 61%. На момент среза данных 21 пациенту (55%) была выполнена процедура ауто-ТГСК. На сегодняшний день эта комбинация, согласно данным литературы, демонстрирует максимальную эффективность в достижении полной ремиссии заболевания перед ауто-ТГСК. Таким образом, мы предлагаем при достижении полной ремиссии заболевания по данным ПЭТ/КТ после 2 курсов химиотерапии Pola-R-ICE выполнить еще один курс химиотерапии и мобилизацию гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). В дальнейшем, если у больного мобилизация ГСК была эффективной и сохраняется статус ремиссии по данным ПЭТ/КТ, проводить предтрансплантационный режим кондиционирования по схеме BEAM (или CEAM) с последующей ауто-ТГСК.

Пациенты исключаются из протокола на любом этапе лечения в случае прогрессирования заболевания, неэффективности терапии (ответ частичной ремиссии заболевания и меньше), а также в случае отказа больного от лечения.

Критерии включения и невключения

Критерии включения

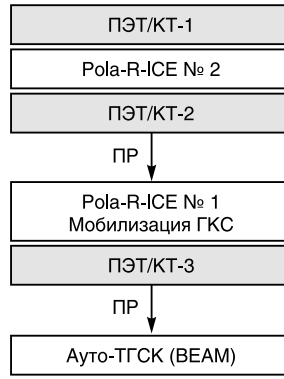
1. Возраст от 18 до 60 лет.
2. Гистологически подтвержденная диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ NOS).
3. Рефрактерная (прогрессия заболевания во время проведения терапии или в течение 6 месяцев с момента окончания терапии) или рецидивирующая (6 и более месяцев с момента окончания последней линии терапии) ДВКЛ.
4. Одна линия предшествующей терапии.
5. Пациент является кандидатом для проведения ауто-ТГСК.
6. Пациент ранее не получал платиносодержащих схем терапии и/или режимов, содержащих полатузумаб ведотин.

Критерии невключения

1. Возраст ≥ 60 лет.
2. Наличие мутации в гене *TP53*.

3. Тяжелые инфекционные осложнения.
4. Тяжелый соматический статус.
5. Наличие второго активного опухолевого процесса.
6. ВИЧ-инфекция.
7. Активный гепатит В и/или С.
8. Беременность или кормление грудью.

Дизайн протокола



Обследование перед началом терапии

1. ПЭТ/КТ для оценки исходной распространенности процесса.
2. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптата опухоли (CD19, CD20, MUM 1, CD23, cyclin D1, CD5, CD10, BCL2, p53, c-MYC, BCL2 и Ki-67).
3. Трепанобиопсия с гистологическим, молекулярно-генетическим и ИФТ-исследованием.
4. FISH-исследование биоптата опухоли для определения перестройки генов *c-MYC*, *BCL2*, *BCL6*, del17p.
5. ПЦР опухолевой ткани мутации гена *TP53* методом секвенирования по Сэнгеру.
6. Общий анализ крови.
7. Биохимический анализ крови (в том числе общий белок, белковые фракции, креатинин, мочевина, мочевая кислота, электролиты, ЛДГ, АЛТ, АСТ, ЩФ, глюкоза).
8. Общий анализ мочи.
9. Проба Реберга, определение клиренса креатинина (при наличии признаков почечной недостаточности).

10. Коагулограмма (АЧТВ, протромбин, фибриноген).
11. Определение маркеров вирусных гепатитов В и С, ВИЧ-инфекции.
12. ЭКГ.
13. ЭхоКГ.
14. КТ/МРТ головного мозга.
15. Группа крови, резус-фактор.
16. Исследование крови на ВИЧ, сифилис, гепатит В и С.
17. При подозрении на вовлечение желудочно-кишечного тракта необходимо выполнение эзофагогастродуоденоскопии и колоноскопии.
18. Консультация гинеколога.
19. Криоконсервирование спермы или ооцитов (по желанию пациентов).

После проведения полного обследования, если больной удовлетворяет критериям включения в протокол, он подписывает информированное согласие и включается в исследование.

Схема лечения Pola-R-ICE

Препарат	Дни введения	Разовая доза	Суточная доза	Курсовая доза	Особенности введения
Полатузумаб ведотин	1-й день	1,8 мг/кг	1,8 мг/кг	1,8 мг/кг	В/в в виде инфузии в течение 90 минут в 500 мл 0,9% NaCl
Ритуксимаб	1-й день	375 мг/м^2	375 мг/м^2	375 мг/м^2	В/в в виде инфузии в 500 мл 0,9% NaCl, скорость инфузии: 1-й час — 50 мг/ч, 2-й час — 100 мг/ч и т. д., максимально 400 мг/ч
Ифосфамид	2-й день	5000 мг/м^2	5000 мг/м^2	5000 мг/м^2	В/в в виде инфузии в течение 24 часов в 3000 мл 0,9% NaCl
Карбоплатин	2-й день	AUC = 5, в/в, максимальная доза 750 мг	AUC = 5, в/в, максимальная доза 750 мг	AUC = 5, в/в, максимальная доза 750 мг	В/в в виде инфузии в течение 30 минут в 100 мл 0,9% NaCl
Этопозид	1, 2, 3-й день	100 мг/м^2	100 мг/м^2	300 мг/м^2	В/в в виде инфузии в течение 1 часа в 500 мл 0,9% NaCl
AUC — площадь под фармакологической кривой.					

Особенности введения химиопрепаратов

Карбоплатин

Расчет общей дозы проводится по формуле Калверта:

$$\text{Общая доза, мг} = \text{AUC} \times (\text{СКФ} + 25).$$

Введение жидкости до или после применения карбоплатина, а также форсированного диуреза не требуется. Перед введением препарат разбавляют до концентрации 0,5 мг/мл 5% раствором декстрозы или 0,9% раствором натрия хлорида.

Ифосфамид

Для пролонгированного введения (24-часовая инфузия) высокой дозы ифосфамида общую дозу (5 г/м^2) рекомендуется разводить в трех литрах 5% раствора глюкозы или 0,9% раствора NaCl.

Для снижения вероятности возникновения геморрагического цистита одновременно с ифосфамидом применяют препарат месна. При непрерывной инфузии (24 ч) цитостатика месну вводят в дозе 20% от дозы цитостатика в начале инфузии, затем в дозе 100% — в течение 24 ч инфузии и еще через 6—12 ч в той же дозе — после окончания инфузии в той же дозе .

Ифосфамид и месну можно смешивать в одном и том же растворе для инфузии.

- Длительность одного курса составляет 21 день, длительность терапии — до 3 курсов.

Промежуточная оценка эффективности проводится через 21 день после начала второго курса комбинированной терапии режимом Pola-R-ICE.

Итоговая оценка безопасности и эффективности проводится через 28 дней после начала последнего — третьего курса комбинированной терапии режимом Pola-R-ICE.

Для оценки эффективности терапии проводится ПЭТ/КТ после 2-го курса, в случае достижения полного метаболического ответа пациенту выполняется процедура мобилизации ГСК и проводится 3-й цикл Pola-R-ICE. При удачной мобилизации ГСК с целью консолидации ремиссии выполняется ауто-ТГСК. В случае стабилизации или прогрессии заболевания после 2 курсов полихимиотерапии пациент исключается из протокола, тактика дальнейшего ведения пациента определяется индивидуально в зависимости от особенностей клинического состояния пациента.

Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток

Мобилизация ГСК проводится в межкурсовом периоде после 1-го или 2-го курса полихимиотерапии при отсутствии вовлечения костного мозга. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) используется в дозе 10 мкг/кг/сутки в течение 4 дней (или ПЭГ-КСФ, 7,5 мкг однократно). Лейкоцитаферез с целью сепарации клеток проводится на четвертый день введения КСФ при наличии адекватного количества CD34+ клеток в периферической крови — более 10—20 клеток/мкл. Успешная мобилизация определяется как количество CD34+ клеток, составляющее не менее 2×10^6 на 1 кг веса тела реципиента, собранных за 1—2 процедуры афереза.

Ауто-ТГСК (BEAM)

Препарат	Дни введения перед ауто-ТГСК	Разовая доза	Суточная доза	Курсовая доза	Особенности введения
Кармустин*	–6-й день	300 мг/м^2	300 мг/м^2	300 мг/м^2	В/в в виде инфузии в течение 30—60 минут в 500 мл 0,9% NaCl
Этопозид	–5, –4, –3, –2-й дни	200 мг/м^2	200 мг/м^2	800 мг/м^2	В/в в виде инфузии в течение 30 минут в 500 мл 0,9% NaCl
Цитарабин	–5, –4, –3, –2-й дни	200 мг/м^2	400 мг/м^2	1600 мг/м^2	В/в в виде инфузии в течение 30 минут в 500 мл 0,9% NaCl
Мелфалан	–1-й день	140 мг/м^2	140 мг/м^2	140 мг/м^2	В/в в виде инфузии в течение 1 часа в 500 мл 0,9% NaCl

* Кармустин может быть заменен на ломустин в дозе 200 мг/м^2 внутрь, на –6-й день перед ауто-ТГСК.

Сопроводительная терапия

Под термином «сопроводительная терапия» подразумевается комплекс терапевтических мероприятий, позволяющий предотвратить или уменьшить осложнения, вызываемые цитостатической терапией.

Антибактериальная терапия

Антимикробная терапия проводится по общим правилам назначения при фебрильной нейтропении и согласно чувствительности возбудителя по результатам микробиологических и вирусологических исследований крови, мочи и нестерильных локусов.

Профилактика пневмоцистной пневмонии

Используют триметоприм/сульфаметоксазол, 480 мг 1 раз в сутки внутрь с первого дня химиотерапии.

Противорвотная терапия

За 30 минут до начала химиотерапии назначают в/в антагонисты серотониновых 5-НТ3-рецепторов: ондансетрон, трописетрон, гранисетрон. Возможно повторное болюсное введение этих препаратов каждые 6—8 часов или применение таблетированных форм.

Профилактика тромбозов

Больным с высоким риском тромбозов показано назначение низкомолекулярного или нефракционированного гепарина. Для профилактики тромботических осложнений назначают гепарин в начальной дозе 500 Ед/ч под контролем АЧТВ. При сохранении гиперкоагуляции дозу увеличивают на 250 Ед/ч до достижения АЧТВ, равного 1,5—2,0 нормы. При невозможности проводить круглосуточную инфузию гепарина назначают низкомолекулярные гепарины п/к под контролем анти-Ха активности. Критерии прекращения терапии гепарином: снижение количества тромбоцитов ниже 100×10^9/л и развитие геморрагического синдрома. При развитии тромбозов у пациентов, получавших гепарин в профилактической дозе, необходимо увеличить ее до лечебной.

Профилактика синдрома массивного лизиса опухоли

При проведении курса Pola-R-ICE синдром лизиса опухоли встречается редко. В случае большой массы опухоли необходимо проведение гидратации во время 1-го курса химиотерапии, назначение аллопуринола. Аллопуринол назначают внутрь в дозе 300—600 мг в сутки в течение 5 дней химиотерапии.

Профилактика фебрильной нейтропении

Всем пациентам рекомендуется введение препаратов Г-КСФ короткого действия или ПЭГ-КСФ через 24 часа после завершения химиоте-

рапии. Противопоказанием к введению препаратов Г-КСФ служит реактивация вирусной инфекции.

Сохранение фертильности после химиотерапии у женщин

С целью сохранения фертильности у женщин с лимфопролиферативными заболеваниями перед началом химиотерапии рекомендована заготовка половых клеток. На сегодняшний день существует 2 основных метода: криоконсервирование ооцитов (эмбрионов) или ткани яичника. Из двух методов предпочтительным является криоконсервирование ооцитов или эмбрионов [13—15].

Забор яйцеклеток из созревших фолликулов может быть осуществлен в естественном и стимулированном цикле. Для проведения стимуляции яичников гонадотропинами, за которой будет следовать аспирация яйцеклеток, требуется около 2 недель. Возможно проведение забора яйцеклеток из созревших фолликулов в естественном цикле, но их количество, как правило, значимо меньше, чем в стимулированном. Хранение эмбрионов требует использования спермы партнера или донора. Криоконсервирование яйцеклеток проводится без использования спермы, и в дальнейшем оплодотворение происходит непосредственно перед процедурой ЭКО [15].

Криоконсервирование ткани яичника рекомендовано женщинам ≤ 36 лет без опухолевого поражения яичников и в случае, когда клиническая ситуация не позволяет провести забор яйцеклеток из созревших фолликулов в стимулированном или естественном цикле. Забор ткани яичника и ее трансплантация осуществляется лапароскопическим путем. Перед трансплантацией ткани яичника необходимо проведение гистологического, иммуногистохимического и молекулярного исследования с целью предотвращения возможного переноса опухолевой ткани [15].

У женщин с клональными гематологическими заболеваниями как в рандомизированных исследованиях, так и в метаанализе, оценивающих эффективность использования агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) с целью овариопротекции в период проведения химиотерапии, существенной разницы в показателях преждевременной недостаточности яичников или наступления беременности получено не было. Кроме того, одновременное использование ГнРГ во время химиотерапии связано с более высокой частотой симптомов менопаузы. Таким образом, использование ГнРГ может быть обсуждено с учетом других его потенциальных эффектов, которые включают контроль менструального цикла и профилактику менометроррагии. Важно отметить, что для пациенток, заинтересованных в сохранении фертиль-

ности, временное подавление яичников ГнРГ во время химиотерапии не должно рассматриваться как альтернатива методам криоконсервации [13—14].

Сохранение фертильности после химиотерапии у мужчин

Мужчинам, желающим иметь детей, по возможности перед началом химиотерапии следует проводить криоконсервацию спермы.

Контрольные точки обследования

В течение первого года — каждые 3 месяца, в течение второго года — каждые 6 месяцев, далее — 1 раз в год.

1. КТ органов грудной клетки и брюшной полости, органов малого таза в зависимости от исходных локализаций опухоли, общий анализ крови, биохимический анализ крови — в течение первого года каждые 3 месяца, в течение второго года каждые 6 месяцев, далее 1 раз в год.
2. ПЭТ/КТ-исследование 1 раз в год.

Литература

1. Crump M, Neelapu SS, Farooq U et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood; 130(16):1800—1808.
2. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 2020; 38(2):155—165.
3. Бабичева Л. Г., Поддубная И. В. Первая линия терапии агрессивных неходжкинских лимфом в российской клинической практике: данные исследования EQUILIBRIUM. Онкогематология 2020; 15(2):10—18.
4. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. J Clin Oncol 2012; 30(36):4462—4469.
5. Sarkozy C, Sehn LH. Management of relapsed/refractory DLBCL. Best Pract Res Clin Haematol 2018; 31(3):209—216.
6. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD et al. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2004; 103(10): 3684—3688.
7. Смыкова О. Г., Семенова А. А., Черных Ю. Б. и др. Эффективность и безопасность Pola-BR при рецидивах и резистентном течении агрессивных В-клеточных неходжкинских лимфом: российское многоцентровое исследование. Клиническая онкогематология 2022; 15(3):232—239.

8. Segman Y, Ribakovsky E, Avigdor A et al. Outcome of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma patients treated with polatuzumab vedotin-based therapy: real-life experience. Leuk Lymphoma 2021; 62(1):118—124.
9. Smith SD, Lopedote P, Samara Y et al. Polatuzumab vedotin for relapsed/refractory aggressive B-cell lymphoma: a multicenter post-marketing analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2021; 21(3):170—175.
10. Haioun C, Matasar M, Sancho JM et al. POLARGO: randomized phase III study of polatuzumab vedotin plus rituximab, gemcitabine, and oxaliplatin in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2021; 138(1):3568.
11. Herrera AF, Chen L, Crombie JL et al. Polatuzumab vedotin combined with R-ICE (PolaR-ICE) as second-line therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2022; 140(Suppl 1):1065—1067.
12. Lambertini M, Horicks F, Del Mastro L et al. Ovarian protection with gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy in cancer patients: from biological evidence to clinical application. Cancer Treat Rev 2019; 72:65—77.
13. Senra JC, Roque M, Talim MCT et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists for ovarian protection during cancer chemotherapy: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2018; 51:77—86.
14. Regan MM, Walley BA, Francis PA et al. Concurrent and sequential initiation of ovarian function suppression with chemotherapy in premenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: an exploratory analysis of TEXT and SOFT. Ann Oncol 2017; 28:2225—2232.
15. Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2020; 31(12):1664—1678.

Н. Г. Габеева, Е. Е. Звонков

Лимфома Беркитта

Введение

Лимфома Беркитта (ЛБ) — крайне агрессивная лимфома из В-клеток герминального центра, которая характеризуется гиперэкспрессией белка c-MYC в результате перестройки его гена и 100%-й пролиферативной активностью. Составляет 2—3% от всех В-клеточных лимфом [1]. ЛБ названа в честь ирландского хирурга Дениса Парсонса Беркитта, который в 1958 г. во время работы в экваториальной Африке описал 38 африканских детей, преимущественно мальчиков, со схожей клинической картиной: поражение костей лицевого черепа и мягких тканей, крайне агрессивное течение, смерть от резистентного течения заболевания [2].

Эпидемиология

Долгое время считалось, что ЛБ развивается только у детей в Африке. Однако позже стало понятно, что опухоль встречается независимо от географической принадлежности, однако с различной частотой и клиническими проявлениями [3]. В настоящее время выделяют три варианта ЛБ.

1. Эндемический вариант. К нему относят случаи, диагностированные в Африке и ассоциированные с вирусом Эпштейна—Барр (ВЭБ).

Составляет до 50% от всех детских онкологических заболеваний этого региона [4].

2. Спорадический вариант. Включает случаи за пределами Африканского континента; средний возраст пациентов составляет 10 лет, дополнительный пик заболеваемости в 40 и 75 лет; мужчины болеют в 3—4 раза чаще, чем женщины, без расовой или этнической предрасположенности. ВЭБ выявляется у 20—30% больных спорадической ЛБ, чаще у пациентов старше 50 лет [5].
3. Вариант, связанный с иммунодефицитом, встречается у больных среднего возраста (40—45 лет) [6]. Чаще всего возникает у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), и был первой описанной ВИЧ-ассоциированной лимфомой. ЛБ составляет почти 40% лимфом, возникающих у ВИЧ-инфицированных пациентов [7]. Причем заболеваемость ЛБ не снизилась даже в эру адекватной антиретровирусной терапии, что, возможно, связано с высокой частотой инфицирования ВЭБ у этих пациентов [8]. С ростом трансплантационной активности стали чаще регистрироваться случаи развития агрессивных В-клеточных лимфом у больных после трансплантации солидных органов. Риск развития ЛБ в этой группе больных в 23 раза выше по сравнению с общей популяцией и достигает пика через 3—8 лет после трансплантации [9].

Клиническая картина

Клиническая картина очень яркая, узнаваемая, но различается в зависимости от варианта. Для эндемического варианта характерно поражение мягких тканей лица и костей лицевого скелета, молочных желез, реже кишечника. Костный мозг может быть вовлечен, но редко. Вовлечение ЦНС происходит менее чем в 10% случаев.

При спорадическом варианте и у больных с иммунодефицитом на первый план по частоте поражения выходит желудочно-кишечный тракт. Опухоль чаще локализуется в илеоцекальной области, клиника имитирует острый аппендицит или кишечную непроходимость. Возможно поражение желудка. Вовлечение ЦНС (преимущественно нейролейкемия) выявляется в 20% случаев, костного мозга — в 30—35% случаев. Наличие лейкоцитоза и содержание в костном мозге более 20% опухолевых клеток расценивается как лейкемизация — лейкоз/лимфома Беркитта. Поражение молочных желез, челюстей, орбиты встречается редко.

Независимо от варианта течение заболевания всегда крайне агрессивно, с выраженными В-симптомами, резким снижением массы тела, значительным повышением активности ЛДГ. Рост опухолевой массы

настолько быстрый, что зачастую имитирует острую хирургическую или инфекционную патологию. Признаки желудочно-кишечного кровотечения и кишечной непроходимости приводят к неоправданным хирургическим вмешательствам. Попытка радикально удалить опухоль фатальна для пациентов из-за тяжести послеоперационных осложнений и отсроченной диагностики. Поражение кишечника, внутри- и забрюшинных лимфоузлов нередко могут привести к развитию почечной недостаточности в первую очередь за счет сдавления мочеточников. Возможно непосредственное вовлечение почек, печени, поджелудочной железы, селезенки [1].

Патогенез

Ключевым механизмом онкогенеза при ЛБ является высокая экспрессия белка c-MYC, которая приводит к нарушению регуляции клеточного цикла и неконтролируемой пролиферации опухолевых клеток. Вторым по значимости онкогенным событием считалось инфицирование ВЭБ. В результате длительной персистенции ВЭБ в клетке происходит накопление дополнительных онкогенных событий, что способствует ВЭБ-ассоциированной трансформации В-лимфоцитов.

Это классическое представление о механизме развития ЛБ было заложено более 50 лет назад, практически одновременно с первым описанием опухоли в 1958 г. Однако позже стало понятно, что двух факторов недостаточно для окончательной трансформации в опухолевую клетку. Благодаря развитию молекулярных технологий в настоящее время известно множество мутаций различных генов (*PIK3R1*, *GNA13*, *ID3*, *ARID1A*, *RET*, *SMARCA4*), принимающих непосредственное участие в патогенезе [12]. Например, активирующие мутации в гене, кодирующем транскрипционный фактор TCF3, в сочетании с мутацией в гене его негативного регулятора ID3 дают дополнительное преимущество опухолевым клеткам ЛБ в пролиферации [13]. Белок TCF3 также способствует выживанию опухолевых клеток за счет конститутивной активации В-клеточного рецептора (BCR), активации сигнального пути фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) и способствует активации генов клеточного цикла, таких как *CCND3*. С другой стороны, повышение экспрессии гена *CCND3* может происходить и в результате непосредственно активирующей мутации этого гена [14]. Оба механизма активации гена *CCND3* приводят к инактивации p16 (CDKN2A) и тем самым способствуют чрезмерной пролиферации опухолевых клеток ЛБ [13].

Хорошо известно, что в физиологических условиях активация c-MYC в норме приводит к усилению не только пролиферации, но и апоптоза. В физиологических условиях осуществляется нормальная

программа последовательной активации генов, регулирующих процессы пролиферации, дифференцировки и апоптоза. В случае опухолевой трансформации пролиферативный потенциал клеток ЛБ превышает их гибель, в том числе с помощью вышеизложенных механизмов активации ряда онкогенов [12—14].

Следующим компонентом онкогенеза ЛБ является блокирование дифференцировки В-клеток на этапе герминального центра. Этот механизм осуществляется в результате инактивации гена *FBXO11*. Одноименный белок FBXO11 является субъединицей комплекса убиквитинлигазы Е3, которая регулирует протеосомную деградацию множества белков, в том числе BCL6 [15]. Инактивация *FBXO11* при ЛБ активирует BCL6 и предотвращает терминальную дифференцировку [16].

И третий компонент патогенеза — низкая активность антиаптотических программ, характерных для большинства лимфом. Например, BCL2 является одним из наиболее значимых антиапоптотических белков, который опосредует устойчивость опухолевых клеток к химиотерапии при многих лимфомах в результате транслокации или амплификации его гена. При ЛБ экспрессия BCL2 отсутствует или очень низкая [17].

Низкая экспрессия BCL2 обусловлена не только отсутствием непосредственной активации гена *BCL2*, но и его посттрансляционной регуляцией. Активация сигнального пути NF-κB в результате мутаций генов, кодирующих его компоненты, является одним из самых мощных механизмов лимфомагенеза [18]. NF-κB инициирует экспрессию различных антиапоптотических белков, таких как BCL-2, BCL-XL, cIAPs и CFLAR (c-FLIP). Таким образом, уклонение от апоптоза является важным вкладом NF-κB в патогенез большинства лимфом. Однако недавние исследования показали, что отличительной чертой ЛБ является низкая экспрессия NF-κB. Как и в нормальных клетках герминального центра, высокая экспрессия c-MYC приводит к подавлению активации сигнального пути NF-κB и делает его необязательным для обеспечения пролиферации и выживания опухолевых клеток ЛБ [19, 20]. Иммуногистохимически этот факт подтверждается тем, что только в очень небольшом проценте случаев опухолевые клетки ЛБ экспрессируют белок MUM1.

В этом контексте логично предполагать, что даже незначительная активация NF-B может стать причиной химиорезистентности при ЛБ. Однако в одном из исследований на клеточных линиях была показана парадоксальная реакция: активация NF-κB привела к снижению пролиферации и индуцировала апоптоз опухолевых клеток [21]. В литературе есть единственное сообщение, в котором экспрессия MUM1 ассоциировалась с неблагоприятным прогнозом [10].

Несмотря на накопленный опыт, мы еще далеки от точного понимания патогенетических механизмов ЛБ. Необходима разработка новых протоколов, которые позволят определить рациональность применения таргетных препаратов в терапии ЛБ.

Диагностика

Приступая к диагностическим исследованиям, крайне важно помнить, что у больного с подозрением на ЛБ «онкологическая доктрина» двухнедельного ожидания результатов неприменима. Учитывая высокий пролиферативный потенциал, за время ожидания размеры опухолевого поражения могут значительно увеличиться. Поэтому все исследования должны проводиться в максимально сжатые сроки. Проведение cor-биопсии в большинстве случаев не позволяет получить достаточное количество материала для проведения всех диагностических исследований. По возможности необходимо отдавать предпочтение эксцизионной биопсии опухолевого лимфоузла. При наличии только висцеральных лимфоузлов или экстранодальных очагов объем хирургического вмешательства должен ограничиваться рамками необходимых диагностических манипуляций.

Диагноз основывается на характерных морфологических, иммунофенотипических и молекулярных особенностях. Дифференциальная диагностика проводится с ДВККЛ и В-клеточной лимфомой высокой степени злокачественности, которые могут быть схожи с ЛБ морфологически и нести транслокацию *c-MYC* («single-hit»).

Морфология и иммунофенотип

Морфологическая картина при ЛБ характеризуется диффузным ростом мономорфных клеток среднего размера с круглыми ядрами, выраженными ядрышками и многочисленными фигурами митоза. Цитоплазма обычно содержит множество вакуолей. Из-за большого количества макрофагов наблюдается картина «звездного неба».

Иммунофенотип опухолевых клеток соответствует В-клеткам герминального центра: CD19+, CD20+, CD79a+, PAX5+, CD10+, BCL6+. Отсутствует экспрессия BCL2, CD34 и TdT. Примерно в 30% случаев обнаруживается экспрессия MUM1. Предположительно такие случаи свидетельствуют о происхождении клетки-родоначальницы опухоли из В-лимфоцита позднего герминального этапа дифференцировки и ассоциированы с неблагоприятным прогнозом [10]. Скорость пролиферации при ЛБ достигает 100%.

Молекулярно-генетическая характеристика

Для диагностики ЛБ необходимо выполнение FISH-исследования (флюоресцентная гибридизация in situ) на клеточной суспензии или срезах с парафиновых блоков опухолевых биоптатов. Наличие изолированной реаранжировки гена *c-MYC* является обязательным генетическим маркером ЛБ. Обнаружение сочетанной перестройки генов *c-MYC* и *BCL2* и/или *BCL6* исключает диагноз ЛБ.

В подавляющем большинстве случаев (80%) выявляется реаранжировка гена *c-MYC* с геном тяжелой цепи иммуноглобулина (IgH) — транслокация t(8;14)(q24;q32). Перестройка с локусами генов легких цепей иммуноглобулинов обнаруживается значительно реже: с локусом IgK t(8;22)(q34;q11) в 10—15% и еще реже с IgL t(2;8)(p11;q24), не более 5% случаев.

Имеются единичные описания так называемой «скрытой» инсерции («cryptic» insertion) или ложнонегативной транслокации гена *c-MYC*. В случае «скрытой» инсерции происходит перенос хромосомного сегмента в локусе гена *c-MYC* в локус гена *IgH* и наоборот. Однако этот участок настолько мал, что при проведении стандартного цитогенетического исследования морфология хромосом визуально не изменяется. Причиной ложнонегативной транслокации при FISH-исследовании могут являться нестандартные точки разрыва [11]. Считается, что такие поломки встречаются крайне редко (< 1% случаев), однако реальная частота неизвестна, так как для выявления требует проведения высокопроизводительного секвенирования (NGS) или дополнительного FISH-исследования.

Случаи без перестройки *c-MYC* с аберрациями 11-й хромосомы (11q23.2-23.3 и 11q24.1) в классификации ВОЗ 2016 г. выделялись как беркиттоподобная лимфома [1]. Однако в настоящее время эти случаи отнесены к В-клеточной лимфоме высокой степени злокачественности.

Прогноз

В настоящее время нет алгоритма, точно определяющего прогноз при ЛБ. Для определения стадии используется система стадирования по Murphy (табл. 1).

В 2021 г. на основании результатов ретроспективного исследования Olszewski et al. был предложен международный прогностический индекс (BL-IPI), в котором в качестве факторов неблагоприятного прогноза рассматриваются возраст старше 40 лет, статус ECOG > 2, повышение активности ЛДГ > 3 норм и вовлечение ЦНС [22]. Трехлетняя

Таблица 1. Стадии лимфомы Беркитта по S. B. Murphy

Стадия	Критерии
I	Один экстранодальный очаг или нодальное поражение одной анатомической области за исключением медиастинального, абдоминального и эпидурального поражения
II	Один экстранодальный очаг с поражением региональных лимфоузлов. Два одиночных экстранодальных очага с или без поражения региональных лимфоузлов по одну сторону диафрагмы. Поражение двух и более групп лимфоузлов по одну сторону диафрагмы. Первичное поражение ЖКТ, локализованное в илеоцекальной области с или без поражения мезентериальных лимфоузлов
II R	Полностью резецированная опухоль
II NR	Нерезецированная опухоль
III	Два одиночных экстранодальных очага по обе стороны диафрагмы. Поражение двух и более групп лимфоузлов по обе стороны диафрагмы. Все первичные внутригрудные очаги (средостение, плевра, тимус). Все обширные внутрибрюшные очаги. Все параспинальные и эпидуральные опухоли, независимо от других очагов
IV	Любая из перечисленных выше стадий с изначальным поражением ЦНС и/или костного мозга (< 25%) и/или мультифокальным поражением скелета
Лейкоз/ЛБ	Поражение костного мозга (> 25%)

общая выживаемость (ОВ) у больных без или с 1 фактором риска составила 99%, в группе больных с 2 и более факторами риска — 64% (рис. 1).

По рекомендации NCCN 2023 г. к группе больных ЛБ высокого риска отнесены случаи с большой (диаметр > 10 см) опухолевой массой вне зависимости от стадии и распространенные (II—IV) стадии заболевания.

ВИЧ-инфекция исторически была связана с плохим прогнозом. Однако с улучшением АРВ и поддерживающей терапии ВИЧ больше не является фактором неблагоприятного прогноза [23].

Мутации в гене *TP53* приводят к блокированию апоптоза и развитию химиорезистентности и ассоциированы с плохим прогнозом. Мутации в гене *TP53* встречаются примерно в 25—30% случаев ЛБ, причем в большинстве случаев они являются биаллельными [24, 25]. Значение экспрессии MUM1 при ЛБ не определено [10].

Лечение

Терапия по программе R-CHOP при ЛБ неэффективна [26]. Даже при достижении ремиссии практически неизбежен ранний рецидив. Приме-

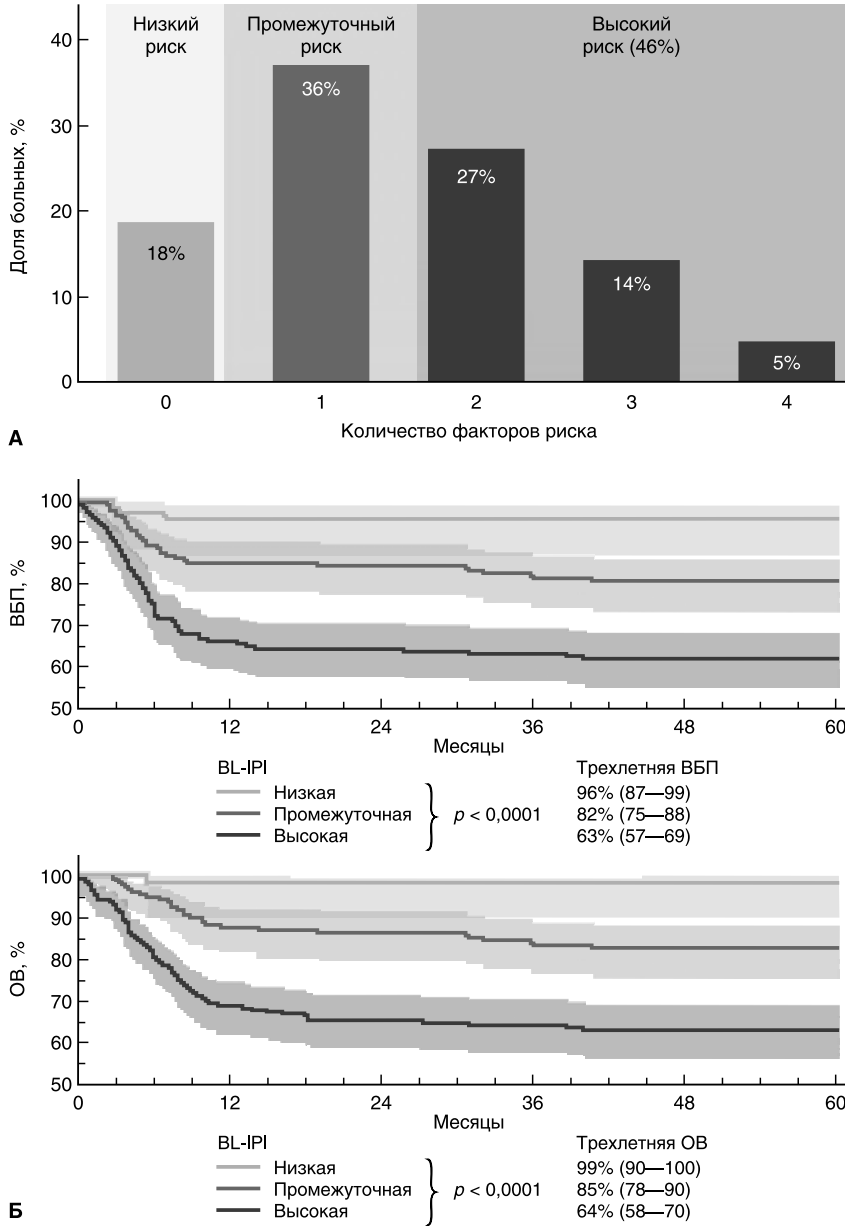


Рисунок 1. Международный прогностический индекс для ЛБ (BL-IPI) [22]. Факторы риска: возраст старше 40 лет (1 балл), статус ECOG > 2 (1 балл), повышение активности ЛДГ > 3 норм (1 балл) и вовлечение ЦНС (1 балл). ВБП — выживаемость без прогрессирования.

нение интенсивных программ терапии с интратекальным введением метотрексата, цитарабина и дексаметазона значительно улучшило результаты лечения больных ЛБ. По данным разных исследований, показатели 3—7-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) при использовании программ R-CODOX-M, R-CODOX-M/IVAC, R-HyperCVAD, R-Da-EPOCH, Hyper-CVAD составляют от 63% до 90% в зависимости от стадии, наличия поражения ЦНС и других факторов [27, 29] (табл. 2).

Таблица 2. Основные результаты терапии ЛБ

Режим ХТ	**N больных**	**Средний возраст**	**ЛДГ > нормы, %**	**Смертность, связанная с лечением, %**	**БСВ, %**	**ОВ, %**
CODOX-M/IVAC [27]	41	25	67	0	2-летняя 92	
CODOX-M/IVAC [27]	52	35	63	7	2-летняя 65	2-летняя 73
CALGB [43]						
Когорта 1	52	44	90	11	3-летняя 52	3-летняя 54
Когорта 2	49	50	83		3-летняя 45	3-летняя 50
R + CALGB [44]	105	44	70	7	2-летняя 74	2-летняя 78
HyperCVAD [45]	26	58	100	19	3-летняя ПРц 61	3-летняя 49
R + HyperCVAD [46]	31	46	70	0	3-летняя 80	3-летняя 89
R + LMB [47]	257	47	70	0	3-летняя 75	3-летняя 83
DA-EPOCH [29]	19	25 ВИЧ–	37	0	95	100
SC-EPOCH-RR [29]	11	44 ВИЧ+	82	0	90	100
DA-EPOCH-R [32]	113	49	69	4	85	87

БСВ — бессобытийная выживаемость; ПРц — полная цитогенетическая ремиссия.

Высокие показатели общей и безрецидивной выживаемости при применении программы R-DA-EPOCH были представлены Dunleavy et al. в 2013 г. [29]. Хотя при проведении многоцентровых исследований эти результаты не подтвердились в реальной клинической практике, по данным Roschewski et al. было показано, что у больных из группы низкого риска 4-летняя БСВ на программе R-DA-EPOCH достигает 100% [31, 32].

Эффективных программ терапии при развитии рецидива/прогрессии при ЛБ нет. Частота достижения ремиссии после развития рецидива не достигает 30% [33, 34]. Медиана ОВ в группе больных с рецидивом/рефрактерностью ЛБ составляет 2,8 месяца. Даже у тех больных, которые ответили на терапию второй линии, однолетняя ОВ составляет только 24% [35]. Применение трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) не продемонстрировало статистически значимого улучшения результатов терапии ни в качестве консолидации первой ремиссии, ни для лечения рецидивов [30]. В настоящее время единственным методом, позволяющим улучшить результаты лечения больных с рецидивом/рефрактерностью ЛБ, является трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). По данным одного из самых крупных ретроспективных исследований, ОВ в группе больных, которым была выполнена алло-ТГСК во второй ремиссии, составила 65% [33]. Однако выполнить алло-ТГСК трудно, так как подбор донора, процедура выполнения трансплантации и восстановления требуют длительного времени, в течение которого риск развития рецидива очень высок. Результаты алло-ТГСК для больных, у которых ремиссии не удалось достичь, неудовлетворительны [35].

В исследованиях на клеточных линиях была показана эффективность различных таргетных препаратов, однако ни один из них не продемонстрировал значимого преимущества в клинической практике. Перспективным представляется применение CAR-T-клеточной терапии. Однако описаны лишь единичные случаи достижения ремиссии у больных с химиорезистентным рецидивом ЛБ [37—39]. Причинами неудовлетворительных результатов являются применение CAR-T-терапии после множества линий химиотерапии, истощение Т-клеток, очень высокая пролиферативная активность опухоли и высокая частота мутаций в гене *TP53*. Лучший результат, по данным Wu et al,. был достигнут у больных, которым CAR-T-клетки вводили через 2—6 дней после ауто-ТГСК и у которых было меньше 4 линий предшествующей терапии [40].

Таким образом, эффективность терапии ЛБ определяется успехом первой линии терапии. Одной из наиболее эффективных программ терапии ЛБ у детей является B-NHL-BFM, в основу которой заложен принцип применения одновременно сразу нескольких препаратов в высоких дозах [41]. Данная программа была модифицирована для лечения взрослых больных в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ — ЛБ-М-04. В программу входили 4—6 последовательных блоков А и С. Для больных с поражением костного мозга предусматривалась ауто-ТГСК. 3-летняя БРВ и ОВ составили 95% и 80% [42]. Однако эффек-

тивность данного протокола, с одной стороны, сопряжена с неоправданно высокой токсичностью и риском развития жизнеугрожающих осложнений у больных с минимальным количеством факторов неблагоприятного прогноза и, с другой стороны, — с необходимостью редуцировать дозы цитостатиков у больных из группы низкого риска.

Протокол лечения лимфомы Беркитта «ЛБ-22»

Целью нового протокола «ЛБ-22» является риск-адаптированная терапия ЛБ. Для больных из группы низкого риска (табл. 3) предусмотрена деэскалация терапии по гибридной программе R-mNHL-BFM-90/R-EPOCH.

Таблица 3. Группы риска ЛБ в соответствии с рекомендациями NCCN

Группы риска	Низкий риск	Высокий риск
ЛДГ	Норма	Выше нормы
Стадия	Стадия I	Стадия II—IV
	Стадия IIR* при единичном абдоминальном поражении	Стадия II при единичном абдоминальном поражении
	Стадия II при единичном экстраабдоминальном поражении < 10 см	Стадия II при единичном экстраабдоминальном поражении > 10 см
* R — полностью резецированная опухоль.		

Для больных из группы низкого риска предусмотрено проведение 4 курсов: 2 блока A и C в качестве индукции ремиссии и 2 курса R-EPOCH в качестве консолидации.

Для больных из группы высокого риска предусмотрено проведение 4 курсов: чередующиеся блоки A и C.

Всем больным перед каждым курсом обязательно выполняются люмбальные пункции с интратекальным введением химиопрепаратов. При наличии нейролейкемии введения проводятся каждые 3 дня до получения чистого ликвора в 3 последовательных пробах.

Для больных ЛБ с мутацией в гене *TP53* вне зависимости от стадии и наличия факторов неблагоприятного прогноза рационально обсудить с исследователями возможность проведения алло-ТГСК или CAR-T. Для этой группы после 2 индукционных курсов предусмотрено проведение цитафереза.

Всем больным до начала терапии, после индукции ремиссии и после окончания терапии помимо рутинных методов оценки эффекта будет выполняться комплексная оценка молекулярной ремиссии: иссле-

дование геномной и свободно циркулирующей ДНК плазмы крови и ликвора на наличие: а) клональной перестройки генов тяжелой и легких цепей иммуноглобулинов, б) перестройки c-MYC/IgH, K, L.

Общая схема протокола ЛБ-22

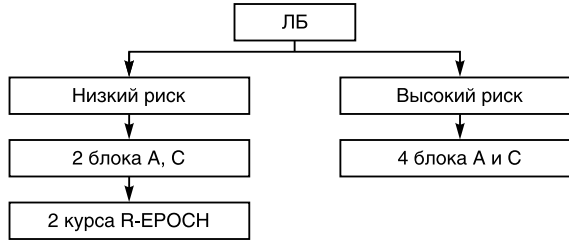


Схема протокола ЛБ-22, низкий риск

Схема протокола ЛБ-22, высокий риск

Программы химиотерапии (блок А и С программы R-mNHL-BFM-90 и R-EPOCH)

Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Предфаза			
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	1—3-й дни
Циклофосфамид	200 мг/м^2	В/в капельно	1—3-й дни
R-Блок А			
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день
Ифосфамид	800 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни
Метотрексат	1000 мг/м^2	В/в капельно в течение 12 ч	1-й день
Винкристин	2 мг	В/в струйно	1-й день
Доксорубицин	50 мг/м^2	В/в капельно	3-й день
Цитарабин	150 мг/м^2 2 раза в сутки	В/в капельно	4—5-й дни

Препараты	Доза	Способ введения	Дни введения
Этопозид	120 мг/м^2	В/в капельно	4—5-й дни
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в	1—5-й дни
R-Блок С			
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день
Метотрексат	1000 мг/м^2	В/в капельно в течение 12 ч	1-й день
Винбластин	5 мг/м^2	В/в струйно	1-й день
Цитарабин	2000 мг/м^2 2 раза в сутки	В/в капельно	2—3-й дни
Этопозид	150 мг/м^2 1 раз в сутки	В/в капельно	3—5-й дни
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в	1—5-й дни
R-EPOCH			
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день
Этопозид	50 мг/м^2	В/в капельно за 24 ч	1—4-й дни
Доксорубицин	10 мг/м^2	В/в капельно за 24 ч	1—4-й дни
Винкристин	0,5 мг	В/в капельно за 24 ч	1—4-й дни
Циклофосфамид	750 мг/м^2	В/в капельно	5-й день
Преднизолон	40 мг/м^2	Внутрь	1—5-й дни

Обследование перед началом протокола

См. разд. «Агрессивные В-клеточные лимфомы».

Контрольные точки обследования

В течение первого года — через месяц после окончания лечения, далее каждые 3 месяца.

В течение второго года — каждые 6 месяцев.

Далее — 1 раз в год.

Контрольные обследования

ПЭТ/КТ-исследование в соответствии с графиком контрольных обследований. УЗИ, КТ, МРТ выполняются по показаниям при появлении клинических симптомов. Общий анализ крови, биохимический анализ крови — в течение первого года каждые 3 месяца, в течение второго года каждые 6 месяцев, далее 1 раз в год.

Литература

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. (edtors). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017.
2. Burkitt D. A sarcoma involving the jaws in African children. Br J Surg 1958; 46: 218—223.
3. Roschewski M, Staudt LM, Wilson WH. Burkitt's lymphoma N Engl J Med 2022; 387:1111—1122. DOI: 10.1056/NEJMra2025746.
4. Gopal S, Gross TG. How I treat Burkitt lymphoma in children, adolescents, and young adults in sub-Saharan Africa. Blood 2018; 132:254—263.
5. Mbulaiteye SM, Anderson WF, Bhatia K et al. Trimodal age-specific incidence patterns for Burkitt lymphoma in the United States, 1973-2005. Int J Cancer 2010; 126:1732—1739.
6. Lim ST, Karim R, Nathwani BN et al. AIDS-related Burkitt's lymphoma versus diffuse large-cell lymphoma in the pre-highly active antiretroviral therapy (HAART) and HAART eras: significant differences in survival with standard chemotherapy. J Clin Oncol 2005; 23:4430—4438.
7. Kimani SM, Painschab MS, Horner MJ et al. Epidemiology of haematological malignancies in people living with HIV. Lancet HIV 2020; 7(9):e641—e651.
8. Shindiapina P, Ahmed EH, Mozhenkova A et al. Immunology of EBV-related lymphoproliferative disease in HIV-positive individuals. Front Oncol 2020; 10:1723.
9. Mbulaiteye SM, Clarke CA, Morton LM et al. Burkitt lymphoma risk in U.S. solid organ transplant recipients. Am J Hematol 2013; 88(4):245—50. DOI: 10.1002/ajh.23385.
10. Satou A, Asano N, Kato S et al. Prognostic impact of MUM1/IRF4 expression in Burkitt lymphoma (BL): a reappraisal of 88 BL patients in Japan. Am J Surg Pathol 2017; 41(3):389—395. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000804.
11. Wagener R, Bens S, Toprak UH et al. Cryptic insertion of MYC exons 2 and 3 into the immunoglobulin heavy chain locus detected by whole genome sequencing in a case of "MYC-negative" Burkitt lymphoma. Haematologica 2020; 105(4):e202—e205.
12. Love C, Sun Z, Jima D. The genetic landscape of mutations in Burkitt lymphoma. Nat Genet 2012; 44(12):1321—1325.
13. Schmitz R, Young RM, Ceribelli M et al. Burkitt lymphoma pathogenesis and therapeutic targets from structural and functional genomics. Nature 2012; 490(7418):116—120.
14. Sander S, Calado DP, Srinivasan L et al. Synergy between PI3K signaling and MYC in Burkitt lymphomagenesis. Cancer Cell 2012; 22(2):167—179. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.06.012.
15. Duan S, Cermak L, Pagan JK et al. FBXO11 targets BCL6 for degradation and is inactivated in diffuse large B-cell lymphomas. Nature 2012; 481(7379):90—93.
16. Pighi C, Cheong TC, Compagno M et al. Frequent mutations of FBXO11 highlight BCL6 as a therapeutic target in Burkitt lymphoma. Blood Adv 2021; 5: 5239—5257.

17. Jaffe E, Harris N, Stein H, Vardiman JW. Pathology and genetics of tumours of haematopoetic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2001.
18. Courtois G, Gilmore TD. Mutations in the NF-kappaB signaling pathway: implications for human disease. Oncogene 2006; 25(51):6831—6843.
19. Dave SS, Fu K, Wright GW et al. Molecular diagnosis of Burkitt's lymphoma. N Engl J Med 2006; 354(23):2431—2442.
20. Hummel M, Bentink S, Berger H et al. A biologic definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional and genomic profiling. N Engl J Med 2006; 354(23): 2419—2430.
21. Klapproth K, Sander S, Marinkovic D et al. The IKK2/NF-κB pathway suppresses MYC-induced lymphomagenesis. Blood 2009; 114(12):2448—2458. DOI: 10.1182/blood-2008-09-181008.
22. Olszewski AJ, Jakobsen LH, Collins GP et al. Burkitt lymphoma international prognostic index. J Clin Oncol 2021; 39(10):1129—1138.
23. Alderuccio JP, Olszewski AJ, Evens AM et al. HIV-associated Burkitt lymphoma: outcomes from a US-UK collaborative analysis. Blood Adv 2021; 5: 2852—2862.
24. Preudhomme C, Dervite I, Wattel E et al. Clinical significance of p53 mutations in newly diagnosed Burkitt's lymphoma and acute lymphoblastic leukemia: a report of 48 cases. J Clin Oncol 1995; 13:812—820.
25. Newman AM, Zaka M, Zhou P et al. Genomic abnormalities of TP53 define distinct risk groups of paediatric B-cell non-Hodgkin lymphoma. Leukemia 2022; 36(3):781—789.
26. Bernstein JI, Coleman CN, Strickler JG et al. Combined modality therapy for adult with small noncleaved cell lymphoma (Burkitt and Burkitt-like type). J Clin Oncol 1986; 4:847—858.
27. Magrath I, Adde M, Shad A et al. Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. J Clin Oncol 1996; 14:925—934.
28. Mead GM, Sydes MR, Walewski J et al. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. Ann Oncol 2002; 13(8):1264—1274.
29. Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. N Engl J Med 2013; 369:1915—1925.
30. Joshi U, Subedi R, Nepal G et al. Efficacy of autologous stem cell transplantation in adult Burkitt/Burkitt-like lymphoma: a systematic review. Exp Oncol 2022; 44(3):190—197. DOI: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-3.18599.
31. Evens AM, Danilov A, Jagadeesh D et al: Burkitt lymphoma in the modern era: real-world outcomes and prognostication across 30 US cancer centers. Blood 2021; 137(3):374—386.
32. Roschewski M, Dunleavy K, Abramson JS et al. Multicenter study of risk-adapted therapy with dose-adjusted EPOCH-R in adults with untreated Burkitt lymphoma. J Clin Oncol 2020; 38(22):2519—2529. DOI: 10.1200/JCO.20.00303.

33. Woessmann W, Zimmermann M, Meinhardt A et al. Progressive or relapsed Burkitt lymphoma or leukemia in children and adolescents after BFM-type first-line therapy. Blood 2020; 135(14):1124—1132. DOI: 10.1182/blood.2019003591.
34. Griffin TC, Weitzman S, Weinstein H et al. A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer 2009; 52(2):177—181.
35. Short NJ, Kantarjian HM, Ko H et al. Outcomes of adults with relapsed or refractory Burkitt and high-grade B-cell leukemia/lymphoma. Am J Hematol 2017; 92(6):E114—E117. DOI: 10.1002/ajh.24720.
36. Maramattom LV, Hari PN, Burns LJ et al. Autologous and allogeneic transplantation for Burkitt lymphoma outcomes and changes in utilization: a report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Biol Blood Marrow Transplant 2013; 19(2):173—179. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.11.016.
37. Zhang Q, Zhu X, Liu B et al. Case report: Sandwich therapy of CAR-T combined with ASCT: Sequential CAR-T cell therapy with ASCT after remission with CAR-T therapy caused long-term survival in a patient with relapsed/refractory Burkitt's lymphoma with TP53 mutations. Front Immunol 2023; 14:1127868. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1127868.
38. Zhou X, Ge T, Li T, Huang L et al. CAR19/22 T cell therapy in adult refractory Burkitt's lymphoma. Cancer Immunol Immunother 2021; 70(8):2379—2384. DOI: 10.1007/s00262-021-02850-6
39. Avigdor A, Shouval R, Jacoby E et al. CAR T cells induce a complete response in refractory Burkitt lymphoma. Bone Marrow Transplant 2018; 53(12):1583—1585. DOI: 10.1038/s41409-018-0235-0.
40. Wu J, Cao Y, Zhang Q et al. Chimeric antigen receptor-modified T cell immunotherapy for relapsed and refractory adult Burkitt lymphoma. Front Immunol 2022; 13:879983. DOI: 10.3389/fimmu.2022.879983.
41. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM-90. Blood 1999; 94(10):3294—3306.
42. Барях Е. А., Тюрина Н. Г., Воробьев В. И. и др. Двенадцатилетний опыт терапии лимфомы Беркитта по протоколу ЛБ-М-04. Терапевтический архив 2015; 7:4—14.
43. Rizzieri DA, Johnson JL, Niedzwiecki D et al. Intensive chemotherapy with and without cranial radiation for Burkitt leukemia and lymphoma: final results of Cancer and Leukemia Group B Study 9251. Cancer 2004; 100(7):1438—1448. DOI: 10.1002/cncr.20143.
44. Rizzieri DA, Johnson JL, Byrd JC et al. Improved efficacy using rituximab and brief duration, high intensity chemotherapy with filgrastim support for Burkitt or aggressive lymphomas: Cancer and Leukemia Group B study 10 002. Br J Haematol 2014; 165(1):102—111. DOI: 10.1111/bjh.12736.

45. Thomas DA, Cortes J, O'Brien S et al. Hyper-CVAD program in Burkitt's-type adult acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 1999; 17(8):2461—2470. DOI: 10.1200/jco.1999.17.8.2461.
46. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. Cancer 2006; 106(7):1569—1580 DOI 10.1002/cncr.21776.
47. Ribrag V, Koscielny S, Bosq J et al. Rituximab and dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet 2016; 387(10036):2402—2411. DOI: 10.1016/S0140-6736(15) 01317-3.

Я. К. Мангасарова, А. У. Магомедова, Н. Г. Габеева, Е. Е. Звонков

Протоколы лечения больных первичной медиастинальной лимфомой

Введение. Эпидемиология

Впервые в 1980 г. Lichtenstein et al. подробно охарактеризовали морфологическую и клиническую картину у пациентов с первичной лимфомой средостения [1]. На сегодняшний день первичная медиастинальная (тимическая) В-клеточная крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ или ПМЛ) выделена в отдельную нозологическую форму в классификации ВОЗ и составляет 2—3% от всех неходжкинских лимфом. В основном болеют молодые женщины, медиана возраста которых составляет 35 лет [2].

Клиническая картина

ПМВКЛ характеризуется агрессивным локальным ростом опухоли в пределах грудной полости с инфильтрацией прилежащих органов и тканей, что уже на начальных этапах вызывает у большинства больных развитие синдрома сдавления верхней полой вены и дыхательной недостаточности [3]. На момент верификации диагноза в большинстве случаев размеры опухоли превышают 10 см. В 10% наблюдений имеются экстрамедиастинальные очаги и крайне редко поражение костного мозга [4].

Патогенез

Опухолевые клетки ПМВКЛ характеризуются профилем экспрессии генов, который отличается от диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы и имеет большое сходство с классической лимфомой Ходжкина [5, 6]. Основными механизмами патогенеза ПМВКЛ с одной стороны, является дисрегуляция в каноническом и неканоническом пути NF-kB и JAK-STAT, что приводит к пролиферации опухолевых клеток и нарушению реализации апоптоза, с другой стороны — способность опухолевых клеток ускользать от иммунного надзора за счет Т-клеточной анергии и потери антигенности вследствие нарушения экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости [7—9]. Хромосомные нарушения с участием классических онкогенов (*TP53*, *BCL6*, *BCL2* и *MYC*) для ПМВКЛ не характерны [10].

Диагностика

ПМВКЛ характеризуется диффузной лимфоидной инфильтрацией клетками крупного и среднего размера с округло-овальными ядрами среди стромального фиброза с формированием альвеолоподобного рисунка строения, возможен минимальный полиморфизм отдельных опухолевых клеток. Опухолевые клетки ПМВКЛ по уровню дифференцировки являются постгерминальными с потерей экспрессии IgM. Для ПМВКЛ характерны экспрессия В-клеточных антигенов (CD79a, CD22, CD20, CD19) и отсутствие антигенов CD10, CD21, поверхностных иммуноглобулинов, слабая экспрессия молекул MHC-I и MHC-II. Часть опухолевых клеток на своей поверхности имеют MUM-1, CD23 и слабую, неравномерную экспрессию CD30 [7, 11].

Прогноз

С целью оценки риска прогрессирования заболевания используют международные прогностические индексы aaIPI и IPI. Однако прогностическая значимость в клинических исследованиях не продемонстрирована [12]. Единственным фактором неблагоприятного прогноза является отсутствие полного метаболического ответа по результатам ПЭТ/КТ на момент завершения лечения [13].

Терапия

Основные принципы терапии ПМВКЛ основаны на использовании CHOP-подобных схем в комбинации с лучевой терапией и остаются

практически неизменными в течение более двух десятилетий, что отчасти обусловлено редкостью заболевания и небольшим количеством рандомизированных исследований. Dunleavy и соавт. в 2013 г. опубликовали результаты терапии больных ПМВКЛ по программе R-DA-EPOCH. Полная ремиссия была достигнута в 94%, а 3-летняя бессимптомная выживаемость составила 93%. Данный протокол продемонстрировал возможность отказаться от лучевой терапии, а полученные результаты нашли подтверждение во многих исследованиях [14—18].

В НМИЦ гематологии с 2013 по 2023 г. был реализован ПЭТ-адаптированный протокол терапии ПМВКЛ (n = 152). В случае достижения полной ремиссии заболевания после 6 циклов R-DA-EPOCH (1—3 балла по шкале Deauville) лечение завершали и лучевую терапию не проводили. Если пациент не достигал полного метаболического ответа (4—5 баллов по шкале Deauville), проводили высокодозную химиотерапию (ХТ) и трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). При реализации данного протокола полной ремиссии заболевания достигли 94% пациентов. Переход на высокодозную ХТ и ауто-ТГСК потребовался в 18% случаев.

Учитывая молодой возраст пациентов, крайне неблагоприятный прогноз заболевания в случае недостижения полной ремиссии заболевания, возможен исходно более агрессивный подход к терапии, нацеленный на максимальное сокращение опухоли в индукции [19, 20]. В НМИЦ гематологии с 2016 по 2022 г. были реализованы поэтапно 2 гибридных протокола (ПМЛ-16 и ПМЛ-19) на основе R-m-NHL-BFM-90 и R-EPOCH с включением леналидомида и деэскалацией суммарного количества курсов ХТ до 4 [21]. Данная терапия позволила достигнуть излечения в 100% случаев, отказаться от консолидации лучевой терапией и ауто-ТГСК, полностью нивелировать риск развития рецидива в ЦНС.

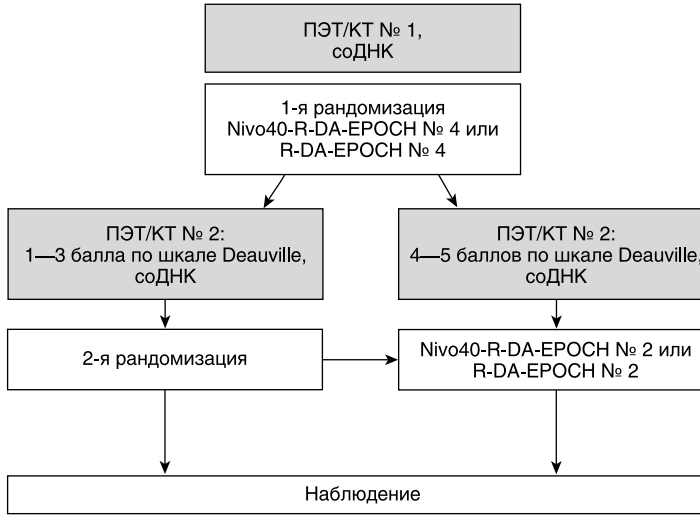
В настоящее время проводится поиск новых протоколов терапии, которые направлены на снижение токсичности стандартных схем лечения без потери эффективности. Протокол «PMBL-2022» основан на современных представлениях о патогенезе ПМВКЛ, которые дают предпосылки к комбинации противоопухолевой терапии с ингибиторами иммунных контрольных точек.

Оба протокола нацелены на повышение эффективности и профилактику рецидива в ЦНС, применяя принципиально различную тактику лечения. Учитывая редкость ПМВКЛ протоколы будут применяться параллельно.

Рандомизированный многоцентровой исследовательский протокол диагностики и лечения первичной медиастинальной лимфомы «PMBL-2022»

Дизайн протокола

Проспективное рандомизированное многоцентровое контролируемое (сравнительное) открытое исследование по оценке эффективности и токсичности терапии первой линии ПМВКЛ по схеме R-DA-EPOCH-21 в комбинации с ниволумабом в фиксированной дозе 40 мг.



После проведения полного обследования, если больной удовлетворяет критериям включения в протокол, он подписывает информированное согласие и включается в исследование.

Оценка эффективности в группе пациентов, имеющих в протоколе лечения ингибиторы иммунных контрольных точек, проводится клинически и по данным ПЭТ/КТ либо КТ согласно стандартным критериям LYRIC [28].

Данный протокол включает 2 рандомизации:

1-я рандомизация — Nivo40-R-DA-EPOCH-21 или R-DA-EPOCH-21.

После 4 курсов полихимиотерапии (ПХТ) выполняется ПЭТ/КТ. При достижении полного метаболического ответа (1—3 балла по шкале Deauville) проводится 2-я рандомизация.

2-я рандомизация — суммарно 4 или 6 исходно проведенных курсов ХТ.

В случае отсутствия полной ремиссии заболевания по данным ПЭТ/КТ (4—5 балла Deauville) после 6 курсов ПХТ пациент исключается из протокола и проводится альтернативный режим терапии (высокодозная ХТ и ауто-ТГСК).

Пациенты исключаются из протокола на любом этапе лечения в случае прогрессирования заболевания, неэффективности терапии.

Схема лечения

Nivo40-R-DA-EPOCH/R-DA-EPOCH

Препарат	Доза	Путь введения	Дни курса
Ниволумаб*	40 мг	Внутривенная инфузия	День 0
Ритуксимаб	375 мг/м^2	Внутривенная инфузия	День 1
Этопозид	50 мг/м^2	Внутривенная непрерывная инфузия в течение 24 часов	Дни 1—4
Преднизолон	60 мг/м^2	Перорально 2 раза в сутки	Дни 1—5
Винкристин	0,4 мг/м^2	Внутривенная непрерывная инфузия в течение 24 часов	Дни 1—4
Доксорубицин	10 мг/м^2	Внутривенная непрерывная инфузия в течение 24 часов	Дни 1—4
Циклофосфамид	750 мг/м^2	Внутривенно болюсно в течение 15 минут	День 5
* Возможно использование ниволумаба в один день с ритуксимабом.			

- Применение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов начиная с первого дня после окончания ХТ и до восстановления количества лейкоцитов.
- Изменение доз с учетом побочных эффектов.
- Дважды в неделю берется общий клинический анализ крови с развернутой лейкоцитарной формулой.
- Допустимо повышение доз этопозида, доксорубицина и циклофосфамида на 20%.
- При плохой переносимости допустимо снижение исходной дозы только циклофосфамида.
- Если абсолютное число нейтрофилов после курса ХТ снижается до $> 0{,}5 \times 10^9$/л, дозы этопозида, доксорубицина и циклофосфамида для следующего курса ХТ увеличивают на 20%.
- Если абсолютное число нейтрофилов после курса ХТ снижается до $< 0{,}5 \times 10^9$/л в 1 или 2 анализах подряд, но повышается $> 0{,}5 \times 10^9$/л к 3-му измерению (то есть если продолжительность агранулоцитоза не превышает 9 дней — интервал между тремя анализами), а самый низкий уровень тромбоцитов ни разу не был $< 25 \times 10^9$/л, то дозы для следующего курса остаются прежними.

- Если абсолютное число нейтрофилов после курса ХТ снижается до $< 0{,}5 \times 10^9$/л в течение 10 дней и более или если количество тромбоцитов $< 25 \times 10^9$/л, то дозы этопозида, доксорубицина и циклофосфамида уменьшают на 20 % относительно доз в предыдущем курсе.

Обследование перед началом терапии

См. разд. «Агрессивные В-клеточные лимфомы».

Обследование в процессе лечения.

После 2, 4 и 6-го курсов:

- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови: общий белок и его фракции, креатинин, мочевина, мочевая кислота, билирубин, аминотрансферазы, ЩФ, ЛДГ, калий, натрий, кальций;
- коагулограмма: АЧТВ, протромбин, фибриноген;
- свободная опухолевая ДНК (соДНК) плазмы;
- общий анализ мочи;
- ЭКГ;
- ПЭТ/КТ.

Иммуноопосредованные нежелательные явления

Системные иммуноопосредованные нежелательные явления (иНЯ) включают слабость, повышенную утомляемость и инфузионные реакции. Учитывая, что в 25% случаев встречаются инфузионные реакции, перед введением ингибиторов контрольных точек (ИКТ) рекомендуется проведение премедикации нестероидными противовоспалительными препаратами и антигистаминными лекарственными средствами. Слабость, повышенная утомляемость наблюдаются у 37% пациентов [27].

Со стороны кожи иНЯ возникают у 40% пациентов. Редкими явлениями являются псориаз, буллезный дерматит и повторная пигментация седых волос. Большинство иНЯ со стороны кожи являются легкими и регрессируют при использовании местной терапии глюкокортикоидными гормонами и пероральными антигистаминными препаратами. Терапию ИКТ следует прервать при возникновении токсичности ≥ 3-й степени и начать прием системных глюкокортикоидов (1—2 мг/кг метилпреднизолона). Терапия ИКТ может быть продолжена при возникновении токсичности 2-й степени. Если иНЯ не разрешаются до ≤ 1-й степени в течение 7—14 дней, требуется приостановить введение ИКТ [22].

Со стороны эндокринной системы наиболее частым иНЯ является гипотиреоз (6—20% случаев). Тиреотоксикоз является достаточно редким нарушением, не превышает 3% и часто предшествует снижению

функции щитовидной железы. Терапия гипотиреоза стандартная и состоит в заместительной гормональной терапии препаратами L-тироксина. При этом терапия ИКТ может быть продолжена [27].

Неврологические иНЯ встречаются в 6% случаев. Большинство из них представлены неспецифическими проявлениями, такими как головная боль. Тяжелые (≥ 3-й степени) неврологические иНЯ возникают менее чем в 1% случаев и представлены аутоиммунным энцефалитом, асептическим менингитом, миастенией, синдромом Гийена—Барре, периферической сенсомоторной нейропатией [27].

Частота развития пневмонита в рамках иНЯ не превышает 5% случаев. Наиболее часто проявляется такими симптомами, как одышка и кашель. В случае подозрения на наличие пневмонита терапию ИКТ следует приостановить. Необходимо исключить инфекционную природу перед назначением иммуносупрессивной терапии. Терапию метилпреднизолоном в дозе 1—2 мг/кг следует начинать в случае развития пневмонита ≥ 2-й степени. В случае отсутствия клинического или рентгенологического улучшения в течение 2 суток возможно введение инфликсимаба, мофетила микофенолата (ММФ) или циклофосфамида. Повторное назначение ИКТ у пациентов с пневмонитом 1—2-й степени возможно и относительно безопасно [27].

Поражение печени, обусловленное использованием ИКТ, обычно проявляется в виде бессимптомного повышения активности аминотрансфераз, однако в редких случаях (1,3%) отмечаются тяжелые случаи, сопровождающиеся высокой концентрацией билирубина и развитием острой печеночной недостаточности. При ≥ 2-й степени гепатита следует приостановить терапию ИТК, при развитии тяжелого гепатита (≥ 3-й степени) следует начать терапию глюкокортикоидами. В случаях резистентности к глюкокортикоидам возможно использование ММФ. Описаны успешные случаи применения антитимоцитарного глобулина для лечения фульминантного гепатита [27].

Дебют колита обычно наблюдается через 10—12 недель после начала лечения, хотя описаны случаи развития колита уже после одного введения ИКТ. Тяжелый (≥ 3-й степени) колит является относительно редким нарушением (1—3%). Диагностический алгоритм должен обязательно включать: бактериологическое исследование кала, в том числе на наличие токсина *Clostridioides difficile*, репликацию герпесвирусной инфекции, исследование фекального кальпротектина и выполнение колоноскопии с биопсией. Терапию ИКТ следует прервать при возникновении колита ≥ 2-й степени. В случае персистенции диареи ≥ 2-й степени следует начать терапию системными глюкокортикоидами (1—2 мг/кг метилпреднизолона). Эффект от терапии глюкокортикоидами следует ожидать в диапазоне 3—5 дней. В случае клинического-

го ответа глюкокортикоиды следует постепенно отменять в течение 8 недель. При отсутствии эффекта от глюкокортикоидов через 5 дней следует инициировать терапию инфликсимабом (5 мг/кг), положительная динамика наступает в течение 1—3 дней [27].

Острое повреждение почек в рамках иНЯ встречается менее чем в 2% случаев. В случае снижения функции почек следует рассмотреть возможность проведения биопсии. При тяжелом остром повреждении почек терапию ИКТ следует прекратить и обсудить терапию глюкокортикоидами [27].

Поражение сердца, обусловленное введением ИКТ, встречается менее чем у 1% пациентов и может проявляться аутоиммунным миокардитом, нарушением ритма, кардиомиопатией и перикардитом. Терапия в таких случаях складывается из назначения высоких доз глюкокортикоидов и прекращения введения ИКТ [27].

Офтальмологические иНЯ встречаются менее чем в 1% случаев и включают увеит, язвенный кератит, синдром Фогта—Коянаги—Харады, хориоидальную неоваскуляризацию, хориоретинит и ретинопатию. В случае развития легкой степени тяжести НЯ возможно проведение терапии местными глюкокортикоидами. Однако при сохранении жалоб или тяжелой степени НЯ требуется назначение системных глюкокортикоидов и прекращение терапии ИКТ [27].

Имеются сообщения о развитии апластической анемии, аутоиммунной гемолитической анемии, иммунной тромбоцитопенической пурпуры, нейтропении, приобретенной гемофилии А и криоглобулинемии [27].

Критерии эффективности терапии

Критерии эффективности терапии осуществляются с использованием критериев LYRIC [28].

Полный ответ ПЭТ/КТ: уровень метаболической активности 1, 2 или 3 балла по шкале Deauville с или без остаточной опухолевой массы.

Частичный ответ ПЭТ/КТ: уровень метаболической активности 3, 4 или 5 баллов по шкале Deauville с уменьшением стандартизированного уровня накопления (SUV) по сравнению с исходным значением, сохранение остаточной опухолевой массы.

Стабилизация заболевания ПЭТ/КТ: 3, 4 или 5 по Deauville без значимого изменения SUV по сравнению с исходным.

Прогрессирование заболевания ПЭТ/КТ: 4 или 5 баллов по шкале Deauville с увеличением SUV по сравнению с исходным и/или новые метаболически активные очаги.

Псевдопрогрессирование или неопределенный ответ:

1. Неопределенный ответ типа 1: > 50% увеличение SPD (сумма произведений перпендикулярных диаметров) в первые 12 недель терапии, без ухудшения клинического состояния больного.
2. Неопределенный ответ типа 2:
- < 50% увеличение SPD с новыми очагами
  или
- > 50% увеличение PPD (произведение перпендикулярных диаметров) очага или нескольких очагов в любой момент терапии.
3. Неопределенный ответ типа 3: увеличение метаболической активности очага без увеличения размеров, соответствующих критериям прогрессии, и без появления новых очагов, без увеличения размеров, соответствующих критериям прогрессии.

Таким образом, особенность критериев LYRIC заключается во внедрении категории неопределенного ответа. Неопределенный ответ разделен на 3 типа с учетом нескольких возможных паттернов нестандартного ответа.

Шкала визуальной оценки ПЭТ-данных:

1 балл — отсутствие накопления препарата в определяемом ранее патологическом очаге.

2 балла — накопление препарата в патологическом очаге не превышает по интенсивности накопление препарата в неизмененных отделах средостения.

3 балла — накопление препарата в патологическом очаге выше, чем в средостении, но не превышает накопление препарата в правой доле печени.

4 балла — накопление препарата в патологическом очаге несколько выше, чем в печени.

5 баллов — накопление препарата в патологическом очаге значительно выше, чем в печени, или определяется появление новых патологических очагов, связанных с заболеванием.

Также введено понятие X-баллов, характеризующих наличие очагов накопления 18F-ФДГ неясного, скорее воспалительного генеза, связь которых с основным заболеванием маловероятна [28].

Оценка токсичности терапии

Проводится по общим критериям токсичности Национального института рака (CTC-NCIC).

Контрольные точки обследования

В течение первого года — через месяц после окончания лечения, далее каждые 3 месяца.

В течение второго года — каждые 6 месяцев.

Далее — 1 раз в год.

Контрольные обследования включают:

ПЭТ/КТ-исследование в соответствии с графиком контрольных обследований.

УЗИ, КТ, МРТ выполняются по показаниям при появлении клинических симптомов. Общий анализ крови, биохимический анализ крови — в течение первого года каждые 3 месяца, в течение второго года каждые 6 месяцев, далее 1 раз в год.

Протокол пилотного исследования по лечению первичной медиастинальной лимфомы «ПМЛ-19»

Введение

ПМВКЛ — агрессивная опухоль, успех лечения которой определяется индукционной терапией. До настоящего времени проблема выбора наиболее рациональной программы лечения ПМВКЛ и оценки результатов терапии остается нерешенной.

Учитывая высокую химиочувствительность, целью любого исследовательского протокола в настоящее время должно быть достижение ремиссии у 100% больных ПМВКЛ .

В основе протокола «ПМЛ-19» лежат:

- принцип максимальной интенсификации в начале терапии с последующей консолидацией стандартными курсами R-EPOCH;
- интеграция леналидомида в качестве таргетного препарата;
- деэскалация терапии до 4 курсов;
- исключение консолидирующей лучевой терапии и ауто-ТГСК из программы терапии.

Редкая встречаемость и отсутствие надежных методов оценки полноты ремиссии затрудняет разработку риск-адаптированных программ лечения. Внедрение в клиническую практику ПЭТ/КТ позволило значительно улучшить визуализацию очагов опухолевого поражения. Однако по мере накопления опыта стало понятно, что у больных ПМВКЛ частота ложнопозитивных ПЭТ/КТ остаточных образований после окончания терапии достигает 80%, что приводит к необоснованному проведению консолидирующей терапии [14, 29]. Для улучшения оценки полноты ремиссии проводилась оценка соДНК методом фрагментного анализа. В рамках научного исследования результаты будут анализироваться позже. Предварительные данные опубликованы [22].

Общая схема протокола

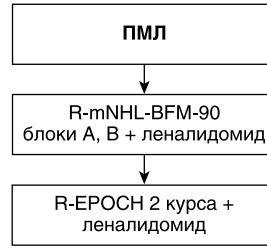


Схема лечения ПМЛ-19

Протокол терапии (блоки А и В программы R-mNHL-BFM-90 и R-EPOCH)

Препараты	Доза	Способ введения	Дни введения
Предфаза			
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	1—3-й дни
Циклофосфамид	200 мг/м^2	В/в капельно	1—3-й дни
Блок R-A			
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день
Ифосфамид	800 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни
Метотрексат	1000 мг/м^2	В/в капельно в течение 12 часов	1-й день
Винкристин	2 мг	В/в струйно	1-й день
Доксорубицин	50 мг/м^2	В/в капельно	3-й день
Цитарабин	150 мг/м^2	В/в капельно 2 раза в сутки	4—5-й дни
Этопозид	120 мг/м^2	В/в капельно	4—5-й дни
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни
Леналидомид	25 мг	Внутрь	1—10-й дни

Блок R-B			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день
Циклофосфамид	200 мг/м^2	В/в капельно	1—5-й дни
Метотрексат	1000 мг/м^2	В/в капельно в течение 12 часов	1-й день
Винкристин	2 мг	В/в струйно	1-й день
Доксорубицин	25 мг/м^2	В/в капельно	4—5-й дни
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в	1—5-й дни
Леналидомид	25 мг	Внутрь	1—10-й дни

R-EPOCH			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	0-й день
Этопозид	50 мг/м^2	В/в капельно за 24 часа	1—4-й дни
Доксорубицин	10 мг/м^2	В/в капельно за 24 часа	1—4-й дни
Винкристин	0,5 мг	В/в капельно за 24 часа	1—4-й дни
Циклофосфамид	750 мг/м^2	В/в капельно	5-й день
Преднизолон	40 мг/м^2	Внутрь	1—5-й дни
Леналидомид	25 мг	Внутрь	1—10-й дни

Обследование перед началом протокола

См. разд. «Агрессивные В-клеточные лимфомы».

Контрольные точки обследования

В течение первого года — через месяц после окончания лечения, далее каждые 3 месяца.

В течение второго года — каждые 6 месяцев.

Далее — 1 раз в год.

Контрольные обследования включают:

ПЭТ/КТ-исследование в соответствии с графиком контрольных обследований.

УЗИ, КТ, МРТ выполняются по показаниям при появлении клинических симптомов. Общий анализ крови, биохимический анализ крови — в течение первого года каждые 3 месяца, в течение второго года каждые 6 месяцев, далее 1 раз в год.

Литература

1. Lichtenstein AK, Levine A, Taylor CR et al. Primary mediastinal lymphoma in adults. Am J Med 1980; 68(4):509—514. DOI: 10.1016/0002-343(80)90294-6.
2. Cazals-Hatem D, Lepage E, Brice P et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. A clinicopathologic study of 141 cases compared with 916 nonmediastinal large B-cell lymphomas, a GELA ("Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte") study. Am J Surg Pathol 1996; 20(7):877—888. DOI: 10.1097/00000478-199607000-00012.
3. Hamlin PA, Portlock CS, Straus DJ et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: optimal therapy and prognostic factor analysis in 141 consecutive patients treated at Memorial Sloan Kettering from 1980 to 1999. Br J Haematol 2005; 130(5):691—699. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05661.
4. Мангасарова Я. К., Магомедова А. У., Ковригина А. М. и др. Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома: диагностика отдаленных экстрамедиастинальных поражений и возможности лечения. Клиническая онкогематология 2018; 11(3):220—226.
5. Chapuy B, Stewart C, Dunford A et al. Comprehensive genomic analysis of primary mediastinal B-cell lymphoma. Blood 2018; 132(S1):1564. DOI: 10.1182/blood-2018-99-118135.
6. Rosenwald A, Wright G, Leroy K et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. J Exp Med 2003; 198(6): 851—862. DOI: 10.1084/jem.20031074.
7. Steidl C, Gascoyne RD. The molecular pathogenesis of primary mediastinal large B-cell lymphoma. Blood 2011; 118(10):2659—2669. DOI: 10.1182/blood-2011-05- 326538.
8. Masternak K, Muhlethaler-Mottet A, Villard J et al. CIITA is a transcriptional coactivator that is recruited to MHC class II promoters by multiple synergistic interactions with an enhanceosome complex. Genes Dev 2000; 14(9): 1156—1166. DOI: 10.1101/gad.14.9.1156.
9. Scholl T, Mahanta SK, Strominger JL. Specific complex formation between the type II bare lymphocyte syndrome-associated transactivators CIITA and RFX5. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94(12):6330—6334. DOI: 10.1073/pnas.94.12.6330.
10. Savage KJ, Monti S, Kutok JL et al. The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from that of other diffuse large B-cell lymphomas and shares features with classical Hodgkin lymphoma. Blood 2003; 102(12): 3871—3879.
11. Kanavaros P, Gaulard P, Charlotte F et al. Discordant expression of immunoglobulin and its associated molecule mb-1/CD79a is frequently found in mediastinal large B cell lymphomas. Am J Pathol 1995; 146(3):735–741.
12. Pileri SA, Zinzani PL, Gaidano G et al. Pathobiology of primary mediastinal B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma 2003; 44(Suppl 3):S21—S26. DOI: 10.1080/10428190310001623810.

13. Ceriani L, Martelli M, Gospodarowicz MK et al. Positron emission tomography/computed tomography assessment after immunochemotherapy and irradiation using the Lugano classification criteria in the IELSG-26 study of primary mediastinal B-cell lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017; 97(1):42—49. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.09.031.
14. Pinnix CC, Ng AK, Dabaja BS et al. Positron emission tomography-computed tomography predictors of progression after DA-R-EPOCH for PMBCL. Blood Adv 2018; 2(11):1334—1343. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018017681.
15. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. N Engl J Med 2013; 368(15): 1408—1416. DOI: 10.1056/NEJMoa1214561.
16. Shah NN, Szabo A, Huntington SF et al. R-CHOP versus dose-adjusted R-EPOCH in frontline management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a multi-centre analysis. Br J Haematol 2018; 180(4):534—544. DOI: 10.1111/bjh.15051.
17. Malenda A, Kolkowska-Lesniak A, Pula B et al. Outcomes of treatment with dose-adjusted EPOCH-R or R-CHOP in primary mediastinal large B-cell lymphoma. Eur J Haematol 2019; 104(1):59—66. DOI: 10.1111/ejh.13337.
18. Giulino-Roth L, O'Donohue T, Chen Z et al. Outcomes of adults and children with primary mediastinal B-cell lymphoma treated with dose-adjusted EPOCH-R. Br J Haematol 2017; 179(5):739—747. DOI: 10.1111/bjh.14951.
19. Мангасарова Я. К., Магомедова А. У., Нестерова Е. С. и др. Первые результаты теарпии первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы по программе R-DA-EPOCH-21. Терапевтический архив 2016; 88(7):37—42.
20. Vassilakopoulos TP, Pangalis GA, Katsigiannis A et al. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone with or without radiotherapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma: the emerging standard of care. Oncologist 2012; 17(2):239—249. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0275.
21. Мангасарова Я. К., Магомедова А. У., Кравченко С. К. и др. Восьмилетний опыт лечения агрессивных В-крупноклеточных лимфом средостения. Терапевтический архив 2013; 85(7):50—56.
22. Габеева Н. Г., Королева Д. А., Татарникова С. А. и др. Промежуточные результаты терапии первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы по протоколам «ПМЛ-16» и «ПМЛ-19». Гематология и трансфузиология 2022; 67(3):328—350. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-328-350.
23. Lambertini M, Horicks F, Del Mastro L et al. Ovarian protection with gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy in cancer patients: from biological evidence to clinical application. Cancer Treat Rev 2019; 72:65—77.
24. Senra JC, Roque M, Talim MCT et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists for ovarian protection during cancer chemotherapy: systematic review and meta-analysis.Ultrasound Obstet Gynecol 2018; 51:77—86.
25. Regan MM, Walley BA, Francis PA et al. Concurrent and sequential initiation of ovarian function suppression with chemotherapy in premenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: an exploratory analysis of TEXT and SOFT. Ann Oncol 2017; 28:2225—2232.

26. Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2020; 31(12):1664—1678.
27. Haanen JF, Carbonnel C, Robert C et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017; 28(4):119—142.
28. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L et al. Refinement of the Lugano classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. Blood 2016; 128(21):2489—2496.
29. Melani C, Advani R, Roschewski M et al. End-of-treatment and serial PET imaging in primary mediastinal B-cell lymphoma following dose-adjusted EPOCH-R: A paradigm shift in clinical decision making. Haematologica 2018; 103(8):1337—1344. DOI: 10.3324/haematol.2018.192492.

Я. К. Мангасарова, Н. Г. Габеева, А. У. Магомедова, Е. Е. Звонков

Протоколы лечения лимфомы «серой» зоны

Введение. Эпидемиология

Медиастинальная лимфома «серой» зоны (МЛСЗ) (син. В-клеточная лимфома неклассифицируемая, занимающая промежуточное положение между диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой и классической лимфомой Ходжкина) впервые была описана в 1998 г., в дальнейшем выделена в отдельную нозологическую форму в классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани Всемирной организации здравоохранения 2008 г. [1—3].

Клиническая картина

МЛСЗ чаще болеют мужчины, медиана возраста которых составляет 40 лет. Клиническая картина характеризуется вовлечением передневерхнего средостения и высокой частотой экстранодального поражения [4, 5]. Описаны случаи без вовлечения средостения в дебюте заболевания [6]. Evens et al. [5] отмечают разное течение заболевания в зависимости от наличия или отсутствия вовлечения средостения в патологический процесс. МЛСЗ без вовлечения средостения чаще встречается у пожилых пациентов, имеет более высокую частоту поражения костного мозга, распространенную стадию (III—IV стадии по Ann

Arbor) и относится к высокой группе риска прогрессирования заболевания (согласно международному прогностическому индексу — International Prognostic Index, IPI) [5, 7].

Патогенез

Учитывая схожий профиль экспрессии генов, мутационный портрет классической лимфомы Ходжкина (ЛХ) и первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ПМВКЛ) в настоящие время МСЛЗ рассматривают как «перекрестную» форму между 2 вариантами лимфом, а тимическую В-клетку как общую клетку-предшественницу [4, 8—10]. Лимфому «серой» зоны (ЛСЗ) можно разделить на 2 молекулярных подтипа: «ПМВКЛ-подобная» и «ДВКЛ-подобная». Данное разделение коррелирует с локализацией опухоли, а именно: с наличием или отсутствием вовлечения средостения [7]. ЛСЗ с вовлечением средостения характеризуется мутациями в каноническом и неканоническом пути NF-kB и уклонением от иммунного надзора, что соответствует портрету ЛХ и ПМВКЛ (*SOCS1*, *B2M*, *TNFAIP3*, *GNA13*, *LRRN3* и *NFKBIA*). Напротив, ЛСЗ без вовлечения средостения соответствует портрету ДВКЛ с доминированием мутаций, связанных с дефектами апоптоза (*TP53*, *BCL2*), в сочетании с перестройками генов *BCL2/BCL6* [11]. Таким образом, данные, полученные Sarkozy et al. [11], демонстрируют важность сопоставления морфологической и клинической картины, а именно локализации опухоли в дебюте заболевания. В случае отсутствия вовлечения средостения при ЛСЗ диагноз должен быть пересмотрен в пользу ДВКЛ, NOS.

Диагностика

МЛСЗ представлена 3 морфоиммуногистохимическими вариантами: ЛХ-подобный, ПМВКЛ-подобный и с **промежуточной** морфологией и иммунофенотипом. Иммунофенотип МЛСЗ характеризуется экспрессией одного и более маркера В-клеточной дифференцировки CD20, CD79a, CD19 и маркеров, характерных для классической ЛХ (CD30, CD15), а также В-клеточных транскрипционных факторов PAX5, Oct2, Bob1 [12, 13]. EBV-позитивные МСЛЗ крайне редки, составляют, по литературным данным, 4—24% [5, 14]. Кроме того, вследствие дивергентной эволюции опухолевого клона возможно метахронное развитие ПМВКЛ и ЛХ [4].

Прогноз

На сегодняшний день факторы неблагоприятного прогноза не определены. Прогноз для жизни менее благоприятный, чем при ЛХ и ПМВКЛ [6, 15, 16].

Терапия

Тактика ведения пациентов с МЛСЗ четко не определена из-за крайне редкой встречаемости и отсутствия рандомизированных исследований. Применяются протоколы как для терапии ЛХ (ABVD, BEACOPP), так и для агрессивных В-клеточных лимфом (R-CHOP, R-DA-EPOCH, R-NHL) [5, 17, 18].

Одно из самых крупных исследований, посвященных МЛСЗ (n = 121), опубликовано Evens et al. и включает анализ данных 19 центров США за 11 лет. В нем продемонстрировано преимущество использования CHOP+/-R-подобных схем терапии над программой ABVD ± R. При медиане наблюдения 25 месяцев 2-летняя ОВ и БСВ составила 52% и 22% соответственно [5].

Wilson et al. представили данные проспективного исследования (n = 24) за период с 1999 по 2013 г., в котором оценили эффективность протокола R-DA-EPOCH у пациентов с МЛСЗ. При медиане наблюдения 59 месяцев БСВ и ОВ составили 62% и 74% соответственно. Также была продемонстрирована высокая прогностически неблагоприятная значимость накопления 18F-ФДГ при ПЭТ/КТ (4—5 баллов по шкале Deauville) на момент завершения лечения [15].

Таким образом, учитывая отсутствие стандартов терапии МЛСЗ в отечественной и международной практике, преимущество, но недостаточную эффективность протоколов химиотерапии для агрессивных В-клеточных лимфом, а также риск метахронного развития ЛХ или ПМВКЛ, возникает потребность в разработке новых схем лечения. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» используется 2 протокола терапии пациентов МЛСЗ: комбинация m-R-NHL-BFM-90+R-BEACOPP-14 (МЛСЗ-2023) и интеграция дакарбазина в протокол R-DA-EPOCH и выполнение ауто-ТГСК (режим кондиционирования BEAM) с консолидирующей целью (MGZL-2017).

Ответ-адаптированный протокол MGZL-2017

После 4 курсов ПХТ выполняется ПЭТ/КТ. При достижении полного метаболического ответа (1—3 балла Deauville) пациенту выполняется ауто-ТГСК. Если после 4 курсов ПХТ достигается частичная ремиссия

(ЧР) заболевания, дополнительно проводится 2 курса ПХТ с дальнейшим контролем ПЭТ/КТ. При достижении полной ремиссии (ПР) выполняется ауто-ТГСК.

В случае отсутствия полной ремиссии заболевания по данным ПЭТ/КТ (4—5 баллов Deauville) после 6 курсов ПХТ — пациент исключается из протокола и проводится альтернативный режим терапии.

Пациенты исключаются из протокола на любом этапе лечения в случае прогрессирования заболевания, неэффективности терапии.

Дизайн протокола MGZL-2017

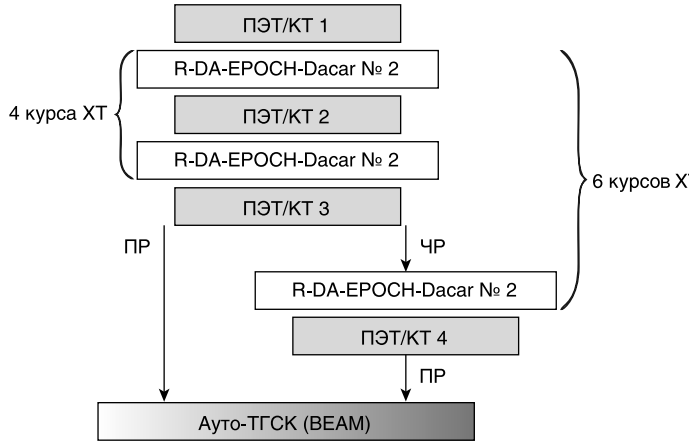


Схема лечения

R-DA-EPOCH-Dacar

Препарат	Доза	Путь введения	Дни курса
Дакарбазин	375 мг/м^2	В/в инфузия	День 5
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в инфузия	День 1
Этопозид	50 мг/м^2	В/в непрерывная инфузия в течение 24 часов	Дни 1—4
Преднизолон	60 мг/м^2	Перорально 2 раза в сутки	Дни 1—5
Винкристин	0,4 мг/м^2	В/в непрерывная инфузия в течение 24 часов	Дни 1—4
Доксорубицин	10 мг/м^2	В/в непрерывная инфузия в течение 24 часов	Дни 1—4
Циклофосфамид	750 мг/м^2	В/в болюсно в течение 15 минут	День 5

Мобилизация ГСК

Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) проводится в межкурсовом периоде после 1-го или 2-го курса ПХТ при отсутствии вовлечения костного мозга. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) используется в дозе 10 мкг/кг/сут в течение 4 дней (или ПЭГ-КСФ, 7,5 мкг однократно). Лейкоцитаферез с целью сепарации клеток проводится на четвертый день введения КСФ при наличии адекватного количества CD34+ клеток в периферической крови, более 10—20 клеток/мкл. Успешная мобилизация определяется как количество CD34+ клеток, составляющая не менее 2×10^6 на 1 кг веса тела реципиента, собранных за 1—2 процедуры афереза.

Ауто-ТГСК (BEAM)

Препарат	Дни введения перед ауто-ТГСК	Разовая доза	Суточная доза	Курсовая доза	Особенности введения
Кармустин*	–6-й день	300 мг/м^2	300 мг/м^2	300 мг/м^2	Вводится в/в в виде инфузии в течение 30—60 минут в 500 мл 0,9% NaCl
Этопозид	–5, –4, –3, –2-й дни	200 мг/м^2	200 мг/м^2	800 мг/м^2	Вводится в/в в виде инфузии в течение 30 минут в 500 мл 0,9% NaCl
Цитарабин	–5, –4, –3, –2-й дни	200 мг/м^2	400 мг/м^2	1600 мг/м^2	Вводится в/в в виде инфузии в течение 30 минут в 500 мл 0,9% NaCl
Мелфалан	–1-й день	140 мг/м^2	140 мг/м^2	140 мг/м^2	Вводится в/в в виде инфузии в течение 1 часа в 500 мл 0,9% NaCl

* Кармустин может быть заменен на ломустин в дозе 200 мг/м^2 внутрь в –6-й день перед ауто-ТГСК.

Протокол терапии медиастинальной лимфомы «серой зоны» МЛСЗ-23

До настоящего времени тактика терапии МЛСЗ четко не определена. Выбор терапии основан на схожести характеристик опухоли с ПМЛ или с ЛХ: в случае преобладания признаков ЛХ проводится терапия, специфичная для ЛХ (ABVD, BEACOPP), аналогичная ситуация при преобладании морфологических признаков ПМЛ — R-CHOP, R-DA-EPOCH [5, 6].

На наш взгляд, подобная тактика не оправдала себя, так как МЛСЗ характеризуется высокой частотой рецидивов и первичной резистентности заболевания на стандартной терапии. В исследовании Wilson et al. (2014) из 24 пациентов с МЛСЗ у 9 больных отмечался рецидив болезни, а 5 из них погибли от осложнений на фоне прогрессирования заболевания несмотря на агрессивную терапию «спасения» и/или трансплантацию аллогенных стволовых клеток (алло-ГСК) [15]. Эффективность программы R-DA-EPOCH при МЛСЗ оказалась ниже по сравнению с ПМЛ [17].

Целью современных протоколов терапии МЛСЗ является повышение эффективности и предотвращение ранних рецидивов, в первую очередь с вовлечением ЦНС.

В условиях отсутствия четких диагностических критериев и разнообразия иммуноморфологических вариантов был разработан новый гибридный протокол лечения МЛСЗ-23 с использованием двух наиболее эффективных программ лечения ПМЛ и ЛХ. Программа терапии состоит из фазы индукции ремиссии (2 блока А по программе R-mNHL-BFM-90) и консолидации (4 курса BEACOPP-14). После фазы индукции и через месяц после окончания терапии выполняется контрольное ПЭТ/КТ-исследование.

В настоящее время терапию по данному протоколу получили 5 пациентов. Медиана наблюдения 58 месяцев (8—78 месяцев). У всех пациентов наблюдается ремиссия заболевания.

Дизайн протокола МЛСЗ-23

Схема лечения

Препарат	Доза	Путь введения	Дни курса
Предфаза			
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в капельно	Дни 1—3
Циклофосфамид	200 мг/м^2	В/в капельно	Дни 1—3
R-mNHL-BFM-90, блок А			
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	День 0
Ифосфамид	800 мг/м^2	В/в капельно	Дни 1—5
Метотрексат	1000 мг/м^2	В/в капельно в течение 12 часов	День 1
Винкристин	2 мг	В/в струйно	День 1
Доксорубицин	50 мг/м^2	В/в капельно	День 3
Цитарабин	150 мг/м^2	В/в капельно 2 раза в сутки	Дни 4—5
Этопозид	120 мг/м^2	В/в капельно	Дни 4—5
Дексаметазон	10 мг/м^2	В/в	Дни 1—5
R-BEACOPP-14			
Ритуксимаб	375 мг/м^2	В/в капельно	День 0
Этопозид	100 мг/м^2	В/в капельно	Дни 1—3
Доксорубицин	25 мг/м^2	В/в капельно	День 1
Циклофосфамид	650 мг/м^2	В/в капельно	День 1
Винкристин	1,4 мг/м^2	В/в струйно	День 8
Дакарбазин	375 мг/м^2	В/в	День 1
Блеомицин	10 мг/м^2	В/в	День 8
Преднизолон	40 мг/м^2	Внутрь	Дни 1—8

Обследование перед началом протокола

См. разд. «Агрессивные В-клеточные лимфомы».

Контрольные точки обследования

В течение первого года — каждые 3 месяца.
В течение второго года — каждые 6 месяцев.
Далее — 1 раз в год.

Литература

1. Rüdiger T, Jaffe E, Delsol G et al. Workshop report on Hodgkin's disease and related diseases ("grey zone" lymphoma). Ann Oncol 1998; 9(suppl 5):S31—S38.

2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. (editors). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2008.
3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. (editors). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017.
4. Traverse-Glehen A, Pittaluga S, Gaulard P et al. Mediastinal gray zone lymphoma: the missing link between classic Hodgkin's lymphoma and mediastinal large B-cell lymphoma. Am J Surg Pathol 2005; 29:1411—1421. 2011; 96(4): 558—566.
5. Evens AM, Kanakry JA, Sehn LH et al. Gray zone lymphoma with features intermediate between classical Hodgkin lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: characteristics, outcomes, and prognostication among a large multicenter cohort. Am J Hematol 2015; 90(9):778—783.
6. Мангасарова Я. К., Ковригина А. М., Мисюрина А. Е. и др. Медиастинальная лимфома «серой зоны». Гематология и трансфузиология 2016; 61(1): 147.
7. Sarkozy C, Chong L, Takata et al. Gene expression profiling of gray zone lymphoma. Blood Adv 2020; 4(11):2523—2535.
8. Eberle FC, Rodriguez-Canales J, Wei L et al. Methylation profiling of mediastinal gray zone lymphoma reveals a distinctive signature with elements shared by classical Hodgkin's lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. Haematologica 2011; 96(4):558—566.
9. Rosenwald A, Wright G, Leroy K et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. J Exp Med 2003; 198(6): 851—862.
10. Savage K, Monti S, Kutok J et al. The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from that of other diffuse large B-cell lymphomas and shares features with classical Hodgkin lymphoma. Blood 2003; 102(12): 3871—3879.
11. Sarkozy C, Hung SS, Chavez EA et al. Mutational landscape of gray zone lymphoma. Blood 2021; 137(13):1765—1776. DOI: 10.1182/blood.2020007507.
12. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. Blood 2008; 112: 4384—4399.
13. Hoeller S, Copie-Bergman C. Grey zone lymphomas: lymphomas with intermediate features. Adv Hematol 2012; 2012:460801.
14. Quintanilla-Martinez L, de Jong D, de Mascarel A et al. Gray zones around DLBCL. Conclusions based on the workshop of the XIV meeting of the European Association for Hematopathology and the Society of Hematopathology in Bordeaux, France. J Hematop 2009; 2(4):211—236.
15. Wilson WH, Pittaluga S, Nicolae A. A prospective study of mediastinal gray-zone lymphoma. Blood 2014; 124(10):1563—1569. DOI: 10.1182/blood-2014-03-564906.

16. Габеева Н. Г., Королева Д. А., Татарникова С. А. и др. Промежуточные результаты терапии первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы по протоколам «ПМЛ-16» и «ПМЛ-19». Гематология и трансфузиология 2022; 67(3):328—350.
17. Dunleavy K, Pittaluga S, Tay K et al. Comparative clinical and biological features of primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBL) and mediastinal grey zone lymphoma (MGZL). Blood 2009; 114(22):106.
18. Seidemann K, Tiemann M, Lauterbach I et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis in pediatric and adolescent patients: treatment and results from three therapeutic studies of the Berlin-Frankfurt-Münster Group. J Clin Oncol 2003; 21(9):1782—1789.

Т-клеточные лимфомы

Л. Г. Горенкова

Нодальные Т-клеточные лимфомы

Периферические Т-клеточные лимфомы (ПТКЛ) — редкая группа лимфопролиферативных заболеваний, субстратом которых является зрелый (посттимический) активированный Т-лимфоцит.

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2018 г., Т-клеточные лимфомы разделены на 29 самостоятельных нозологических единиц. В анонсируемом 5-м пересмотре классификации и Международном консенсусе (ICC) 2022 г. внесены некоторые изменения, касающиеся в основном группы нодальных Т-клеточных лимфом с Tfh-фенотипом (табл. 1).

Наиболее часто встречаемыми вариантами являются: ПТКЛ неспецифицированная (ПТКЛн), 25,9% среди всех ПТКЛ; ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (АИТЛ)— 18,5%; экстранодальная NK/Т-клеточная лимфома, назальный тип —10,4%; анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ): АЛК-позитивная (6,6%) и АЛК-негативная (5,5%); интестинальные Т-клеточные лимфомы (ИТКЛ) — 4,7%.

Всестороннее изучение патогенеза Т-клеточных лимфом позволило выявить и обозначить диагностически значимые молекулярные маркеры (табл. 2).

Большинство этих заболеваний имеют агрессивный характер течения и неблагоприятный прогноз.

В настоящее время остается множество нерешенных терапевтических проблем.

Используя персонализированные подходы в зависимости от нозологической формы ПТКЛ, удается получить лучшие результаты противоопухолевого ответа, однако эти исследования ограничены малым количеством пациентов.

Мы аккумулировали наш 12-летний собственный опыт на большой когорте больных [724 пациента с Т-клеточными лимфомами, из них 430 составили кожные формы, 110 — лейкемические варианты (Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов) и 184 отнесены к группе ПТКЛ], проанализировали результаты лечения и обозначили терапевтические алгоритмы для каждой нозологической формы.

Лечение ПТКЛн предполагает интеграцию новых таргетно-эпигенетических препаратов в состав системной химиотерапии с выполнением ауто-ТГСК в первую линию (протокол R-BV-CHEP + ауто-ТГСК). Однако внутри группы ПТКЛ существует когорта пациентов (молодой возраст, распространенные стадии заболевания, GATA3-подтип лимфомы), которые имеют показания к выполнению алло-ТГСК в первую ремиссию заболевания. В перспективе необходимо разделение ПТКЛ на два молекулярных подтипа (GATA3+ и TBX21+) и включение новых препаратов в схему лечения согласно патогенетическому портрету.

Первое в мировой и российской практике проспективное рандомизированное исследование по сравнительной эффективности терапии АККЛ АЛК+ взрослых в промежуточном анализе демонстрирует отсутствие превосходства высокодозной химиотерапии (ВХТ) против курса CHOEP. Однако вероятнее всего в дальнейшем будет выделена небольшая часть пациентов из группы ультравысокого риска, которым необходимо выполнение ВХТ.

С появлением таргетного препарата (брентуксимаб ведотин) удалось значимо улучшить результаты АККЛ АЛК–. Интенсификация терапии индукции (ВХТ + БВ) и консолидация ауто-ТГСК способствуют достижению полной длительной ремиссии заболевания.

Для оптимизации терапии АИТЛ важную роль сыграло добавление поддерживающей терапии по аналогии с лечением острых лимфобластных лейкозов, в том числе с использованием иммуномодуляторов (леналидомид). В прогнозируемом будущем становится важным выполнение молекулярно-генетического исследования на наличие мутаций *TET2* и применение новых подходов к лечению с включением гипометилирующих препаратов, ингибиторов гистодеацитилаз.

Нам удалось показать, что применение высокодозных программ химиотерапии по программе ЛБ-М-04 с внедрением ауто-ТГСК в пер-

вую линию в лечении ИТКЛ позволяет достичь очень хороших результатов — 5-летние общая (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ) составили 79% и 74% соответственно. Важно понимать, что при невозможности выполнения ауто-ТГСК в первую полную ремиссию (ПР) необходимо рассмотреть вопрос о выполнении алло-ТГСК. Нерешенным остается вопрос о лечении пожилых и/или коморбидных пациентов при данной нозологической форме.

В настоящее время становится известно об обоснованном и даже необходимом применении ТГСК в первой линии лечения Т-клеточных лимфом. В нашей когорте показано, что в группе пациентов, получивших ауто-ТГСК, ОВ и бессобытийная выживаемость (БСВ) были выше на 15% и 10% в сравнении с группой пациентов без ауто-ТГСК. При ПТКЛн (не GATA3 вариант и/или без мутации *TP53*), АККЛ АЛК– (без перестройки гена *TP63* и/или мутации *TP53*) и интестинальных Т-клеточных лимфомах выполнение ауто-ТГСК необходимо проводить в первую ПР заболевания.

Применение алло-ТГСК было сфокусировано на лечении рецидивов. На наш взгляд, в маршрутную карту лечения пациента должна быть включена консультация в трансплантационном центре при следующих нозологиях: впервые диагностированная гепатолиенальная Т-клеточная лимфома, Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, ПТКЛн, GATA3 вариант и/или с мутацией гена *TP53*, АККЛ АЛК– с перестройкой гена *TP63*, экстранодальная NK/Т-клеточная лимфома, генерализованные стадии, АИТЛ с морфологическими и/или молекулярными признаками миелодисплазии.

Протоколы лечения других редких вариантов Т-клеточных лимфом (Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, экстранодальная NK/Т-клеточная лимфома, гепатолиенальная Т-клеточная лимфома) находятся в стадии разработки, в связи с чем представлены кратким обзором существующих актуальных подходов к лечению.

Таблица 1. Сравнение классификаций Т-клеточных лимфом 2018—2023 гг.

ВОЗ, 2018	**ICC, 2022**	**ВОЗ, 2023**
Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз	Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз	Т-пролимфоцитарный лейкоз
Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов	Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов	Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов

Таблица 1 (продолжение). Сравнение классификаций Т-клеточных лимфом 2018—2023 гг.

ВОЗ, 2018	**ICC, 2022**	**ВОЗ, 2023**
Агрессивный NK-клеточный лейкоз	Агрессивный NK-клеточный лейкоз	Агрессивный NK-клеточный лейкоз
Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых	Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых	Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых
Хронические NK-клеточные лимфопролиферативные заболевания	Хронические NK-клеточные лимфопролиферативные заболевания	NK-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов
Интестинальные Т-клеточные лимфомы		
Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией	Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией	Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией
–	Тип II рефрактерной целиакии	–
Мономорфный эпителиотропный тип интестинальной Т-клеточной лимфомы	Мономорфный эпителиотропный тип интестинальной Т-клеточной лимфомы	Мономорфный эпителиотропный тип интестинальной Т-клеточной лимфомы
Индолентные Т-клеточные лимфопролиферативные заболевания желудочно-кишечного тракта	Индолентные клональные Т-клеточные лимфопролиферативные заболевания желудочно-кишечного тракта	Индолентная Т-клеточная лимфома желудочно-кишечного тракта
–	Индолентные NK-клеточные лимфопролиферативные заболевания желудочно-кишечного тракта	Индолентные NK-клеточные лимфопролиферативные заболевания желудочно-кишечного тракта
Интестинальная Т-клеточная лимфома, неспецифицированная	Интестинальная Т-клеточная лимфома, неспецифицированная	Интестинальная Т-клеточная лимфома, неспецифицированная
Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома	Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома	Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома
Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома и другие нодальные лимфомы с Tfh фенотипом:	Т-клеточная лимфома из фолликулярных хелперов (Tfh):	Нодальная Т-клеточная лимфома из фолликулярных хелперов (Tfh):
ангиоиммунобластная т-клеточная лимфома	ангиоиммунобластный тип	ангиоиммунобластный тип
фолликулярная Т-клеточная лимфома	фолликулярный тип	фолликулярный тип

Таблица 1 (окончание). Сравнение классификаций Т-клеточных лимфом 2018—2023 гг.

ВОЗ, 2018	**ICC, 2022**	**ВОЗ, 2023**
нодальная Т-клеточная лимфома с Tfh фенотипом	неспецифицированная	неспецифицированная
–	–	Другие периферические Т-клеточные лимфомы
Анапластическая крупноклеточная АЛК-позитивная лимфома	Анапластическая крупноклеточная АЛК-позитивная лимфома	Анапластическая крупноклеточная АЛК-позитивная лимфома
Анапластическая крупноклеточная АЛК-негативная лимфома	Анапластическая крупноклеточная АЛК-негативная лимфома	Анапластическая крупноклеточная АЛК-негативная лимфома
Имплант-ассоциированная анапластическая крупноклеточная лимфома	Имплант-ассоциированная анапластическая крупноклеточная лимфома	Имплант-ассоциированная анапластическая крупноклеточная лимфома
EBV+ Т- и NK-клеточные лимфопролиферативные заболевания детей:	EBV+ Т- и NK-клеточные лимфопролиферативные заболевания детей:	EBV+ Т- и NK-клеточные лимфопролиферативные заболевания и лимфомы у детей:
лимфопролиферативные заболевания, подобные световой оспе	лимфопролиферативные заболевания, подобные световой оспе	лимфопролиферативные заболевания, подобные световой оспе
тяжелая аллергическая реакция на укусы комаров	тяжелая аллергическая реакция на укусы комаров	тяжелая аллергическая реакция на укусы комаров
хроническая активная EBV-инфекция Т- и NK-клеточного типа, системная форма	хроническое активное EBV-заболевание Т- и NK-клеточного типа, системная форма	хроническое активное EBV-заболевание
системная EBV+ Т-клеточная лимфома детей	системная EBV+ Т-клеточная лимфома детей	системная EBV+ Т-клеточная лимфома детей
–	–	EBV+ NK/Т-клеточная лимфома
Первичная EBV + нодальная Т- или NK-клеточная лимфома	Первичная EBV + нодальная Т/NK-клеточная лимфома	EBV + нодальная Т- или NK-клеточная лимфома
Экстранодальная Т/NK-клеточная лимфома	Экстранодальная Т/NK-клеточная лимфома	Экстранодальная Т/NK-клеточная лимфома

Таблица 2. Ландшафт молекулярной диагностики Т-клеточных лимфом

Нозологическая форма заболевания	**Цитогенетические исследования**	**Молекулярные исследования**
АККЛ АЛК+	Перестройки гена *ALK*	Мутации *NOTCH1*
АККЛ АЛК-	Перестройка гена *DUSP22* Перестройка гена *TP63* Делеции *TP53* и *PRDM1*	Мутации *JAK1* *JAK3* STAT3 и *MSC*
Нодальные Tfh-лимфомы	t(5;9)(q33;q32)	Мутации *RHOA*, *TET2*, *IDH2*, *DNMT3*
ПТКЛ, NOS, два варианта:		
TBX21		Мутации *TET1*, *TET3* и *DNMT3A*
GATA3	Делеции *TP53* Перестройки MYC	Мутации *TP53*, *PRDM1*, *STAT3*
Нодальные EBV+ Т- и NK-клеточные лимфомы	Потеря 14q11.2	Геномная нестабильность Изменение регуляции PD-L1 в сторону активации (upregulation) Изменение регуляции в сторону снижения EBV (downregulation) Микро-РНК *TET2*, *PIK3CD*, *DDX3X* Мутации *STAT3*

Л. Г. Горенкова, Е. Е. Звонков

Другие редкие Т-клеточные лимфомы: общие сведения

Экстранодальная NK/Т-клеточная лимфома

Общая характеристика

Этот вид лимфомы имеет несколько условное, но значимое для прогноза подразделение в зависимости от первичной локализации.

Под назальным типом подразумевают обязательно наличие первичного очага в носовой полости, околоносовых пазух, ротоглотке. Вторично могут вовлекаться любые другие локализации (крайне редко вовлечение костного мозга). Прогноз при изолированном вовлечении носоглотки (что соответствует I—II стадии заболевания) при адекватной терапии благоприятный.

Неназальный тип —это вовлечение любых экстранодальных областей (наиболее типично ЖКТ, кожа и др) при отсутствии первичной локализации в околоносовых областях. Прогноз значимо хуже в сравнении с назальным типом.

При первичной диагностике пациентам с верифицированной экстранодальной Т/NK-клеточной лимфомой перед началом и после завершения специфической терапии рекомендуется молекулярно-биологическое исследование крови на вирус Эпштейна—Барр [1].

Выбор терапевтической тактики соответственно зависит от стадии заболевания, а также варианта — назальный или неназальный тип.

При локальных формах назального типа (I—IIE) возможно проведение только лучевой терапии в дозе 50 Гр и более (полная ремиссия от 52% до 100%), однако системные рецидивы развиваются в 25—40% случаев [2]. Поэтому данный вариант лечения стоит рассматривать только у пожилых пациентов (категория "frail" — «соматически слабые»).

Сочетание лучевой терапии (ЛТ) и химиотерапии (ХТ) увеличивает длительную общую выживаемость до 78%. Применение ЛТ в первой линии терапии (сочетание или последовательное выполнение) увеличивает общую и бессобытийную выживаемость у пациентов с экстранодальной NK/T-клеточной лимфомой.

Yang et al. в 2015 г. выполнили многоцентровое исследование риск-адаптированной терапии ранних стадий экстранодальной NK/T-клеточной лимфомы: 5-летняя беспрогрессивная выживаемость (БПВ) у пациентов с низким риском составила: при проведении только лучевой терапии 79,2%, лучевой терапии с последующей химиотерапией 81,6%, химиотерапии с консолидацией радиотерапией —71,5%. У пациентов с высоким риском 5-летняя БПВ составила при проведении лучевой терапии — 57,9%, при выполнении лучевой терапии с последующей химиотерапией — 72,8%. Таким образом, в обеих группах пациентов с ранними стадиями преимущество имеет выполнение лучевой терапии одновременно или с последующей химиотерапией, выполнение только лучевой терапии при наличии факторов неблагоприятного прогноза не рекомендовано.

К факторам риска относят: возраст > 60 лет, стадия III—IV, отдаленное вовлечение лимфоузлов, неназальный тип заболевания, наличие B-симптомов на момент верификации диагноза.

В случае распространенных стадий заболевания и/или неназального типа рекомендовано применение химиотерапии на основе режимов, содержащих L-аспарагиназу. Прогноз значительно отличается от ранних стадий. Применение курса SMILE у пациентов с III/IV стадиями заболевания и наличием факторов неблагоприятного прогноза позволяет достигнуть общего ответа в 78% случаев с 5-летней бессобытийной выживаемостью, равной 64%.

Крайне неблагоприятными формами являются генерализованные стадии с поражением кожи, ранние стадии с опухолевой интоксикацией и прорастанием в соседние области, что является показанием к выполнению аллогенной трансплантации костного мозга в первой линии терапии.

Лечение

Применяемые в настоящее время варианты лечения (международные, российские рекомендации и опыт ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ):

1. Лучевая терапия в самостоятельном варианте (используется при наличии противопоказаний к ХТ) в суммарной очаговой дозе (СОД) 50—60 Гр [2].
2. Ранее не получавшим лечение пациентам старше 18 лет с I—II стадиями экстранодальной NK/T-клеточной лимфомы, назальный тип:

- для пациентов категории “fit” («соматически сохранные») рекомендовано проведение модифицированных курсов SMILE — 2 курса, или DDGP — 3 курса с последующей ЛТ в СОД 45 Гр, или P-GEMOX — 2 курса с последующей ЛТ и после еще 2—4 курса P-GEMOX [3, 4];
- для пациентов категории “unfit” («соматически несохранные») рекомендованы следующие режимы: одновременная химиолучевая терапия:
  - ▲ ЛТ в СОД 50 Гр и выполнение 3 курсов DeVIC (см. прил. «Инструкция по назначению лекарственных препаратов») [5];
  - ▲ либо ЛТ в СОД 40—44 Гр и еженедельное введение цисплатина (30 мг/м^2), с последующей консолидацией — 3 курса VIPD (см. прил. «Инструкция по назначению лекарственных препаратов») [6];
  - ▲ последовательная химиолучевая терапия: ХТ по схеме VIPD с последующей ЛТ 36—44 Гр [7].

Режимы химиотерапии

mSMILE:

- Метотрексат, 2000 мг/м^2 в/в капельно в течение 6 часов в 1-й день.
- Дексаметазон, 40 мг/м^2 в/в капельно в 2—4-й дни.
- Ифосфамид, 1500 мг/м^2 в/в капельно в 2—4-й дни.
- Этопозид, 100 мг/м^2 в/в капельно (или 200 мг/м^2 внутрь) в 2—4-й дни.
- L-аспарагиназа, 6000 МЕ/м^2 в/в капельно в 3—9-й дни.

Курс 21 день.

P-GEMOX:

- Пэгаспаргаза, 2500 МЕ/м^2 в/м в 1-й день.
- Гемцитабин, 800 мг/м^2 в/в капельно в 1-й и 8-й дни.
- Оксалиплатин, 100 мг/м^2 в/в капельно в 1-й день.

DDGP:

- Пэгаспарагиназа, 2500 МЕ/м^2 в/м в 1-й день.

- Гемцитабин, 800 мг/м^2 в/в капельно в 1 и 8-й день.
- Цисплатин, 20 мг/м^2 в/в капельно в 1—4-й дни.
- Дексаметазон, 15 мг/м^2 в/в капельно в 1—5-й дни.

Курс 21 день.

При достижении полной ремиссии у пациентов с I и II стадией и назальным вариантом рекомендовано динамическое наблюдение, а у пациентов с III и IV стадией и неназальным типом целесообразно с целью консолидации — ауто-ТГСК.

При развитии рецидива или прогрессирования (после неудач 2 линий терапии, включая режимы с цисплатином и аспарагиназой, при локальных формах экстранодальной NK/T-клеточной лимфомы, назальный тип после ЛТ и ХТ) **рекомендуется** применение пембролизумаба, 2 мг/кг в/в капельно 1 раз в 3 недели, или ниволумаба, 40 мг в/в капельно 1 раз в 14 дней [8, 9].

Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома

Общая характеристика

Одна из самых редких нозологических форм среди всей группы ПТКЛ (около 1,4%), чаще заболевают молодые мужчины (медиана возраста 35 лет). В 20% случаев ассоциирована с хронической иммуносупрессией.

Клиническая картина представлена частым развитием В-симптомов, массивной спленомегалией у 100% пациентов, гепатомегалией у 40—88%, лимфаденопатия встречается реже (менее 25%), нередко выявляется цитопения (80%).

Среди цитогенетических нарушений — изохромосома 7q (25—68%), моносомия 8 (8—53%) [10].

При проведении дифференциальной диагностики следует быть осторожными со случаями CD4-CD8-γδ Т-клеточного лейкоза из больших гранулярных лимфоцитов (более благоприятное течение и часто отсутствие панцитопении и цитогенетических нарушений).

Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома имеет крайне неблагоприятный прогноз. CHOP и CHOP-подобные режимы неэффективны при данной нозологии: 5-летняя общая выживаемость составляет 7%, и даже у пациентов, получивших трансплантацию аутологичных стволовых клеток крови, медиана составила 13 месяцев [11].

Выполнение трансплантации аллогенного костного мозга в первой линии терапии — одно из крайне необходимых и потенциально эффективных терапевтических решений при данной нозологической форме.

В качестве режима индукции ремиссии перед выполнением трансплантации костного мозга рекомендовано проведение курсов Hyper-CVAD и чередование высоких доз метотрексата (1 г/м^2)/цитозара (3 г/м^2), режимы с гемцитабином [12—13], а также добавление в первую линию лечения таргетного препарата — брентуксимаб ведотина.

В отдельных случаях для снижения массы опухоли и цитопенического синдрома, которые могут мешать проведению химиотерапии, возможно выполнение спленэктомии.

Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз

Общая характеристика

Т-пролимфоцитарный лейкоз (Т-ПЛЛ) представляет собой редкий агрессивный Т-клеточный лейкоз, характеризующийся пролиферацией пролимфоцитов малого и среднего размера с фенотипом зрелых Т-клеток [CD4+/CD8– (65%) или CD4+/CD8+ (19%), CD4–/CD8+ (13%) или CD4–/CD8– (1%), CD2+CD3+CD5+CD7+] [14].

Часто встречаются хромосомные аномалии, такие как inv (14)(q11;q32) либо t(14;14)(q11;q32), t(X;14)(q28;q11), трисомия 8.

Средний возраст пациентов с Т-ПЛЛ составляет 65 лет (возрастной диапазон от 30 до 94 лет).

Течение заболевание агрессивное в большинстве случаев, медиана общей выживаемости 1—2 года.

От 20% до 30% пациентов изначально имеют неактивную форму заболевания, но она всегда прогрессирует в активную форму в течение двух лет [15].

На момент верификации диагноза, как правило, выявляется поражение: периферической крови, костного мозга, лимфатических узлов, печени, селезенки и кожи.

Факторами неблагоприятного прогноза считаются: наличие В-симптомов, снижение концентрации гемоглобина и количества тромбоцитов, время удвоения лимфоцитов менее 3 месяцев и аномальные изменения кариотипа. Морфология клеток, иммунофенотип, абсолютное количество лимфоцитов, уровни лактатдегидрогеназы, поражение печени, селезенки, кожи или центральной нервной системы, наличие реаранжировки гена *TCL1* или inv (14)/t(14;14), наличие аномалий хромосомы 8 и наличие делеции 11q не были связаны со значительными различиями в общей выживаемости [16].

Учитывая отсутствие моноклонального антитела анти-CD52 в списке зарегистрированных препаратов на территории РФ, препаратами выбора в лечении этой нозологической формы являются пуриновые

аналоги — монотерапия бендамустином (противоопухолевый препарат двойного действия — алкилирующего типа и эффект пуриновых аналогов) или химиотерапия по программе FMC. В одном из исследований применение бендамустина в дозе 70—120 мг/м^2 (предпочтительно использовать максимальную дозу) в 1—2-й дни 21-дневного курса (суммарно 6 курсов) позволило достигнуть общего ответа у 53,3% пациентов, в том числе у половины бендамустин был использован в качестве терапии спасения [17—18].

Однако, учитывая непродолжительную медиану бессобытийной выживаемости (5—12 месяцев), у пациентов, достигших полной или частичной ремиссии, рекомендовано рассмотрение вопроса о выполнении трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК осуществляется только при отсутствии подходящего донора костного мозга).

В одном из исследований, посвященных сравнению групп пациентов, получивших алло-ТГСК (n = 13) или ауто-ТГСК (n = 15) после алемтузумаба, с контрольной группой, получавшей только алемтузумаб, получены следующие результаты: 5-летняя общая выживаемость составила 40%, 33% и 0% для алло-ТГСК, ауто-ТГСК и контрольных групп соответственно [19]. Кроме того, кривые выживаемости пациентов, которые получили алло-ТГСК, показали плато, никогда ранее не достигаемое.

Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов

Введение

Термин «хронический Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов» был предложен Loughran в 1993 г. для описания клональной пролиферации зрелых посттимических клеток [1]. В норме большие гранулярные лимфоциты (БГЛ) составляют 10—15% от общего числа мононуклеарных клеток периферической крови у взрослого человека [2].

Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов Т-БГЛ-лейкоз, как правило, диагностируется в возрасте 55—60 лет [3].

Основное клиническое проявление заболевания — частые инфекционные осложнения вследствие вторичного иммунодефицита. Примерно у 50—60% пациентов имеются какие-либо клинические проявления [4].

В гемограмме наблюдается лимфоцитоз вследствие повышенного числа БГЛ (более 10—15% от общего числа мононуклеарных клеток),

общее количество лейкоцитов может быть нормальным или слегка повышенным, у 85% пациентов количество гранулоцитов не превышает $0{,}5 \times 10^9$/л, анемия и тромбоцитопения выявляются в 50% и 20% случаев соответственно [5].

Увеличение размеров периферических и висцеральных лимфатических узлов наблюдается крайне редко, умеренная гепатомегалия и спленомегалия выявляются у 10—20% и 20—50% пациентов соответственно [6]. По морфологическим характеристикам опухолевые клетки при Т-БГЛ-лейкозе не отличаются от нормальных БГЛ (средние или крупные клетки с эксцентрично расположенным ядром, умеренно конденсированным хроматином, обильной слабобазофильной цитоплазмой и грубыми азурофильными гранулами, в которых содержатся цитотоксические молекулы TIA-1, Granzyme B).

При гистологическом исследовании костного мозга может наблюдаться интерстициальная или внутрисосудистая инфильтрация опухолевыми клетками [7]. Опухолевые и нормальные БГЛ имеют зрелый Т-клеточный фенотип и экспрессируют поверхностные маркеры CD3, CD8, CD2, CD16, CD57. Последний является достаточно характерным для БГЛ-лейкоза. Также на опухолевых БГЛ снижена или отсутствует экспрессия CD2, и/или CD5, и/или CD7 [5]. Может встречаться помимо CD8+, CD4+CD8–, CD4+CD8+, CD4–CD8– вариантов [2, 8].

ПЦР-исследование выполняют для выявления реаранжировок генов Т-клеточного рецептора (TCR) (γ- и β-цепи) [9].

Патогенез

Ключевым этапом патогенеза Т-БГЛ-лейкоза является активация сигнального пути STAT3, активирующие мутации гена встречаются у 35—70% больных [10]. Специфических хромосомных аномалий и изменения кариотипа нет.

Особенность заболевания

Одной из особенностью Т-БГЛ-лейкоза является частое сочетание как с аутоиммунными заболеваниями (до 30% ассоциация с ревматоидным артритом и др), так и с другими гематологическими заболеваниями (плазмоклеточные дискразии, МДС, аутоиммунная гемолитическая анемия) [11].

Однако крайне важно проводить дифференциальную диагностику между клональной экспансией БГЛ-популяции на хроническую антигенную стимуляцию цитотоксических Т-лимфоцитов (эндогенный или экзогенный фактор) и истинным Т-БГЛ-лейкозом [12, 13].

Диагностика

Диагноз Т-БГЛ-лейкоза может быть верифицирован на основании повышения количества БГЛ в периферической крови более 2×10^9/л в течение более чем 6 месяцев без какой-либо причины (характерные морфологические черты и иммунофенотип CD3+CD2+CD5+/-CD7+/-CD8+CD16+CD57+), выявление клональной реаранжировки генов TCR.

Однако общеизвестно, что при нормальном иммунном ответе на возбудителя инфекции, на опухолевый или аутоиммунный процесс может появляться моноклональная популяция цитотоксических лимфоцитов. Например, при аутоиммунной гемолитической анемии до 50% больных имеют моноклональную картину реаранжировок генов TCR и клональную экспансию CD8+ лимфоцитов [14].

Поэтому диагноз Т-БГЛ-лейкоза как опухолевое заболевание гематологической природы должен быть верифицирован тщательно и с максимальной осторожностью.

Прогноз

Прогноз благоприятный, медиана выживаемости более 10 лет [6]. Т-БГЛ-лейкоз прогрессирует медленно, но примерно двум третям больных на том или ином этапе потребуется терапия [15]. Основное осложнение — затяжные инфекции.

Крайне редко встречаются агрессивные формы (γδ-варианты или экспрессия костимуляторных молекул, например CD26) [5, 16].

Терапия

Проспективные исследования по преимуществу того или иного метода терапии отсутствуют ввиду редкости патологии и гетерогенности клинико-лабораторных параметров. Лечение проводят только при наличии показаний:

- нейтропения (количество гранулоцитов $< 0{,}5 \times 10^9$/л), приводящая к рецидивирующим инфекционным осложнениям;
- анемия (концентрация гемоглобина < 100 г/л);
- тромбоцитопения (количество тромбоцитов $< 50 \times 10^9$/л), не связанная с другими причинами;
- массивная спленомегалия с гиперспленизмом;
- В-симптомы (снижение массы тела, фебрильная лихорадка без очагов инфекции, потливость).

Чаще всего первая линия терапии — это применение иммуносупрессии по аналогии с аутоиммунными заболеваниями [17]. В том чис-

ле назначают метотрексат в низких дозах (10—20 мг/м^2 еженедельно), циклофосфамид (50—100 мг в сутки), циклоспорин (3—10 мг/кг в сутки) [18, 19]. Частота общего ответа на терапию указанными препаратами не превышает 50—60%, медиана времени до получения эффекта — 4 месяца (рис. 1).

Основной целью лечения Т-БГЛ-лейкоза, в отличие от нодальных Т-клеточных лимфом, является коррекция степени цитопении, уменьшение симптомов без обязательной эрадикации опухолевого клона. Симптоматическое улучшение может наблюдаться, несмотря на сохраняющуюся цитопению [20—22]. В качестве симптоматической терапии и/или диагностического поиска может быть выполнена спленэктомия при спленомегалии с гиперспленизмом.

При резистентности к терапии первой линии обычно назначаются аналоги пурина, а также алемтузумаб, демонстрирующие эффективность при Т-БГЛ-лейкозе [23—26].

В качестве вспомогательных препаратов могут назначаться гемопоэтические ростовые факторы.

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) не является рутинным методом лечения Т-БГЛ-лейкоза, но при рефрактерности к другим видам терапии и наличии потенциального донора возможно рассмотрение данной опции [27].

Обследование при первичной диагностике

Спектр обследований

1. Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, морфологическое исследование мазков-отпечатков с целью определения больших гранулярных лимфоцитов.
2. Биохимический анализ крови (общий белок и белковые фракции, креатинин, мочевина, мочевая кислота, билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, ЛДГ, амилаза, электролиты, глюкоза).
3. Коагулограмма (АЧТВ, ПТИ, ТВ, фибриноген, XIIa-зависимый фибринолиз, D-димер).
4. Исследование крови на гепатиты, сифилис, ВИЧ-инфекцию (+ дополнительные маркеры гепатитов B и C, ПЦР гепатитов).
5. Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи (на β_2-микроглобулин, криоглобулины, СРБ, ревматоидный фактор, циркулирующие иммунные комплексы).
6. Молекулярное исследование периферической крови на наличие реаранжировок генов γ-цепи TCR (исследование реаранжировок генов β-цепи проводится только при отсутствии перестроек γ-цепи).
7. Исследование мутаций генов *STAT3*, *STAT5* в периферической крови (при наличии лимфоцитоза) или костном мозге.

8. Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови и/или костного мозга (CD2, CD3, CD5, CD7, CD4, CD8, CD16, CD56, CD26, CD27, CD28, TCRαβ, TCRγδ).
9. Трепанобиопсия с цитологическим, гистологическим, иммуногистохимическим, молекулярно-генетическим исследованием (Т-клеточная клональность), цитогенетическим исследованием (обязательно выполнение СЦИ, а также FISH для исключения МДС).
10. Общий анализ мочи.
11. ПЭТ-КТ или другие инструментальные методы исследования (КТ органов брюшной полости, грудной клетки, мягких тканей шеи, малого таза, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, УЗИ органов малого таза, УЗИ периферических лимфатических узлов).
12. Электрокардиограмма.
13. Эхокардиография.
14. Биопсия лимфоузла или другого опухолевого очага (при подозрении) с проведением цитологического, гистологического, ИГХ и молекулярно-генетического (Т-клеточная клональность) исследований.

Терапевтическая тактика

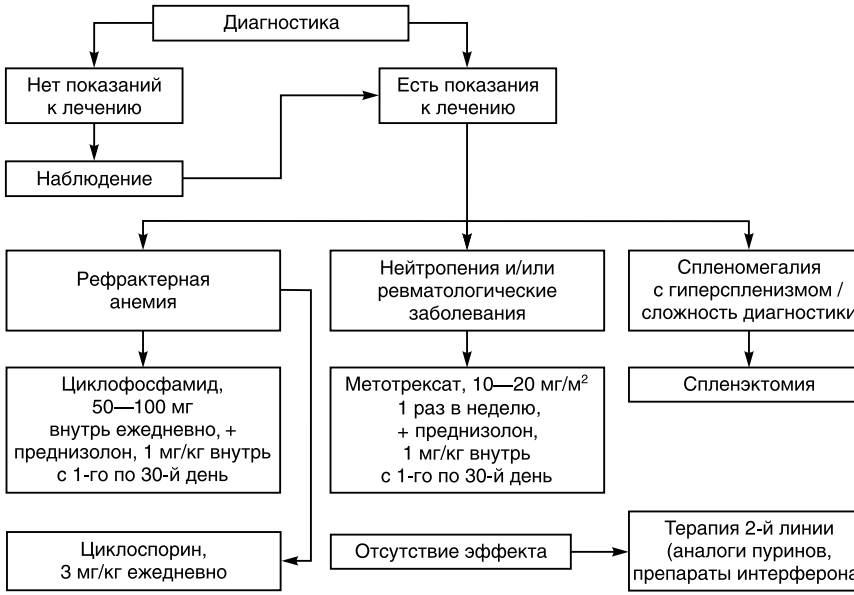


Рисунок 1. Терапевтическая тактика при Т-БГЛ-лейкозе.

На момент первичной диагностики необходимо исключить/подтвердить наличие второго заболевания (соединительной ткани, онкологического процесса, хронической инфекции), которое могло послужить триггером развития Т-БГЛ-лейкоза. При впервые выявленной цитопении необходимо выполнение гемограммы в динамике (2—4 недели) для исключения иных причин снижения показателей. При сохраняющихся сниженных значениях, массивной спленомегалии, наличии В-симптомов показано начать иммуносупрессивную терапию.

В качестве терапии первой линии используют: метотрексат + глюкокортикоид, или циклофосфамид + глюкокортикоид, или циклоспорин. Выбор того или иного иммуносупрессивного препарата зачастую зависит от предпочтений врача, так как исследований по сравнительной эффективности в инициирующем лечении в настоящее время в доступной литературе не представлено. Условно можно обозначить следующий алгоритм:

- при преобладающей редукции красного ростка кроветворения начать с терапии циклофосфамидом, 50—100 мг внутрь 1 раз в день, + преднизолон, 1 мг/кг с 1-го по 30-й день с постепенной отменой; или циклоспорин, 3—5 мг/кг 1 раз в день внутрь;
- при преобладающей нейтропении и/или сопутствующем ревматоидном артрите (либо других заболеваниях соединительной ткани) — метотрексат, 10—20 мг/м^2 внутрь, в/в или в/м 1 раз в неделю, + преднизолон, 1 мг/кг с 1-го по 30-й день с постепенной отменой.

Первичная точка оценка эффективности — 2 месяца терапии. При получении положительного противоопухолевого ответа (улучшение показателей гемограммы, уменьшение размеров селезенки, В-симптомов, снижение частоты инфекционных осложнений) — продолжение выбранной схемы до 4 месяцев суммарно. Далее проводится контрольное обследование (клинический анализ крови, УЗИ брюшной полости) и возможна попытка отмены лечения. Как уже было указано выше, добиваться полной эрадикации опухолевого клона не имеет смысла, в первую очередь необходимо ориентироваться на улучшение тех параметров, которые явились причиной начала специфической терапии.

При неэффективности первичной схемы лечения происходит ротация на другие представленные варианты до подбора эффективной схемы.

Спленэктомия может быть проведена при сложностях диагностики, массивной спленомегалии с гиперспленизмом, иммунной тромбоцитопении.

При отсутствии показаний к лечению показано динамическое наблюдение: 1 раз в 3 месяца контрольные исследования (клинический

анализ крови, биохимический анализ крови), 1 раз в 6 месяцев КТ органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости. При критическом усугублении показателей гемограммы и сроке давности первичного комплексного обследования более 1 года необходимо повторное исследование костного мозга (цитологическое, гистологическое, иммунофенотипическое, цитогенетическое) и иммунохимическое исследование крови и мочи для исключения развития второго гематологического заболевания (МДС, парапротеинемии), а также онкопоиск (онкомаркеры, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия) для исключения развития второго онкологического заболевания.

Литература

1. Горенкова Л. Г., Ковригина А.М., Тумян Г. С. и др. Нодальные Т-клеточные лимфомы // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний / под ред. И. В. Поддубной, В. Г. Савченко. М., 2018. С. 98—105.
2. Yamaguchi M, Suzuki R, Oguchi M. Advances in the treatment of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. Blood 2018; 131(23):2528—2540.
3. Bi XW, Xia Y, Zhang WW et al. Radiotherapy and PGEMOX/GELOX regimen improved prognosis in elderly patients with early-stage extranodal NK/T-cell lymphoma. Ann Hematol 2015; 94:1525—1533.
4. Wang X, Zhang L, Liu X et al. Efficacy and survival in newly diagnosed advanced extranodal natural killer/T-cell lymphoma: A randomized, controlled, multicenter and open-labeled study with DDGP regimen versus SMILE regimen. Blood 2019; 134:abstr 463.
5. Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M et al. Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: Japan clinical oncology group study JCOG0211. J Clin Oncol 2009; 27(33):5594—5600.
6. Oh D, Ahn YC, Kim SJ et al. Concurrent chemoradiation therapy followed by consolidation chemotherapy for localized extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015; 93(3):677—683.
7. Kim SM, Park S, Oh DR et al. Extra-nodal natural killer/T cell lymphoma in elderly patients: the impact of aging on clinical outcomes and treatment tolerability. Ann Hematol 2016; 95(4):581—591.
8. Kwong YL, Chan TSY, Tan D et al. PD1 blockade with pembrolizumab is highly effective in relapsed or refractory NK/T-cell lymphoma failing l-asparaginase. Blood 2017; 129(17):2437—2442.
9. Chan TSY, Li J, Loong F, Khong PL et al. PD1 blockade with low-dose nivolumab in NK/T cell lymphoma failing L-asparaginase: efficacy and safety. Ann Hematol 2018; 97(1):193—196.
10. Yabe M, Miranda RN, Medeiros LJ. Hepatosplenic T-cell lymphoma: a review of clinicopathologic features, pathogenesis, and prognostic factors. Hum Pathol 2018; 74:5—16.

11. Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. J Clin Oncol 2008; 26(25):4124—4130.
12. Yabe M, Medeiros LJ, Tang G et al. Prognostic factors of hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL): A clinicopathologic, immunophenotypic, and cytogenetic analysis of 28 patients. Am J Surg Pathol 2016; 40:676—688.
13. Okuni M, Yakushijin K, Uehara K et al. Successful bridging chemotherapy with gemcitabine, carboplatin, and dexamethasone before unrelated stem cell transplantation for hepatosplenic T-cell lymphoma. Intern Med 2019; 58(5):707—712.
14. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia 2022; 36:1720—1748.
15. Kaseb H, Madan A, Killeen R et al. T cell prolymphocytic leukemia. Treasure Island (FL): StatPearls; 2023. URL: ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541000/Jan.
16. Rose A, Zhang L, Jain AG et al. Delineation of clinical course, outcomes, and prognostic factors in patients with T-cell prolymphocytic leukemia. Am J Hematol 2023; 98(6):913—921.
17. Hopfinger G, Busch R, Pflug N et al. Sequental immunochemotherapy of fludarabine, mitoxantron, and cyclophosphamide induction followed by alemtuzumab consolidation is effective in T-cell prolymphocytic leukemia. Cancer 2013; 119(12):2258—2267.
18. Herbaux C, Genet P, Bouabdallah K et al. Bendamustine is effective in T-cell prolymphocytic leukaemia. Br J Haematol 2015; 168(6):916—919.
19. Krishnan B, Else M, Tjonnfjord GE et al. Stem cell transplantation after alemtuzumab in T-cell prolymphocytic leukaemia results in longer survival than after alemtuzumab alone: a multicentre retrospective study. Br J Haematol 2010; 149(6):907—910.
20. Loughran TP Jr. Clonal diseases of large granular lymphocytes. Blood 1993; 82(1):1—14.
21. Lamy T, Loughran TP Jr. Large granular lymphocyte leukemia. Cancer Control 1998; 5:25—33.
22. Zambello R, Trentin L, Facco M et al. Analysis of the T cell receptor in the lymphoproliferative disease of granular lymphocutes: superantigen activation of clonal CD3+ granular lymphocytes. Cancer Res 1995; 55:6140—6145.
23. Kanchan K, Loughran TP Jr. Antigen-driven clonal T cell expansion in disorders of hematopoesis. Leuk Res 2003; 27:291—292.
24. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. (editors). WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th edition. Lyon: IARC; 2017. 585 p.
25. Sokol L, Loughran TP Jr. Large granular lymphocyte leukemia. Oncologist 2006; 11:263—273.
26. Криволапов Ю. А. Биопсии костного мозга: научно-практическое издание. М.: Практическая медицина, 2014. 528 с.
27. Semenzato G, Zambello R, Starkebaum G et al. The lymphoproliferative disease of granular lymphocytes: updated criteria for diagnosis. Blood 1997; 89:256—260.

28. Vie H, Chevalier S, Garand R et al. Clonal expansion of lymphocytes bearing the gamma delta T-cell receptor in a patient with large granular lymphocyte disorder. Blood 1989; 74:285—290.
29. Koskela H, Eldfors S, Ellonen P et al. Somatic STAT3 mutations in large granular lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2012; 366:1905—1913.
30. Lamy T, Loughrah TP Jr. Clinical features of large granular lymphocyte leukemia. Semin Hematol 2003; 40:185—195.
31. O'Keefe CL, Plasilova M, Wlodarski M et al. Molecular analysis of TCR clonotypes in LGL: a clonal model for polyclonal responses. J Immunol 2004; 172:1960—1969.
32. Wlodarski MW, O'Keefe C, Howe EC et al. Pathologic clonal cytotoxic T-cell responses: nonrandom nature of the T-cell receptor restriction in large granular lymphocyte leukemia. Blood 2005; 106:2769—2780.
33. Smirnova SJ, Sidorova JV, Biderman BV et al. Expansion of CD8+ cells in autoimmune hemolytic anemia. Autoimmunity 2016; 49:147—154.
34. Pandolfi F, Loughran TP Jr, Starkebaum G et al. Clinical course and prognosis of the lymphoproliferative disease of granular lymphocytes. A multicenter study. Cancer 1990; 65:341—348.
35. Dang NH, Aytac U, Sato K et al. T-large granular lymphocyte lymphoproliferative disorder: expression of CD26 as marker of clinically aggressive disease and characterization of marrow inhibition. Br J Haematol 2003; 121:857—865.
36. Burks EJ, Loughrah TP Jr. Pathogenesis of neutropenia in large granular lymphocute leukemia and Felty syndrome. Blood Rev 2006; 20:245—266.
37. Loughrah TP Jr, Kidd PG, Starkebaum G. Treatment of large granular lymphocyte leukemia with oral low-dose methotrexate. Blood 1994; 84:2164—2170.
38. Matrai Z, Lelkes G, Milosevits J et al. T-cell large granular lymphocytic leukemia associated with pure red cell aplasia, successfully treated with cyclophosphamide. Orv Hetil 1997; 138:2075—2080.
39. Airbi A, Huh Y, Keating M et al. T-cell large granular lymphocytic (T-LGL) leukemia: experience in a single institution over 8 years. Leuk Res 2007; 31:939—945.
40. Osuji N, Matures E, Tjonnfjord G et al. T-cell large granular lymphocyte leukemia: A report on the treatment of 29 patients and a review of the literature. Cancer 2006; 107:570—578.
41. Sood R, Stewart CC, Aplan PD et al. Neutropenia associated with T-cell large granular lymphocyte leukemia: long-term response to cyclosporine therapy despite persistence of abnormal cells. Blood 1998; 91:3372—3378.
42. Mercieca J, Matures E, Dearden C et al. The role of pentostatin in the treatment of T-cell malignancies: analysis of response rate in 145 patients according to disease subtype. J Clin Oncol 1994; 12:2588—2593.
43. Witzig TE, Weitz JJ, Lundberg JH et al. Treatment of refractory T-cell chronic lymphocytic leukemia with purine nucleoside analogues. Leuk Lymphoma 1994; 14:137—139.
44. Dincol G, Diz-Kucukkaya R, Bicakci E. T-cell large granular lymphocytic leukemia: successful response to 2-deoxycoformucin. Neth J Med 2008; 66:85—87.

45. Rosenblum MD, LaBelle JL, Chang CC et al. Efficacy of alemtuzumab treatment for refractory T-cell granular lymphocyte leukemia. Blood 2004; 103:1969—1971.
46. Toze CL, Shepherd JD, Connors JM et al. Allogeneic bone marrow transplantation for low-grade lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. Bone Marrow Transplant 2000; 25:605—612.

Л. Г. Горенкова, Е. Е. Звонков

Протокол лечения больных с интестинальными Т-клеточными лимфомами

Введение и эпидемиология

Согласно пересмотру классификации ВОЗ 2022 г., к этой категории относят 3 нозологические единицы — Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией, мономорфный эпителиотропный тип интестинальной Т-клеточной лимфомы, индолентные лимфопролиферативные заболевания с поражением ЖКТ. Частота встречаемости Т-клеточных лимфом с поражением ЖКТ составляет 0,1—0,14 на 100 000 человек в год. Медиана возраста больных колеблется от 57 до 64 лет, заболевают преимущественно мужчины (61—64%).

Клиническая картина

Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией, — опухоль из интраэпителиальных Т-лимфоцитов с преимущественным поражением тонкой кишки. Она встречается у пациентов с целиакией, отличается агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом.

Мономорфный эпителиотропный тип интестинальной Т-клеточной лимфомы не имеет определенной связи с целиакией. Эта лимфома чаще поражает тощую кишку, чем подвздошную, может распространяться на желудок (5% случаев).

Клинические проявления заболевания чаще всего не зависят от подтипов Т-клеточных лимфом ЖКТ. В первую очередь отмечаются боли в животе, анорексия, может быть тошнота и рвота. В 90% случаев вовлечена тонкая кишка, в 16% случаев — толстая кишка, в трети случаев — мезентериальные, парааортальные и подвздошные лимфатические узлы, в 5% — желудок. Поражение костного мозга выявляется редко. Оперативное вмешательство выполняется у 90% пациентов, так как в большинстве случаев причиной обращения к врачу является интенсивный болевой синдром в брюшной полости, имитирующий картину перфорации полого органа или кишечную непроходимость.

Диагностика

Диагноз интестинальной Т-клеточной лимфомы (ИТКЛ) устанавливают согласно классификации ВОЗ на основании гистологического, иммуногистохимического и при необходимости молекулярно-генетического исследований биоптата опухолевого очага.

Нозологические подтипы ИТКЛ различаются не только на основании морфологических и генетических признаков, но и по частоте ассоциации с целиакией. Первый тип (Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией), генетически характеризующийся наличием в клетках опухоли дупликации 9q31.3 или делеции 16q12.1, как правило, ассоциирован с целиакией и HLA-DQA1*0501 или DQB1*0201 генотипом. Морфологически он характеризуется полиморфным клеточным составом. Второй тип (мономорфный эпителиотропный тип ИТКЛ) может характеризоваться наличием дупликации 8q24 (до 73% случаев), реже дупликациями 1q и 5q, и значительно реже ассоциирован с целиакией и HLA-DQA1*0501 или DQB1*0201 генотипом. Клеточный состав при этом типе мономорфный, представлен лимфоидными клетками мелкого или среднего размеров [12, 13].

Четких иммунологических критериев для дифференциальной диагностики I и II типов ИТКЛ на сегодняшний день не существует. В 89—95% случаев при обоих типах выявляется экспрессия CD3, CD7, CD103 и TIA-1. CD2 при обоих типах экспрессируется в половине случаев, экспрессия CD5 и CD4, как правило, не выявляется. Экспрессия CD8 и CD56 чаще выявляется при мономорфном эпителиотропном типе ИТКЛ [1]. CD30 встречается в большинстве случаев при обоих типах ИТКЛ, но экспрессирован лишь на части опухолевых клеток (табл. 1). Реаранжировки TCRγ- и TCRβ- встречаются в обоих случаях [14].

Таблица 1. Дифференциальная диагностика ТКАЭ и МЭИТЛ

Характеристика	**ТКАЭ**	**МЭИТЛ**
	Морфология	
	Полиморфный клеточный состав	**Мономорфный клеточный состав**
	Доля клеток с наличием маркеров, %	
CD3	89	95
CD2	43	53
CD5	17	6
CD4	11	51
CD8	20—43	63—80
CD30	37,5	12,51
CD56	10—30	73—90
TIA-1	81	87,5

МЭИТЛ — мономорфный эпителиотропный тип интестинальной Т-клеточной лимфомы; ТКАЭ — Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией.

Прогноз и прогностические факторы

Ни одна из общепринятых прогностических систем, включая прогностический индекс для периферических Т-клеточных лимфом, не позволяет разделить пациентов на группы по прогнозу [13—16].

Оба типа ИТКЛ прогностически неблагоприятны — применение CHOP-подобных схем терапии позволяет достичь 5-летней выживаемости, составляющей лишь 9—22%, медиана бессобытийной выживаемости составляет около 7 месяцев [4, 5, 17—21].

При исследовании мутаций гена *TP53* в общей группе Т-клеточных лимфом ИТКЛ занимают первое место по частоте выявленных случаев мутаций гена (до 60%).

Варианты терапии

Эскалация терапии с использованием высоких доз метотрексата и трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) продемонстрировала высокую эффективность — общая 5-летняя выживаемость достигла 60% [4, 23]. Таким образом, наиболее важными прогностическими факторами в данном случае являются соматический статус и возраст больного — факторы, позволяющие проводить высокодозную химиотерапию [22].

Хирургическое лечение неэффективно; оперативные вмешательства возможны при высоком риске обструкции, кровотечения или перфо-

рации и в то же время являются причиной задержки в начале адекватной полихимиотерапии, особенно в случаях послеоперационных инфекционных осложнений.

Из-за редкости заболевания крупных клинических исследований, посвященных терапии ИТКЛ, нет.

Протокол лечения больных интестинальными Т-клеточными лимфомами

На нашем собственном опыте была доказана эффективность высокодозных программ химиотерапии по протоколу ЛБ-М-04 с консолидацией посредством ауто-ТГСК: 5-летняя общая выживаемость достигла 66%, медиана выживаемости составила 46 месяцев [24].

Схема протокола

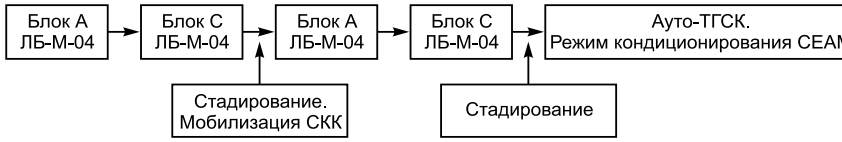


Рисунок 1. Схема протокола ЛБ-М-04. СКК — стволовые клетки крови.

После 2-го и 4-го курсов химиотерапии для оценки противоопухолевого ответа проводят стадирование — выполняют ПЭТ/КТ, фиброэзофагогастродуоденоскопию, фиброколоноскопию.

Суммарно выполняют 4 курса индукционной терапии по протоколу ЛБ-М-04 (последовательные чередующиеся курсы А—С—А—С).

После второго курса химиотерапии проводят сбор аутологичных стволовых клеток крови (СКК), один и более контейнер лейкоконцентрата, содержащего достаточное количество CD34+ клеток.

Консолидация ремиссии: трансплантация аутологичных стволовых клеток крови.

При невозможности выполнить ауто-ТГСК настоятельно рекомендуется рассмотрение вопроса о выполнении аллогенной трансплантации костного мозга. Равно как и в случаях рецидива или прогрессирования, даже если в первой линии ауто-ТГСК выполнена не была.

Блок А:

- Дексаметазон, 10 мг/м^2 в/в капельно, дни 1—5.
- Винкристин, 1,4 мг/м^2 в/в струйно (не более 2 мг), день 1.

- **Метотрексат, 1500 мг/м^2 в/в капельно за 12 часов, день 1, через 12 часов после окончания введения метотрексата вводится кальция фолинат.**
- Цитарабин, 150 мг/м^2 в/в капельно каждые 12 часов, дни 4—5.
- Этопозид, 100 мг/м^2 в/в капельно, дни 4—5.
- Ифосфамид, 800 мг/м^2 в/в капельно, дни 1—5 (обязательно с месной — во время инфузии, через 4 и 8 часов после окончания введения ифосфамида, из расчета 60% от дозы вводимого ифосфамида).

Блок С:

- Дексаметазон, 10 мг/м^2 в/в капельно, дни 1—5.
- **Метотрексат, 1500 мг/м^2 в/в капельно за 12 часов, день 1, через 12 часов после окончания введения метотрексата вводится кальция фолинат.**
- Винбластин, 10 мг в/в струйно, день 1.
- Цитарабин, 2 г/м^2 каждые 12 часов, инфузия в течение 3 ч в/в капельно, дни 2—3.
- Этопозид, 150 мг/м^2 в/в капельно, дни 3—5.

Таблица 2. Режим кондиционирования СЕАМ и ауто-ТГСК

Препараты	Доза	Способ введения	Дни введения
Ломустин или	200 мг/м^2	Перорально	–7-й день перед ауто-ТГСК
кармустин	360 мг/м^2	В/в	
Цитарабин	100 мг/м^2 2 раза в сутки	В/в капельно	–6, –5, –4, –3-й дни перед ауто-ТГСК
Этопозид	100 мг/м^2 2 раза в сутки	В/в капельно	–6, –5, –4, –3-й дни перед ауто-ТГСК
Мелфалан	140 мг/м^2	В/в капельно	–2-й день перед ауто-ТГСК
Трансфузия ауто-ГСК		В/в капельно	0-й день

Обследование перед началом терапии

1. Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, морфологическое исследование мазков-отпечатков.
2. Биохимический анализ крови (общий белок и белковые фракции, креатинин, мочевина, мочевая кислота, билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, ЛДГ, амилаза, электролиты, глюкоза).
3. Анализ крови на кислотно-щелочное равновесие (по показаниям).
4. Проба Реберга (или клиренс креатинина по формуле Кокрофта—Голта).
5. Коагулограмма (АЧТВ, ПТИ, ТВ, фибриноген, XIIa-зависимый фибринолиз, D-димер).

6. Исследование крови на гепатиты, сифилис, ВИЧ-инфекцию (+ дополнительные маркеры гепатитов В и С, ПЦР-тесты на гепатиты).
7. Группа крови, резус-фактор.
8. Маркеры тромбофилии
9. ПЭТ/КТ для оценки исходной распространенности процесса, при невозможности выполнения — КТ органов брюшной полости, грудной клетки, мягких тканей шеи, малого таза, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, УЗИ органов малого таза, УЗИ периферических лимфатических узлов.
10. Цитологическое, гистологическое, иммуногистохимическое исследование биоптата опухоли.
11. Молекулярно-генетическое исследование ткани опухоли (Т-клеточная клональность).
12. Трепанобиопсия с цитологическим, гистологическим, молекулярно-генетическим исследованием (Т-клеточная клональность) костного мозга, иммунофенотипирование клеток костного мозга.
13. Фиброэзофагогастродуоденоскопия, фиброколоноскопия с обязательной биопсией.
14. Диагностическая люмбальная пункция с цитологическим исследованием Т-клеточной клональности в СМЖ, иммунофенотипическое исследование СМЖ.
15. ЭКГ.
16. ЭхоКГ.
17. МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием.
18. Ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей (других локализаций — по показаниям).
19. Осмотр гинеколога (для женщин), выполнение теста на беременность.
20. Криоконсервирование спермы, ооцитов (по желанию больного).

Критерии включения

При отборе больных на лечение по данному протоколу должны соблюдаться следующие критерии:

1. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет.
2. Верифицированный диагноз интестинальной Т-клеточной лимфомы.
3. Первичные (не получавшие лечения) больные.
4. Состояние по шкале ECOG < 3 (оценка состояния пациента для потенциального проведения высокодозной химиотерапии, что невозможно при: отсутствии сознания, проведении ИВЛ, наличии перитонита).
5. Наличие добровольного информированного согласия пациента и/или его законного представителя.

Критерии невключения

1. Возраст ≥ 65 лет.
2. Отсутствие добровольного информированного согласия пациента и/или его законного представителя на участие в исследовании.
3. Застойная сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, тяжелые нарушения ритма и проводимости сердца, острый инфаркт миокарда. Почечная недостаточность (уровень креатинина сыворотки крови более 0,2 ммоль/л), кроме случаев специфического поражения почек.
4. Печеночная недостаточность (кроме случаев специфического поражения, обусловленного лейкемической инфильтрацией органа), острый гепатит или активная фаза хронического гепатита (уровень билирубина сыворотки крови более чем в 1,5 раза выше нормы, активность АЛТ и АСТ более чем в 3 раза выше нормы, ПТИ менее 70%).
5. Тяжелая пневмония, сопровождающаяся дыхательной недостаточностью (одышка более 30 дыхательных движений в минуту, гипоксемия с PaO_2 менее 70 мм рт. ст.), при невозможности скомпенсировать ситуацию в течение 2—3 дней.
6. Сепсис (септикопиемические очаги, нестабильность гемодинамики), кроме случаев фебрильной лихорадки специфического генеза.
7. Угрожающие жизни кровотечения (желудочно-кишечные, кровоизлияние в головной мозг), за исключением желудочно-кишечных кровотечений на фоне специфического поражения органов при успешном консервативном лечении.
8. Тяжелые психические нарушения.
9. ВИЧ-инфекция.
10. Беременность, кормление грудью.

Контрольные точки обследования

При достижении полной ремиссии (ПР) пациенты находятся под наблюдением. Контрольное обследование проводится после 2-го и 4-го курсов химиотерапии и после ауто-ТГСК, затем через 3 месяца после окончания лечения в течение первого года наблюдения, а также каждые 6 месяцев в течение второго года наблюдения и далее в течение 3 лет 1 раз в год.

Контрольные обследования

1. УЗИ (периферических лимфоузлов, органов брюшной полости, органов малого таза), КТ органов грудной клетки и брюшной

полости, органов малого таза в зависимости от исходных локализаций опухоли — в течение первого года каждые 3 месяца, в течение второго года каждые 6 месяцев, далее 1 раз в год.
2. Фиброэзофагогастродуоденоскопия, фиброколоноскопия при исходном вовлечении ЖКТ выполняется 1 раз в 6 месяцев в течение первого года, далее 1 раз в год.
3. ПЭТ/КТ-исследование 1 раз в год.

Литература

1. Chan JKC, Quintanilla-Martinez L, Ferry JA et al. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type // In: Swerdlow S, Campo E, Harris N et al. (editors). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th edition. Lyon: IARC; 2008. P. 285—288.
2. Mansoor A, Pittaluga S, Beck PL et al. NK-cell enteropathy: a benign NK-cell lymphoproliferative disease mimicking intestinal lymphoma: clinicopathologic features and follow-up in a unique case series. Blood 2011; 117:1447—1452.
3. Tanaka T, Megahed N, Takata K et al. A case of lymphomatoid gastropathy: An indolent CD56-positive atypical gastric lymphoid proliferation, mimicking aggressive NK/T cell lymphomas. Pathol Res Pract 2011; 207:786—789.
4. Sieniawski M, Angamuthu N, Boyd K et al. Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation. Blood 2010; 115(18):3664—3670.
5. Gale J, Simmonds PD, Mead GM et al. Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma: clinical features and treatment of 31 patients in a single center. J Clin Oncol 2000; 18:795—803.
6. Green PH, Cellier C. Celiac disease. N Engl J Med 2007; 357:1731—1743.
7. Cellier C, Delabesse E, Helmer C et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. Lancet 2000; 356:203—208.
8. Al-Toma A, Verbeek WH, Hadithi M et al. Survival in refractory coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma: retrospective evaluation of single-centre experience. Gut 2007; 56:1373—1378.
9. Daum S, Cellier C, Mulder CJ. Refractory coeliac disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2005; 19:413—424.
10. Dube C, Rostom A, Sy R et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. Gastroenterology 2005; 128:S57—S67.
11. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. Arch Intern Med 2003; 163:286—292.
12. Deleeuw RJ, Zettl A, Klinker E et al. Whole genome analysis and HLA genotyping of enteropathy-type T-cell lymphoma reveals 2 distinct lymphoma subtypes. Gastroenterology 2007; 132:1902—1911.

13. Delabie J, Holte H, Vose JM et al. Enteropathy-associated T-cell lymphoma: clinical and histological findings from the international peripheral T-cell lymphoma project. Blood 2011; 118:148—155.
14. Bautista-Quach MA, Ake CD, Chen M, Wang J. Gastrointestinal lymphomas: Morphology, immunophenotype and molecular features. J Gastrointest Oncol 2012; 3:209—225.
15. Greco L, Romino R, Coto I et al. The first large population based twin study of coeliac disease. Gut 2002; 50:624—628.
16. Musshoff K. Clinical staging classification of non-Hodgkin's lymphomas. Strahlentherapie 1977; 153:218—221.
17. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993; 329: 987—994.
18. Egan LJ, Walsh SV, Stevens FM et al. Celiac-associated lymphoma: a single institution experience of 30 cases in the combination chemotherapy era. J Clin Gastroenterol 1995; 21:123—129.
19. Novakovic BJ, Novakovic S, Frkovic-Grazio S. A single-center report on clinical features and treatment response in patients with intestinal T cell non-Hodgkin's lymphomas. Oncol Rep 2006; 16:191—195.
20. Daum S, Ullrich R, Heise W et al. Intestinal non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter prospective clinical study from the German Study Group on Intestinal Non-Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol 2003; 21:2740—2746.
21. Wohrer S, Chott A, Drach J et al. Chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, vincristine and prednisone (CHOEP) is not effective in patients with enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma. Ann Oncol 2004; 15: 1680—1683.
22. Sabatino A, Biagi F, Gobbi PG et al. How I treat enteropathy-associated T-cell lymphoma. Blood 2012; 119:2458—2468.
23. Jantunen E, Boumendil A, Finel H et al. Autologous stem cell transplantation for enteropathy-associated T-cell lymphoma: a retrospective study by the EBMT. Blood 2013; 121:2529—2532.
24. Воробьев В. И., Кравченко С. К., Ковригина А. М. Успешная терапия периферической Т-клеточной лимфомы, ассоциированной с энтеропатией, с применением высокодозной полихимиотерапии и трансплантации аутологичных стволовых кроветворных клеток. Терапевтический архив 2013; 85(7):79—83.

Л. Г. Горенкова, Е. Е. Звонков

Протокол лечения рецидивов / рефрактерных форм грибовидного микоза (поздние стадии) и синдрома Сезари с применением пролонгированной инфузии гемцитабина

Введение. Эпидемиология

Т-клеточные лимфомы кожи — лимфопролиферативные заболевания, характеризующиеся инфильтрацией опухолевыми Т-лимфоцитами эпидермиса, дермы и подкожно-жировой клетчатки. В структуре лимфом кожи Т-клеточные лимфомы преобладают, составляя около 80%. Наиболее часто, в 2/3 случаев, встречается грибовидный микоз. Распространенность ГМ, по общемировой статистике, составляет 4—6 случаев на 1 млн населения.

Клиническая картина

Грибовидный микоз представляет собой первичную эпидермотропную Т-клеточную лимфому кожи, характеризующуюся пролиферацией в коже лимфоидных клеток небольшого размера с ядрами мозговидной формы (клетки Сезари—Лютцнера). Болезнь характеризуется прогредиентным течением: постепенной сменой эритематозно-сквамозной стадии инфильтративно-бляшечной и опухолевой стадиями, редко с внекожной генерализацией процесса [1].

Синдром Сезари относили к лейкемическому варианту грибовидного микоза, так как это заболевание может развиваться не только

de novo, но и после многолетнего анамнеза грибовидного микоза. В соответствии с современной классификацией кожных лимфом WHO-EORTC 2018 г. синдром Сезари выделяют в отдельный нозологический тип, учитывая различный профиль экспрессии генов, полученных при выполнении полногеномного секвенирования.

Диагностика

Диагноз грибовидного микоза может быть верифицирован на основании гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований биоптата кожи.

Для ранних стадий типичен поверхностный инфильтрат из малых и средних лимфоидных клеток с вариабельным эпидермотропизмом (от полного отсутствия до образования микроабсцессов Потрие) и небольшим количеством атипичных клеток с церебриформными ядрами. Диагностическими критериями, используемыми для диагностики, являются:

- наличие лимфоидных клеток, располагающихся цепочкой в базальном слое эпидермиса (3 и более);
- интраэпидермальные скопления лимфоидных клеток (микроабсцессы Потрие);
- наличие интраэпидермальных лимфоцитов, окруженных светлым перинуклеарным ободком;
- повышенное количество интраэпидермальных лимфоцитов при отсутствии спонгиоза (диспропорциональный эпидермотропизм);
- размер эпидермальных лимфоцитов больше, чем дермальных;
- фиброз и/или отек сосочковой части дермы.

Для бляшечной и опухолевых стадий все вышеперечисленные признаки становятся более выраженными.

В большинстве случаев опухолевые клетки при грибовидном микозе имеют фенотип α/β-Т-хелперов — βF1+ CD3+ CD4+ CD5+/– CD7+/– CD8– CD45RO+. Частично или полностью отсутствует экспрессия пан-Т-клеточных маркеров CD2, CD3, CD5,CD7, вариабельная экспрессия CD30.

Моноклональная реаранжировка гена Т-клеточного рецептора выявляется в 90% случаев при поздних стадиях, в 50% — при ранних стадиях грибовидного микоза.

Диагностическим критерием синдрома Сезари при диагностике является сочетание эритродермии, периферической лимфаденопатии и опухолевого лимфоцитоза — более 1000 клеток/мм^3 [2].

Прогноз

Основное прогностическое значение имеет стадия заболевания. При ранних стадиях грибовидного микоза (IA—IIA) медиана общей выживаемости составляет более 12 лет и не отличается от общей популяции, в то время как при поздних стадиях заболевания (IIB—IVB) медиана общей выживаемости значимо снижается до 2,5—4 лет. Самыми прогностическими неблагоприятными формами являются синдром Сезари и трансформация в крупноклеточную лимфому, при которых медиана общей выживаемости составляет уже менее года.

Лечение

В соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по лечению Т-клеточных лимфом кожи иммунотерапия интерфероном альфа-2b позволяет достичь эффекта у 40—60% больных, но лишь у 10% удается добиться полной ремиссии [3]. Схожие результаты получены при применении других иммунохимиотерапевтических воздействий: низких доз метотрексата, алемтузумаба, ретиноидов, липосомального доксорубицина, системных короткоимпульсных курсов химиотерапии [4—7]. Для улучшения клинических результатов и качества жизни больных применяют лучевую терапию на резидуальные кожные очаги. Комбинированные схемы, включающие в себя последовательное применение курсов химиотерапии, тотальное облучение кожи и поддерживающую терапию интерфероном и ретиноидами, с успехом применяются в мировой практике. Duvic et al. доказали эффективность следующей схемы: изотретиноин + интерферон альфа или шесть курсов CVP при поздних стадиях заболевания с последующим тотальным облучением кожи и поддерживающей терапией интерфероном альфа и хлорметином [8]. Тем не менее репрезентативность протокола низка, учитывая отсутствие в большинстве центров, в том числе в России, технической возможности проводить тотальное облучение кожи быстрыми электронами. Облучение кожи быстрыми электронами отдельными полями занимает много времени, что приводит к прогрессии заболевания в необлучаемых областях. В таких случаях хорошие результаты давала поддерживающая терапия интерфероном альфа-2b на фоне облучения (неопубликованные данные). В то же время неэффективность интерферона у половины больных заставляет задуматься о поиске других вариантов поддерживающей терапии во время проведения лучевого воздействия. Кроме того, опубликованы исследования из университета Стэнфорда в США об эффективности более низких доз излучения у пациентов с Т-клеточ-

ными лимфомами кожи даже на опухолевой стадии, что позволит улучшить переносимость и ускорить процесс облучения всех пораженных областей [9]. Проведение широкопольной лучевой терапии быстрыми электронами в низких дозах одновременно с поддерживающей системной терапией представляется перспективным направлением в лечении Т-клеточных лимфом кожи.

Тем не менее в РФ около 30% больных с грибовидным микозом или синдромом Сезари оказываются резистентными к различным лечебным воздействиям, особенно на поздних стадиях заболевания.

Применение гемцитабина при грибовидном микозе

Гемцитабин относится к антиметаболитам из группы аналогов пиримидина. Он подавляет синтез ДНК посредством нескольких механизмов. Гемцитабин необратимо ингибирует рибонуклеотидредуктазу и, превращаясь в клетке в трифосфат гемцитабина, встраивается в синтезируемую цепочку ДНК, блокируя ее дальнейший синтез. Таким образом, гемцитабин представляет собой циклоспецифичный препарат, действуя в S и G1/S фазах клеточного цикла.

Гемцитабин является одним из немногих химиопрепаратов, эффективность которых доказана при грибовидном микозе. Примечателен тот факт, что он эффективен при опухолевой стадии и внекожной генерализации процесса. В мире проведено два больших исследования по применению гемцитабина при грибовидном микозе. Zinzani et al. провели лечение гемцитабином по следующей схеме: 1200 мг/м^2 в дни 1, 8 и 15 28-дневного курса, всего 6 курсов, 30 больным с резистентными формами грибовидного микоза или синдрома Сезари; при этом в 70% случаев был достигнут общий ответ, из которых 11% составили полные ремиссии [10]. Применение гемцитабина у пациентов с грибовидным микозом в первой линии системной терапии позволило увеличить долю полных ремиссий до 22%, при этом не повлияв на уровень общего ответа (70%) [11]. В итальянском исследовании 80% составляли пациенты со стадиями заболевания Т3 и Т4.

Duvic et al провели анализ результатов монотерапии гемцитабином в дозе 1000 мг/м^2 в дни 1, 8 и 15 28-дневного курса, всего 6 курсов, у 31 пациента с грибовидным микозом. Больные представляли собой прогностически крайне неблагоприятную группу: у 28 из них (90%) имелись поздние стадии (IIB—IVB). Все больные были резистентны к нескольким линиям терапии. Частота общего ответа составила 68%, полного ответа — 8%. Ответ на лечение наблюдался у 7 из 13 больных с опухолевой стадией заболевания и у 8 из 11 больных с синдромом Сезари [12].

В настоящее время в лечении солидных опухолей и онкогематологических заболеваний нет единого подхода к назначению гемцитабина: различия касаются как доз препарата, так и продолжительности инфузий. Целесообразность применения высоких доз препарата в виде короткой 30-минутной инфузии вызывает сомнения в связи с тем, что активная форма гемцитабина, гемцитабина трифосфат, образуется в процессе внутриклеточного метаболизма гемцитабина, интенсивность которого зависит от количества и активности фермента деоксицитидинкиназы. Так как насыщение клетки ферментом невелико, непродолжительная (30 минут) инфузия высоких доз гемцитабина (1000 мг/м^2) теоретически не имеет преимуществ перед введением меньших доз препарата и перед более продолжительными инфузиями, например, в течение 100 минут (фиксированная доза 10 мг/м^2 в минуту), а также инфузиями, длящимися 3, 6 или 24 часа.

Варианты применения гемцитабина в лечении ряда солидных опухолей суммированы в статье Wu et al. [13].

В доступной нам литературе мы нашли лишь четыре сообщения о применении пролонгированных инфузий гемцитабина при лимфомах; так, например, Sezer et al. описали случай успешного лечения лимфомы Ходжкина, прогрессирующей после курса BEACOPP-esc, несколькими курсами гемцитабина в дозе (при первом курсе) 250 мг/м^2 в течение четырех часов каждые 7 дней [14]. Ни одного сообщения о терапии грибовидного микоза и синдрома Сезари пролонгированными инфузиями гемцитабина нам обнаружить не удалось.

Снижение дозы гемцитабина позволяет увеличить частоту введений и снизить токсичность, что целесообразно у пациентов с кожными Т-клеточными лимфомами. Из побочных эффектов гемцитабина наиболее выраженным, ограничивающим терапевтические возможности, является миелотоксичность. В исследованиях Duvic et al. и Zinzani et al. у 25% больных отмечалась панцитопения третьей степени, в основном лейкопения.

Поэтому применение потенциально эффективного химиотерапевтического препарата со снижением миелотоксичности имеет большую перспективу при грибовидном микозе и синдроме Сезари с учетом возраста и ранее проводимого в данной группе пациентов лечения.

В НМИЦ гематологии МЗ РФ с июня 2014 г. проводится представленный ниже протокол. Промежуточный анализ (n = 28) показал следующие результаты: при применении 6-часовых инфузий гемцитабина в дозе 250 мг/м^2 (медиана количества инфузий — 6) у 86% больных получен общий ответ — в 29% случаев полная ремиссия, в 50% случаев частичная ремиссия, у 21% больных стабилизация заболевания. Прогрессия заболевания отмечалась в 14% случаев.

Как правило, положительная динамика по основному заболеванию (уменьшение интенсивности зуда, регрессия высыпаний) достигалась как минимум через 3 недели.

Учитывая все сказанное выше, применение пролонгированной инфузии низких доз гемцитабина у пациентов из группы резистентного течения Т-клеточных лимфом кожи, в том числе грибовидного микоза и синдрома Сезари, является одним из эффективных методов лечения данной группы больных.

Протокол применения малых доз гемцитабина с пролонгированной инфузией в лечении пациентов с рефрактерным/резистентным течением грибовидного микоза и синдрома Сезари

Схема протокола

Обследование перед началом терапии

1. Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, морфологическое исследование мазков-отпечатков.
2. Иммунофенотипирование клеток периферической крови (поздние стадии заболевания и эритродермия).

3. Молекулярно-генетическое исследование периферической крови (определение Т-клеточной клональности по реаранжировкам генов гамма-цепи Т-клеточного рецептора).
4. Общий анализ мочи.
5. Биохимический анализ крови (общий белок и белковые фракции, креатинин, мочевина, мочевая кислота, билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, ЛДГ, амилаза, электролиты, глюкоза).
6. Коагулограмма (АЧТВ, ПТИ, ТВ, фибриноген, XIIa-зависимый фибринолиз, D-димер).
7. Исследование крови на гепатиты, сифилис, ВИЧ-инфекцию (+ дополнительные маркеры гепатитов В и С, ПЦР-тесты на гепатиты).
8. ПЭТ/КТ или другие инструментальные методы исследования (КТ органов брюшной полости, грудной клетки, мягких тканей шеи, малого таза, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, УЗИ органов малого таза, УЗИ периферических лимфатических узлов).
9. Биопсия кожи (при наличии одновременно нескольких кожных элементов — необходимо выполнение биопсии и с элемента пятна/бляшки, и с опухолевого кожного узла) с гистологическим и при необходимости иммуногистохимическим исследованием для верификации диагноза, исключения крупноклеточной трансформации.
10. Трепанобиопсия с цитологическим, гистологическим, молекулярно-генетическим исследованием (Т-клеточная клональность) костного мозга, иммунофенотипирование клеток костного мозга (при подозрении на генерализацию процесса или синдром Сезари).
11. ЭКГ.
12. ЭхоКГ.
13. Осмотр гинеколога (для женщин), выполнение теста на беременность.
14. Криоконсервирование спермы (по желанию больного).

Критерии включения

При отборе больных на лечение по данному протоколу должны соблюдаться следующие критерии:

1. Возраст больных от 18 до 80 лет.
2. Верифицированный диагноз грибовидного микоза или синдрома Сезари (выполнение первичной/повторной биопсии в НМИЦ гематологии либо при невозможности — пересмотр готовых гистологических препаратов в лаборатории патоморфологии НМИЦ гематологии).
3. Поздние стадии заболевания (IIB—IVB).

4. Рефрактерность после минимум 2 предшествующих линий системной и/или сочетанной иммуно-, химио- или фототерапии (за исключением локальной терапии, в том числе мазей с гормональными препаратами, локальной лучевой терапии).
5. Общее состояние по шкале ECOG < 3.

Критерии невключения

1. Застойная сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, тяжелые нарушения ритма и проводимости сердца, острый инфаркт миокарда.
2. Почечная недостаточность (уровень креатинина сыворотки крови более 0,2 ммоль/л).
3. Печеночная недостаточность, острый гепатит или активная фаза хронического гепатита (уровень билирубина сыворотки крови более чем в 1,5 раза выше нормы, активность АЛТ и АСТ более чем в 3 раза выше нормы, ПТИ менее 70%).
4. Тяжелая пневмония, сопровождающаяся дыхательной недостаточностью (одышка более 30 дыхательных движений в минуту, гипоксемия с PaO_2 менее 70 мм рт. ст.) при невозможности скомпенсировать ситуацию в течение 2—3 дней.
5. Сепсис (септикопиемические очаги, нестабильность гемодинамики), кроме случаев фебрильной лихорадки специфического генеза.
6. Угрожающие жизни кровотечения (желудочно-кишечные, кровоизлияние в головной мозг), за исключением желудочно-кишечных кровотечений на фоне специфического поражения органов при успешном консервативном лечении.
7. Беременность.

После проведения полного обследования, если больной удовлетворяет критериям включения в протокол, он заполняет информированное согласие.

Схема лечения

Схема лечения — монотерапия гемцитабином в дозе 250 мг/м^2 в/в капельно (длительная инфузия в течение 6—8 часов) еженедельно до достижения максимального ответа. При наличии противопоказаний к очередному введению (абсолютное число нейтрофилов менее 1,0 × × 10^9/л, тромбоцитов — менее 75 × 10^9/л; некупированный инфекционный очаг и др.) лечение следует отсрочить на 1 неделю. Если в течение 7 дней гематологическая токсичность третьей-четвертой степени не купируется, лечение необходимо отсрочить еще на 7 дней, а в дальнейшем дозу препарата сократить на 25%.

Ответ на лечение

Ответ на лечение определяется в соответствии с критериями, предложенными ISCL, EORTC и Американским консорциумом по кожным лимфомам (USCLC) [15].

1. Кожные покровы (T):
- полная ремиссия: 100%-е исчезновение очагов кожного поражения;
- частичная ремиссия: на 50—99% разрешение очагов (уменьшение объема) кожного поражения от исходного уровня, отсутствие появления новых узлов (T3) у пациентов со стадиями T1, T2 или T4;
- стабилизация заболевания: от увеличения очагов (объема) кожного поражения на < 25% до разрешения очагов на < 50% от исходного уровня, отсутствие появления новых узлов (T3) у пациентов со стадиями T1, T2 или T4;
- прогрессирование заболевания: увеличение очагов (объема) кожного поражения на > 25% от исходного уровня, либо появление новых узлов (T3) у пациентов со стадиями T1, T2 или T4, либо отсутствие ответа — увеличение высыпаний от наименьшего уровня на 50% от исходного уровня у больных с достигнутой ПР или ЧР;
- рецидив: появление кожных высыпаний у пациентов в полной ремиссии.

2. Лимфатические узлы (N):
- полная ремиссия: все лимфатические узлы < 1,5 см в наибольшем диаметре (длинная ось) или гистологически негативные, а также лимфоузлы N3 и < 1,5 см в наибольшем диаметре и > 1 см в наименьшем диаметре должны быть < 1,0 см в наименьшем диаметре или гистологически негативны;
- частичная ремиссия: суммарное снижение на 50% и более СПР (суммы произведений «максимальный продольный размер × максимальный поперечный размер» каждого пораженного лимфоузла) и отсутствие новых лимфоузлов > 1,5 см в диаметре по длинной оси или > 1 см по короткой оси;
- стабилизация заболевания: отсутствие критериев полной и частичной ремиссии и прогрессирования заболевания;
- прогрессирование заболевания: увеличение СПР на 50% или более от исходных размеров, либо новый лимфоузел > 1,5 см в диаметре по длинной оси или > 1 см по короткой оси, либо отсутствие ответа: увеличение СПР на > 50% от максимального эффекта у пациентов в ЧР;
- рецидив: появление новых гистологически доказанных N3-лимфоузлов > 1,5 см в наибольшем диаметре.

3. Висцеральные органы (M):
- полная ремиссия: отсутствие увеличения органа при физикальном осмотре и отсутствие патологических изменений при томографии (биопсия любых новых очагов, появившихся после лечения для исключения лимфомы);
- частичная ремиссия: уменьшение количества очагов в печени не менее 50%, селезенке или других изначально пораженных органах, отсутствие увеличения органа в размерах и вовлечения новых органов;
- стабилизация заболевания: отсутствие критериев полной и частичной ремиссии и прогрессирования заболевания;
- прогрессирование заболевания: увеличение органа в размере на > 50%, или поражение нового органа, или отсутствие ответа: увеличение СПР на > 50% от максимального эффекта у пациентов в частичной ремиссии;
- рецидив: вовлечение нового органа у пациентов с полной ремиссией.

4. Периферическая кровь (B):
- полная ремиссия: B0;
- частичная ремиссия: у больных со стадией заболевания B2 — снижение абсолютного количества опухолевых клеток на > 50% от исходного уровня;
- стабилизация заболевания: отсутствие критериев полной и частичной ремиссии и прогрессирования заболевания;
- прогрессирование заболевания: переход из стадии B0 в стадию B2; или повышение количества опухолевых клеток на > 50% от исходного уровня (5000 клеток в 1 мкл);
- рецидив: повышение уровня опухолевых лимфоцитов в крови у пациентов с ПР > B1.

Более того, в данном исследовании противоопухолевый ответ оценивается по критерию — **очень хорошая частичная ремиссия**:

1. Кожные покровы (T) — разрешение или уменьшение в размерах очагов более чем на 75% кожного поражения от исходного уровня, отсутствие появления новых узлов (T3) у пациентов с T1, T2 или T4 стадиями, *длительность ответа составляла 4 и более месяцев*.
2. Лимфатические узлы (N) — снижение СПР на 75% и более и отсутствие новых лимфоузлов > 1,5 см в диаметре по длинной оси или > 1 см по короткой оси, *длительность ответа составляла 4 и более месяцев*.
3. Висцеральные органы (M) — уменьшение количества очагов в печени не менее 75%, селезенке или других изначально пораженных органах, отсутствие увеличения органа в размерах и вовлечения новых органов, *длительность ответа составляла 4 и более месяцев*.

4. Периферическая кровь (B) — у больных со стадией заболевания B2 — снижение количественных параметров поражения крови на > 75% от исходного уровня, *длительность ответа составляла 4 и более месяцев*.

Литература

1. Виноградова Ю. Е., Потекаев Н. С., Виноградов Д. Л. Лимфомы кожи: диагностика и лечение. М.: Практическая медицина, 2014.
2. Willemze R, Jaffe ES, Burg G et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood 2005; 105:3768—3785.
3. Olsen EA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Dermatol Ther 2003; 16:311—321.
4. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. J Am Acad Dermatol 2003; 49:873—878.
5. Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH et al. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in therapy for cutaneous T-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 2003; 49:35—49.
6. Zhang C, Duvic M. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with retinoids. Dermatol Ther 2006; 19:264—271.
7. Molin L, Thomsen K, Volden G et al. Combination chemotherapy in the tumor stage of mycosis fungoides with cyclophosphamide, vincristine, vp-16, adriamycin and prednisolone (COP, CHOP, CAVOP): a report from the Scandinavian mycosis fungoides study group. Acta Derm Venereol 1980; 60:542—544.
8. Duvic M, Apisarnthanarax N, Cohen DS et al. Analysis of long-term outcomes of combined modality therapy for cutaneous T-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 2003; 49:35—49.
9. Hoppe RT, Harrison C, Tavallaee M et al. Low-dose total skin electron beam therapy as an effective modality to reduce disease burden in patients with mycosis fungoides: results of a pooled analysis from 3 phase II clinical trials. J Am Acad Dermatol 2015; 72:286—292.
10. Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M et al. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T cell lymphoma: experience in 44 patients. J Clin Oncol 2000; 18: 2603—2606.
11. Marchi E, Alinari L, Tani M et al. Gemcitabine as frontline treatment for cutaneous T cell lymphoma: phase II study of 32 patients. Cancer 2005; 104: 2437—2441.
12. Duvic M, Talpur R, Wen S et al. Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma 2006; 7:51—58.
13. Wu ZY, Guan HH, Lin ZX et al. Combination of low-dose gemcitabine in 6-hour infusion and carboplatin is a favorable option for patients in poor performance status with advanced non-small cell lung cancer. J Chemother 2014; 26: 306—311.

14. Sezer O, Eucker J, Jakob C et al. Achievement of complete remission in refractory Hodgkin's disease with prolonged infusion of gemcitabine. Invest New Drugs 2001; 19:101—104.
15. Olsen E, Vonderheid E, Pimpineli N et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: A proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Reserch and Treatment of Cancer (EORTC). Blood 2007; 110:1713—1722.

Д. С. Бадмажапова, Л. Г. Горенкова, Е. Е. Звонков

Протокол лечения системной и имплант-ассоциированной форм анапластической крупноклеточной АЛК-негативной лимфомы у взрослых

Введение. Эпидемиология

Анапластическая крупноклеточная АЛК-негативная лимфома (АККЛ АЛК–) — вторая нозологическая форма, относящаяся к нодальным CD30-позитивным лимфомам. При этом заболевании отсутствует экспрессия белка АЛК (киназа анапластических лимфом). АККЛ АЛК– составляет 5,5% от всех Т-клеточных лимфом и 2% от всех неходжкинских лимфом [1]. Среди АККЛ АЛК– выделяют первичную кожную, имплант-ассоциированную и системную (поражает лимфатические узлы, костный мозг и/или экстранодальные органы) формы заболевания [1, 2]. Несмотря на схожие морфологические черты, варианты заболевания отличаются по своему патогенезу, клиническому течению и прогнозу.

Системная АККЛ АЛК– составляет 15—50% в группе анапластических крупноклеточных лимфом [2]. Заболевание может возникнуть в любом возрасте, но пик заболеваемости наблюдается в возрасте 40—65 лет. Мужчины заболевают в полтора раза чаще женщин [1].

Системная АККЛ АЛК– характеризуется агрессивным клиническим течением и низкой химиочувствительностью.

Имплант-ассоциированная АККЛ различается по прогнозу и вариантам терапии в зависимости от клинического проявления (серома, локальный процесс или генерализация).

Клиническая картина

Заболевание характеризуется стремительной манифестацией, протекает с выраженными В-симптомами (лихорадка, повышенная потливость, потеря более 10% массы тела).

При АККЛ АЛК– в 49% случаев поражаются лимфатические узлы, тогда как экстранодальное поражение встречается реже и составляет примерно 20% [3, 4].

Приблизительно у каждого пятого больного в дебюте заболевания выявляются экстранодальные очаги поражения, локализующиеся преимущественно в мягких тканях, печени, легких, коже (за исключением первичного кожного варианта АККЛ АЛК–), и в редких случаях встречается поражение ротоглотки, желудочно-кишечного тракта, орбиты, головного мозга и яичек [5—13]. Лейкемические проявления очень редки и ассоциированы с неблагоприятным прогнозом [14—16]. В большинстве случаев при первичной диагностике устанавливают III—IV стадии заболевания [1, 17, 18].

Патогенез

Недавние молекулярно-генетические исследования выявили различные генетические изменения при АККЛ АЛК–, которые определяют разные прогнозы и имеют разные основные патогенетические механизмы, подчеркивая гетерогенность этого заболевания.

В основе развития АККЛ АЛК– без перестройки гена *DUSP22* лежит онкогенез, опосредованный активацией пути JAK/STAT. Он включает два взаимоисключающих механизма, приводящих к активации STAT3 с помощью онкогенных точечных мутаций в генах *JAK1* и/или *STAT3* (~20% случаев) и онкогенных сливных генов, белки которых обладают транскрипционной и киназной активностью (NFKB2-ROS1, NCOR2-ROS1, NFKB2-TYK2 и в редких случаях PABPC4-TYK2) [19].

АККЛ АЛК– с t(6;7)(p25.3;q32.3)/*DUSP22-IRF4* связана с подавлением фосфатазной активности *DUSP22*, что приводит к снижению экспрессии цитотоксических молекул, выраженному гипометилированию ДНК, подавлению передачи сигнала от TCR и повышению иммуногенности за счет сверхэкспрессии генов CTA, HLA класса II и CD58, а также подавлению PD-L1. Эти механизмы могут способствовать более благоприятному прогнозу, наблюдаемому в этой группе АККЛ АЛК– [2].

В обоих случаях наличие или приобретение мутации в гене *TP53* ассоциировано с неблагоприятным прогнозом.

Диагностика

Диагноз АККЛ АЛК– устанавливают только на основании морфологического исследования биоптата опухолевого субстрата. Отличительными морфологическими чертами всех анапластических крупноклеточных лимфом является наличие «диагностических» клеток с эксцентрично расположенным ядром подковообразной или почкообразной формы и эозинофильно окрашенной зоной в парануклеарной области цитоплазмы [1, 20]. Кроме того, опухолевые клетки могут быть двухъядерными (типа Рид—Штернберга) или могут иметь кольцеобразное ядро с центральным псевдовключением, содержащим цитоплазму (клетки в форме «пончика»). АККЛ АЛК– с перестройкой гена *DUSP22* с большей вероятностью представлены клетками в форме «пончика», для данного варианта характерен менее выраженный плеоморфизм и листовидный рост с незначительным количеством реактивных клеток [2]. Тем не менее иммуногистохимическое исследование является обязательным для подтверждения диагноза.

Характерной особенностью анапластических крупноклеточных лимфом, в том числе АККЛ АЛК–, является яркая практически мономорфная экспрессия антигена CD30. Опухолевые клетки при этой форме опухоли не экспрессируют белок АЛК. Экспрессия маркеров Т-лимфоцитов CD2, CD3, CD5, CD7, CD4, CD8, CD43 может быть вариабельной, по данным разных авторов, в 30—50% случаев АККЛ АЛК– наблюдается «нулевой» иммунофенотип по данным иммуногистохимического исследования. В опухолевых клетках обнаруживается экспрессия хотя бы одного из цитотоксических белков — TIA-1, гранзима В, перфорина.

Прогноз и прогностические факторы

Применение Международного прогностического индекса и прогностического индекса для Т-клеточных лимфом не отражает истинный прогноз АККЛ АЛК–.

В результате параллельного геномного секвенирования были выявлены повторяющиеся взаимно исключающие транслокации генов *DUSP22* и *TP63*. Транслокация гена *DUSP22* составляет 20—30% от всех АККЛ АЛК– и была связана с 5-летней общей выживаемостью, составлявшей 90%, что характеризовало благоприятный прогноз. Однако в ходе дальнейшего исследования было выявлено, что 5-летняя общая выживаемость в данной группе варьирует от 40% до 90% [22, 23]. В исследовании LYSA и TENOMIC сравнивались результаты лечения 45 пациентов АККЛ АЛК– с перестройкой *DUSP22* и 55 случаев

без перестройки *DUSP22* [24]. 5-летняя беспрогрессивная выживаемость составила 46% и 21% для пациентов с перестройкой и без перестройки *DUSP22* соответственно ($p < 0,01$), а 5-летняя общая выживаемость составила 57% и 45% соответственно ($p = 0,32$). Поэтому прогностическое влияние перестройки *DUSP22* требует дальнейшего уточнения.

Случаи АККЛ АЛК– с транслокацией гена *TP63* составляют 8% от всех АККЛ АЛК–, прогноз неблагоприятный: 5-летняя общая выживаемость больных не превышает 17%. У больных без транслокации генов *DUSP22* и *TP63* прогноз был промежуточным: 5-летняя общая выживаемость в этой группе составила 42% [22].

Многоцентровое исследование с использованием полногеномного секвенирования нового поколения выявило мутированные гены, предсказывающие неблагоприятный прогноз независимо от статуса АЛК: *TP53*, *STAT3*, *EPHA5*, *JAK1*, *PRDM1*, *LRP1B* и *KMT2D* [21]. При этом стоит отметить, что наличие или приобретение мутации в гене *TP53* ассоциировано с крайне неблагоприятным прогнозом [2, 21] и требует рассмотрения данного клинического случая с целью возможности выполнения алло-ТГСК. Лейкемизация заболевания также ассоциирована с неблагоприятным прогнозом [14—16].

Варианты терапии АККЛ АЛК–

Лечение АККЛ АЛК– представляет определенные трудности в связи с преобладанием больных старшей возрастной группы (40—70 лет), неудовлетворительным соматическим статусом больных, распространенным опухолевым процессом и низкой химиочувствительностью опухоли. По данным международного исследования по оценке выживаемости больных периферическими Т-клеточными лимфомами, эффективность CHOP-подобной терапии у больных АККЛ АЛК– крайне низка, 5-летняя общая и беспрогрессивная выживаемость составляют 49% и 36% соответственно [5]. В ретроспективном исследовании Немецкой исследовательской группы по изучению неходжкинских лимфом высокой степени злокачественности, включающем 113 больных АККЛ АЛК–, было показано, что добавление к программе CHOP этопозида, ингибитора топоизомеразы II, позволяет увеличить бессобытийную и общую выживаемость до 45% и 62% соответственно [25]. Применение консолидирующей высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) в первой полной ремиссии заболевания позволило значительно улучшить показатели общей (с 49% до 70%) и беспрогрессивной (с 36% до 61%) выживаемости [5, 26].

В исследовании COMPLETE было выявлено, что выполнение ауто-ТГСК являлось независимым фактором, связанным с улучшением ОВ [27]. Исследование Mak et al., посвященное оценке выживаемости при нодальных периферических Т-клеточных лимфомах при первом рецидиве или прогрессировании заболевания, показало, что общая и беспрогрессивная выживаемость больных АККЛ АЛК– не превышает 10% и 15% соответственно [28]. Таким образом, терапия 2-й и 3-й линии, не приводящая к излечению пациентов, может рассматриваться только в качестве паллиативной. Аллогенная трансплантация не является рутинным методом лечения АККЛ АЛК– и может быть применена у молодых больных с сохранным соматическим статусом для консолидации второй полной или частичной ремиссии заболевания, а также при перестройке гена *TP63*, выявлении мутации в гене *TP53*.

Во французском исследовании, включавшем 77 больных периферическими Т-клеточными лимфомами, бессобытийная и общая выживаемость для больных нодальными анапластическими лимфомами составляли 48% и 55% соответственно, причем статус по ALK не имел прогностического значения [29].

Неудовлетворительные результаты лечения АККЛ АЛК– CHOP-подобными курсами диктовали необходимость разработки более эффективных программ терапии. В НМИЦ гематологии с 2008 по 2014 г. для лечения больных АККЛ АЛК– использовалась модифицированная программа NHL-BFM-90, успешно применяемая для лечения больных АККЛ АЛК+ [30]. Однако эффективность модифицированной программы NHL-BFM-90 у этой группы больных была ниже, чем эффективность CHOP-подобной терапии. Пятилетняя общая и бессобытийная выживаемость больных АККЛ АЛК– составили 37,5% и 31% соответственно [31]. Однако было замечено, что у больных, получавших антрациклиновые антибиотики в ходе каждого курса терапии, результаты лечения были лучше.

Анализируя вышесказанное, разработка новых подходов в лечении АККЛ АЛК– остается крайне актуальной задачей. Наиболее перспективным препаратом является брентуксимаб ведотин (BV) – конъюгат моноклонального анти-CD30 антитела, ковалентно связанного с цитотоксическим агентом монометилауристатином Е (мощным ингибитором полимеризации тубулина). В исследовании ECHELON-2 было продемонстрировано преимущество BV-CHP над CHOP при АККЛ [32, 33], что послужило основанием для одобрения препарата брентуксимаб ведотин в первой линии терапии.

В 2014 г. в ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России четверым больным АККЛ АЛК– была применена программа интенсивной поли-

химиотерапии (mNHL BFM-90), которая позволила достичь ремиссии заболевания. Однако цитогенетическое исследование данным пациентам не проводилось.

С 2017 г. применялась интенсивная полихимиотерапия с интеграцией брентуксимаба ведотина в первой линии (n = 3) с консолидацией ауто-ТГСК. У всех пациентов достигнута длительная ремиссия заболевания [34].

Накопленный собственный опыт и результаты международных клинических исследований стали основой для разработки протокола лечения больных АККЛ АЛК– в возрасте моложе 55 лет.

Варианты терапии имплант-ассоциированной АККЛ

Исключительная редкость патологии (единичные случаи, описанные в мировой литературе) не позволяет проводить сравнительные протоколы лечения на статистически значимой выборке больных.

Основываясь на литературных данных и собственном опыте ведения, предлагаются следующие терапевтические алгоритмы [35, 36]:

I. Диагностированная имплант-ассоциированная АККЛ по типу серомы — хирургическое удаление имплантов + капсулэктомия + наблюдение.

II. Диагностированная имплант-ассоциированная АККЛ в виде изолированного поражения молочной железы ± регионарные лимфоузлы (не “bulky”) — хирургическое удаление имплантов + капсулэктомия + химиотерапия по программе CHEP + BV, 4—6 курсов (оценка эффективности с использованием ПЭТ/КТ после 2 и 4 курсов).

III. Диагностированная имплант-ассоциированная АККЛ, генерализованная форма, но без поражения костного мозга (гистологическое исследование трепанобиоптата + исследование Т-клеточной клональности) — хирургическое удаление имплантов + капсулэктомия + химиотерапия по программе mNHL BFM-90 + BV, 4 курса (оценка эффективности с использованием ПЭТ/КТ после 2 и 4 курсов).

IV. Диагностированная имплант-ассоциированная АККЛ, генерализованная форма, + поражение костного мозга (гистологическое исследование трепанобиоптата + исследование Т-клеточной клональности) — хирургическое удаление имплантов + капсулэктомия + химиотерапия по программе mNHL BFM-90 + BV, 4 курса, + ауто-ТГСК.

Протокол лечения

Критерии включения в протокол

1. Возраст от 18 до 55 лет.
2. Диагноз АККЛ АЛК–, установленный на основании морфологического, цитогенетического, молекулярного исследований биоптата опухолевого субстрата.

Критерии исключения из протокола

1. Возраст старше 56 лет.
2. Рецидивы и резистентные формы АККЛ ALK–.
3. Наличие второго активного опухолевого процесса.
4. Застойная сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, тяжелые нарушения ритма и проводимости сердца, инфаркт миокарда.
5. Почечная недостаточность (уровень сывороточного креатинина более 0,2 ммоль/л), кроме случаев специфического поражения почек, сдавливания опухолевым конгломератом мочевыводящих путей, либо при наличии мочекислой нефропатии на фоне синдрома массивного цитолиза опухоли.
6. Печеночная недостаточность (кроме случаев специфического поражения, обусловленного лейкемической инфильтрацией органа), острый гепатит или активная фаза хронического гепатита (уровень билирубина сыворотки крови более чем в 1,5 раза выше нормы, активность АЛТ и АСТ более чем в 3 раза выше нормы, ПТИ менее 70%).
7. Тяжелая пневмония (кроме случаев специфического поражения легочной ткани), сопровождающаяся дыхательной недостаточностью (одышка более 30 дыхательных движений в минуту, гипоксемия, PaO_2 менее 70 мм рт. ст.), при невозможности скомпенсировать ситуацию в течение 2—3 дней.
8. Угрожающие жизни кровотечения (желудочно-кишечные, кровоизлияние в мозг) за исключением желудочно-кишечных кровотечений на фоне специфического поражения органов (желудка, кишечника и т. д.) и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания вследствие осложнений основного заболевания при их успешном консервативном лечении.
9. Тяжелые психические нарушения (бред, тяжелый депрессивный синдром, другие проявления продуктивной симптоматики), не связанные со специфическим поражением центральной нервной системы.
10. Декомпенсированный сахарный диабет.

Схема лечения

Основной целью нового протокола лечения АККЛ АЛК– является повышение эффективности лечения первичных больных моложе 55 лет с уменьшением количества курсов полихимиотерапии (2—4 курса). За основу был взят блок А модифицированной программы NHL-BFM-90 (добавлен доксорубицин в дозе 50 мг/м^2, доза метотрексата увеличена до 2 г/м^2) с интеграцией брентуксимаба ведотина, в связи с этим винкристин был исключен из блокового курса полихимиотерапии.

Показания к проведению трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток будут рассматриваться индивидуально с учетом возраста, состояния больного, наличия потенциального донора, химиочувствительности опухоли на предыдущих этапах лечения, наличия перестройки гена *TP63* и/или мутации в гене *TP53*.

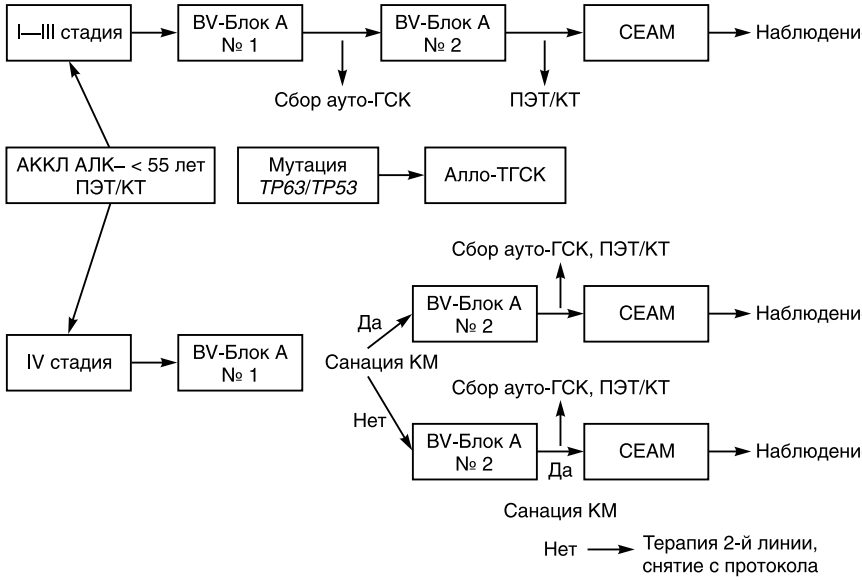


Рисунок 1. Исследовательский протокол лечения АККЛ АЛК– у больных до 55 лет.
Протоколы BV-mNHL-BFM-90 (Блок А) и CEAM — см. ниже.
Начало очередного курса на 22-й день.
Ауто-ГСК — аутологичные гемопоэтические стволовые клетки; КМ — костный мозг.

Программы химиотерапии

Предфаза

- Циклофосфамид, 200 мг/м^2 в/в капельно, 1—5-й дни.
- Дексаметазон, 10 мг/м^2 в/в, 1—5-й дни.

Протокол BV-mNHL-BFM-90 (Блок А)

- Брентуксимаб ведотин (BV), 1,8 мг/кг в/в капельно в течение 1 часа, 0-й день.
- Ифосфамид, 800 мг/м^2 в/в капельно в течение 1 часа, 1—5-й дни (обязательно с месной — во время инфузии ифосфамида, через 4 и 8 часов после окончания инфузии, из расчета 60% от дозы ифосфамида).
- Дексаметазон, 10 мг/м^2 в/в капельно / внутрь, 1—5-й дни.
- Метотрексат, 2000 мг/мм^2 в/в капельно в течение 6 часов, 1-й день. **Через 12 часов от окончания введения метотрексата вводят фолинат кальция в дозе 25 мг в/в струйно каждые 6 часов.**
- Доксорубицин, 50 мг/м^2 в/в капельно, 3-й день.
- Цитарабин, 150 мг/м^2 в/в капельно через каждые 12 часов, 4—5-й дни.
- Этопозид, 100 мг/м^2 в/в капельно, 4—5-й дни.

CEAM

- Ломустин, 200 мг/м^2 внутрь, –7-й день.
- Этопозид, 150 мг/м^2 в/в капельно каждые 12 часов, –6 — –3-й дни.
- Цитарабин 200 мг/м^2 в/в капельно каждые 12 часов, –6 — –3-й дни.
- Мелфалан 140 мг/м^2 в/в капельно, –2-й день.
- Реинфузия стволовых клеток крови в/в капельно, 0-й день.

Проводят от 2 до 4 последовательных курсов химиотерапии. Следующий курс начинают на 22-й день от начала предыдущего курса.

После выполнения протокола и достижения полной ремиссии поддерживающая терапия не показана.

У больных с большой массой опухоли терапию следует начинать с предфазы от 3—5 дней, включающей фракционированное введение циклофосфамида и дексаметазона. Основная цель предфазы — постепенное уменьшение опухолевой массы и профилактика синдрома распада опухоли.

При прогрессии заболевания на любом из этапов индукционной терапии констатируется первичнорезистентное течение; пациенту проводится терапия 2-й линии. При достижении полной или частичной

ремиссии, наличии потенциального HLA-идентичного донора пациент может быть рассмотрен в качестве кандидата для проведения аллогенной трансплантации ГСК.

При развитии тяжелых осложнений возможно удлинение межкурсовых интервалов.

Критерии удлинения интервалов между курсами

1. Декомпенсация сердечной недостаточности, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда.
2. Острая почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа.
3. Печеночная недостаточность (уровень общего билирубина более чем в 1,5 раза выше нормы, ПТИ менее 70%).
4. Острый панкреатит.
5. Тяжелые инфекционные осложнения: пневмония, сепсис, неэффективность антимикробной терапии.
6. Угрожающие жизни кровотечения (кровоизлияние в головной мозг, желудочно-кишечное кровотечение, маточное кровотечение).
7. Декомпенсированный сахарный диабет, не корригируемый инсулином или требующий назначения высоких доз этого препарата.
8. Количество лейкоцитов менее 2×10^9/л, количество тромбоцитов менее 80×10^9/л.
9. Ранний послеоперационный период.

Профилактика нейролейкемии

Перед началом химиотерапии необходимо выполнить диагностическую люмбальную пункцию с интратекальным введением 30 мг цитарабина, 15 мг метотрексата и 4 мг дексаметазона. При отсутствии специфического поражения мозговых оболочек люмбальные пункции с введением трех цитостатических препаратов должны проводиться перед началом каждого курса химиотерапии.

Лечение нейролейкемии

При выявлении специфического поражения мозговых оболочек (цитоз более 15/3 или менее 15/3, но с выявлением опухолевых клеток) проводится лечение путем интратекального введения трех цитостатических препаратов (30 мг цитарабина, 15 мг метотрексата и 4 мг дексаметазона). После первой диагностической люмбальной пункции последующие лечебные пункции должны проводиться с интервалом 2—3 дня до развития глубокой цитопении (количество лейкоцитов менее $1{,}0 \times 10^9$/л, тромбоцитов — менее $20{,}0 \times 10^9$/л). Частота пункций может быть снижена до одной в неделю после получения трех результатов,

свидетельствующих о нормализации цитоза и отсутствии опухолевых клеток. В последующем люмбальные пункции выполняются перед началом каждого курса химиотерапии.

Обследование перед началом терапии

1. Общий анализ крови (с определением количества тромбоцитов, СОЭ).
2. Общий анализ мочи.
3. Уровень глюкозы в венозной крови.
4. Биохимический анализ крови (уровни общего белка и белковых фракций, мочевой кислоты, мочевины, креатинина, холестерина, электролитов, билирубина, активность АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ).
5. Коагулограмма (АЧТВ, ПТИ, уровень фибриногена, XIIa-зависимый фибринолиз).
6. Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи (β^2-микроглобулин, криоглобулины, СРБ, ревматоидный фактор, циркулирующие иммунные комплексы).
7. Вирусологическое исследование (ВИЧ, реакция Вассермана, маркеры вирусных гепатитов В, С, ПЦР-тесты на вирусы герпетической группы, определение антител к герпесвирусам).
8. Определение группы крови и резус-фактора.
9. Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови и костного мозга при подозрении на лейкемизацию опухолевого процесса.
10. ЭКГ.
11. ЭхоКГ.
12. ПЭТ/КТ или КТ органов брюшной полости, грудной полости, головного мозга (другие области по показаниям).
13. МРТ (по показаниям, при имплант-ассоциированной АККЛ — МРТ молочных желез).
14. УЗИ органов брюшной полости, периферических лимфоузлов (другие области по показаниям).
15. Биопсия лимфоузла и/или другого пораженного органа (миндалин, кожи, желудка и т. д.) с проведением цитологического, гистологического, иммуногистохимического, цитогенетического, молекулярно-генетического исследований.
16. Трепанобиопсия с аспирацией костного мозга и проведением цитологического, гистологического, иммуногистохимического, цитогенетического, молекулярно-генетического исследований.
17. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования проводятся на гистологических срезах с парафиновых блоков. Применя-

ется расширенная панель моноклональных антител (CD30, ALK, CD2, CD3, CD5, CD7, CD4, CD8, CD43, Ki67, TIA-1, гранзима B и перфорина).

18. Цитогенетическое исследование опухолевого субстрата (G-дифференциальная окраска хромосом и FISH-исследование на суспензии опухолевых клеток, отпечатках опухоли или гистологических срезах парафиновых блоков для выявления транслокаций генов DUSP22 и TP63).
19. Молекулярное исследование Т-клеточной клональности по реаранжировкам генов гамма-цепи Т-клеточного рецептора лимфоцитов лимфоузлов, периферической крови, костного мозга (а также кожи, миндалин и других органов при подозрении на их специфическое поражение). Исследование реаранжировок генов β-цепи проводится только при отсутствии перестроек генов гамма-цепи.
20. Молекулярное исследование мутации в гене *TP53* в биоптате опухоли.
21. Фиброгастродуоденоскопия, колоноскопия с биопсией — проводятся при подозрении на специфическое поражение слизистой.
22. Диагностическая люмбальная пункция.
23. Консультация специалистов (кардиолога, гинеколога при необходимости), у мужчин и женщин перед началом химиотерапии проводится криоконсервирование спермы и яйцеклеток (по желанию больного).

Контрольные точки обследования

Контрольное обследование с целью оценки противоопухолевого эффекта химиотерапии проводится после 2 и 4 курсов терапии, на момент прекращения терапии, а также после любого курса при подозрении на прогрессирование заболевания. ПЭТ/КТ проводится после завершения индукционной терапии для оценки полноты достигнутой ремиссии, перед высокодозной химиотерапией с ауто-ТГСК, а при необходимости и после нее. После завершения лечения при условии достижения полной ремиссии контрольное обследование проводится каждые 3 месяца в течение первого года, каждые 6 месяцев в течение второго года, в дальнейшем 1 раз в год в течение 5 лет.

Контрольные обследования

1. Клинический анализ крови.
2. Биохимический анализ крови (уровни общего белка и белковых фракций, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, билирубина, активность АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ).

3. Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи при наличии иммуноглобулинопатий в дебюте заболевания.
4. Коагулограмма (АЧТВ, ПТИ, тромбиновое время, уровень фибриногена).
5. Двусторонняя трепанобиопсия с аспирацией костного мозга для цитологического исследования при его поражении в дебюте заболевания.
6. ЭКГ.
7. ЭхоКГ.
8. УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, периферических и висцеральных лимфатических узлов.
9. КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза.
10. Фиброгастродуоденоскопия, колоноскопия (при поражении желудка и/или кишечника в дебюте заболевания, при наличии показаний к исследованию).

Литература

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. (editors). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon: IARC; 2017. 418 p.
2. Pina-Oviedo S, Ortiz-Hidalgo C, Carballo-Zarate AA, Zarate-Osorno A. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma: current concepts and molecular pathogenesis of a heterogeneous group of large T-cell lymphomas. Cancers (Basel) 2021; 13(18):4667.
3. Kinney MC, Higgins RA, Medina EA. Anaplastic large cell lymphoma: twenty-five years of discovery. Arch Pathol Lab Med 2011; 135(1):19—43.
4. Tsuyama N, Sakamoto K, Sakata S et al. Anaplastic large cell lymphoma: pathology, genetics, and clinical aspects. J Clin Exp Hematop 2017; 57(3):120—142.
5. Savage KJ, Harris NL, Vose JM et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: Report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. Blood 2008; 111(12):5496—5504.
6. Chan AC, Chan JK, Yan KW, Kwong YL. Anaplastic large cell lymphoma presenting as a pleural effusion and mimicking primary effusion lymphoma. A report of 2 cases. Acta Cytol 2003; 47(5):809—816.
7. Grandhi A, Boros AL, Berardo N et al. Two cases of CD30+, anaplastic lymphoma kinase (ALK)- negative anaplastic large cell lymphoma with oral manifestations. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2013; 115(2):e41—e47.
8. Kodama K, Hokama M, Kawaguchi K et al. Primary ALK-1-negative anaplastic large cell lymphoma of the brain: Case report and review of the literature. Neuropathology 2009; 29(2):166—171.
9. Lagmay J, Termuhlen A, Fung B, Ranalli M. Primary testicular presentation of ALK-1-negative anaplastic large cell lymphoma in a pediatric patient. J Pediatr Hematol Oncol 2009; 31(5):330—332.

10. Lannon M, Lu JQ, Chum M, Wang BH. ALK-negative CNS anaplastic large cell lymphoma: Case report and review of literature. Br J Neurosurg 2023; 37(5):1245—1250.
11. Lobo J, Henrique R, Monteiro P, Lobo C. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma with urinary bladder involvement diagnosed in urine cytology: a case report and literature review. Diagn Cytopathol 2017; 45(4):354—358.
12. Saikia UN, Sharma N, Duseja A et al. Anaplastic large cell lymphoma presenting as acute liver failure: a report of two cases with review of literature. Ann Hepatol 2010; 9(4):457—461.
13. Sanka RK, Eagle RC Jr, Wojno TH et al. Spectrum of CD30+ lymphoid proliferations in the eyelid lymphomatoid papulosis, cutaneous anaplastic large cell lymphoma, and anaplastic large cell lymphoma. Ophthalmology 2010; 117(2): 343—351.
14. Karki NR, Badin K, Savage N, Bryan L. Leukaemic relapse of anaplastic large cell lymphoma, ALK negative. BMJ Case Rep 2021; 14(2):e239213.
15. Kasinathan G. Leukemic phase of ALK-negative anaplastic large cell lymphoma in a patient who is on androgenic steroids: A case report. Ann Med Surg (Lond) 2019; 49:1—4.
16. Lu Y, Zhao X, Wang E et al. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma with extensive peripheral blood and bone marrow involvements manifested as “leukemic phase”. Leuk Res 2010; 34(4):475—482.
17. Stein H, Foss HD, Dürkop H et al. CD30(+) anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features. Blood 2000; 96(12): 3681—3695.
18. Falini B. Anaplastic large cell lymphoma: pathological, molecular and clinical features. Br J Haematol 2001; 114:741—760.
19. Crescenzo R, Abate F, Lasorsa E et al. Convergent mutations and kinase fusions lead to oncogenic STAT3 activation in anaplastic large cell lymphoma. Cancer Cell 2015; 27(4):516—532.
20. Falini B, Pileri S, Zinzani PL et al. ALK+ lymphoma: clinico-pathological findings and outcome. Blood 1999; 93:2697—2706.
21. Lobello C, Tichy B, Bystry V et al. STAT3 and TP53 mutations associate with poor prognosis in anaplastic large cell lymphoma. Leukemia 2021; 35(5): 1500—1505.
22. Parrilla Castellar ER, Jaffe ES, Said JW et al. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes. Blood 2014; 124:1473—1480.
23. Hapgood G, Ben-Neriah S, Mottok A et al. Identification of high-risk DUSP22-rearranged ALK-negative anaplastic large cell lymphoma. Br J Haematol 2019; 186(3):e28—e31.
24. Sibon D, Bisig B, Bonnet C et al. Impact of DUSP22 rearrangement on the prognosis of systemic ALK-negative anaplastic large cell lymphoma: A LYSA and Tenomic study. Hematol Oncol 2021; 39(S2):309—310..
25. Schmitz N, Trumper L, Ziepert M et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma

treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood 2010; 116:3418—3425.
26. d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. J Clin Oncol 2012; 30:3093—3099.
27. Park SI, Horwitz SM, Foss FM et al. The role of autologous stem cell transplantation in patients with nodal peripheral T-cell lymphomas in first complete remission: Report from COMPLETE, a prospective, multicenter cohort study. Cancer 2019; 125(9):1507—1517.
28. Mak V, Hamm J, Chhanabhai M et al. Survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first relapse or progression: spectrum of disease and rare long-term survivors. Clin Oncol 2013; 31:1970—1976.
29. Le Gouill S, Milpied N, Buzyn A et al. Graft-versus-lymphoma effect for aggressive T-cell lymphomas in adults: a study by the Société Francaise de Greffe de Moëlle et de Thérapie Cellulaire. J Clin Oncol 2008; 26:2264—2271.
30. Виноградова Ю. Е., Луценко И. Н., Капланская И. Б. и др. Эффективность терапии различных вариантов анаплазированных Т-крупноклеточных лимфом. Терапевтический архив 2008; 83(7):33—37.
31. Горенкова Л. Г., Кравченко С. К. Результаты и перспективы лечения анапластической крупноклеточной лимфомы у взрослых пациентов. Гематология и трансфузиология 2016; 61(Прил. 1):14.
32. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): A global, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet 2019; 393(10168):229—240.
33. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B et al. The ECHELON-2 Trial: 5-year results of a randomized, phase III study of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma. Ann Oncol 2022; 33(3):288—298.
34. Чернова Н. Г., Звонков Е. Е., Бадмажапова Д. С. и др. Первый опыт применения комбинации брентуксимаба ведотина с интенсивной химиотерапией у первичной больной анапластической крупноклеточной лимфомой: обзор литературы и описание клинического случая. Терапевтический архив 2018; 90(7):77—81.
35. Naga HI, Mellia JA, Basta MN et al. Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma: updated systematic review and analysis of treatment strategies. Plast Reconstr Surg 2022; 150(4):762—769.
36. Чернова Н. Г., Звонков Е. Е., Ковригина А. М. и др. Ассоциированная с имплантатом анапластическая крупноклеточная лимфома молочной железы: описание клинического случая и обзор литературы. Терапевтический архив 2017; 89(7):93—98.

Л. Г. Горенкова, Е. Е. Звонков

Протокол лечения анапластической крупноклеточной АЛК-позитивной лимфомы у взрослых

Введение. Эпидемиология

Анапластическая крупноклеточная АЛК-позитивная лимфома взрослых (АККЛ АЛК+) — опухоль, характеризующаяся диффузным ростом крупных полиморфных клеток, экспрессирующих на клеточной мембране и в области аппарата Гольджи антиген CD30, и специфическими хромосомными транслокациями с участием гена *ALK*.

Регистрируется около 1,2 случая на миллион населения в год у детей до 15 лет и около 2 случаев на 1 млн молодых взрослых в возрасте 25—34 лет [1, 2].

Клиническая картина

Для АККЛ АЛК+ характерно агрессивное клиническое течение, проявляющееся быстрым ростом опухоли, симптомами интоксикации и часто — экстранодальными поражениями, в том числе кожи, костей, яичек [3—6]. В большинстве случаев на момент обращения устанавливается IV стадия согласно критериям Ann Arbor.

Патогенез

Онкогенным драйвером является реаранжировка *ALK*, которая наиболее часто возникает в результате транслокации t(2;5)(p23;q35) с образованием химерного транскрипта, обладающего киназной конститутивной активностью. Онкогенная тирозинкиназа NPM-ALK активирует многие сигнальные пути, в том числе PI3K/AKT/mTOR, JAK/STAT3/STAT5B, RAS/ERK. В 15—20% случаев происходят альтернативные транслокации с участием *ALK* и других генов-партнеров (*TFG*, *TPM3*, *ATIC*).

Диагностика

В лимфатическом узле характер роста может быть внутрисинусным, очаговым с пластами опухолевых клеток в паракортикальной зоне, или диффузным, морфологическая картина может имитировать метастаз меланомы или карциномы.

Морфологический субстрат характеризуется в основном крупными анаплазированными клетками с полиморфными / неправильной формы ядрами с несколькими отчетливыми или укрупненными ядрышками, умеренной светлой цитоплазмой.

Основные диагностические критерии отнесения субстрата к АККЛ ALK+

1. Анаплазированная морфология.
2. Мономорфная экспрессия (> 75%) опухолевыми клетками CD30 [мембранная/цитоплазматическая экспрессия и образование пятна в области аппарата Гольджи (“dot-like реакция”)]; исключение составляет мелкоклеточный вариант, при котором преимущественно укрупненные/крупные клетки демонстрируют экспрессию CD30 с мембранной и dot-like реакцией.
3. Экспрессия ALK.

Морфологические варианты АККЛ АЛК+

1. *«Классический»* вариант.
2. *«Мелкоклеточный»* вариант, нередко протекающий с лейкемизацией, поражением костного мозга, встречается у детей, подростков, реже — у молодых взрослых; встречаются случаи трансформации в морфологический «классический» вариант.
3. *«Лимфогистиоцитарный»* вариант.
4. *«Саркоматоидный»* вариант.

5. *«Ходжкиноподобный»* вариант, напоминающий нодулярный склероз.
6. *«Мономорфный»* вариант.
7. *«Гипоклеточный (миксоидный)»* вариант.
8. *«Богатый нейтрофилами»* вариант.

При иммуногистохимическом исследовании, помимо мономорфной экспрессии CD30, цитотоксический характер неопухолевого аналога имеет отражение в экспрессии опухолевыми клетками цитолитических молекул TIA-1, Granzyme B / Perforin. При ИГХ-исследовании экспрессия TCR(bF1), как правило, не определяется. Т-клеточные антигены CD3, CD5 присутствуют редко, чаще определяется экспрессия CD2, CD4, CD43. Опухолевые клетки EMA-позитивны, могут экспрессировать CD13, CD33, Clusterin; экспрессия CD15 встречается до 15—20 % случаев [7].

Прогноз

С целью определения прогноза заболевания возможно использование Международного прогностического индекса (IPI).

Дополнительно прогностически неблагоприятными факторами считают поражения кожи, подкожной клетчатки, яичек, костного мозга, ЦНС.

Показано, что при АККЛ АЛК+ обнаружение в крови и/или костном мозге химерных онкогенов, образующихся в результате специфических для данного заболевания транслокаций с участием гена *ALK*, является фактором неблагоприятного прогноза, а выявление после терапии минимальной остаточной болезни — четким прогностическим фактором развития рецидива или прогрессии болезни [8—10].

Варианты терапии АККЛ АЛК+

Терапия по программе CHOP-21 позволяет достигнуть ремиссии в среднем у 60% больных, а 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет 40—50% [2]. Программа CHOP-21 наиболее эффективна при I стадии после хирургического удаления опухолевого очага (обычно 1—4 лимфоузла одного региона) и при II стадии по Ann Arbor.

В педиатрической практике группа немецких исследователей (Berlin—Frankfurt—Münster) путем интенсификации терапии короткими импульсными курсами, содержащими большое количество циклоспецифичных цитостатических препаратов, создала протокол лечения агрессивных лимфом детского возраста, в том числе АККЛ. Протокол был разделен на три ветви, при выборе которых учитывают стадию заболевания, наличие факторов неблагоприятного прогноза, возраст и

исходное соматическое состояние пациента. 5-летняя ОВ детей с АККЛ АЛК+ III—IV стадии с наличием факторов неблагоприятного прогноза составляет 75—80%, а рецидивы (в основном ранние) развиваются в 20% случаев [11].

На нашем собственном опыте была показана эффективность протокола NHL BFM-90 у взрослых пациентов [12]. Немецкие исследователи из группы по изучению лимфом высокой степени злокачественности показали преимущество курсов CHOP с добавлением этопозида в сравнении с курсом CHOP именно в группе АККЛ АЛК+: 3-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) составила 91,2% и 57,1% соответственно [13].

В ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ проводится протокол сравнительной оценки эффективности высокодозной полихимиотерапии (ПХТ) по протоколу NHL-BFM-90 и курсов CHOEP.

Промежуточные результаты проспективного рандомизированного сравнительного исследования у ранее не получавших лечения взрослых больных АККЛ АЛК+ показывают сопоставимость сравниваемых программ по достижению и сохранению противоопухолевого ответа у пациентов (при медиане длительности наблюдения около 3 лет и сроков наблюдения от 10 до 68 месяцев). Для программы CHOEP ОВ и БСВ составляют 91%, протокол выполнен у всех пациентов (11 из 11). Для программы NHL BFM-90 ОВ и БСВ составляют 100%, полная ремиссия достигнута у всех пациентов, однако протокол (вследствие токсичности) полностью выполнен не у всех больных (9 из 12). ОВ и БСВ сравниваемых программ сопоставимы (статистически значимо не различаются).

Таким образом, результаты первого (судя по литературным источникам) проспективного рандомизированного исследования по сравнительной эффективности двух программ показали, что высокодозная ПХТ по протоколу NHL-BFM-90 не имеет преимущества (по ОВ и БСВ) по сравнению с менее токсичной ПХТ по программе CHOEP [14].

Протоколы лечения

Протокол NHL-BFM-90

Распределение по ветвям протокола проводится в зависимости от стадии заболевания и поражения экстранодальных областей:

K1: стадия I, II после резекции	**Блоки A-B-A**
K2: стадия II без резекции, стадия III	**Блоки Aa-Bв-C-Aa-Bв-C**
K3: стадия III + факторы неблагоприятного прогноза, стадия IV	**Блоки AA-BB-C-AA-BB-C**

Блок А:

1. Дексаметазон, 10 мг/м^2 в/в капельно, 1—5-й дни.
2. Винкристин, 1,4 мг/м^2 в/в струйно, в 1-й день (не более 2 мг).
3. **Метотрексат, 500 мг/м^2 в/в капельно за 24 часа, 1-й день, фолинат кальция, 25 мг, вводится через 12 часов от окончания введения метотрексата.**
4. Цитарабин, 150 мг/м^2 в/в капельно каждые 12 часов, 4—5-й дни.
5. Этопозид, 100 мг/м^2 в/в капельно, 4—5-й дни.
6. Ифосфамид, 800 мг/м^2 в/в капельно, 1—5-й дни (обязательно с месной — во время инфузии ифосфамида, через 4 и 8 часов после окончания инфузии, из расчета 60% от дозы ифосфамида).

Блок Аа:

1. Дексаметазон, 10 мг/м^2 в/в капельно, 1—5-й дни.
2. Винкристин, 1,4 мг/м^2 в/в струйно, 1-й день (не более 2 мг).
3. Метотрексат, 1000 мг/м^2 в/в капельно за 24 часа, 1-й день, фолинат кальция, 25 мг, вводится через 12 часов от окончания введения метотрексата.
4. Цитарабин, 150 мг/м^2 в/в капельно каждые 12 часов, 4—5-й дни.
5. Этопозид, 100 мг/м^2 в/в капельно, 4—5-й дни.
6. Ифосфамид, 800 мг/м^2 в/в капельно, 1—5-й дни (обязательно с месной — во время инфузии ифосфамида, через 4 и 8 часов после окончания инфузии, из расчета 60% от дозы вводимого ифосфамида).

Блок АА:

1. Дексаметазон, 10 мг/м^2 в/в капельно, 1—5-й дни.
2. Винкристин, 1,4 мг/м^2 в/в струйно, 1-й день (не более 2 мг).
3. Метотрексат, 5000 мг/м^2 в/в капельно за 6 часов, 1-й день, фолинат кальция, 25 мг, вводится через 12 часов от окончания введения метотрексата.
4. Цитарабин, 150 мг/м^2 в/в капельно каждые 12 часов, 4—5-й дни.
5. Этопозид, 100 мг/м^2 в/в капельно, 4—5-й дни.
6. Ифосфамид, 800 мг/м^2 в/в капельно, 1—5-й дни (обязательно с месной — во время инфузии ифосфамида, через 4 и 8 часов после окончания инфузии, из расчета 60% от дозы вводимого ифосфамида).

Блок В:

1. Дексаметазон, 10 мг/м^2 в/в капельно, 1—5-й дни.
2. Винбластин, 10 мг в/в струйно, 1-й день.
3. Метотрексат, 500 мг/м^2 в/в капельно за 24 часа, 1-й день, фолинат кальция, 25 мг, вводится через 12 часов от окончания введения метотрексата.

4. Циклофосфамид, 200 мг/м^2 в/в капельно, 1—5-й дни.
5. Доксорубицин, 25 мг/м^2 в/в капельно, 4—5-й дни.

Блок Вв:
1. Дексаметазон, 10 мг/м^2 в/в капельно, 1—5-й дни.
2. Винбластин, 10 мг в/в струйно, 1-й день.
3. Метотрексат, 1000 мг/м^2 в/в капельно за 24 часа, 1-й день, фолинат кальция, 25 мг, вводится через 12 часов от окончания введения метотрексата.
4. Циклофосфамид, 200 мг/м^2 в/в капельно, 1—5-й дни.
5. Доксорубицин, 25 мг/м^2 в/в капельно, 4—5-й дни.

Блок ВВ:
1. Дексаметазон, 10 мг/м^2 в/в капельно, 1—5-й дни.
2. Винбластин, 10 мг в/в струйно, 1-й день.
3. Метотрексат, 5000 мг/м^2 в/в капельно за 6 часов, 1-й день, фолинат кальция, 25 мг, вводится через 12 часов от окончания введения метотрексата.
4. Циклофосфамид, 200 мг/м^2 в/в капельно, 1—5-й дни.
5. Доксорубицин, 25 мг/м^2 в/в капельно, 4—5-й дни.

Блок С:
1. Дексаметазон, 20 мг/м^2 в/в капельно, 1—5-й дни.
2. Винорелбин, 20 мг в/в струйно, 1-й день.
3. Цитарабин, 2 г/м^2 каждые 12 часов (инфузия в течение 3 часов в/в капельно), 1—2-й дни.
4. Этопозид, 150 мг/м^2 в/в капельно, 3—5-й дни.

Профилактика нейролейкемии: в настоящее время профилактика нейролейкемии у больных АККЛ АЛК+ не проводится, однако обязательно выполняется диагностическая люмбальная пункция. Профилактику нейролейкемии проводят при АККЛ АЛК+ с поражением орбиты, молочной железы и яичка.

Курс CHOEP

1. Преднизолон, 100 мг внутрь, 1—5-й дни.
2. Винкристин, 1,4 мг/м^2 в/в струйно, 1-й день (не более 2 мг).
3. Циклофосфамид, 750 мг/м^2 в/в капельно, 1-й день.
4. Доксорубицин, 50 мг/м^2 в/в капельно за 30 минут, 1-й день.
5. Этопозид, 100 мг/м^2 в/в капельно, 1—3-й дни.

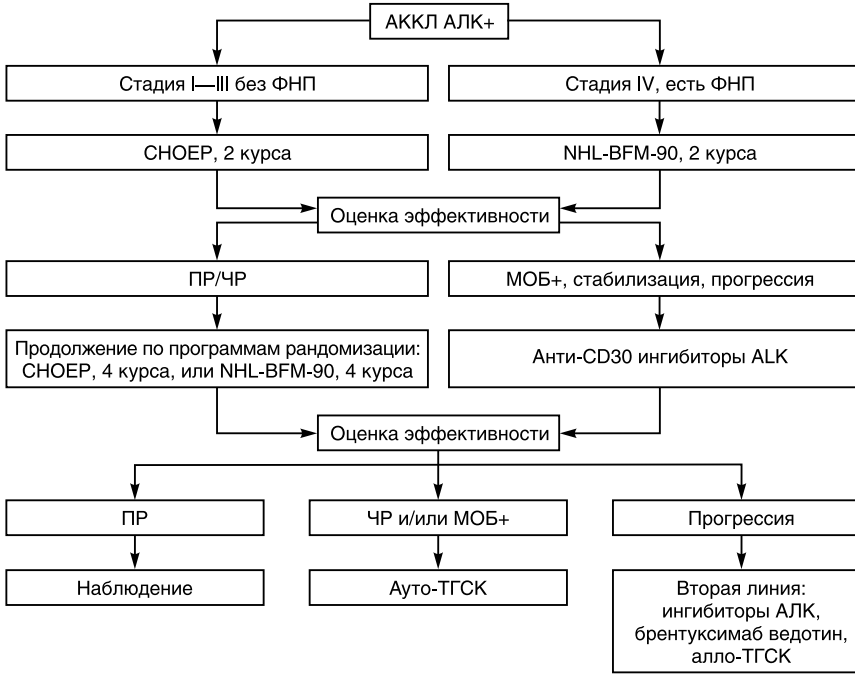


Рисунок 1. Дизайн протокола. МОБ — минимальная остаточная болезнь; ПР — полная ремиссия; ФНП — факторы неблагоприятного прогноза; ЧР — частичная ремиссия

Проводится 6 последовательных курсов химиотерапии.

Следующий курс начинают на 22-й день от начала предыдущего. При наличии противопоказаний к началу ПХТ (абсолютное число нейтрофилов менее $1{,}0 \times 10^9$/л, тромбоцитов — менее 75×10^9/л; некупированный инфекционный очаг и др.) лечение следует отсрочить на 2 недели. Если в течение 14 дней гематологическая токсичность 3—4-й степени не купируется, лечение необходимо отсрочить еще на 7 дней, а в дальнейшем дозы препаратов циклофосфамида, ифосфамида, цитарабина, этопозида и метотрексата снизить на 25%.

У больных с большой массой опухоли терапию следует начинать с трехдневной предфазы, включающей фракционированное введение циклофосфамида и дексаметазона. Основная цель предфазы — постепенное уменьшение опухолевой массы и профилактика синдрома распада опухоли.

Лечение нейролейкемии. При выявлении нейролейкемии (цитоз более 5 клеток/мкл, наличие опухолевой популяции по результатам иммунофенотипирования спинномозговой жидкости) проводится лече-

ние путем интратекального введения трех цитостатических препаратов (цитарабина — 30 мг, метотрексата — 15 мг, дексаметазона — 4 мг). После первой люмбальной пункции лечебные должны проводиться с интервалом 2—3 дня. Частота пункций может быть снижена до одной в неделю после получения трех результатов, свидетельствующих о нормализации цитоза. Последующие пункции выполняются перед началом каждого курса ПХТ.

Обследование перед началом терапии

1. Общий анализ крови (с определением количества тромбоцитов и ретикулоцитов, а также СОЭ).
2. Общий анализ мочи.
3. Биохимический анализ крови (с обязательным определением активности ЛДГ, проведением печеночных проб, определением уровней креатинина, мочевины).
4. Коагулограмма.
5. Двухсторонняя трепанобиопсия.
6. Исследование Т-клеточной клональности.
7. Цитологическое исследование костного мозга.
8. Подсчет миелограммы.
9. Исследование образцов крови и/или костного мозга методом ПЦР для выявления белкового транскрипта NPM-ALK в случае транслокации t(2;5) или других сливных белков в случае вариантных транслокаций (первично, после 4-го и 6-го курсов ПХТ, после ауто-ТГСК, каждые 3 месяца после окончания лечения в течение первого года наблюдения, каждые полгода в течение второго года наблюдения).
10. Люмбальная пункция.
11. Исследование ликвора.
12. Исследование на антитела к ВИЧ, вирусам гепатитов В и С.
13. Реакция Вассермана.
14. ПЭТ/КТ для оценки распространенности исходного поражения, при невозможности выполнения — КТ органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, УЗИ периферических лимфоузлов.
15. МРТ головного мозга.
16. ЭхоКГ.
17. Фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС).
18. Фиброколоноскопия (ФКС) (при соответствующих клинических проявлениях).
19. Для женщин — осмотр гинекологом.
20. Иммунохимическое исследование белков крови и мочи.

21. Цитологическое исследование «отпечатков» биоптатов.
22. Гистологическое исследование биопсийного материала.
23. Иммуногистохимическое исследование биопсийного материала.
24. Цитогенетическое исследование: общее цитогенетическое исследование на выявление характерных транслокаций или FISH-исследование (гибридизация in situ) на суспензии опухолевых клеток, отпечатках опухоли или срезах с парафиновых блоков на наличие перестройки гена *ALK*.
25. Криоконсервирование спермы или яйцеклеток (по желанию больного).

Контрольные точки обследования

В течение первого года — каждые 3 месяца, в течение второго года — каждые 6 месяцев, далее — 1 раз в год.

Контрольные обследования

1. УЗИ (периферических лимфоузлов, органов брюшной полости, органов малого таза), компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости, органов малого таза в зависимости от исходных локализаций опухоли — в течение первого года каждые 3 месяца, в течение второго года каждые 6 месяцев, далее 1 раз в год.
2. ФЭГДС, ФКС при исходном вовлечении ЖКТ выполняется 1 раз в 6 месяцев в течение первого года, далее 1 раз в год.
3. ПЭТ/КТ-исследование 1 раз в год.
4. При выявлении минимальной диссеминированной болезни (обнаружение химерных транскриптов с протеином АЛК в крови и/или костном мозге на момент верификации диагноза) контрольные молекулярно-генетические исследования в течение первого года каждые 3 месяца, в течение второго года каждые 6 месяцев, далее 1 раз в год.

Литература

1. Горенкова Л. Г., Чернова Н. Г. Нодальные Т-клеточные лимфомы // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний / под ред. И. В. Поддубной, В. Г. Савченко. М., 2018. С. 98—105.
2. Savage KJ, Harris NL, Vose JM et al. ALK– anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: Report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. Blood 2008; 111:5496—5504.
3. Falini B, Pileri S, Zinzani PL et al. ALK+ lymphoma: Clinico-pathological findings and outcome. Blood 1999; 93(8):2697—2706.

4. Stein H, Foss HD, Dürkop H et al. CD30(+) anaplastic large cell lymphoma: A review of its histopathologic, genetic, and clinical features. Blood 2000; 96(12): 3681—3695.
5. Filippa DA, Ladanyi M, Wollner N et al. CD30 (Ki-1)-positive malignant lymphomas: Clinical, immunophenotypic, histologic, and genetic characteristics and differences with Hodgkin's disease. Blood 1996; 87(7):2905—2917.
6. Kadin ME, Carpenter C. Systemic and primary cutaneous anaplastic large cell lymphomas. Semin Hematol 2003; 40(3):244—256.
7. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. (editors). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon: IARC; 2017. 585 p.
8. Mussolin L, Pillon M, d'Amore ES et al. Prevalence and clinical implications of bone marrow involvement in pediatric anaplastic large cell lymphoma. Leukemia 2005; 19(9):1643—1647.
9. Damm-Welk C, Mussolin L, Zimmermann M et al. Early assessment of minimal residual disease identifies patients at very high relapse risk in NPM-ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma. Blood 2014; 123(3):334—337.
10. Горенкова Л. Г., Кравченко С. К., Мисюрин А. В. и др. Клиническая и молекулярная оценки эффективности высокодозной химиотерапии при анаплазированной Т-крупноклеточной АЛК-позитивной лимфоме у взрослых. Гематология и трансфузиология 2012; 57(S3):43.
11. Seidemann K, Tiemann M, Schrappe M et al. Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: A report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. Blood 2001; 97(12):3699—3706.
12. Горенкова Л. Г., Кравченко С. К., Ковригина А. М. и др. Анапластические крупноклеточные лимфомы взрослых: влияние цитогенетических и молекулярно-генетических характеристик на результаты лечения (собственный опыт одного института). Гематология и трансфузиология 2018; 63(S1): 56—57.
13. Schmitz N, Trumper L, Ziepert M et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood 2010; 116:3418—3425.
14. Горенкова Л. Г., Кравченко С. К., Клебанова Е. Е. и др. Промежуточные результаты проспективного рандомизированного сравнительного исследования эффективности программ NHL BFM-90 и CHOEP у первичных пациентов с ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомой. Клиническая онкогематология 2020; 13(4):382—388.

М. О. Багова, Л. Г. Горенкова, Е. Е. Звонков

Протокол лечения больных периферической Т-клеточной лимфомой

Введение. Эпидемиология

Периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная (ПТКЛн) — это группа высокоагрессивных подтипов нодальных зрелых Т-клеточных лимфом. В новом, 5-м, издании классификаций ВОЗ 2022 г. лимфоидных опухолей, помимо данной нозологии, выделена категория периферических Т-клеточных лимфом из клеток фолликулярного центра с 4 подвидами, которые имеют биологическое сродство с ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомой [1].

ПТКЛн относится к редким лимфопролиферативным заболеваниям (ЛПЗ), однако является наиболее распространенным подтипом Т-клеточных лимфом, составляя до 30—40% всех случаев Т-клеточных лимфом, что соответствует примерно 1—1,5 случая заболевания на 1 000 000 населения в год. Чаще диагностируется у лиц старшей возрастной группы, преимущественно у мужчин с медианой возраста 60 лет [2].

Клиническая картина

Наиболее часто встречаются распространенные стадии заболевания с поражением костного мозга, печени, селезенки, наличием В-симпто-

мов, повышением активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Из экстранодальных очагов — поражение кожи и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в меньшей степени наблюдается поражение легких и центральной нервной системы (ЦНС) [3—5].

С учетом агрессивного клинического течения на момент верификации диагноза около 2/3 больных относятся к группе промежуточно-высокого и высокого риска согласно международному прогностическому индексу.

Диагностика

Диагноз ПТКЛн устанавливают согласно классификации ВОЗ на основании патологоанатомического исследования биопсийного материала, костного мозга или другого субстрата опухоли с применением иммуногистохимических методов.

Морфологический субстрат ПТКЛ представлен диффузным или интерфолликулярным характером роста (ранее — лимфома Т-зоны). Клеточный состав опухолевого субстрата может быть представлен мелкими, средними и крупными клетками в качестве мономорфной популяции или в различном сочетании. Реактивное микроокружение может быть выражено в разной степени в виде примеси гистиоцитов / эпителиоидных гистиоцитов, эозинофильных гранулоцитов, плазмоцитов; также присутствует умеренная пролиферация венулярных сосудов. Нередко среди опухолевого субстрата ПТКЛ могут присутствовать крупные ходжкиноподобные клетки. Пан-Т-клеточные антигены CD2, CD3, CD5 позитивны, с утратой или снижением экспрессии CD5, CD7. Клетки опухолевого субстрата ПТКЛ, как правило, CD4+, или CD8+, или CD4–/CD8–, реже CD4+/CD8+, возможна коэкспрессия частью опухолевых клеток CD15. Экспрессия активационного антигена CD30 выявляется в 10—80% случаев [6]. Лимфома чаще клональна по β-цепи Т-клеточного рецептора.

Необходимо отметить, что различают два биологических, прогностически значимых подтипа ПТКЛн с различными клиническими исходами. Было показано, что экспрессия белка GATA3 сопряжена с низкой выживаемостью в отличие от случаев с экспрессией белка TBX21, которая отличается более благоприятным клиническим исходом [7—9].

Для ПТКЛн наиболее характерным является комплексное нарушение кариотипа без специфических цитогенетических аномалий. При полном геномном секвенировании значимых мутаций для данной нозологии не выявлено [10].

Прогноз

В качестве анализа индивидуального риска раннего прогрессирования используют международный прогностический индекс IPI, сохраняющий свою актуальность в условиях современных программ лечения [11] (табл. 1).

Таблица 1. Прогностический индекс для ПТКЛ

Прогностический индекс	Факторы риска	Категория риска
IPI	Возраст > 60 лет. Баллы по шкале ECOG ≥ 2. Повышение активности ЛДГ. Стадия III—IV. > 1 экстранодальной зоны поражения	Низкий (0—1 фактор). Промежуточно-низкий (2 фактора). Промежуточно-высокий (3 фактора). Высокий (4—5 факторов)

На основе индекса IPI для ПТКЛн была разработана новая прогностическая модель PIT (Prognostic Index for PTCL-NOS), демонстрирующая зависимость прогноза от других факторов (вовлечение костного мозга), в которой были выделены 4 группы разного риска (табл. 2) [12].

Таблица 2. Прогностический индекс для ПТКЛн

Прогностический индекс	Факторы риска	Категория риска	
PIT	Возраст > 60 лет. ECOG ≥ 2. Повышение ЛДГ. Вовлечение костного мозга	Низкий (0 факторов). Промежуточно-низкий (1 фактор). Промежуточно-высокий (2 фактора). Высокий (3—4 фактора)	
Группа	**n факторов риска**	**Общая выживаемость, %**	
		5-летняя	**10-летняя**
1	0	62,3	54,9
2	1	52,9	38,8
3	2	32,9	18
4	3—4	18,3	12,6

Терапевтический подход

В качестве индукционной терапии используют циклы CHOP/CHOEP (с добавлением этопозида), однако с учетом гетерогенности и высокоагрессивного течения ПТКЛн 5-летняя общая (ОВ) и безрецидивная

(БРВ) выживаемость на стандартных курсах не превышает 30% [13, 14]. В случае рецидива и рефрактерного течения шансы на удачу минимальные, а данные многоцентровых рандомизированных исследований показывают, что проведение высокодозных курсов химиотерапии (ХТ) не приводит к увеличению ОВ и бессобытийной выживаемости (БСВ) [15].

К настоящему времени для молодых больных при развитии общего ответа рекомендуется проводить консолидацию высокодозной ХТ с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови (ауто-ТГСК) [16]. В случае рецидива или прогрессирования заболевания, в том числе и больным, которым невозможно выполнение ауто-ТГСК, назначается вторая линия (DHAP/ICE/GEMOX) или поддерживающая терапия. Необходимой опцией терапии 2-й линии в случае химиочувствительности является выполнение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, если больной является кандидатом.

Для больных старшей возрастной группы и/или с отягощенным соматическим статусом проводят различные программы, включающие гемцитабин, однако при отсутствии общего ответа может быть предложена только паллиативная терапия или включение в различные клинические исследования.

В этой связи продолжается активный поиск новых лекарственных препаратов, с помощью которых можно улучшить как ОВ, так и БРВ.

Недавний прогресс в изучении биологии и патогенеза ПТКЛ привел к разработке новых лекарственных препаратов для улучшения эффективности лечения Т-клеточных лимфом: пралатрексат, брентуксимаб ведотин, ромидепсин, белиностат и алисертиб. Препаратов с нехимиотерапевтическим воздействием для ПТКЛ немного, большинство из них не зарегистрированы на территории Российской Федерации, но исследования продолжаются, в том числе по изучению эффективности леналидомида [17, 18].

Так, во 2-й фазе открытого многоцентрового исследования оценивали эффективность монотерапии леналидомидом в лечении рецидивов и рефрактерных форм Т-клеточных лимфом. Всего было включено 39 больных старше 18 лет с рецидивами после нескольких линий полихимиотерапии (ПХТ), в том числе и ауто-ТГСК а также нелеченые пациенты с противопоказанием к ПХТ. Медиана продолжительности ответа составила 13 месяцев, а общий ответ был получен у 26%. Тяжелых нежелательных явлений не было зафиксировано [19].

В другом многоцентровом открытом исследовании EXPECT фазы 2 также оценивали эффективность и безопасность монотерапии ле-

налидомидом у больных с рецидивирующей/рефрактерной ПТКЛ. Всего включено 54 пациента: 26 с ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомой (АИТЛ) и 20 — с ПТКЛн. Общий ответ составил 20%, медиана продолжительности ответа — 3,6 месяца. Тромбоцитопения и нейтропения 3—4-й степени были наиболее частыми осложнениями [20].

В других работах, оценивающих эффективность леналидомида, также было показано, что частота общего ответа сопоставима с результатами других исследований и достигает 30% [21, 22]. С учетом того, что при развитии рецидива после индукционной терапии шансы на эффективность последующих курсов минимальные, такие данные являются впечатляющими [23]. Однако эффект от монотерапии леналидомидом остается непродолжительным, в связи с чем кажется более рациональным использование леналидомида в сочетании с ПХТ, что может улучшить результаты терапии таких больных. В настоящее время ассоциацией по изучению лимфом (LYSA) исследуется леналидомид в комбинации с ПХТ у больных АИТЛ (исследование REVAIL, зарегистрированное на ClinicalTrails.gov, NCT01553786).

Наш собственный первый опыт применения леналидомида (Lena) в комбинации с индукционным курсом CHOEP на небольшой группе пациентов (n = 14) показал результаты, отличающиеся от данных литературы. На терапии CHOEP + Lena с последующей ауто-ТГСК 2-летняя ОВ составила 75%, тогда как БРВ — 57%. Примечательно, что большинство рецидивов ранние, в течение первых 1,5—2 лет.

За последние годы накапливается все больше данных о преимуществе ауто-ТГСК в качестве консолидации при достижении ремиссии. В рамках двойного слепого рандомизированного исследования фазы 3 ECHELON-2 (NCT01777152; Clinicaltrials.gov) был выполнен эксплораторный анализ по преимуществу ауто-ТГСК в первой линии терапии, в результате 3-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пациентов, которым была выполнена ауто-ТГСК, составила 67,2% по сравнению с 54,1% у пациентов без ауто-ТГСК . Нельзя не отметить и преимущество добавления брентуксимаба ведотина в терапию первой линии. При медиане наблюдения 47,6 месяца, 5-летняя ВБП составила 51,4% при сочетании брентуксимаба ведотина с ПХТ, без брентуксимаба — 43%. При этом 5-летняя ОВ составила 70,1% и 61% соответственно [24, 25].

Крупных рандомизированных исследований, посвященных роли ауто-ТГСК в терапии больных ПТКЛн, нет. В свою очередь это связано с редкой встречаемостью заболевания, гетерогенностью и непродолжительной ремиссией после первой линии терапии.

На наших собственных данных (ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ) в общей популяции больных с ПТКЛ мы также получили явное преимущество по достижению ОВ и БСВ при выполнении ауто-ТГСК: 2-летняя ОВ составила 75%, а БРВ — 57%.

Клеточную терапию с применением алло-ТГСК при нодальных Т-клеточных лимфомах в основном относят к лечению рецидивов/рефрактерности после ауто-ТГСК. По данным метаанализа публикаций, посвященных алло-ТКМ, при применении данного метода лечения возможность достижения 5-летней ОВ и ВБП составляет 51% и 45% соответственно, что свидетельствует о потенциальной эффективности и значимости алло-ТГСК. Поэтому в настоящее время при некоторых нозологических формах нодальных Т-клеточных лимфом выполнение алло-ТГСК необходимо смещать на более ранние сроки, в первую линию терапии [26].

Так как группа ПТКЛ, согласно новой классификации ВОЗ 2022 г., расширена и включает Т-клеточные лимфомы с фенотипом Т-хелперов фолликулярного центра, которые по своей биологической природе близки к Т-клеточной ангиоиммунобластной лимфоме, данный протокол предусматривает включение поддерживающей терапии леналидомидом на протяжении 2 лет после окончания лечения. В свою очередь это связано и с тем, что на своем собственном опыте мы доказали, что при ангиоиммунобластной лимфоме значимую роль играет поддерживающая терапия, которая значительно улучшила показатель выживаемости.

Принимая во внимание высокую агрессивность с неблагоприятным прогнозом ПТКЛн, гетерогенность, необходимость в эффективных схемах терапии в индукции для продолжительной ремиссии, высокий процент ранних рецидивов/прогрессий, отсутствие эффективных схем второй линии после рецидива, разработка новых алгоритмов с учетом прогностических факторов и проведение рандомизированных исследований по изучению эффективности индукционной терапии и ауто-ТСКК больных ПТКЛн являются крайне актуальными. Нами был предложен протокол с учетом всех обозначенных проблем лечения ПТКЛн.

Схема протокола

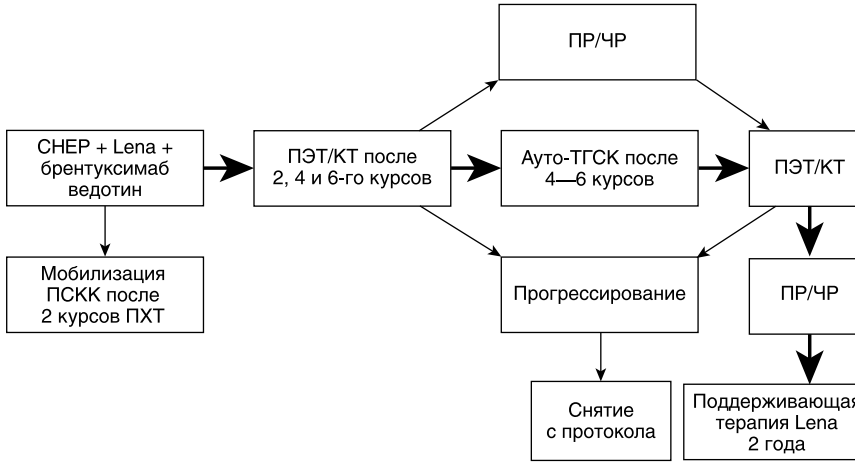


Схема 1. Протокол лечения ПТКЛн. ПР — полная ремиссия; ПСКК — периферические стволовые клетки крови; ЧР — частичная ремиссия.

Программы химиотерапии

CHEP + Lena + брентуксимаб ведотин

Интервалы между курсами индукционной ПХТ составляют 21 день.

Препараты	Доза	Способ введения	Дни введения
Брентуксимаб	1,8 мг/кг	в/в капельно	0-й день
Этопозид	100 мг/м^2	в/в капельно	1—3-й дни
Преднизолон	60 мг/м^2	в/в капельно	1—5-й дни
Доксорубицин	50 мг/м^2	в/в капельно	1-й день
Леналидомид	25 мг	внутрь	1—10-й дни

Следующий курс начинается на 22-й день от начала предыдущего курса. После 2-го курса ПХТ мобилизация ПСКК, 1 и более контейнер лейкоконцентрата, содержащего достаточное количество CD34+ клеток.

После 2-го и 4-го курсов выполняется ПЭТ/КТ и при достижении ПР или ЧР выполняется еще 2 курса ПХТ, в последующем консолидация ремиссии — режим кондиционирования CEAM + ауто-ТГСК.

Стадирование

1. Пункция костного мозга (если исходно было поражение) с цито- и молекулярно-генетическими исследованиями, трепанобиопсия после каждого курса ХТ. При достижении санации костного мозга, подтвержденной данными морфологических, цитогенетических, иммунофенотипического и молекулярно-генетических исследований, после очередного курса ХТ выполняется мобилизация и сбор ауто-ГСК (согласно протоколу, принятому в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ).
2. Ультразвуковые исследования (УЗИ) (периферических лимфоузлов, органов брюшной полости, органов малого таза), компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости, органов малого таза в зависимости от исходных локализаций опухоли.
3. Фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС), фиброколоноскопия (ФКС) при исходном вовлечении ЖКТ выполняется после 2-го и 4-го курсов ХТ.

CEAM + ауто-ТГСК

Препараты	Доза	Способ введения	Дни введения
Ломустин или	200 мг/м^2	Перорально	–7-й день перед ауто-ТГСК
кармустин	360 мг/м^2	В/в	
Цитарабин	200 мг/м^2 2 раза в сутки	В/в капельно	–6, –5, –4, –3-й дни перед ауто-ТГСК
Этопозид	200 мг/м^2 1 раз в сутки	В/в капельно	–6, –5, –4, –3-й дни перед ауто-ТГСК
Мелфалан	140 мг/м^2	В/в капельно	–2-й день перед ауто-ТГСК
Трансфузия ауто-ГСК		В/в капельно	0-й день

Через месяц после ауто-ТГСК проводится повторно ПЭТ/КТ при сохранении ПР или ЧР, в последующем назначается поддерживающая терапия леналидомидом в дозе 15—25 мг с 1-го по 21-й дни 28-дневного курса на протяжении 2 лет. В случае отсутствия ЧР или ПР заболевания пациент исключается из протокола.

В случае невозможности проведения ауто-ТГСК при ЧР или ПР необходимо рассмотрение вопроса о выполнении алло-ТКМ, если данная опция также недоступна, то пациенту сразу рекомендуется поддерживающая терапия леналидомидом.

Контрольные точки обследования

При достижении ПР пациенты находятся под наблюдением. Контрольное обследование проводится после 2, 4 и 6-го курсов химиотерапии и после ауто-ТГСК, затем каждые 3 месяца после окончания лечения в течение первого года наблюдения, а также каждые 6 месяцев в течение второго года наблюдения и далее в течение 3 лет 1 раз в год.

Контрольные обследования

1. УЗИ (периферических лимфоузлов, органов брюшной полости, органов малого таза), КТ органов грудной клетки и брюшной полости, органов малого таза в зависимости от исходных локализаций опухоли — в течение первого года каждые 3 месяца, в течение второго года каждые 6 месяцев, далее 1 раз в год.
2. ФЭГДС, ФКС при исходном вовлечении ЖКТ выполняется 1 раз в 6 месяцев в течение первого года, далее 1 раз в год.
3. ПЭТ/КТ-исследование 1 раз в год.

Обследование перед началом терапии

1. Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, морфологическое исследование мазков-отпечатков.
2. Биохимический анализ крови (общий белок и белковые фракции, креатинин, мочевина, мочевая кислота, билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, ЛДГ, амилаза, электролиты, глюкоза).
3. Анализ крови на кислотно-щелочное равновесие (по показаниям).
4. Проба Реберга (или клиренс креатинина по формуле Кокрофта—Голта).
5. Коагулограмма (АЧТВ, ПТИ, ТВ, фибриноген, XIIa-зависимый фибринолиз, D-димер).
6. Исследование крови на гепатиты, сифилис, ВИЧ-инфекцию (+ дополнительные маркеры гепатитов B и C, ПЦР-тесты на вирусные гепатиты).
7. Группа крови, резус-фактор.
8. Маркеры тромбофилии.
9. ПЭТ/КТ для оценки исходной распространенности процесса.
10. Цитологическое, гистологическое, иммуногистохимическое исследование биоптата опухоли.
11. Молекулярно-генетическое исследование ткани опухоли (Т-клеточная клональность).
12. Трепанобиопсия с цитологическим, гистологическим, молекулярно-генетическим исследованием (Т-клеточная клональность) костного мозга, иммунофенотипирование клеток костного мозга.

13. ФЭГДС, ФКС с обязательной биопсией.
14. Диагностическая люмбальная пункция с цитологическим исследованием, исследованием Т-клеточной клональности в СМЖ, иммунофенотипическое исследование СМЖ.
15. ЭКГ.
16. ЭхоКГ.
17. МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием.
18. КТ органов брюшной полости, грудной клетки, мягких тканей шеи, малого таза.
19. УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства.
20. УЗИ органов малого таза.
21. УЗИ периферических лимфатических узлов.
22. Ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей (других локализаций — по показаниям).
23. Осмотр гинеколога (для женщин), выполнение теста на беременность.
24. Криоконсервирование яйцеклеток у женщин или спермы у мужчин (по желанию больного).
25. HLA-типирование (при неблагоприятных вариантах).

Критерии включения

При отборе больных на лечение по данному протоколу должны соблюдаться следующие критерии:

1. Верифицированный диагноз ПТКЛ (ПТКЛн, фолликулярная Т-клеточная лимфома, нодальная Т-клеточная лимфома с Tfh-фенотипом).
2. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 60 лет.
3. Первичные (ранее не получавшие лечение) больные.
4. Наличие добровольного информированного согласия пациента и/или его законного представителя.

Критерии невключения:

1. Любой другой диагноз.
2. Предшествующая терапия.
3. Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (протокол лечения см. ниже).
4. Поражение ЦНС.
5. Возраст ≥ 61 года.
6. Отсутствие добровольного информированного согласия пациента и/или его законного представителя на участие в исследовании.
7. Застойная сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, тяжелые нарушения ритма и проводимости сердца, острый инфаркт миокарда. Почечная недостаточность (уровень креатинина сыво-

ротки крови более 0,2 ммоль/л), кроме случаев специфического поражения почек.

8. Печеночная недостаточность (кроме случаев специфического поражения, обусловленного лейкемической инфильтрацией органа), острый гепатит или активная фаза хронического гепатита (уровень билирубина сыворотки крови более чем в 1,5 раза выше нормы, активность АЛТ и АСТ более чем в 3 раза выше нормы, ПТИ менее 70%).
9. Тяжелая пневмония, сопровождающаяся дыхательной недостаточностью (одышка более 30 дыхательных движений в минуту, гипоксемия с PaO_2 менее 70 мм рт. ст.), при невозможности скомпенсировать ситуацию в течение 2–3 дней.
10. Сепсис (септикопиемические очаги, нестабильность гемодинамики), кроме случаев фебрильной лихорадки специфического генеза.
11. Угрожающие жизни кровотечения (желудочно-кишечные, кровоизлияние в мозг), за исключением желудочно-кишечных кровотечений на фоне специфического поражения органов при успешном консервативном лечении.
12. Тяжелые психические нарушения.
13. ВИЧ-инфекция.
14. Беременность, кормление грудью.

Литература

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia 2022; 36(7):1720—1748.
2. Ellin F, Landström J, Jerkeman M et al. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. Blood 2014; 124(10):1570—1577. DOI: 10.1182/blood-2014-04-573089.
3. Weisenburger DD, Savage KJ, Harris NL et al. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. Blood 2011; 117(12):3402—3408. DOI: 10.1182/blood-2010-09-310342.
4. Federico M, Rudiger T, Bellei M et al. Clinicopathologic characteristics of angioimmunoblastic T-cell lymphoma: analysis of the international peripheral T-cell lymphoma project. J Clin Oncol 2013; 31(2):240—246. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.3647.
5. Mourad N, Mounier N, Brière J et al. Clinical, biologic and pathologic features in 157 patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) trials. Blood 2008; 111(9):4463—4470. DOI: 10.1182/blood-2007-08-105759.

6. Bossard C, Dobay MP, Parrens M et al. Immunohistochemistry as a valuable tool to assess CD30 expression in peripheral T-cell lymphomas: high correlation with mRNA levels. Blood 2014; 124(19):2983—2986. DOI: 10.1182/blood-2014-07-584953.
7. Yu Q, Sharma A, Oh SY et al. T cell factor 1 initiates the T helper type 2 fate by inducing the transcription factor GATA-3 and repressing interferon-gamma. Nat Immunol 2009; 10(9):992—999.
8. Iqbal J, Weisenburger DD, Greiner TC et al.; International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. Molecular signatures to improve diagnosis in peripheral T-cell lymphoma and prognostication in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. Blood 2010; 115(5):1026—1036.
9. Iqbal J, Wright G, Wang C et al. Gene expression signatures delineate biological and prognostic subgroups in peripheral T-cell lymphoma. Blood 2014; 123(19): 2915—2923.
10. de Leval L, Bisig B, Thielen C et al. Molecular classification of T-cell lymphomas. Crit Rev Oncol Hematol 2009; 72(2):125—143. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2009.01.002.
11. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993; 329(14):987—994.
12. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): A new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. Blood 2004; 103(7):2474—2479.
13. Simon A, Peoch M, Casassus P et al. Upfront VIP-reinforced-ABVD (VIP-rABVD) is not superior to CHOP/21 in newly diagnosed peripheral T cell lymphoma. Results of the randomized phase III trial GOELAMS-LTP95. Br J Haematol 2010; 151(2):159—166.
14. Schmitz N, Trümper L, Ziepert M et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade NonHodgkin Lymphoma Study Group. Blood 2010; 116(18):3418—3425. DOI: 10.1182/blood-2010-02-270785.
15. Kim JG, Sohn SK, Chae YS et al. CHOP plus etoposide and gemcitabine (CHOP-EG) as front-line chemotherapy for patients with peripheral T cell lymphomas. Cancer Chemother Pharmacol 2006; 58(1):35—39.
16. Поддубная И. В., Савченко В. Г. (редакторы). Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. М.: Буки Веди, 2016. С. 85–91.
17. Romidepsin in combination with CHOEP as first line treatment before hematopoietic stem cell transplantation in young patients with nodal peripheral T-cell lymphomas: a phase I-II study. URL: clinicaltrials.gov/show/NCT02223208.
18. Trumper LH, Wulf G, Ziepert M et al. Alemtuzumab added to CHOP for treatment of peripheral T-cell lymphoma of the elderly: final results of 116 patients treated in the international ACT-2 phase III trial. J Clin Oncol 2016; 34:7500.
19. Toumishey E, Prasad A, Dueck G et al. Final report of a phase 2 clinical trial of lenalidomide monotherapy for patients with T-cell lymphoma. Cancer 2015; 121(5):716—723.

20. Morschhauser F, Fitoussi O, Haioun C et al. A phase 2, multicentre, single-arm, open-label study to evaluate the safety and efficacy of single-agent lenalidomide (Revlimid®) in subjects with relapsed or refractory peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma: The EXPECT trial. Eur J Cancer 2013; 49(13):2869—2876.
21. Dueck G, Chua N, Prasad A et al. Interim report of a phase 2 clinical trial of lenalidomide for T-cell non-Hodgkin lymphoma. Cancer 2010; 116(19): 4541—4548.
22. Zinzani PL, Pellegrini C, Broccoli A et al. Lenalidomide monotherapy for relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified. Leuk Lymphoma 2011; 52(8):1585—1588.
23. Mak V, Hamm J, Chhanabhai M et al. Survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first relapse or progression: spectrum of disease and rare long-term survivors. J Clin Oncol 2013; 31(16):1970—1976.
24. Savage KJ, Horwitz SM, Advani RH et al. An exploratory analysis of brentuximab vedotin plus CHP (A+ CHP) in the frontline treatment of patients with CD30+ peripheral T-cell lymphomas (ECHELON-2): impact of consolidative stem cell transplant. Blood 2019; 134(Suppl 1):464.
25. A randomized, double-blind, placebo controlled, phase 3 study of brentuximab vedotin and CHP (A+CHP) versus CHOP in the frontline treatment of patients with CD30-positive mature T-cell lymphomas. URL: clinicaltrials.gov/show/NCT01777152.
26. Singh V, Kim S, Deol A et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in T-cell lymphoma: a meta-analysis. Leuk Lymphoma 2022; 63 (4):855—864.

Л. Г. Горенкова, Е. Е. Звонков

Особенности терапии подкожной панникулитоподобной Т-клеточной лимфомы

Введение. Эпидемиология

Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома (ППТКЛ) относится к редким типам кожных Т-клеточных лимфом, субстратом которых являются зрелые Т-лимфоциты с цитотоксическим фенотипом. Впервые новый вид Т-клеточной лимфомы, протекающий с поражением подкожной жировой клетчатки, симулирующий панникулит и с частым развитием гемофагоцитарного синдрома, был описан в 1991 г. Gonzalez et al. [1]. Эти так называемые «цитотоксические лимфомы» имели агрессивный характер течения, и для их лечения было необходимо проведение системной химиотерапии [2, 3]. Однако дальнейшие исследования показали, что клинические, гистологические и иммунофенотипические признаки значимо различались между лимфомами с α/β- и γ/δ-иммунофенотипами, что обусловило разделение описанного заболевания на две самостоятельные нозологические формы в классификации ВОЗ-EORTC (2008 г.) [4, 5]: на подкожную панникулитоподобную Т-клеточную лимфому и первичную кожную γ/δ-Т-клеточную лимфому.

Частота встречаемости заболевания составляет не более 1% от всех неходжкинских лимфом: за 10 лет наблюдения крупными группами по изучению и лечению кожных лимфом описано не более 18 случаев [6, 8].

ППТКЛ встречается, как правило, среди больных молодого возраста (медиана возраста 36 лет, примерно в 20% случаях — 20 лет и моложе), чаще среди женщин (соотношение мужчин и женщин составляет 1 к 2,2) [7, 9]. Этиология заболевания в настоящее время не установлена, известны случаи развития ППТКЛ после органной трансплантации, иммуносупрессивной терапии [10—12]. В 20 % случаев ППТКЛ отмечается ассоциация с аутоиммунными заболеваниями (системная красная волчанка, аутоиммунный тиреоидит, ювенильный ревматоидный артрит) [8].

Клиническая картина

Наиболее распространенными проявлениями ППТКЛ являются единичные или множественные подкожные инфильтраты на нижних конечностях, кожа над которыми может быть слегка гиперемирована или не изменена [13, 14]. Болезнь протекает длительно и индолентно, в части случаев отмечается самостоятельная регрессия образований. При агрессивном течении ППТКЛ отмечается несколько иная картина, а именно быстрый рост подкожных образований в размерах с изъязвлением, периферическая лимфаденопатия, стойкая фебрильная лихорадка, уменьшение массы тела и частое развитие угрожающего жизни состояния — гемофагоцитарного синдрома (стойкая фебрильная лихорадка, панцитопения, гепатоспленомегалия) [15].

Диагностика

Диагностика ППТКЛ основана на данных гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований. Патоморфологически выявляется очаговый или диффузный плотный инфильтрат, располагающийся в дольках подкожно-жировой клетчатки без эпидермотропизма и поражения дермы. Инфильтрат представлен плеоморфными лимфоидными клетками среднего и редко крупного размера, характерны очаги некроза подкожно-жировой клетчатки. Опухолевые клетки имеют α/β цитотоксический иммунофенотип: экспрессируют βF1, CD3, CD8, TIA1, perforin, granzyme B, отсутствует экспрессия CD4, CD56, CD30, может наблюдаться потеря пан-Т-клеточных антигенов CD2, CD5 и CD7, пролиферативная активность (Ki-67) варьирует от 10% до 90% [16]. Молекулярно-генетические исследования определяют клональную реаранжировку генов β-цепи Т-клеточного рецептора в 100 % случаев и генов γ-цепи Т-клеточного рецептора в 50—80% [7, 13, 17].

Дифференциальную диагностику проводят с лимфомами, протекающими с поражением подкожно-жировой клетчатки, а именно с экст-

ранодальной NK/T-клеточной лимфомой, первичной кожной анапластической крупноклеточной лимфомой и первичной кожной γ/δ-Т-клеточной лимфомой. Отличие этих лимфопролиферативных заболеваний друг от друга определяется иммунофенотипом опухолевого субстрата. Однако основную сложность дифференциального диагноза составляют дерматозы с поражением подкожно-жировой клетчатки, самым распространенным среди которых является «люпус-панникулит». Морфологически «панникулит» имеет следующие признаки: накопление муцина, примесь плазматических клеток, скопления В-лимфоцитов с формированием центров размножения, небольшие скопления CD123 плазмацитоидных дендритических клеток [14]. Однако в части случаев подкожных панникулитоподобных лимфом, в том числе в биоптате «старого» либо частично регрессирующего очага, могут быть определены гистопатологические признаки «панникулита», аберрантный иммунофенотип и снижение индекса пролиферативной активности. Такие «перекрестные» черты ППТКЛ и «люпус-панникулита» позволили зародиться существующим и поныне двум гипотезам — трансформация доброкачественных «панникулитов» в неопластические процессы или одномоментное сосуществование Т-клеточной лимфомы и аутоиммунного заболевания [18, 19].

Прогноз

Прогноз при вялотекущих формах заболевания благоприятный: 5-летняя общая выживаемость составляет 80% [8]. К факторам неблагоприятного прогноза, которые вдвое снижают медиану выживаемости больных, относят: гемофагоцитарный синдром, ангиотропизм, поражение верхних конечностей, повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [20].

Лечение

В терапии индолентных форм ППТКЛ хорошо себя зарекомендовало использование глюкокортикоидной или иммуносупрессивной терапии (циклоспорин, малые дозы метотрексата), что позволяет достичь полных ремиссий заболевания; интенсивная химиотерапия в таких случаях не имеет преимуществ [9, 21—23].

При агрессивном течении заболевания и/или резистентности больные дополнительно нуждаются в проведении интенсивной терапии. Согласно данным, приведенным в нескольких крупных обзорах литературы [8, 24], показано, что стандартные схемы химиотерапии с включением антрациклиновых антибиотиков недостаточно эффектив-

ны. В педиатрической практике описано успешное применение высокодозных курсов химиотерапии по протоколу NHL BFM-90 в терапии рефрактерных форм заболевания с агрессивным клиническим течением: 5-летняя общая выживаемость и бессобытийная выживаемость составили 78% и 74 % соответственно, у 25 % больных выполнена трансплантация аутологичных гемопоэтических столовых клеток (ауто-ТГСК) с целью консолидации полученной ремиссии [25]. При отсутствии противоопухолевого эффекта от высокодозной химиотерапии по педиатрическим протоколам дальнейшее лечение таких больных не определено.

На нашем собственном опыте продемонстрирована эффективность высокодозной химиотерапии по программе ESGAP с последующей ауто-ТГСК при агрессивных формах ППТКЛ.

Обследование перед началом терапии

1. Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, морфологическое исследование мазков-отпечатков.
2. Биохимический анализ крови (общий белок и белковые фракции, креатинин, мочевина, мочевая кислота, билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, ЛДГ, амилаза, электролиты, глюкоза).
3. Коагулограмма (АЧТВ, ПТИ, ТВ, фибриноген, XIIa-зависимый фибринолиз, D-димер).
4. Исследование крови на гепатиты, сифилис, ВИЧ-инфекцию (+ дополнительные маркеры гепатитов B и C, ПЦР-тесты на гепатиты).
5. Биопсия подкожного элемента с гистологическим и ИГХ, молекулярно-генетическим (Т-клеточная клональность) исследованиями для верификации диагноза.
6. Трепанобиопсия с цитологическим, гистологическим, молекулярно-генетическим исследованием (Т-клеточная клональность) костного мозга, иммунофенотипирование клеток костного мозга (при подозрении на генерализацию процесса) для исключения гемофагоцитарного синдрома, специфическое поражение.
7. Общий анализ мочи.
8. ПЭТ/КТ или другие инструментальные методы исследования (КТ органов брюшной полости, грудной клетки, мягких тканей шеи, малого таза, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, УЗИ органов малого таза, УЗИ периферических лимфоузлов).
9. ЭКГ.
10. ЭхоКГ

Ответ на лечение определяется в соответствии с критериями, предложенными ISCL, EORTC и Американским консорциумом по кож-

ным лимфомам (USCLC) — см. протокол диагностики и лечения поздних стадий грибовидного микоза и синдрома Сезари [26].

Терапия индолентных форм

Циклоспорин, 4 мг/кг ежедневно внутрь длительно. Первичная оценка эффективности — через 1 и 3 месяца. При достижении противоопухолевого ответа — продолжение терапии максимально до 24 месяцев. Наиболее часто встречающееся осложнение при приеме циклоспорина — нефротоксичность, проявляющаяся повышением содержания креатинина в сыворотке, появлением периферических отеков и олигурии. Также побочными эффектами могут быть: артериальная гипертензия, тремор пальцев рук, парестезии, головные боли, гиперплазия десен, гипербилирубинемия, редко — гиперкалиемия, гипомагниемия, аллергическая сыпь. Данные осложнения обычно возникают на первых неделях терапии и при максимальной дозе циклоспорина. Коррекция — уменьшение суточной дозы на 25—50% или временная отмена препарата.

Терапия агрессивных форм у взрослых

Программа химиотерапии ESGAP:

- Солумедрол, 500 мг/ м^2 в/в капельно в 1—5-й дни.
- Этопозид, 100 мг в/в капельно за 24 часа в 1—4-й дни.
- Цисплатин, 25 мг/ м^2 в/в капельно за 8 часов в 1—4-й дни.
- Гемцитабин, 1000 мг/м^2 в/в капельно за 1 час в 5-й день.

Первичная оценка эффективности после 2 курсов. При достижении противоопухолевого ответа — мобилизация СКК и выполнение еще 2 курсов.

При достижении частичной или полной ремиссии после 4 курсов — консолидация ауто-ТГСК.

CEAM + ауто-ТГСК			
Препараты	**Доза**	**Способ введения**	**Дни введения**
Ломустин или	200 мг/м^2	Перорально	–7-й день перед ауто-ТГСК
кармустин	360 мг/м^2	В/в	
Цитарабин	200 мг/м^2 2 раза в сутки	В/в капельно	–6, –5, –4, –3-й дни перед ауто-ТГСК
Этопозид	150 мг/м^2 2 раза в сутки	В/в капельно	–6, –5, –4, –3-й дни перед ауто-ТГСК
Мелфалан	140 мг/м^2	В/в капельно	–2-й день перед ауто-ТГСК
Трансфузия ауто-ГСК		В/в капельно	0-й день

Схема протокола

Рисунок 1. Схема протокола терапии агрессивных форм ППТКЛ.

Сопроводительная терапия

1. **Водная нагрузка.** Необходимо проводить гипергидратацию из расчета 3000 мл/м^2 в сутки в/в, начиная за 1—2 дня до начала химиотерапии и завершая через 3—5 дней после ее окончания, и коррекцию метаболических нарушений. Для оценки состояния водного баланса, предотвращения объемной перегрузки ежедневно взвешивают пациента, контролируют центральное венозное давление 2 раза в день, диурез и баланс жидкости — каждые 6 часов.
2. **Противоязвенная терапия.** Для профилактики эрозивного гастрита назначается омепразол, 20 мг 2 раза в сутки внутрь, или ранитидин 150 мг 2 раза в сутки внутрь. При невозможности перорального приема препаратов — фамотидин, 20 мг 2 раза в сутки в/в струйно, или омепразол, 40 мг 1 раз в сутки в/в струйно.
3. **Антикоагулянтная терапия.** Для профилактики тромботических осложнений назначают гепарин в начальной дозе 500 Ед/ч в/в под контролем АЧТВ. При сохранении гиперкоагуляции дозу увеличивают на 250 Ед/ч до достижения АЧТВ, равного 1,5—2,0 нормы. При невозможности проводить круглосуточную инфузию гепарина назначают низкомолекулярные гепарины п/к под контролем анти-Ха активности. Критерии прекращения терапии гепарином: снижение количества тромбоцитов ниже 100×10^9/л и развитие геморрагического синдрома. Применение аспарагиназы увеличивает вероятность развития геморрагических и тромботических осложнений.
4. **Антиэметическая терапия.** Перед введением противоопухолевых препаратов назначают ондансетрон в дозе 8 мг в/в струйно. При возникновении тошноты возможно введение дополнительной дозы препарата.
5. **Введение препаратов колониестимулирующего фактора.** Всем пациентам рекомендуется введение препаратов Г-КСФ в дозе 300—480 мкг в сутки п/к при снижении количества лейкоцитов ниже $1{,}0 \times 10^9$/л. Противопоказанием к введению препаратов Г-КСФ служит реактивация вирусной инфекции.

6. **Антибактериальная терапия и профилактика инфекционных осложнений** осуществляются согласно протоколу, разработанному в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ. Всем пациентам назначается полоскание полости рта антисептическими растворами (хлоргексидин, мирамистин, гексорал, элюдрил, стоматофит) с целью профилактики инфекционных процессов в ротовой полости. На всем протяжении лечения для профилактики пневмоцистной инфекции необходим прием ко-тримоксазола, 480 мг по 1 таблетке в день.
7. В течение всего периода терапии глюкокортикоидами необходимо контролировать уровень глюкозы крови.
8. Во время терапии метотрексатом, особенно во время поддерживающей терапии, у больных необходимо контролировать уровень фолатов. При развитии дефицита фолатов назначают фолиевую кислоту, по 1—2 таблетки 2 раза в день. В дни применения метотрексата фолиевая кислота не принимается.
9. Для торможения распада ксантина и гипоксантина до мочевой кислоты необходимо назначить аллопуринол, который ингибирует ксантиноксидазу, что подавляет образование мочевой кислоты. Препарат назначают в дозе 600 мг/сут, за 1—3 дня до начала предфазы и далее непрерывно до достижения ремиссии, после чего дозу аллопуринола сокращают до 300 мг/сут и продолжают прием до окончания химиотерапии.
10. Мобилизация и сбор аутологичных стволовых клеток крови (СКК) осуществляется после курса химиотерапии в период восстановления количества лейкоцитов. Целесообразно проводить мобилизацию и сбор СКК на более ранних этапах, но при доказанной санации исходно пораженного костного мозга. Стимуляцию гранулоцитопоэза необходимо начинать при увеличении количества лейкоцитов до $0{,}7—0{,}8 \times 10^9$/л (обычно на 10—12-й дни после курса). Стимуляция проводится 2 раза в сутки в дозе 300—480 мкг. Перед сбором аутологичных СКК обычно выполняется не менее 6 введений препарата Г-КСФ. Необходимое минимальное количество СКК (CD34+/CD38–/CD45dim–) — $2{,}0 \times 10^6$/кг. При первой неудачной мобилизации СКК может быть проведена повторная мобилизация или эксфузия аутологичного костного мозга.

Оценка токсичности терапии

Проводится по общим критериям токсичности Национального института рака (CTC-NCIC).

Критерии удлинения интервалов между курсами химиотерапии

1. Развитие тяжелых инфекционных осложнений, требующих проведения массивной антимикробной терапии.
2. Развитие тяжелых токсических поражений почек, печени, сердца.
3. Развитие длительных периодов цитопении (лейкопении, тромбоцитопении), требующих проведения заместительной терапии компонентами крови.
4. Тяжелые психические нарушения (бред, тяжелый депрессивный синдром, другая продуктивная симптоматика).
5. Физическая несостоятельность, требующая постоянного ухода, кахексия (уровень общего белка менее 35 г/л).
6. Декомпенсированный сахарный диабет (уровень глюкозы крови более 15 ммоль/л), не корригируемый инсулином и требующий назначения высоких доз этого препарата (свыше 50 ед/сут в пересчете на простой инсулин).
7. Перенесенная клиническая смерть и постреанимационная болезнь.
8. Последствия интенсивной терапии в отделении реанимации после ИВЛ по поводу крайне тяжелых инфекционных осложнений (синегнойный сепсис с остающимися очагами; цитомегаловирусная инфекция или другая генерализованная герпетическая инфекция, сопровождавшаяся неврологической симптоматикой; плохо контролируемая грибковая инфекция).

Критерии эффективности терапии

Оценка результатов терапии проводится по критериям Международной рабочей группы.

1. Полное исчезновение всех клинических и рентгенорадиологических признаков заболевания (ПЭТ/КТ — 1—2 балла по шкале Deauville), исчезновение всех обусловленных заболеванием симптомов, а также нормализация биохимических показателей (активность ЛДГ).
2. Сокращение размеров всех лимфоузлов и опухолевых масс (1,5 см в наибольшем поперечном диаметре для узлов, имевших до лечения размеры > 1,5 см). Опухолевые лимфоузлы, имевшие до лечения размеры от 1,1 до 1,5 см в наибольшем поперечном диаметре, после лечения должны уменьшиться до < 1 см в наибольшем поперечном диаметре или более чем на 75% от суммы произведений «максимальный продольный размер × максимальный поперечный размер» (СПР). В случае выполнения ПЭТ при отсутствии накопления радиофармпрепарата размеры остаточного образования не имеют значения.

3. Отсутствие увеличения органов при физикальном осмотре и отсутствие патологических изменений при томографии (биопсия любых новых очагов, появившихся после лечения для исключения лимфомы).
4. Если до лечения имело место поражение костного мозга, то в трепанобиоптате, взятом повторно из того же места, инфильтрация должна исчезнуть. Образец должен быть адекватным (длиной более 20 мм).

Критерии недоказанной полной ремиссии

1. Полное исчезновение всех клинических и рентгенорадиологических признаков заболевания, исчезновение всех обусловленных заболеванием симптомов, а также нормализация биохимических показателей (активность ЛДГ).
2. Отсутствие увеличения органов при физикальном осмотре и отсутствие патологических изменений при томографии (биопсия любых новых очагов, появившихся после лечения для исключения лимфомы).
3. Размеры остаточного опухолевого конгломерата свыше 1,5 см в наибольшем поперечном диаметре после сокращения более чем на 75%. Отдельные узлы, которые ранее сливались в конгломераты, должны уменьшиться более чем на 75% в сравнении с размерами исходного конгломерата (невозможность выполнить ПЭТ/КТ).
4. Неопределенное состояние костного мозга.

Критерии частичной ремиссии

1. Сокращение на 50% и более СПР шести самых больших, доминирующих лимфоузлов или их конгломератов. Эти лимфоузлы или конгломераты выбирают с учетом следующих характерных особенностей: они должны быть четко измеряемыми по меньшей мере в двух перпендикулярных проекциях, они должны относиться к различным областям организма и должны включать медиастинальные и забрюшинные образования всегда, когда имеется поражение этих областей.
2. Не должно быть увеличения в размерах других узлов, печени или селезенки.
3. Узлы в селезенке и печени должны регрессировать по меньшей мере на 50%.
4. Оценка костного мозга для определения частичной ремиссии является несущественной.
5. Отсутствие новых очагов поражения.

Критерии стабилизации

Стабилизация заболевания определяется как эффект, меньший чем частичная ремиссия, но не являющийся прогрессированием заболевания.

Критерии прогрессирования

1. Увеличение на 50% и более СПР любого ранее определяемого опухолевого очага у больных с частичной ремиссией и у больных, не имевших эффекта.
2. Появление любого нового очага во время терапии или после ее окончания.

Критерии рецидива

1. Появление любого нового очага (после полной или недоказанной полной ремиссии) либо увеличение в размерах ранее существующих очагов на 50%.
2. Увеличение на ≥ 50% наибольшего диаметра любого ранее определяемого узла, превышающего 1 см по короткой оси, или увеличение на ≥ 50% СПР более чем одного узла.

Определение измеряемого очага опухоли

Под измеряемым очагом понимается лимфоузел, измеряемый очаг в печени, измеряемый очаг в селезенке или другой измеряемый экстранодальный очаг. Необходимо, чтобы каждый очаг можно было измерить в двух проекциях. Любой измеряемый экстранодальный очаг должен быть более 1,5 см по длине и 1 см по ширине. Все другие очаги, в том числе костный мозг, считаются оцениваемыми, но не измеряемыми.

Определение оцениваемого (неизмеряемого) очага опухоли

Оцениваемый очаг не может быть объективно измерен. К таким очагам относятся: очаги в костях, очаги на слизистых ЖКТ, плевральные, перитонеальные и перикардиальные выпоты, утолщение плевры или брюшины, поражение костного мозга.

Литература

1. Gonzalez CL, Medeiros LJ, Braziiel RM, Jaffe ES. T-cell lymphoma involving subcutaneous tissue: a clinicopathologic entity commonly associated with hemophagocytic syndrome. Am J Surg Pathol 1991; 15(1):17—27.

2. Hoque SR, Child FJ, Whittaker SJ et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a clinicopathological, immunophenotypic and molecular analysis of six patients. Br J Dermatol 2003; 148(3):516—525.
3. Lozzi GP, Massone C, Citarella L et al. Rimming of adipocytes by neoplastic lymphocytes: a histopathologic feature not restricted to subcutaneous T-cell lymphoma. Am J Dermatopathol 2006; 28:9—12.
4. Willemze R, Cerroni L, Kempf W et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. Blood 2019; 133(16): 1703—1714. DOI: 10.1182/blood-2018-11-881268.
5. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016; 127:2375—2390.
6. Lopez-Lerma I, Penate Y, Gallardo F. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: clinical features, therapeutic approach, and outcome in a case series of 16 patients. J Am Acad Dermatol 2018; 79(5):892—898.
7. Rutnin S, Porntharukcharoen S, Boonsakan P. Clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular analysis of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a retrospective study in a tertiary care center. J Cutan Pathol 2019; 46(1): 44—51.
8. Willemze R, Jansen PM, Cerroni L et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group study of 83 cases. Blood 2008; 111(2):838—845.
9. Michonneau D, Petrella T, Ortonne N et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: immunosuppressive drugs induce better response than polychemotherapy. Acta Derm Venereol 2017; 97(3):358—364.
10. Michot C, Costes V, Gerard-Dran D et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma in a patient receiving etanercept for rheumatoid arthritis. Br J Dermatol 2009; 160:889—890.
11. Bregman SG, Yeaney GA, Greig BW et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma in a cardiac allograft recipient. J Cutan Pathol 2005; 32:366—370.
12. Margo CM, Wang X. CCL5 expression in panniculitic T-cell dyscrasias and its potential role in adipocyte tropism. Am J Dermatopathol 2013; 35:332—337.
13. Kong YY, Dai B, Kong JC et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a clinicopathologic, immunophenotypic and molecular study of 22 Asian cases according to WHO-EORTC classification. Am J Surg Pathol 2008; 32(10):1495—1502.
14. Ohtsuku M, Miura T, Yamamoto T. Clinical characteristics, differential diagnosis, and treatment outcome of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a literature review of published Japanese cases. Eur J Dermatol 2017; 27(1): 34—41.
15. Yi L, Qun S, Wenjie Z et al. The presenting manifestations of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma and T-cell lymphoma and cutaneous γδ T-cell lymphoma may mimic those of rheumatic diseases: a report of 11 cases. Clin Rheumatol 2013; 32:1169—1175.
16. Willemze R. Cutaneous lymphomas with a panniculitic presentation. Semin Diagn Pathol 2017; 34(1):36—43. DOI: 10.1053/j.semdp.2016.11.009.

17. Lee DW, Yang JH, Lee SM et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a clinical and pathologic study of 14 Korean patients. Ann Dermatol 2011; 23(3):329—337.
18. Sitthinamsuwan P, Pattanaprichakul P, Treetipsatit J et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma versus lupus erythematosus panniculitis: distinction by means of the periadipocytic cell proliferation index. Am J Dermatopathol 2018; 40(8):567—574.
19. Pincus LB, LeBoit PE, McCalmont TH et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma with overlapping clinicopathologic features of lupus erythematosus: coexistence of 2 entities. Am J Dermatopathol 2009; 31(6):520—526.
20. Massone C, Lozzi GP, Egberts F et al. The protean spectrum of non-Hodgkin lymphomas with prominent involvement of subcutaneous fat. J Cutan Pathol 2006; 33:418—425.
21. Mizutani S, Kuroda J, Shimura Y et al. Cyclosporine A for chemotherapy-resistant subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma with hemophagocytic syndrome. Acta Haematol 2011; 126:8—12.
22. Jang MS, Baek JW, Kang DY et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: successful treatment with systemic steroid alone. J Dermatol 2012; 39(1): 96—99.
23. Briki H, Bouaziz JD, Molinier-Frenkel V et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: complete sustained remission with corticosteroids and methotrexate. Br J Dermatol 2010; 163(5):1136—1138.
24. Go RS, Wester SM. Immunophenotypic and molecular features, clinical outcomes, treatments, and prognostic factors associated with subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a systemic analysis of 156 patients reported in literature. Cancer 2004; 101(6):1404—1413.
25. Mellgren K, Attarbaschi A, Abla O et al. Non-anaplastic peripheral T-cell lymphoma in children and adolescents – an International review of 143 cases. Ann Hematol 2016; 95(8):1295—1305.
26. Olsen E, Vonderheid E, Pimpineli N et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: A proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Reserch and Treatment of Cancer (EORTC). Blood 2007; 110:1713—1722.

Л. Г. Горенкова, Н. Г. Чернова, Е. Е. Звонков

Протокол лечения больных ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомой с различными вариантами поддерживающей терапии (RAITL 2017)

Введение и эпидемиология

Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (АИТЛ) — подтип периферической Т-клеточной лимфомы (ПТКЛ), составляющий 15—20% от всех ПТКЛ и менее 1% от всех лимфатических неоплазий [1, 2]. Заболевание диагностируется чаще в возрасте 50—70 лет с одинаковой частотой у мужчин и женщин.

Клиническая картина

АИТЛ характеризуется стремительной манифестацией, протекает с выраженными В-симптомами (лихорадка, повышенная ночная потливость, потеря более 10% массы тела), гепатоспленомегалией, генерализованной лимфаденопатией, поражением костного мозга, легких, кожи, гипергаммаглобулинемией, нередко с иммунными нарушениями [3]. В 80% случаев при первичной диагностике устанавливаются III—IV стадии заболевания [1, 4]. В большинстве случаев АИТЛ характеризуется агрессивным клиническим течением [1].

Диагностика

Диагноз АИТЛ устанавливается на основании морфологического исследования биоптата лимфатического узла при эксцизионной или инцизионной биопсии с учетом данных иммуногистохимического исследования. Отличительными морфологическими чертами АИТЛ являются: небольшое количество опухолевых клеток преимущественно небольших размеров на фоне выраженного реактивного микроокружения, представленного эозинофилами, плазматическими клетками, гистиоцитами, мелкими лимфоидными клетками, крупными разрозненно расположенными В-клетками, в 70—90% случаев инфицированными вирусом Эпштейна—Барр, выраженная пролиферация сосудов венулярного типа [5]. Субстратом опухоли являются фолликулярные Т-хелперы, экспрессирующие маркеры CD10, BCL6, CXCL13, PD1, ICOS, SAP, c-MAF 4 [3, 6, 7].

Установлен многоэтапный молекулярный патогенез АИТЛ: мутации в генах *TET2/DNMT3A* (эти мутации включены в мутационный профиль клонального гемопоэза — CHIP) отмечаются на ранних стадиях коммитированной клетки-предшественницы, встречаются в соответственно до 80% и 35% случаев АИТЛ [8, 9], позднее присоединяется мутация гена *RHOAG17V*, которая встречается в 60—70% случаев [10, 11] и свидетельствует об иммунной дисрегуляции, как правило сочетается с мутацией *TET2*.

При неинформативной биопсии лимфатического узла обнаружение мутации *RHOA* служит маркером мониторинга и обусловливает необходимость выполнения повторной биопсии при динамическом наблюдении [12]. Важно, что мутация *RHOA* не является патогномоничной для АИТЛ, встречается и при других вариантах этой группы нодальных Т-клеточных лимфом с TFH-иммунофенотипом, а также при агрессивных В-клеточных лимфомах (лимфома Беркитта, диффузная В-крупноклеточная лимфома), карциномах. Следует подчеркнуть, что мутации *TET2/DNMT3A* возникают не только в Т-клетках, но независимо и в поликлональной В-клеточной популяции [13], а клональный гемопоэз с мутациями *TET2/DNMT3A* может дать начало не только АИТЛ, но и миелоидной неоплазии в сочетании с АИТЛ, например хроническому миеломоноцитарному лейкозу – заболеванию из группы МДС/МПН [14, 15].

Мутация в гене *IDH2* (R172K/T) встречается до 30% случаев АИТЛ, и всегда – в сочетании с мутацией *RHOA* [16]. Интересно, что случаи АИТЛ с мутацией *IDH2* характеризуются экспрессией CD10, CXCL13, мономорфной опухолевой популяцией из среднего размера и крупных лимфоидных клеток с широкой светлой цитоплазмой (clear tumor

rich — лимфома, богатая светлыми опухолевыми клетками), а, в свою очередь, крупноклеточная морфология служит фактором неблагоприятного прогноза [17].

Терапевтический подход

Лечение АИТЛ представляет определенные трудности в связи с преобладанием больных старшей возрастной группы, наличием сопутствующей соматической патологии, плохим общим состоянием больных, распространенным опухолевым процессом.

Эффективность CHOP-подобных курсов у больных АИТЛ крайне низка: 5-летняя общая выживаемость (ОВ) не превышает 30—35% [18, 19]. В 2008 г. были опубликованы данные рандомизированного исследования GELA LNH87-LNH93, в котором были представлены результаты лечения 157 пациентов с АИТЛ. Семилетняя ОВ и безрецидивная выживаемость (БРВ) больных, получавших CHOP и CHOP-подобную терапию, составила 33% и 26% соответственно [20]. Показатели семилетней ОВ и БРВ статистически значимо не зависели от значений Международного прогностического индекса (IPI) и Прогностического индекса для Т-клеточных лимфом (Prognostic Index for T-cell lymphoma, PIT), составляя 30—40% и 20—39% соответственно. В многофакторном анализе было показано, что на ОВ неблагоприятно влияли только следующие факторы: мужской пол ($p = 0{,}004$), наличие медиастинальной лимфаденопатии ($p = 0{,}041$), и наличие анемии ($p = 0{,}042$).

Неудовлетворительные результаты лечения АИТЛ CHOP-подобными курсами диктовали необходимость разработки более эффективных программ терапии. С появлением препаратов направленного действия, воздействующих на опухолевые «мишени» (гены, белки, рецепторы), важные для развития и существования опухолей (так называемых таргетных препаратов), были предприняты попытки добавления их к цитостатической терапии. Galamini et al. оценили эффективность комбинации CHOP-21 с алемтузумабом, моноклональным гуманизированным антителом, которое специфически связывается с поверхностным гликопротеином CD52, вызывая лизис лимфоцитов, у 24 пациентов с ПТКЛ, в том числе 6 пациентов с АИТЛ [21]. Полная ремиссия была получена у 71% пациентов, включая всех пациентов с АИТЛ; общая медиана продолжительности ответа составила 11 месяцев. При курсе CHOP в сочетании с алемтузумабом отмечалась высокая частота полных, но не длительных ремиссий у больных с ПТКЛ; при этом лечение сопровождалось тяжелыми инфекционными и токсическими осложнениями. Foss et al. в мультицентровом исследовании

CONCEPT оценили эффективность комбинации CHOP-21 с препаратом денилейкин дифтитокс у 49 первичных пациентов с агрессивными Т-клеточными лимфомами, в том числе 10 пациентов с АИТЛ [22]. Общий ответ наблюдался у 65% пациентов, у 57% была достигнута ремиссия; у всех пациентов с АИТЛ был получен положительный ответ. Медиана БРВ для 33 пациентов с противоопухолевым ответом составила 30 месяцев. Исследовательской группой GELA проведена попытка таргетного воздействия на активированные В-лимфоциты, представляющие важное звено в патогенезе АИТЛ [23]. Комбинацию CHOP-21 с ритуксимабом в дозе 375 мг/м^2 получали 25 первичных пациентов в возрасте 59—79 лет. Полная и неподтвержденная полная ремиссия были достигнуты у 44% пациентов, двухлетняя выживаемость без прогрессии составила 42%, двухлетняя ОВ — 62%. Полученные результаты не показали преимущества комбинированной терапии CHOP с ритуксимабом.

Восточная кооперативная онкологическая группа использовала схему CHOP-21 в комбинации с бевацизумабом, гуманизированным моноклональным антителом, приводящим к снижению васкуляризации опухолевой ткани и угнетению роста опухоли, у 39 первичных пациентов с ПТКЛ, в том числе у 17 пациентов с АИТЛ [24]. Общий ответ наблюдался у 90% пациентов, полная и неподтвержденная полная ремиссия была достигнута у 49%. Среди пациентов с АИТЛ полная ремиссия была достигнута у 9 из 17 пациентов (53%). Медиана ОВ и БРВ составили 22 и 7,7 месяца соответственно.

Интенсификация лечения с применением высокодозной химиотерапии (ВХТ) с поддержкой гемопоэтическими клетками после CHOP-терапии коренным образом не повлияла на прогноз при АИТЛ [25]. Европейской группой трансплантации крови и костного мозга проведено ретроспективное многоцентровое исследование эффективности ВХТ с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток после CHOP-подобной терапии у пациентов с АИТЛ. Оказалось, что предвестником благоприятного прогноза был статус заболевания перед ВХТ. Двухлетняя и четырехлетняя БРВ пациентов, трансплантированных в полной ремиссии, составляла 70% и 56% соответственно. Основное количество рецидивов наблюдалось в течение первых 2—3 лет после завершения лечения. Интересно, что у 23% пациентов с прогрессирующим течением заболевания перед ВХТ была достигнута длительная полная ремиссия заболевания.

В настоящее время не получено прорывных данных и при применении в первой линии новых таргетных агентов (брентуксимаб ведотин). Так, в исследовании ECHELON-2 при анализе показателей выживае-

мости в зависимости от нозологической формы АИТЛ оказалась единственным вариантом, при котором не было отмечено никаких преимуществ в группе с добавлением в первую линию терапии брентуксимаб ведотина: 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) в группе A-CHP составила 26% против 48,1% в группе CHOP [26].

Европейской группой трансплантации крови и костного мозга был проведен ретроспективный анализ 45 пациентов с АИТЛ, которым была проведена трансплантация аллогенных гемопоэтических клеток (алло-ТГСК). У 25 пациентов был применен миелоаблативный режим кондиционирования, у остальных 20 пациентов режим сниженной интенсивности [27]. Общая частота рецидивов за первые 2 и 3 года составила 16% и 20% соответственно. Трехлетняя ОВ и БРВ составили 64% и 66% соответственно. Несомненно, алло-ТГСК является эффективным методом лечения при АИТЛ за счет реализации иммунологического эффекта «трансплантат против лимфомы». Однако применение этого метода у большинства пациентов с АИТЛ ограничено их возрастом, наличием сопутствующей патологии, непродолжительными ремиссиями и ранним прогрессированием заболевания на стандартной химиотерапии.

Углубленное изучение патогенеза позволяет предположить, что АИТЛ и МДС могут иметь единую клетку-предшественницу и, как следствие, идентичные мутации, в том числе мутации TET2. Экстраполируя эти данные на практику, разрабатываются протоколы лечения с включением гипометилирующих препаратов и подтверждается обоснованное применение поддерживающей терапии после завершения индукционного лечения [28, 29].

С 2010 г. коллективом авторов НМИЦ гематологии впервые для лечения АИТЛ был использован и модернизирован протокол ОЛЛ-2009, успешно применяемый в клинике для лечения острых лимфобластных лейкозов. В отличие от CHOP-подобных курсов в основе протокола лежит принцип непрерывности и длительности противоопухолевого воздействия [4, 30]. 5-летняя ОВ и БРВ составили 76% и 43% соответственно, максимальный срок наблюдения 8 лет. Одной из новых опций терапии АИТЛ в рамках проводимого протокола явилось применение поддерживающей терапии после завершения индукционной и консолидирующей программ. Поддерживающая терапия включала в себя применение малых доз метотрексата или леналидомида. При анализе результатов лечения нами было отмечено положительное влияние поддерживающей терапии: 5-летняя ОВ и БСВ при ее выполнении составили 75% и 49% против 41% и 20% в случае ее отсутствия.

Ориентируясь на особенности гистоархитектоники опухолевого субстрата, препараты с иммуномодулирующим и антиангиогенным

действием возможно рассматривать как потенциально эффективные агенты для лечения данной нозологической группы, а для пациентов старшей возрастной группы с высоким индексом коморбидности возможно даже использование леналидомида в монорежиме в первую линию терапии [31—34].

Таким образом, применение нестандартных протоколов лечения по программе, где принципом лечения является постоянное интермиттирующее воздействие, по нашему опыту показывает улучшение результатов терапии в сравнении со стандартно применяемыми режимами.

Накопленный нами опыт стал основой для разработки протокола лечения больных ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомой.

Протокол лечения больных ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомой (RAITL 2017) с различными вариантами поддерживающей терапии

За основу протокола взят принцип непрерывности и длительности противоопухолевого воздействия, представленный в протоколе ОЛЛ-2009. Показания к проведению трансплантации костного мозга или гемопоэтических клеток будут рассматриваться индивидуально с учетом возраста пациента, его общего состояния, наличия HLA-совместимого донора, химиочувствительности опухоли на предыдущих этапах лечения. После завершения индукционного этапа лечения (I, II фазы индукции, I—III фазы консолидации) планируется длительная поддерживающая терапия.

Критерии включения в протокол

1. Первичные (ранее не получавшие лечение) больные с АИТЛ.
2. Возраст 18—65 лет.
3. Наличие добровольного информированного согласия пациента и/или его законного представителя.

Критерии исключения из протокола

1. Рецидивы и резистентные формы АИТЛ.
2. Наличие второго активного опухолевого процесса (в том числе диффузной В-крупноклеточной лимфомы).
3. Застойная сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, тяжелые нарушения ритма и проводимости сердца, инфаркт миокарда.

4. Почечная недостаточность (уровень сывороточного креатинина более 0,2 ммоль/л), кроме случаев специфического поражения почек, сдавления опухолевым конгломератом мочевыводящих путей либо при наличии мочекислой нефропатии на фоне синдрома массивного цитолиза опухоли.
5. Печеночная недостаточность (кроме случаев специфического поражения, обусловленного лейкемической инфильтрацией органа), острый гепатит или активная фаза хронического гепатита: уровень сывороточного билирубина более чем в 1,5 раза выше нормы, активность АСТ и АЛТ более чем в 3 раза выше нормы, протромбиновый индекс менее 70%.
6. Тяжелая пневмония (кроме случаев специфического поражения легочной ткани), сопровождающаяся дыхательной недостаточностью: одышка (> 30 дыхательных движений в минуту), гипоксемия (PaO_2 < 70 мм рт. ст.) при невозможности скомпенсировать состояние в течение 2—3 дней.
7. Угрожающие жизни кровотечения (желудочно-кишечные, кровоизлияние в мозг), за исключением желудочно-кишечных кровотечений на фоне специфического поражения органов (желудка, кишечника и т. д.) и ДВС-синдрома вследствие осложнений основного заболевания при их успешном консервативном лечении.
8. Тяжелые психические нарушения (бред, тяжелый депрессивный синдром, другие проявления продуктивной симптоматики), не связанные со специфическим поражением ЦНС.
9. Декомпенсированный сахарный диабет.

Этапы протокола (рис. 1)

Индукция

Предфаза (1 неделя). Основная задача предфазы — постепенная редукция опухоли, с целью профилактики тумор-лизис синдрома. В случае предшествующего верификации диагноза длительного применения ГКС проведение предфазы является необязательным	
Дни 1—7	Дексаметазон, 10 мг/м^2, в/в короткая 10-минутная инфузия
Первая фаза индукции (4 недели)	
Дни 8—28	Дексаметазон, 10 мг/м^2 в/в или перорально
Дни 29—35	Постепенная отмена дексаметазона
Дни 8, 15, 22	Доксорубицин, 30 мг/м^2, в/в 10—15-минутная инфузия. Винкристин, 2 мг в/в струйно
Дни 29, 36	L-аспарагиназа, 10 000 ед/м^2, в/в 2-часовая инфузия
Дни 32, 39	Метотрексат, 20 мг/м^2, в/в инфузия
День 0 или 1	Диагностическая люмбальная пункция (метотрексат, 15 мг, цитарабин, 30 мг, дексаметазон, 4 мг)

Вторая фаза индукции (4 недели)	
День 43	Циклофосфамид, 1000 мг/м^2, в/в 2-часовая инфузия
Дни 45—48, 59—62	Цитарабин, 50 мг/м^2 в/в 1 раз в день, 1-часовая инфузия
Дни 46, 53, 60, 67	Метотрексат, 20 мг/м^2 в/в
Дни 50, 57, 64	L-аспарагиназа, 10 000 ед/м^2, в/в 2-часовая инфузия
Дни 68—70	Контрольное обследование (в том числе ПЭТ/КТ)

Между курсами индукции и консолидации перерыва нет. В консолидации длительность и способ введения препаратов аналогичен индукции.

Консолидация

Консолидация I (3 недели)	
Дни 71—84	Дексаметазон, 10 мг/м^2 в/в или внутрь
Дни 85—91	Отмена дексаметазона
Дни 71, 85	Доксорубицин, 30 мг/м^2, в/в инфузия. Винкристин, 2 мг в/в

Между курсами консолидации I и II перерыва нет.

Консолидация II (2 недели)	
Дни 88, 95, 102	Метотрексат, 20 мг/м^2 в/в
Дни 92, 99	L-аспарагиназа, 10 000 ед/м^2 в/в

Между курсами консолидации II и III перерыва нет.

Консолидация III (4 недели)	
День 106	Циклофосфамид, 1000 мг/м^2 в/в
Дни 109, 116, 123, 130	Метотрексат, 20 мг/м^2 в/в
Дни 108—111, 122—125	Цитарабин, 50 мг/м^2 в/в 1 раз в день
Дни 113, 127	L-аспарагиназа, 10 000 ед/м^2 в/в
Дни 133—135	Контрольное обследование (в том числе выполнение ПЭТ/КТ)

Между курсом консолидации III и поддерживающей терапией перерыв составляет 7 дней. Далее больному проводится поддерживающая терапия в течение 2 лет. Доза дексаметазона у больных старше 55 лет с первой фазы индукции и далее на протяжении всего лечения может быть снижена до 6 мг/м^2. При возникновении аллергической реакции на нативную аспарагиназу препарат заменяется на пегилированную форму, пэгаспаргазу (10 000 ед аспарагиназы эквивалентны 500 ед пэгаспаргазы).

Поддерживающая терапия

Поддерживающая терапия проводится без перерывов в течение 2 лет и предполагает 24 курса по 28 дней. Длительность и способ введения препаратов такие же, как на предыдущих этапах лечения.

Дни 1—3	Дексаметазон, 10 мг/м^2 внутрь
Дни 2, 9, 16, 23	Метотрексат, 20 мг/м^2 в/в или в/м

На выбор врача предлагается и альтернативное применение в качестве поддерживающей терапии иммуномодуляторов (леналидомид, 15—25 мг в сутки, 21 день 28-дневного курса) в течение 2 лет.

Прямых сравнительных исследований по преимуществу применения того или иного вида суппорт-терапии в настоящее время нет, однако возможно целесообразным является применение стандартной поддерживающей терапии в случае достижения полной ремиссии, в случае достижения частичной ремиссии — применение иммуномодуляторов (дополнительные нехимиотерапевтические противоопухолевые воздействия).

Терапевтическая тактика при проведении модифицированного протокола ОЛЛ-2009 (RAITL 2017)

Основным принципом модифицированного протокола ОЛЛ-2009 (RAITL 2017) является непрерывность терапии. В ходе индукционной фазы лечения перерывы и сдвиги во времени проведения терапии допустимы только в случаях инфекционных осложнений, протекающих с фебрильной лихорадкой на фоне глубокого миелотоксического агранулоцитоза.

При проведении индукционной и консолидирующей терапии необходимо адекватное сопутствующее лечение: трансфузионная заместительная терапия, инфузионная терапия, антимикробная терапия.

Лейкопения, анемия и/или тромбоцитопения не являются достаточным основанием для прерывания химиотерапии в период индукции. При отсутствии инфекционных осложнений терапия не прекращается даже при числе лейкоцитов менее $1{,}0 \times 10^9$/л.

При наличии инфекции (сепсис, тяжелая пневмония с дыхательной недостаточностью, инвазивный аспергиллез легких, лихорадка более 38,5 °С) и лейкопении с количеством лейкоцитов менее $1{,}0 \times 10^9$/л цитостатическая терапия прекращается и начинается постепенная отмена глюкокортикоидов. При выявлении инвазивного аспергиллеза глюкокортикоиды отменяют сразу.

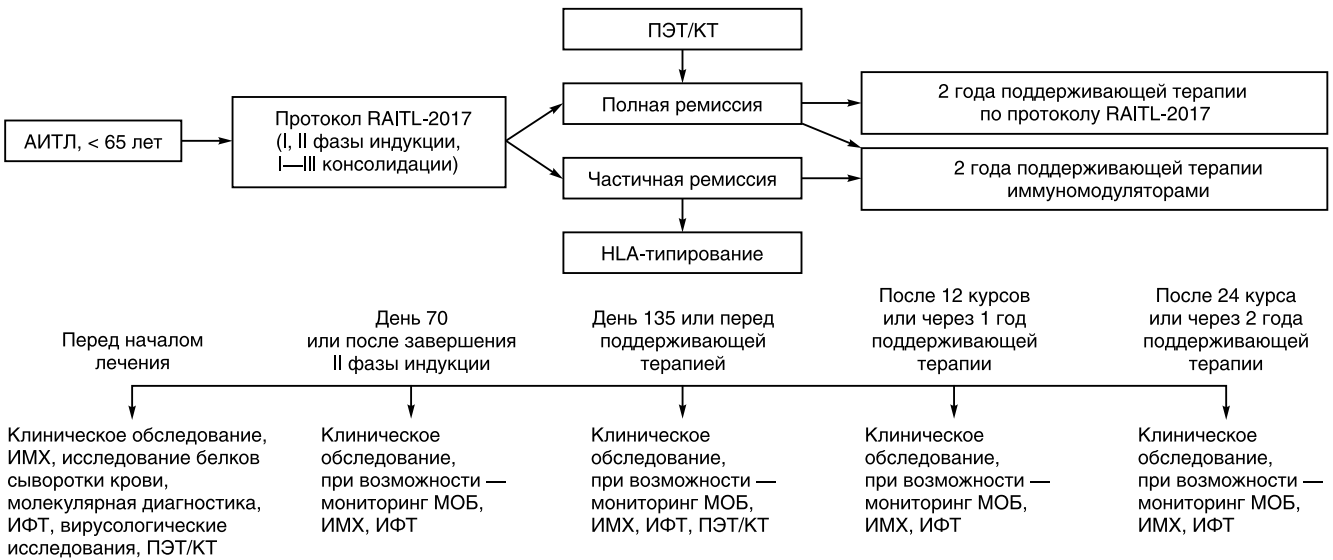


Рисунок 1. Схема протокола RAITL 2017. ИМХ — иммунохимическое исследование; ИФТ — иммунофенотипирование. МОБ — минимальная остаточная болезнь.

Программа индукции возобновляется при отсутствии лихорадки в течение 3 суток с того момента, когда была прервана (за исключением инвазивного аспергиллеза и септического шока).

Развитие лейкопении (миелотоксического агранулоцитоза) без признаков тяжелой инфекции не является основанием для отмены аспарагиназы.

У больных старше 55 лет суточная доза дексаметазона может быть снижена до 6 мг/м^2 с первой фазы индукции и далее на протяжении всего лечения. В фазе консолидации дексаметазон может вводиться как в/в (в 2 приема в сутки в первой половине дня), так и внутрь (доза препарата при переходе с в/в введения на прием внутрь и наоборот не изменяется).

Перед началом каждого курса химиотерапии вновь определяется площадь поверхности тела и пересчитываются дозы препаратов. При массе тела больного более 100 кг расчет доз цитостатических препаратов должен проводиться в соответствии с «идеальной массой тела» + 10%.

При проведении курса I консолидации цитостатическая терапия прекращается при наличии тяжелых инфекционных осложнений (сепсис, тяжелая пневмония с дыхательной недостаточностью, инвазивный аспергиллез легких, лихорадка более 38,5 °С) и количестве лейкоцитов менее 1,0 × 10^9/л. Если количество лейкоцитов менее 1,0 × 10^9/л, но инфекционные осложнения отсутствуют, терапия не прекращается.

Перерывов в течение курсов консолидации I, II и III, а также поддерживающей терапией не предусмотрено. Начало каждого последующего курса консолидации проводится при отсутствии тяжелой инфекции, при количестве лейкоцитов > 1,0 × 10^9/л, тромбоцитов — > 50 × 10^9/л.

В качестве профилактики цитарабинового конъюнктивита следует закапывать в глаза капли с глюкокортикоидами минимум 2 раза в день.

Программа поддерживающей терапии состоит из 24 курсов по 28 дней, каждый без перерывов, и предполагает 2 года непрерывной терапии. Начало поддерживающей терапии возможно при достижении полной/частичной ремиссии, отсутствии инфекционных осложнений, при количестве лейкоцитов > 2,5 × 10^9/л, гранулоцитов — > 0,75 × 10^9/л, тромбоцитов — > 100 × 10^9/л. У некоторых больных на фоне применения метотрексата развивается глубокий дефицит фолатов с характерными изменениями кожи и слизистых, с длительными периодами лейкопении, затрудняющими проведение ВХТ, с нарастанием анемии, требующей заместительной терапии. В этих случаях целесообразно назначение фолиевой кислоты.

Обследование в ходе протокола

Контрольное обследование проводится после II фазы индукции (дни 68—70), III консолидации (дни 133—135). В ходе поддерживающей терапии обследование проводится 1 раз в 3 месяца. При появлении признаков прогрессирования заболевания проводится внеочередное полное обследование вне зависимости от этапа лечения. Обследование должно включать ПЭТ/КТ или КТ органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и периферических лимфоузлов, общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением уровня общего белка и его фракций, активности ЛДГ, ЩФ, АЛТ, АСТ, иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи, если была выявлена патологическая секреция. Трепанобиопсия с аспирацией костного мозга проводится (если было подтверждено поражение) после II фазы индукции, курса III консолидации, во время поддерживающей терапии после 12 и 24 курсов.

Снятие с лечения

При достижении полной клинико-гематологической ремиссии и отсутствии признаков МОБ (по данным проточной цитометрии, ПЦР-исследования Т-клеточной клональности, исследования на наличие G17V-мутации гена *RHOA* в образцах крови и костного мозга) после 2 лет возможно завершение поддерживающей терапии.

В дальнейшем наблюдение за больным ведется в течение 5 лет.

Обследование перед началом терапии

1. Общий анализ крови (включая количество тромбоцитов, СОЭ).
2. Общий анализ мочи.
3. Уровень глюкозы венозной крови.
4. Биохимический анализ крови (уровни общего белка и белковых фракций, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, холестерина, билирубина, электролитов, активность АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ).
5. Коагулограмма (АЧТВ, ПТИ, уровень фибриногена, XIIa-зависимый фибринолиз).
6. Иммунохимическое (ИМХ) исследование белков сыворотки крови и мочи (содержание иммуноглобулинов класса A, G, M, E, уровни β_2-микроглобулина, криоглобулинов, С-реактивный белок, ревматоидный фактор, циркулирующие иммунные комплексы).
7. Исследование на ВИЧ, маркеры вирусных гепатитов В и С, ДНК вирусов герпетической группы, антитела к герпесвирусам, серологические исследования на сифилис.
8. Определение группы крови и резус-фактора.
9. Прямая и непрямая проба Кумбса.

10. Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови и костного мозга с включением в диагностическую панель CD10 для выявления опухолевого субстрата.
11. ЭКГ.
12. ЭхоКГ.
13. МРТ головного мозга.
14. ПЭТ/КТ, при невозможности выполнения — КТ органов брюшной полости, грудной клетки, головного мозга (другие области по показаниям), УЗИ органов брюшной полости, периферических лимфоузлов (другие области по показаниям).
15. Биопсия лимфоузла и/или другого пораженного органа (миндалина, кожа, желудок) с проведением цитологического, гистологического, иммуногистохимического, цитогенетического, молекулярно-генетического исследований.
16. Трепанобиопсия с аспирацией костного мозга с проведением цитологического, гистологического, иммуногистохимического, цитогенетического, молекулярно-генетического исследований.
17. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования проводятся на гистологических срезах с парафиновых блоков. Применяется расширенная панель моноклональных антител (CD3, CD4, CD8, CD10, CD20, CD21, CD23, CD30, PD-1, EBER (ISH), BCL6, CXCL13, Ki67).
18. Фиброгастродуоденоскопия, колоноскопия с биопсией проводятся при подозрении на специфическое поражение слизистой.
19. Молекулярное исследование Т-клеточной клональности по реаранжировкам генов гамма-цепи Т-клеточного рецептора лимфоцитов в образцах ткани лимфоузлов, периферической крови, костного мозга (биоптата кожи, миндалин, других органов при подозрении на их специфическое поражение). Исследование реаранжировок генов бета-цепи проводится только при отсутствии перестроек генов гамма-цепи Т-клеточного рецептора. Костный мозг, периферическая кровь и лимфоузел дополнительно исследуются на В-клеточную клональность по реаранжировкам генов тяжелой цепи иммуноглобулина. Исследование мутации гена *RHOA* в биоптате лимфоузла, при положительном результате — исследование образцов крови, костного мозга и других опухолевых субстратов.
20. Диагностическая люмбальная пункция.
21. Консультация специалистов (кардиолога, гинеколога — при необходимости), женщинам и мужчинам детородного возраста перед началом химиотерапии проводится заморозка яйцеклеток и криоконсервирование спермы (по желанию пациента).

Литература

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. (editors). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: IARC; 2008.
2. Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. J Clin Oncol 2008; 26:4124—4130.
3. De Leval L, Gisselbrecht C, Gaulard P. Advances in the understanding and management of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. Br J Haematol 2010; 148: 673—689.
4. Чернова Н. Г., Виноградова Ю. Е., Сидорова Ю. В. и др. Длительные режимы цитостатической терапии ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы. Клиническая онкогематология 2014; 1:57—62.
5. Weiss LM, Jaffe ES, Liu XF et al. Detection and localization of Epstein-Barr viral genomes in angioimmunoblastic lymphadenopathy and angioimmunoblastic lymphadenopathy-like lymphoma. Blood 1992; 79:1789—1795.
6. Lukes RJ, Tindle BH. Immunoblastic lymphadenopathy. A hyperimmune entity resembling Hodgkin's disease. N Engl J Med 1975; 292:1—8.
7. Willenbrock K, Renne C, Gaulard P et al. In angioimmunoblastic T-cell lymphoma, neoplastic T cells may be a minor cell population. A molecular single-cell and immunohistochemical study. Virchows Arch 2005; 446:15—20.
8. Lemonnier F, Couronne L, Parrens M et al. Recurrent TET2 mutations in peripheral T-cell lymphomas correlate with TFH-like features and adverse clinical parameters. Blood 2012; 120:1466—1469.
9. Ondrejka SL, Grzywacz B, Bodo J et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphomas with the RHOA p.Gly17Val mutation have classic clinical and pathologic features. Am J Surg Pathol 2016; 40: 335—341.
10. Sidorova YV, Chernova NG, Kovrigina AM et al. High sensitivity quantitative allele specific RHOA G17V PCR for diagnosis, staging and minimal residual disease assessment in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. J Haematol Res 2018; 5:6—15.
11. Sakata-Yanagimoto M, Enami T, Yoshida K et al. Somatic RHOA mutation in angioimmunoblastic T cell lymphoma. Nat Genet 2014; 46:171—175.
12. Dobson R, Du PY, Rásó-Barnett L et al. Early detection of T-cell lymphoma with T follicular helper phenotype by RHOA mutation analysis. Haematologica 2022; 107(2):489—499. DOI: 10.3324/haematol.2020.265991.
13. Schwartz FH, Cai Q, Fellmann E et al. TET2 mutations in B cells of patients affected by angioimmunoblastic T-cell lymphoma. J Pathol 2017; 242(2): 129—133.
14. Lewis NE, Petrova-Drus K, Huet S et al. Clonal hematopoiesis in angioimmunoblastic T-cell lymphoma with divergent evolution to myeloid neoplasms. Blood Adv 2020; 4:2261—2271.
15. Tiacci E, Venanzi A, Ascani S et al. High-risk clonal hematopoiesis as the origin of AITL and NPM1-mutated AML. N Engl J Med 2018; 379:981—984.

16. Steinhilber J, Mederake M, Bonzheim I et al. The pathological features of angioimmunoblastic T-cell lymphomas with IDH2(R172) mutations. Mod Pathol 2019; 32(8):1123—1134.
17. Mihashi Y, Kimura S, Iwasaki H et al. Large cell morphology, CMYC+ tumour cells, and PD-1+ tumour cell/intense PDL1+ cell reactions are important prognostic factors in nodal peripheral T-cell lymphomas with T follicular helper markers. Diagn Pathol 2021; 16(1):101. DOI: 10.1186/s13000-021-01163-7.
18. Wang SH, Wang QS, Sun L et al. Clinical analysis of 12 patients with angioimmunoblastic T cell lymphoma. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi 2010; 18: 1208—1210.
19. Lin HN, Liu CY, Hong YC et al. Clinical features and prognostic factors of angioimmunoblastic T-cell lymphoma in Taiwan: a single-institution experience. Leuk Lymphoma 2010; 51:2208—2214.
20. Mourand N, Mounier N, Briere J et al. Clinical, biologic and pathologic features in 157 patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) trials. Blood 2008; 111: 4463—4470.
21. Gallamini A, Zaja F, Patti C et al. Alemtuzumab (Campath-1H) and CHOP chemotherapy as first-line treatment of peripheral T-cell lymphoma: results of a GITIL (Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi) prospective multicenter trial. Blood 2007; 110:2316—2323.
22. Foss FM, Sjak-Shie N, Goy A et al. A multicenter phase II trial to determine the safety and efficacy of combination therapy with denileukin diftitox and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone in untreated peripheral T-cell lymphoma: the CONCEPT study. Leuk Lymphoma 2013; 54:1373—1379.
23. Delfau-Larue M, de Leval L, Joly B et al. Targeting intratumoral B cells with rituximab in addition to CHOP in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. A clinicobiological study of the GELA. Haematologica 2012; 97:1594—1602.
24. Advani RH, Hong F, Horning SJ et al. Cardiac toxicity associated with bevacizumab (Avastin) in combination with CHOP chemotherapy for peripheral T cell lymphoma in ECOG 2404 trial. Leuk Lymphoma 2012; 53:718—720.
25. Kyriakou C, Canals C, Goldstone A et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in angioimmunoblastic lymphoma: complete remission at transplantation is the major determinant of Outcome-Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol 2008; 26:218—224.
26. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet 2019; 393(10168):229—240. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32984-2.
27. Kyriakou C, Canals C, Finke J et al. Allogeneic stem cell transplantation is able to induce long-term remissions in angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a retrospective study from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. J Clin Oncol 2009; 27:3951—3958.

28. Leca J, Lemonnier F, Meydan C et al. IDH2 and TET2 mutations synergize to modulate T Follicular Helper cell functional interaction with the AITL microenvironment. Cancer Cell 2023; 41(2):323—339.e10.
29. Hu L, Zhang X, Li H et al. Targeting TET2 as a therapeutic approach for angioimmunoblastic T cell lymphoma. Cancers (Basel) 2022; 14(22):5699.
30. Паровичникова Е. Н., Клясова Г. А., Исаев В. Г. и др. Первые итоги терапии Ph-негативных острых лимфобластных лейкозов взрослых по протоколу научно-исследовательской группы гематологических центров России ОЛЛ-2009. Терапевтический архив 2008; 83:11—17.
31. Morschhauser F, Fitoussi O, Haioun C et al. A phase 2, multicentre, single-arm, open-label study to evaluate the safety and efficacy of single-agent lenalidomide (Revlimid) in subjects with relapsed or refractory peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma: the EXPECT trial. Eur J Cancer 2013; 49(13): 2869—2876.
32. Toumishey E, Prasad A, Dueck G et al. Final report of a phase 2 clinical trial of lenalidomide monotherapy for patients with T-cell lymphoma. Cancer 2015; 121(5):716—723.
33. Lemonnier F, Safar V, Beldi-Ferchiou A et al. Integrative analysis of a phase 2 trial combining lenalidomide with CHOP in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. Blood Adv 2021; 5(2):539—548.
34. Горенкова Л. Г., Аль-Ради Л. С., Кравченко С. К., Ковригина А. М. Результаты применения леналидомида в протоколах лечения ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы. Гематология и трансфузиология 2020; 65(1):67.

Парапротеинемические гемобластозы

Л. П. Менделеева, М. В. Соловьев, М. В. Соловьева

Множественная миелома: основы диагностики, лечения и мониторинга

Введение

Множественная миелома (плазмоклеточная миелома) — злокачественное лимфопролиферативное заболевание, морфологическим субстратом которого являются клональные плазматические клетки. Отличительной особенностью симптоматической множественной миеломы (ММ) от других плазмоклеточных неоплазий является наличие клинических проявлений избыточной пролиферации клональных плазматических клеток — критериев «CRAB» — гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия, остеолитические поражения. В случае отсутствия критериев «CRAB» и обнаружения опухолевых плазматических клеток в костном мозге и/или плазмоцитоме наличие как минимум одного из критериев «SLiM» — количество клональных плазмоцитов в костном мозге > 60% по данным миелограммы, увеличение соотношения вовлеченной свободной цепи иммуноглобулинов к невовлеченной более 100, наличие более 1 очага инфильтрации костного мозга размером более 5 мм, выявленного при магнитно-резонансной томографии (МРТ) костей, — также будет является основанием для установления диагноза симптоматическая ММ [1].

В соответствии с 5-м изданием классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ множественная миелома отно-

сится к В-клеточным лимфоидным опухолям — группе плазмоклеточных неоплазий и других заболеваний, протекающих с секрецией парапротеина [2, 3].

ММ — вторая по распространенности гематологическая опухоль, ее частота составляет 1% всех злокачественных заболеваний и 10% всех гемобластозов. Результаты эпидемиологических исследований продемонстрировали, что заболевают ММ преимущественно пожилые люди (медиана возраста на момент установления диагноза — около 70 лет), лишь 3—5% пациентов составляют пациенты моложе 40 лет, чаще встречается у мужчин.

Заболевание распространено повсеместно, самая низкая заболеваемость в Китае — 1 на 100 000 населения в год. В США среди афроамериканцев этот показатель составляет у мужчин 14:100 000, а у женщин — 11:100 000 в год; среди представителей белой расы заболеваемость мужчин равна 7,4:100 000, женщин — 4,7:100 000 в год [4].

В 2021 г. в России зарегистрировано 3831 новых случаев ММ и иммунопролиферативных новообразований [5].

Внедрение в клиническую практику высокодозных трансплантационных методик и инновационных препаратов, обладающих биологическим механизмом противоопухолевого действия, а также углубленное изучение биологии заболевания, позволившее разрабатывать новые диагностические методики, оказали значительное влияние на показатели безрецидивной и общей выживаемости больных ММ.

Патогенез

ММ является клональным лимфопролиферативным заболеванием, характеризующимся наличием приобретенной поломки генетического материала на уровне пре-В-клеток, сохраняющих способность к дифференцировке до плазмоцита и дальнейшей пролиферации клона с аберрантным генотипом.

В результате длительной серии генетических событий формируется патологический клон В-клеток, способных к дифференцировке до плазматических клеток, но продуцирующих нефункциональный иммуноглобулин. Биологические и клинические особенности ММ связаны с генетическими аберрациями, такими как перестройка локусов генов тяжелой цепи иммуноглобулина (IGH), а также хромосомные делеции, мутации соматических генов и хромосомная гипердиплоидия с участием нечетного числа хромосом. Наличие значительного количества различных генетических нарушений обусловливает высокую вариабельность течения болезни [6—9].

Активность миеломных плазматических клеток может быть различной, что формирует разнообразие клинической картины и вариантов течения заболевания: от доброкачественной вялотекущей моноклональной гаммапатии неуточненного генеза (МГНГ) до плазмоклеточного лейкоза.

Субстратом опухоли при ММ являются плазматические клетки, в большинстве случаев продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. Плазмоклеточная инфильтрация выявляется при исследовании костного мозга, биопсии костей и мягких тканей. Поражение костного мозга может носить как очаговый, так и диффузный характер. Процент плазматических клеток, подсчитанных в трепанобиоптате, обычно выше по сравнению с цитологическим мазком костного мозга, что связано с фиброзом и адгезией плазматических клеток, препятствующих аспирации миеломных клеток. При цитологическом исследовании костного мозга не представляется возможным определить какие-либо специфические отличия миеломных клеток от нормальных плазматических.

Клинические признаки

Клинические проявления ММ обусловлены тремя основными патогенетическими признаками заболевания:

1) инфильтрацией костного мозга клональными плазматическими клетками;
2) секрецией этими клетками патологического моноклонального иммуноглобулина;
3) резким снижением выработки нормальных поликлональных иммуноглобулинов.

Одним из первых и наиболее частых симптомов заболевания являются боли в костях, которые отмечаются у 70% больных. Чаще всего боли локализуются по ходу пораженных пояснично-крестцовых и грудных позвонков и в грудной клетке, реже — в длинных трубчатых костях. Остеодеструкция развивается в плоских и коротких костях (череп, таз, грудина, ребра и позвонки), а также в проксимальных отделах бедренных и плечевых костей. Нередко патологические переломы приводят к деформации грудной клетки, компрессии тел поясничных и грудных позвонков, что сопровождается синдромом сдавления спинномозговых корешков, парезами или параличами. В основе остеолитического процесса лежит увеличение резорбции костной ткани, связанное с инфильтрацией миеломными клетками, повышением активности остеокластов и нарушением процесса ремоделирования кости. Остеокласты разрушают кость вокруг опухолевых клеток. При этом

восстановление кости остеобластами отстает и не может компенсировать потерю костной массы. Наблюдается увеличение содержания кальция, фосфора и кальцитонина, а также активности щелочной фосфатазы в сыворотке, что отражает активный процесс деминерализации кости и распад органического субстрата костного матрикса; отмечается истощение депо кальция и фосфора в костях.

Рентгенологические исследования обязательны для оценки распространенности и активности заболевания. Рентгенологические изменения в костях не являются специфическими и позволяют только заподозрить ММ. Стандартная обзорная рентгенография скелета выявляет костные изменения, варьирующие от остеолиза в большинстве случаев до остеопении или остеосклероза (в редких случаях). Характерными изменениями на обзорных рентгенограммах скелета считают множественные «штампованные» литические повреждения костей. Более информативным методом является КТ, позволяющая выявить мелкие изменения в костной ткани задолго до изменений, визуализирующихся при рентгенографии. В настоящее время КТ является обязательным методом диагностики ММ [10]. В свою очередь МРТ рекомендуется выполнять для поиска очагов инфильтрации костного мозга у больных с отсутствием остеодеструктивных изменений при компьютерной томографии (КТ) или позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ), а также для оценки степени компрессии спинного мозга опухолевым компонентом. ПЭТ/КТ служит дополнительным методом визуализации экстрамедуллярных поражений. Указанные методы исследований включены в стандартный перечень диагностики ММ [11].

Гиперкальциемия, являющаяся результатом деструкции костной ткани, встречается у 10—30% больных ММ и может развиваться в результате как локальной деструкции костной ткани, так и генерализованного остеолитического процесса. Гиперкальциемия приводит к ухудшению концентрационной функции канальцев почек вследствие уменьшения реабсорбции натрия в петле Генле и нарушения действия антидиуретического гормона. Клинические симптомы гиперкальциемии — потеря аппетита, тошнота, рвота, запоры, полиурия, артериальная гипотония, общая и мышечная слабость, изменения на ЭКГ (укорочение интервала QT), у некоторых больных возникают аритмии. На поздних стадиях развиваются спутанность сознания, сонливость, кома.

Вследствие диффузной опухолевой инфильтрации костного мозга возможна миелосупрессия, у 60—70% больных развивается нормохромная анемия. Ведущее место в патогенезе анемии занимает недостаточная продукция эндогенного эритропоэтина. Анемия наблюдается у всех

больных с дисфункцией почек, но может встречаться и при нормальном уровне креатинина.

Поражение почек при ММ (миеломная нефропатия) характеризуется протеинурией, постепенным снижением концентрационной функции почек, развитием острой или хронической почечной недостаточности и возникает приблизительно у 20% больных. Еще у 20% больных почечная недостаточность может присоединиться во время лечения. Среди причин смерти почечная недостаточность занимает второе место после инфекции. Субстратом миеломной нефропатии являются свободные легкие цепи (СЛЦ) иммуноглобулинов, которые имеют низкую молекулярную массу и, вследствие этого, легко фильтруются через клубочки в канальцы [12].

Нарушение выработки нормальных иммуноглобулинов при ММ приводит к снижению их содержания в сыворотке. Часто иммунодефицит характеризуется крайне низкими концентрациями иммуноглобулинов всех трех классов (IgG, IgA, IgM). Иммунодефицит, нарушение антителообразования, уменьшение количества гранулоцитов и их функциональная неполноценность обуславливают предрасположенность больных к инфекциям. Присоединение тяжелых септических осложнений, назначение системных антибактериальных и противогрибковых препаратов могут усугубить течение миеломной нефропатии.

Симптомы заболевания вариабельны и зависят от величины опухолевой массы и активности опухоли. У большинства пациентов возникают боль и патологические переломы, обусловленные опухолевой инфильтрацией. Также часто отмечают утомляемость и слабость как следствие анемии, почечной недостаточности и рецидивирующей инфекции. Реже наблюдают синдром повышенной вязкости крови, гиперкальциемию и компрессию спинного мозга как результат перелома тела позвонка и образования эпидуральной опухоли. У некоторых пациентов возможна бессимптомная форма заболевания, которую диагностируют случайно.

Для установления диагноза ММ необходимо получить морфологическое подтверждение плазмоклеточной природы опухоли. Обнаружение лишь моноклональной гаммапатии без морфологического субстрата болезни не служит доказательством симптоматической формы заболевания. При множественно-очаговых формах, когда диффузного поражения костного мозга нет, миелограмма может оставаться нормальной. В этой ситуации при подозрении на плазмоцитому (остеолитические очаги, моноклональная гаммапатия) необходимо проводить повторные пункции костного мозга в разных участках (грудина, подвздошная кость) и выполнять биопсии и пункции в местах остеолитических дефектов или костных опухолей [13].

В 2014 г. Международной рабочей группой по изучению миеломы (IMWG — International Myeloma Working Group) были пересмотрены критерии для установления диагноза ММ и дифференциальной диагностики между ММ и другими заболеваниями, связанными с клональной пролиферацией плазматических клеток [11]. Эти критерии представлены в табл. 1.

Таблица 1. Диагностические критерии миеломы и других заболеваний, связанных с клональной пролиферацией плазматических клеток, предложенные IMWG, 2014 г.

Заболевание	**Диагностические критерии**
Не-IgM-моноклональная гаммапатия неопределенного значения	Соответствие всем критериям: Наличие М-белка (не IgM) в сыворотке менее 30 г/л. Количество клональных плазматических клеток в костном мозге менее 10%[1]. Отсутствие CRAB-синдрома: гиперкальциемии, почечной недостаточности, анемии и поражения костей, или амилоидоза, связанного с пролиферацией плазматических клеток
IgM-моноклональная гаммапатия неопределенного значения	Соответствие всем критериям: Моноклональный IgM в сыворотке менее 30 г/л. Лимфоплазмоцитарная инфильтрация костного мозга менее 10%. Отсутствие признаков анемии, конституциональных симптомов, гипервязкости, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии или других признаков повреждения органов, связанных с лимфопролиферацией
Моноклональная гаммапатия легких цепей неопределенного значения	Соответствие всем критериям: Аномальное соотношение СЛЦ (< 0,26 или > 1,65). Увеличение количества вовлеченной легкой цепи (увеличение κ-СЛЦ при соотношении более 1,65, увеличение λ-СЛЦ при соотношении менее 0,26). Отсутствие тяжелых цепей при иммунофиксации. Отсутствие признаков CRAB-синдрома или амилоидоза, связанного с пролиферацией плазматических клеток. Наличие клональных плазматических клеток в костном мозге менее 10%. М-белок в моче менее 500 мг / 24 ч
Солитарная плазмоцитома	Соответствие всем критериям: Наличие поражения костей или мягких тканей клональными плазматическими клетками, подтвержденное при гистологическом исследовании. Отсутствие поражения костного мозга клональными плазматическими клетками. Нормальная рентгенологическая картина костей и нормальное состояние позвонков и костей таза при МРТ (или КТ), за исключением солитарного очага. Отсутствие признаков CRAB-синдрома, связанного с пролиферацией плазматических клеток

Таблица 1 (окончание). Диагностические критерии миеломы и других заболеваний, связанных с клональной пролиферацией плазматических клеток, предложенные IMWG, 2014 г.

Заболевание	**Диагностические критерии**
Солитарная плазмоцитома с минимальным вовлечением костного мозга[2]	Соответствие всем критериям: Наличие поражения костей или мягких тканей клональными плазматическими клетками, подтвержденное при гистологическом исследовании. Наличие клональных плазматических клеток в костном мозге менее 10%. Нормальная рентгенологическая картина костей и нормальное состояние позвонков и костей таза при МРТ (или КТ), за исключением солитарного очага. Отсутствие признаков CRAB-синдрома, связанного с пролиферацией плазматических клеток
POEMS-синдром (полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, моноклональная гаммапатия и изменения кожи)	Полинейропатия. Моноклональное плазмоклеточное пролиферативное заболевание (практически всегда λ). По крайней мере один из «больших» критериев: Склеротическое поражение костей. Болезнь Кастлемана. Повышенный уровень VEGFA[3]. По крайней мере один из «малых» критериев: Органомегалия (спленомегалия, гепатомегалия или лимфаденопатия). Отечный синдром (отеки, плевральный выпот или асцит). Эндокринопатия (нарушение функции надпочечников, щитовидной железы, половых желез, гипофиза, паращитовидных желез, поджелудочной железы, за исключением гипотиреоза и сахарного диабета). Изменения кожи (гиперпигментация, гипертрихоз, гломерулоидная гемангиома, полнокровие, акроцианоз, приливы и белые ногти). Отек диска зрительного нерва. Тромбоцитоз/полицитемия

[1] Исследование костного мозга может быть отложено у пациентов с моноклональной гаммапатией неопределенного значения низкой степени риска (IgG-тип, моноклональный парапротеин < 15 г/л, нормальное соотношение СЛЦ).
[2] Солитарная плазмоцитома с наличием более 10% плазматических клеток в костном мозге классифицируется как ММ.
[3] Уровень VEGFA должен быть повышен не менее чем в 3—4 раза по отношению к верхней границе нормы.

В 2014 г. IMWG [11] были пересмотрены критерии диагностики **тлеющей миеломы**. В настоящее время диагноз тлеющей миеломы устанавливают при обязательном выявлении двух следующих признаков:

- сывороточный М-компонент (IgG или IgA) ≥ 30 г/л или белок Бенс-Джонса в моче ≥ 500 мг/сут и/или 10—60% клональных плазматических клеток в костном мозге;

- отсутствие признаков поражения органов и тканей, связанных с плазмоклеточной инфильтрацией или амилоидозом.

Симптоматическая миелома. В 2014 г. IMWG были пересмотрены критерии диагностики ММ [11].

При установлении диагноза симптоматической ММ должны быть обнаружены 10% и более плазматических клеток в костном мозге и/или плазмоклеточная инфильтрация в биопсийном материале пораженной ткани при обязательном наличии как минимум одного критерия CRAB и/или SLiM, в том числе:

1. Один или более следующих признаков поражения органов или тканей, связанных с плазмоклеточной пролиферацией (критерии CRAB):

- гиперкальциемия (концентрация сывороточного кальция, на 0,25 ммоль/л или на 1 мг/дл превышающая верхнюю границу нормальных значений, или > 2,75 ммоль/л, или > 11 мг/дл);
- почечная недостаточность (клиренс креатинина < 40 мл/мин или креатинин сыворотки > 177 мкмоль/л или > 2 мг/дл);
- анемия (концентрация гемоглобина на 20 г/л ниже нормальных значений или ниже 100 г/л);
- поражение костей (один или более остеолитический очаг, выявленный при рентгенографии, КТ или ПЭТ/КТ; при плазмоклеточной инфильтрации костного мозга менее 10% должно выявляться более 1 очага поражения костей для проведения дифференциальной диагностики с солитарной плазмоцитомой с минимальным вовлечением костного мозга).

2. При отсутствии симптомов комплекса «CRAB» — наличие как минимум одного маркера опухолевой активности (критерии SLiM):

- более 60% плазматических клеток в костном мозге;
- соотношение вовлеченных/невовлеченных СЛЦ сыворотки более 100;
- более 1 очага инфильтрации костного мозга по результатам МРТ: каждый очаг должен быть в диаметре не менее 5 мм.

Количественное определение СЛЦ в сыворотке состоит из двух отдельных исследований: одного — для обнаружения κ-СЛЦ (нормальный диапазон 3,3—19,4 мг/л), другого — для обнаружения λ-СЛЦ (нормальный диапазон 5,7—26,3 мг/л). Нормальное соотношение κ/λ СЛЦ составляет 0,26—1,65. Вовлеченными в патологический процесс являются моноклональные СЛЦ. При секреции κ-СЛЦ соотношение κ/λ СЛЦ > 1,65, а λ-СЛЦ определяют как «невовлеченные». Если моноклональные СЛЦ имеют изотип λ, то соотношение κ/λ СЛЦ < 0,26. У таких пациентов λ-СЛЦ считают «вовлеченными», а κ-СЛЦ — «невовлеченными». У больных с почечной недостаточностью нормальным соотношением κ/λ СЛЦ считается 0,37—3,1.

Концентрации СЛЦ значительно варьируют при нарушении функции почек и не отражают сами по себе повышения уровня моноклональной секреции. Таким образом, при оценке ответа на лечение у больных с нефропатией рассматривается соотношение между уровнями «вовлеченного» и «невовлеченного» изотипов СЛЦ.

У пациентов с симптоматической ММ в 1—2% случаев выявляют **несекретирующую миелому** — особый редкий вариант классической ММ, характеризующийся отсутствием определяемой стандартными и высокочувствительными иммунохимическими исследованиями белков сыворотки и мочи (электрофорез, иммунофиксация, исследование СЛЦ) секреции моноклональных иммуноглобулинов и/или их легких цепей при одновременном снижении концентрации нормальных иммуноглобулинов. Обязательным критерием является наличие моноклональной пролиферации плазматических клеток. Помимо цитологического и гистологического исследований костного мозга обязательными должны считаться иммунологические методы, такие как проточная цитометрия клеток костного мозга и иммуногистохимическое исследование биоптата костного мозга. Тактика лечения пациентов с несекретирующей миеломой соответствует тактике ведения пациентов с симптоматической ММ.

Плазмоклеточный лейкоз является агрессивным заболеванием с экстрамедуллярной диссеминацией и неблагоприятным прогнозом. Согласно классификации опухолей гематологической и лимфоидной тканей ВОЗ 5-го пересмотра плазмоклеточный лейкоз рассматривается в качестве одного из клинических вариантов миеломы. В 2021 г. консенсусом экспертов IMWG были пересмотрены критерии установления диагноза первичный плазмоклеточный лейкоз. В настоящее время этот термин включает в себя состояние, при котором в дебюте заболевания у больных ММ в периферической крови выявляется циркуляция 5% и более плазматических клеток вместо утвержденных ранее 20%. Важно отметить, что пациенты с первичным плазмоклеточным лейкозом не должны иметь продолжительного анамнеза ММ, в отличие от пациентов с вторичным плазмоклеточным лейкозом [12].

Вторичный плазмоклеточный лейкоз развивается в терминальной стадии заболевания вследствие избыточного опухолевого роста.

Классификация и стадирование ММ

Согласно иммунохимической классификации, выделяют 5 основных форм ММ: G, A, D, E и Бенс-Джонса; к редким формам относятся несекретирующая миелома и М-миелома. Частота распределения иммунохимических типов миеломы примерно следующая: G-миелома диагностируется в 60% случаев, А-миелома — в 20% случаев, D-миело-

ма — в 2% случаев, Е-миелома — менее чем в 0,1% случаев, миелома Бенс-Джонса — в 18% случаев, несекретирующая форма встречаются не более чем у 2% больных.

Диагностические критерии «измеряемого» заболевания:

- М-градиент в сыворотке — более 10 г/л;
- белок Бенс-Джонса в моче — более 200 мг/сут;
- уровень СЛЦ в сыворотке — более 100 мг/л при аномальном (клональном) соотношении κ/λ СЛЦ.

Помимо возраста и общего состояния здоровья пациентов одним из наиболее информативных прогностических факторов считают стадию заболевания. Система стадирования ММ, первая клинически и прогностически значимая для «измеряемого» заболевания, была предложена в 1975 г. Durie и Salmon. Эта система была основана на представлениях об опухолевой прогрессии, а также на корреляции между количеством патологического иммуноглобулина в сыворотке и массой опухоли. В зависимости от величины опухолевой массы в момент диагностики авторы выделяли три стадии ММ (табл. 2). При I стадии величина опухолевой массы низкая (до 0,6 кг/м^2), при II — средняя (0,6—1,2 кг/м^2), при III — высокая (более 1,2 кг/м^2) [13].

Таблица 2. Стадии ММ по Durie—Salmon (1975 г.)

Стадия	Критерии	Медиана общей выживаемости, годы
I	Совокупность следующих признаков Концентрация гемоглобина > 100 г/л. Нормальная концентрация кальция в сыворотке (< 2,60 ммоль/л). Отсутствие остеолиза или солитарный костный очаг. Низкая концентрация М-компонента: IgG < 50 г/л; IgA < 30 г/л. Протеинурия Бенс-Джонса < 4 г за 24 ч	6,5
II	Показатели средние между I и III стадиями	5
III	Один или более из следующих признаков: Концентрация гемоглобина < 85 г/л. Концентрация кальция в сыворотке > 3,00 ммоль/л. Выраженный остеодеструктивный процесс. Высокая концентрация М-компонента: IgG > 70 г/л; IgA > 50 г/л. Протеинурия Бенс-Джонса > 12 г за 24 ч	2
Дополнительным признаком, определяющим подстадию, является состояние функции почек: A — нормальная функция почек (концентрация креатинина в сыворотке < 177 мкмоль/л или < 2 мг/дл); B — снижение функции почек (концентрация креатинина в сыворотке ≥ 177 мкмоль/л или ≥ 2 мг/дл)		

В последние десятилетия проведено несколько исследований, направленных на создание максимально четкой и информативной классификации ММ, которую можно использовать для оценки прогноза заболевания. Однако эти исследования проводились до внедрения в клиническую практику таргетных препаратов.

В 2005 г. Юго-Западной онкологической группой (SWOG — Southwest Oncology Group) была опубликована система стадирования, базировавшаяся на сочетании таких показателей, как сывороточные концентрации β_2-микроглобулина и альбумина (табл. 3). Эта система стадирования ММ получила название международной — International Staging System for multiple myeloma (ISS) и была признана адекватной и эффективной для любой возрастной категории больных (как моложе, так и старше 65 лет), для химиотерапии любой интенсивности и для жителей любого географического региона [14].

Таблица 3. Международная система стадирования ММ (ISS, 2005 г.)

Стадия ММ	Доля больных, %	Лабораторные показатели	Медиана общей выживаемости, мес
I	28	Бета$_2$-микроглобулин < 3,5 мг/л. Альбумин > 35 г/л	62
II	33	Бета$_2$-микроглобулин < 3,5 мг/л. Альбумин < 35 г/л. Или Бета$_2$-микроглобулин от 3,5 до 5,5 мг/л	44
III	39	Бета$_2$-микроглобулин > 5,5 мг/л	29

В 2015 г. IMWG Международная система стадирования была пересмотрена впервые (R-ISS). В ней, помимо сывороточного β_2-микроглобулина и альбумина, учитывались цитогенетические нарушения, такие как del(17p), и/или t(4;14), и/или t(14;16), и активность сывороточной лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [15]. Критерии стадирования согласно R-ISS представлены в табл. 4.

Таблица 4. Пересмотренная Международная система стадирования ММ (R-ISS, 2015 г.)

Стадия по R-ISS	Критерии	Пятилетняя ВБП, %	Пятилетняя ОВ, %
I	ISS стадия I + стандартный цитогенетический риск + нормальная активность ЛДГ	55	82
II	Не соответствует стадии I или III	36	62
III	ISS стадия III + цитогенетические аномалии высокого риска по FISH или высокая активность ЛДГ	24	40
ВБП — выживаемость без прогрессирования, ОВ — общая выживаемость.			

Второй пересмотр Международной системы стадирования проведен в 2022 г. (R2-ISS) (табл. 5). Учитывая результаты проведенного многоцентрового исследования, авторы выделили основные факторы риска, совокупность которых влияла на продолжительность выживаемости больных ММ. Система стадирования основана на оценке таких параметров, как стадия ISS, активность ЛДГ, цитогенетические аномалии, включая del(17p), t(4;14) 1q+. При этом каждому из представленных факторов присваиваются соответствующие баллы, которые суммируются, и по их совокупности определяется стадия заболевания или группа риска [16].

Таблица 5. Второй пересмотр Международной системы стадирования ММ (R2-ISS, 2022 г.)

Стадия по R2-ISS (риск)	**Сумма баллов**	**Факторы прогноза и соответствующие баллы**	**Пятилетняя ВБП, %**	**Пятилетняя ОВ, %**
I (низкий)	0	ISS II — 1 балл ISS III — 1,5 балла del(17p) — 1 балл ↑ ЛДГ— 1 балл t(4;14) — 1 балл 1q — 0,5 балла	55	88
II (низкий промежуточный)	0,5—1		40	75
III (промежуточный высокий)	1,5—2,5		25	56
IV (высокий)	3—5		17	37
ВБП — выживаемость без прогрессирования, ОВ — общая выживаемость.				

Сывороточная ЛДГ является еще одним важным биомаркером у пациентов с ММ. Активность ЛДГ, превышающая нормальные значения, обычно встречается у больных с агрессивным течением ММ, с высокой пролиферативной активностью опухолевых клеток и/или большой опухолевой массой, а также костными и внекостными плазмоцитомами [17—21]. В исследованиях, выполненных до начала широкого использования новых препаратов, показано, что высокая активность ЛДГ ассоциировалась с ухудшением общей выживаемости. В эру новых препаратов также было выявлено влияние ЛДГ на выживаемость.

Среди других факторов, определяющих прогноз заболевания, кроме концентрации β_2-микроглобулина, альбумина, цитогенетических нарушений и активности ЛДГ рассматриваются еще и такие, как пролиферативный индекс опухолевых клеток, уровень С-реактивного белка. Указанные факторы отражают не только величину опухолевой массы, но и некоторые биологические характеристики опухоли.

Бета$_2$-микроглобулин (β_2-М) — легкая цепь молекул антигена главного комплекса гистосовместимости I класса, присутствующая на

мембране всех ядросодержащих клеток. Определяемая иммунохимически концентрация β_2-М отражает величину массы опухоли. Так как β_2-М экскретируется почками, интерпретация этого показателя при наличии почечной недостаточности затруднительна. Уровень этого показателя зависит как от массы миеломных клеток, так и от функции почек, поэтому его исследование широко используется для прогноза выживаемости. Прогностическое значение β_2-М оказалось велико и весьма достоверно как в качестве единственного показателя, так и в сочетании с такими достоверными факторами, как возраст, содержание в сыворотке альбумина, кальция, креатинина. Кроме того, была продемонстрирована корреляция между содержанием в сыворотке β_2-М и стадией заболевания по Durie—Salmon.

Хромосомные нарушения, выявленные при исследовании методом интерфазной флюоресцентной гибридизации in situ (FISH), являются ключевыми для определения биологических особенностей миеломных клеток. ММ ассоциирована с большим числом генетических нарушений. Согласно молекулярной классификации, предложенной IMWG, пациентов с впервые диагностированной ММ, у которых не обнаруживаются делеция 17-й хромосомы [del(17p)], транслокация 4;14 [t(4;14)(p16;q32)], транслокация 14;16 [t(14;16)(q32;q23)], относят к группе стандартного риска [8].

Цитогенетические и молекулярно-генетические особенности опухолевых клеток рассматриваются в качестве факторов, определяющих течение заболевания (табл. 6) [21].

Таблица 6. Хромосомные аберрации, влияющие на клиническое течение и прогноз больных ММ [21]

Вариант хромосомной аберрации	Тлеющая ММ	Симптоматическая ММ
Трисомии	Промежуточный риск, медиана ВБП 3 года	Стандартный риск, медиана ОВ 7—10 лет
t(11;14)	Стандартный риск, медиана ВБП 5 лет	Стандартный риск, медиана ОВ 7—10 лет
t(6;14)	Стандартный риск, медиана ВБП 5 лет	Стандартный риск, медиана ОВ 7—10 лет
t(4;14)	Высокий риск, медиана ВБП 2 года	Промежуточный риск, медиана ОВ 5 лет
t(14;16)	Стандартный риск, медиана ВБП 5 лет	Высокий риск, медиана ОВ 3 года
t(14;20)	Стандартный риск, медиана ВБП 5 лет	Высокий риск, медиана ОВ 3 года
Амплификация (1q21)	Высокий риск, медиана ВБП 2 года	Промежуточный риск, медиана ОВ 5 лет

Таблица 6 (окончание). Хромосомные аберрации, влияющие на клиническое течение и прогноз больных ММ [21]

Вариант хромосомной аберрации	Тлеющая ММ	Симптоматическая ММ
del(17p)	Высокий риск, медиана ВБП 2 года	Высокий риск, медиана ОВ 3 года
Трисомии + любая транслокация с вовлечением локуса гена IgH	Стандартный риск, медиана ВБП 5 лет	Высокий риск, медиана ОВ 3 года
Нормальный кариотип	Низкий риск, ВБП 7—10 лет	Стандартный риск, медиана ОВ более 7—10 лет
ВБП — выживаемость без прогрессирования, ОВ — общая выживаемость.		

Наибольшее распространение получила классификация цитогенетических нарушений опухолевых клеток при ММ, разработанная коллективом исследователей из клиники Мейо [22]. На основании этой классификации пациенты с ММ разделяются на две группы — высокого и стандартного цитогенетического риска (табл. 7).

Таблица 7. Классификация цитогенетических аномалий mSMART

Группа высокого риска	Группа стандартного риска
t(4;14) t(14;16) t(14;20) Del 17p p53-мутации gain 1q double-hit: 2 цитогенетические аномалии высокого риска triple-hit: 3 и более цитогенетические аномалии высокого риска	Все остальные, включая: трисомии t(11;14) t(6;14)

Четких рекомендаций, основанных на результатах рандомизированных исследований, по терапии пациентов, относящихся к различным группам цитогенетического риска, до настоящего момента не разработано. Однако следует отметить, что продолжаются исследования, направленные на определение молекулярных параметров, которые могут быть использованы для прогнозирования динамики развития заболевания, риска раннего рецидива и ответа на специфическую терапию.

Критерии ответа на терапию

Оценка эффективности лечения ММ, независимо от проводимой терапии, проводится согласно международным критериям, предложенным в 2006 г. и модифицированным в 2011 и 2016 гг. [23—25]. При вынесении окончательного заключения любое исследование нужно провести не менее 2 раз для подтверждения результатов.

В табл. 8 представлены критерии противоопухолевого ответа, разработанные и утвержденные Международной рабочей группой по изучению ММ (IMWG) [25].

Таблица 8. Единые критерии противоопухолевого ответа у больных ММ согласно рекомендациям IMWG, 2016 г.

Категория ответа	Критерии ответа
Строгий полный ответ, сПО (строгая полная ремиссия, сПР)	Полная ремиссия, как определено ниже. Плюс Нормальное соотношение СЛЦ в сыворотке. Отсутствие клональных клеток в костном мозге, подтвержденное иммуногистохимическим методом (соотношение $\kappa/\lambda \leq 4{:}1$ или $\geq 1{:}2$ для пациентов, экспрессирующих κ и λ легкие цепи, соответственно, после подсчета ≥ 100 плазматических клеток)
Полный ответ, ПО (полная ремиссия, ПР)[1]	Отрицательные результаты иммунофиксации при исследовании сыворотки и мочи. Исчезновение плазмоцитом. Менее 5% плазматических клеток в костном мозге
Очень хороший частичный ответ, ОХЧО (очень хорошая частичная ремиссия, ОХЧР)[1]	Выявление М-компонента в сыворотке и моче методом иммунофиксации, но не методом электрофореза. Или Снижение М-компонента в сыворотке на 90% или более. Плюс Уровень М-компонента в моче < 100 мг за 24 ч
Частичный ответ, ЧО (частичная ремиссия, ЧР)	Снижение содержания М-белка в сыворотке на 50% или более и уменьшение суточной экскреции М-белка с мочой на 90% или более либо до уровня менее 200 мг за 24 ч. Если М-белок в сыворотке и моче не определяется, то вместо критериев, основанных на содержании М-белка, требуется снижение разницы между концентрациями «вовлеченных» и «невовлеченных» СЛЦ на 50% или более. Если М-белок в сыворотке и моче, а также свободные легкие цепи в сыворотке не определялись, то вместо критериев, основанных на содержании М-белка, требуется уменьшение количества плазматических клеток в костном мозге на 50% или более при условии, что исходный уровень плазматических клеток составлял $\geq 30\%$. Помимо вышеупомянутых критериев, если исходно имелись плазмоцитомы, то необходимо уменьшение их размера (суммарного значения максимальных перпендикулярных диаметров измеряемых очагов)[2] на 50% или более

Таблица 8 (продолжение). Единые критерии противоопухолевого ответа у больных ММ согласно рекомендациям IMWG, 2016 г.

Категория ответа	Критерии ответа
Минимальный ответ (МО)	Снижение уровня сывороточного М-белка на 25% или более (но менее чем на 49%) и снижение суточной экскреции М-белка с мочой на 50—89%. Помимо вышеуказанных параметров, если исходно имелись плазмоцитомы, требуется также уменьшение их размера на 50% и более (суммарное значение максимальных перпендикулярных диаметров измеряемых очагов)[2]
Стабилизация заболевания, СЗ *(не рекомендуется применять в качестве индикатора ответа на лечение; стабилизация заболевания лучше всего описывается показателем времени до прогрессирования)*	Результаты лечения не соответствуют ни критериям полной ремиссии, ни критериям очень хорошей частичной и частичной ремиссии, ни критериям минимального ответа, ни критериям прогрессирования заболевания
Прогрессирование заболевания[3, 4] (*используется для расчета времени до прогрессирования и выживаемости без прогрессирования для всех пациентов, включая находящихся в состоянии полной ремиссии. Применимо при первично-прогрессирующем течении ММ и прогрессировании заболевания на фоне лечения или без него)*	Наличие одного или более из перечисленных критериев — повышение показателя на 25%, считая от самого низкого подтвержденного значения: М-компонента в сыворотке (абсолютное повышение должно составлять ≥ 5 г/л). М-компонента в сыворотке на ≥ 10 г/л, если самое низкое значение было ≥ 50 г/л. М-компонента в моче (абсолютное повышение должно составлять ≥ 200 мг за 24 ч. Для пациентов с «неизмеряемыми» уровнями М-белка в сыворотке или моче: изменение разницы между уровнями «вовлеченных» и «невовлеченных» СЛЦ (абсолютное повышение должно составлять > 100 мг/л). Для пациентов с «неизмеряемыми» уровнями М-белка в сыворотке или моче и отсутствием измеряемых вовлеченных СЛЦ: абсолютное увеличение плазматических клеток в костном мозге ≥ 10%, вне зависимости от их исходного уровня. Появление новых очагов, увеличение размеров (суммы максимальных перпендикулярных диаметров)[2] более чем на 50% от минимального значения по крайней мере одного очага или увеличение наибольшего диаметра старого очага более чем на 50% при его исходных размерах > 1 см по минимальной оси. Увеличение циркулирующих плазматических клеток более чем на 50% (минимально на 200 клеток/мкл), если это единственное проявление заболевания
Клинический рецидив *(не используется для расчета времени до*	Клинический рецидив характеризуется одним или более из признаков, подтверждающих распространение болезни и/или наличие органной недостаточности (признаки CRAB), связанной с пролиферацией клональных плазматических клеток.

Таблица 8 (продолжение). Единые критерии противоопухолевого ответа у больных ММ согласно рекомендациям IMWG, 2016 г.

Категория ответа	Критерии ответа
прогрессирования или выживаемости без прогрессирования, но может использоваться в рутинной клинической практике)	Развитие новых мягкотканных плазмоцитом или костных очагов (остеопоретические переломы не являются признаком прогрессирования). Подтвержденное увеличение размера существующих плазмоцитом или костных очагов, то есть увеличение размеров (суммы максимальных перпендикулярных диаметров)[2] более чем на 50% (и не менее чем на 1 см). Гиперкальциемия (> 11мг/дл или 2,75 ммоль/л). Снижение уровня гемоглобина более чем на 20 г/л, не связанное с терапией или другими причинами. Повышение уровня креатинина в сыворотке до 2 мг/дл или более 177 мкмоль/л после начала терапии и связанное с миеломой. Синдром повышенной вязкости крови
Рецидив после полной ремиссии (после ПР)[4] *(используется только в том случае, если изучаемой конечной точкой является выживаемость без прогрессирования — ВБП)*[5]	Наличие одного или более из следующих признаков: Повторное появление М-белка в сыворотке или моче, обнаруженное методом иммунофиксации или электрофореза. Выявление в костном мозге ≥ 5% плазматических клеток[6]. Появление любого другого признака прогрессирования (например, новых плазмоцитом, литических костных очагов или гиперкальциемии)
Рецидив после МОБ-негативной ремиссии[4] *(используется только в том случае, если изучаемой конечной точкой является выживаемость без прогрессирования — ВБП)*[5]	Наличие одного или более из следующих признаков: Утеря МОБ-негативности (подтверждение наличия клональных плазматических клеток методом секвенирования нового поколения или с помощью проточной цитометрии нового поколения или возврата миеломы с использованием чувствительных методов визуализации). Повторное появление М-белка в сыворотке или моче, обнаруженное методом иммунофиксации или электрофореза. Выявление в костном мозге ≥ 5% плазматических клеток[6]. Появление любого другого признака прогрессирования (например, новых плазмоцитом, литических костных очагов или гиперкальциемии)

[1] У пациентов с «измеряемым» заболеванием, у которых достижение полной или очень хорошей частичной ремиссии подтверждается только наличием СЛЦ в сыворотке, полная ремиссия определяется в случае нормального соотношения СЛЦ (0,26—1,65) в дополнение к вышеупомянутым критериям полной ремиссии; очень хорошая частичная ремиссия определяется как снижение разницы уровней «вовлеченных» и «невовлеченных» СЛЦ более чем на 90%.
Все категории ответа (полная, строгая полная, очень хорошая частичная и частичная ремиссии) требуют двух последовательных измерений, проведенных в любое время до назначения любой новой терапии. Категории полного ответа, частичного ответа и стабилизации заболевания не требуют рентгенографического подтверждения отсутствия прогрессирования костных очагов или появления новых костных очагов. Все категории ответа, за исключением стабилизации, будут считаться неподтвержденными до

Таблица 8 (окончание). Единые критерии противоопухолевого ответа у больных ММ согласно рекомендациям IMWG, 2016 г.

проведения повторного исследования. Дата выполнения первого исследования считается датой ответа для определения конечной точки, например длительности ответа.
Для пациентов, достигших очень хорошей частичной ремиссии по основным критериям, при наличии мягкотканных плазмоцитом, необходимо также уменьшение их размера на 90% и более (суммарное значение максимальных перпендикулярных диаметров измеряемых очагов).
[2] Измерение размеров плазмоцитом должно проводиться с использованием КТ (при проведении ПЭТ/КТ) или МРТ или выделенных КТ-сканов, когда это применимо. Для пациентов с вовлечением кожи кожные очаги измеряются с помощью линейки. Размеры определяются как сумма максимальных перпендикулярных диаметров.
[3] Нет необходимости контрольного исследования костного мозга.
[4] Все категории рецидива требуют двух последовательных измерений, проведенных в любое время до назначения любой новой терапии.
[5] Для расчета времени до прогрессирования и выживаемости без прогрессирования пациенты с полной ремиссией также должны оцениваться по вышеуказанным критериям на предмет прогрессирования болезни.
[6] Рецидив после полной ремиссии характеризуется повышением содержания плазматических клеток в костном мозге более 5%, в то время как для других категорий рецидива — более 10%.
МОБ — минимальная остаточная болезнь.

Изменение стратегии лечения, заключающейся в интеграции таргетных препаратов в программное лечение ММ, привело к увеличению частоты достижения полной ремиссии и строгой полной ремиссии. Однако, несмотря на достижение глубокого противоопухолевого ответа, у большей части больных развивается рецидив заболевания. Стало очевидно, что понятий «полная ремиссия» и даже «строгая полная ремиссия» (сПР) недостаточно для выделения групп пациентов с хорошим прогнозом и низким риском прогрессирования заболевания.

Одной из причин развития рецидива является остаточная популяция аномальных опухолевых клеток (МОБ). В критериях ответа 2006 г. полная ремиссия констатировалась при содержании плазматических клеток в костном мозге менее 5%, без учета их клональности. В 2011 г. IMWG были добавлены понятия иммунофенотипической и молекулярной ремиссии ММ, которые устанавливаются по наличию МОБ методами многоцветной проточной цитометрии или аллель-специфичной полимеразной цепной реакции [24].

В ряде исследований было подтверждено благоприятное прогностическое значение достижения МОБ-негативности [26—29]. Так, Rawston et al. показали, что присутствие МОБ у пациентов после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) является важным прогностическим фактором, как в случае наличия благоприятных, так и неблагоприятных цитогенетических аномалий. Было замечено, что частота достижения МОБ-негативности

была примерно одинаковой у пациентов, отнесенных к стандартной группе цитогенетического риска и к группе высокого риска [30]. Испанской группой исследователей PETHEMA было продемонстрировано улучшение безрецидивной выживаемости после ауто-ТГСК в группе МОБ-негативных пациентов: исследовался костный мозг пациентов с ММ на 100-й день после ауто-ТГСК методом четырехцветной проточной цитометрии. Выживаемость без прогрессирования в группе МОБ-негативных пациентов составила 71 мес против 37 мес в группе МОБ-позитивных пациентов ($p < 0{,}001$). Медиана ОВ не была достигнута в группе МОБ-негативных пациентов, в группе МОБ-позитивных — 89 мес ($p = 0{,}002$) [31].

Помимо многоцветной проточной цитометрии [32, 33] и аллель-специфичной полимеразной цепной реакции, важными методами для оценки полноты ремиссии являются секвенирование нового поколения и ПЭТ/КТ, которая позволяет выявить наличие остаточной болезни внекостномозговой локализации [34].

Учитывая преимущества этих новых методов, позволяющих с высокой точностью и специфичностью определять МОБ, в 2016 г. IMWG дала определение новым категориям МОБ-негативного ответа (табл. 9) [25].

Таблица 9. Критерии МОБ-негативной ремиссии у больных ММ, утвержденные IMWG в 2016 г.

Категория ответа	Критерии ответа
Устойчивая МОБ-негативная ремиссия	МОБ-негативность в костном мозге, доказанная методом секвенирования нового поколения и/или проточной цитометрии нового поколения и методом ПЭТ/КТ, сохраняющаяся в течение 1 года и более
МОБ-негативная ремиссия, подтвержденная методом иммунофенотипирования	Отсутствие фенотипических аберрантных клональных плазматических клеток в костном мозге, определенных с помощью проточной цитометрии нового поколения с использованием стандартной процедуры EuroFlow для обнаружения МОБ при ММ (или одобренного эквивалентного метода) с минимальной чувствительностью 1×10^5 ядросодержащих клеток или выше
МОБ-негативная ремиссия, подтвержденная методом секвенирования	Отсутствие клональных плазматических клеток в костном мозге, определяемых методом секвенирования нового поколения с использованием платформы LymphoSIGHT (или одобренного эквивалентного метода) с минимальной чувствительностью 1×10^5 ядросодержащих клеток или выше
МОБ-негативная ремиссия, подтвержденная методом иммунофенотипирования и ПЭТ/КТ или методом секвенирования и ПЭТ/КТ	МОБ-негативность в костном мозге, доказанная методом секвенирования нового поколения или проточной цитометрии нового поколения, и исчезновение каждой области повышенного поглощения ^{18}F-FDG, обнаруженного на исходной или предыдущей ПЭТ/КТ, либо снижение метаболической активности, измеренной значением стандартизированного накопления, до уровня менее чем в средостении или окружающих нормальных тканях

В последние годы, после начала широкого использования новых препаратов, таких как ингибиторы протеасомы, иммуномодуляторы, моноклональные антитела, стали появляться пациенты, опухоль которых рефрактерна к этим противоопухолевых агентам. Эти пациенты характеризуются низкими показателями выживаемости. Так, медиана бессобытийной выживаемости при рефрактерности к бортезомибу и леналидомиду составляет 5 мес, а общая выживаемость — 9 мес. В связи с чем были дополнительно введены понятия «двойной», «тройной» рефрактерности и т. д. Под термином «двойной рефрактерности» подразумевают рефрактерность к двум новым препаратам с разным механизмом действия [32, 33].

В табл. 10 представлены дополнительные критерии ответа на лечение для отдельных стадий заболевания [37].

Таблица 10. Дополнительные критерии ответа на лечение для отдельных стадий заболевания

Категория	Критерии
Рецидивирующая миелома	Прогрессирование после успешного проведения по крайней мере одной линии терапии и несоответствие критериям для рецидивирующей/рефрактерной миеломы
Рефрактерная миелома	Отсутствие минимального ответа как на первоначальную терапию, так и терапию «спасения» или прогрессирование в течение 60 дней после последнего лечения
Первичная рефрактерность	Отсутствие минимального или более глубокого ответа на любой противоопухолевой терапии
Рецидивирующая/ рефрактерная миелома	Развитие рефрактерности на терапию «спасения» при прогрессировании у больных, ранее леченных с эффектом

Оценка выживаемости

Для описания исходов при миеломе используется несколько показателей выживаемости, таких как общая выживаемость (ОВ), выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП), бессобытийная выживаемость (БСВ), безрецидивная выживаемость (БРВ), время до прогрессирования заболевания (ВДП) и длительность ответа (ДО). Определения этих терминов и их роль в анализе течения заболевания приведены в табл. 11 [34].

По таким конечным точкам, как ВДП, ВБП, ДО, можно в итоге предсказать общую выживаемость.

Таблица 11. Определения конечных точек времени при оценке показателей выживаемости

Конечная точка	Определение	Комментарий
Время до прогрессирования заболевания, ВДП (time to progression, TTP)	Период времени от начала лечения до прогрессирования заболевания. Летальные исходы, обусловленные причинами, отличными от прогрессирования заболевания, не подсчитываются, но цензурируются	ВДП используется при оценке эффективности лекарственного средства и продолжительности благоприятного эффекта терапии. Однако этот показатель не учитывает тот факт, что лечение может быть ассоциировано с повышенным количеством летальных исходов, связанных с лечением, и поэтому должен оцениваться в сочетании с выживаемостью без прогрессирования заболевания
Выживаемость без прогрессирования заболевания, ВБП (progression-free survival, PFS)	Период времени от начала лечения до прогрессирования заболевания или смерти (независимо от причины смерти), что бы ни наступило первым	Должна сообщаться в сочетании с ВДП
Бессобытийная выживаемость, БСВ (event-free survival, EFS)	Определение для БСВ зависит от того, что принимается за «событие». Во многих исследованиях определение БСВ совпадает с определением ВБП. БСВ может включать дополнительные «события», которые считаются важными, за исключением смертельного исхода и прогрессирования заболевания (например, тяжелое токсическое действие лекарственных средств)	При миеломе в большинстве исследований, сообщающих БСВ, фактически имеют в виду ВБП, являющуюся более специфичным термином. Исключением являются случаи, когда определение БСВ включает дополнительные «события» помимо прогрессирования или смертельного исхода, которые считают важными для принятия их в расчет
Безрецидивная выживаемость, БРВ (disease-free survival, DFS)	Период времени от начала полной ремиссии (ПР) до рецидива после ПР. БРВ относится только к пациентам с полным ответом	В отличие от ВДП и ВБП конечная точка БРВ относится только к пациентам, достигшим ПР, и, по существу, имеет в настоящее время при миеломе ограниченное применение
Длительность ответа, ДО (duration of response, DOR)	Рассчитывается только для пациентов, достигших как минимум частичной ремиссии (ЧР). Период времени от первого наблюдения ЧР (до повторного ее подтверждения) до прогрессирования заболевания. При этом летальные исходы по причинам, отличным от прогрессирования заболевания, не подсчитываются, но цензурируются. Должны быть сообщены длительности как ПР, так и ЧР	В отличие от ВДП и ВБП конечная точка ДО относится только к подгруппе пациентов, которые достигают по крайней мере ЧР. Это дополнительный показатель, который рассматривается при оценке эффективности новых препаратов и/или новых комплексных подходов к терапии

Лечение ММ (общие сведения)

В полувековой истории лечения ММ можно выделить три основных этапа, сопровождавшихся явным повышением эффективности терапии и увеличением показателей общей выживаемости больных.

Первые впечатляющие результаты, сопровождавшиеся улучшением выживаемости больных с ММ, были достигнуты в начале 60-х гг. прошлого столетия благодаря внедрению в клиническую практику мелфалана, а затем и глюкокортикоидов. Однако в течение последующих двух-трех десятилетий, несмотря на попытки применения различных многокомпонентных комбинаций химиотерапевтических препаратов, не удавалось улучшить показатели выживаемости, достигнутые при использовании схемы мелфалан + преднизолон. Именно эта схема оставалась золотым стандартом лечения ММ до конца прошлого столетия.

Следующий этап, зафиксированный в конце 1980-х — начале 1990-х гг. и характеризовавшийся достоверным улучшением результатов лечения, был достигнут благодаря включению в алгоритм лечения высокодозной химиотерапии (ВХТ) с последующей ауто-ТГСК. Именно трансплантационные методики значительно изменили взгляды клиницистов на результаты терапии миеломы, позволив говорить о достижении полной ремиссии у больных с ММ. В последние десятилетия ауто-ТГСК определена в качестве стандартного метода терапии, включенного в алгоритм лечения пациентов с ММ моложе 60—65 лет. В отличие от традиционной химиотерапии применение высоких доз мелфалана на этапе консолидации позволило повысить частоту полных ремиссий, а последующая ауто-ТГСК минимизировала риск осложнений и смертность, связанные с высокодозным лечением [35—37].

Рандомизированные клинические исследования, проводившиеся в рамках как одноцентровых, так и многоцентровых испытаний, убедительно доказали преимущества ВХТ и последующей ауто-ТГСК по сравнению со стандартной химиотерапией. Авторами были представлены более высокие показатели выживаемости без прогрессирования, а в трех исследованиях, кроме того, было отмечено и улучшение общей выживаемости больных [35, 38—41].

Третий этап, совпавший с началом нового тысячелетия, был связан с внедрением в клиническую практику новых лекарственных средств, таких как иммуномодулирующие препараты (талидомид, леналидомид) и ингибиторы протеасом (бортезомиб). Первые впечатляющие результаты применения указанных противоопухолевых средств позволили охарактеризовать их как прорыв в лечении ММ. Подтверждением того, что ведущая роль в 50-процентном повышении медианы об-

щей выживаемости больных ММ в течение последней декады принадлежит именно новым лекарственным препаратам, явились результаты работы группы исследователей из американской клиники Мейо (Mayo Clinic, Rochester, USA). В более поздней работе этих же авторов было показано устойчивое улучшение ОВ у больных, которым диагноз ММ был установлен в 2006—2010 гг., по сравнению с пациентами, заболевшими в 2001—2005 гг. Медиана ОВ в первой и второй группах составила 73 и 55 мес соответственно [41, 42].

Показания к началу лечения

В настоящее время пациентам с **тлеющей миеломой** вне рамок клинических исследований инициация специфической терапии не рекомендуется [43].

Показанием для начала лечения является установление диагноза симптоматической формы множественной миеломы [44, 45].

Определение стратегии лечения

Тактика ведения больных моложе 65 лет и пожилых больных отличается. Для лечения первичных больных ММ моложе 65 лет (или 70 лет при хорошем физическом состоянии) без серьезной сопутствующей патологии используют ВХТ с ауто-ТГСК. Больным старше 65—70 лет или молодым больным с тяжелыми сопутствующими заболеваниями следует рекомендовать комбинации на основе новых препаратов без ВХТ и ауто-ТГСК. Выбор схем индукционной терапии зависит не только от имеющихся у пациента сопутствующих заболеваний и осложнений ММ, но в первую очередь от того, рассматривается ли данный пациент в качестве кандидата на проведение ауто-ТГСК или нет.

Пациенты, не являющиеся кандидатами на ВХТ с ауто-ТГСК

Выбор стратегии противоопухолевого воздействия некандидатов на трансплантацию аутологичных стволовых клеток крови основывается на параметрах коморбидности пациента и зависит от цели лечения. В настоящее время в России зарегистрировано несколько схем терапии для пациентов, не являющихся кандидатами на ауто-ТГСК. Наибольшее распространение получили протоколы лечения, основанные на применении бортезомиба — VMP, VCd, Vd и т. д. Вместе с тем интеграция иммуномодуляторов и моноклональных антител к CD38 в схемы индукционной терапии некандидатов на ауто-ТГСК демонстрируют достижение глубокого противоопухолевого ответа у подавляющего большинства пациентов с впервые установленным диагнозом ММ, улучшая при этом продолжительность ВБП и в ряде случаев ОВ.

В частности, по данным международного рандомизированного исследования III фазы SWOG S0777 (n = 523) по сравнению эффективности комбинации леналидомид + бортезомиб + дексаметазон и леналидомид + дексаметазон (группа контроля) у пациентов с впервые диагностированной ММ, не подлежащих ауто-ТГСК, терапия RVd оказывала положительное влияние на такие показатели, как ВБП, ОВ и частота общего ответа [45, 46]. Результаты исследования продемонстрировали статистически значимое улучшение ВБП в группе пациентов, получавших схему RVd. Продолжительность ВБП при лечении комбинацией RVd по сравнению с группой контроля составила 41 мес против 29 мес соответственно (p = 0,003). Общий ответ в группе RVd составил 90,2% против 78,8% в группе пациентов, получавших Rd (p = 0,001). Общая выживаемость в группе RVd не достигнута, а в группе контроля — 69 мес (p = 0,0114). Медиана длительности ответа составила 50 мес в группе RVd и 39 мес в группе Rd (p = = 0,0175).

В крупном рандомизированном исследовании III фазы изучалась эффективность добавления анти-CD38 моноклонального антитела даратумумаба к комбинации бортезомиба, мелфалана и преднизолона (VMP) у пациентов с впервые диагностированной ММ, некандидатов на ауто-ТГСК [47]. При медиане наблюдения 40,1 мес медиана ВБП в группе DVMP составила 36,4 мес против 19,3 мес в группе VMP (p < 0,0001). Общий ответ в группе DVMP составил 90,9%, в контрольной — 73,9%, при этом полный и более глубокий ответ на терапию достигался значительно чаще в группе DVMP — 46% против 25%. Частота достижения МОБ-негативности при пороге чувствительности 10^{-5} была более чем в 3 раза выше в группе DVMP — 28% против 7%. Добавление даратумумаба к режиму VMP не приводило к повышению токсичности: частота отмены терапии была в 2 раза ниже в группе даратумумаба (5% при применении DVMP и 10% при применении VMP). Инфузионные реакции, обусловленные введением даратумумаба, отмечались у 27,7% пациентов и развивались в основном во время 1-го введения препарата.

В другом рандомизированном исследовании III фазы также изучалась эффективность добавления анти-CD38 моноклонального антитела даратумумаба к комбинации леналидомида и дексаметазона (Rd) у пациентов с впервые диагностированной ММ, некандидатов на ауто-ТГСК [48]. При медиане наблюдения 64,5 мес медиана ВБП в группе DRd составила 61,9 мес против 34,4 мес в группе Rd (p < 0,0001). Медиана ОВ в группе больных, получавших DRd, не была достигнута против 65,5 мес в группе Rd. Общий ответ в группе DRd составил 92,9%, в контрольной — 81,6% [49, 50].

На основании представленных исследований эксперты EHA, ESMO, NCCN рассматривают схемы RVd, DaraRd и DaraVMP в качестве приоритетных вариантов лечения пациентов с впервые установленной ММ [43, 51].

Однако кроме представленных выше режимов индукционной терапии в зависимости от функционального статуса пациента, коморбидности, доступности препаратов могут применяться и другие схемы, в числе которых — MPR, Rd, VCd, VCP, BP, MP, CP [48, 52—55].

Кандидаты на ВХТ с ауто-ТГСК

Индукционная терапия с последующим высокодозным мелфаланом и ауто-ТГСК

Индукционная терапия с последующим высокодозным мелфаланом и ауто-ТГСК является стандартным методом лечения пациентов моложе 65—70 лет без тяжелой сопутствующей патологии [43, 51].

Рандомизированные клинические исследования, проводившиеся в рамках как одноцентровых, так и многоцентровых испытаний, убедительно доказали преимущества ауто-ТГСК по сравнению со стандартной химиотерапией [36, 56—60].

Эффективность ауто-ТГСК изучалась и в эру новых лекарственных препаратов, широко применяемых в клинической практике в последнее десятилетие. В 2015 г. были опубликованы результаты исследования по определению роли ауто-ТГСК у больных ММ, получавших до и после трансплантации новые лекарственные препараты. Французская рабочая группа по изучению ММ провела рандомизированное многоцентровое исследование, сравнившее эффективность 8 курсов RVD (леналидомид + бортезомиб + дексаметазон) с 3 индукционными курсами RVD с последующей ауто-ТГСК (мелфалан 200 мг/м^2) и назначением 2 курсов RVD с целью консолидации. Поддерживающее лечение леналидомидом (от 10 до 15 мг/сут) проводилось больным в обеих группах в течение одного года. Таким образом, сравнивалась эффективность 3 курсов RVD против высокодозного мелфалана. С ноября 2010 по ноябрь 2012 г. в исследование было включено 700 больных. В каждой группе больные были однотипны по возрасту, стадии заболевания и цитогенетическим изменениям. Первичной конечной точкой исследования была ВБП. Медиана наблюдения составила 39 мес. Завершили плановую терапию лишь 66% больных, остальные выбыли из исследования по причине прогрессии заболевания или нежелательных явлений. ВБП в течение 3 лет составила 61% в группе с ауто-ТГСК и 48% в группе RVD ($p < 0{,}0002$). Преимущество ауто-ТГСК было представлено во всех подгруппах, независимо от возраста (до 60 лет или после), пола, стадии ISS, стандартного или высокого цитогенетиче-

ского риска, а также ответа после 3 первых курсов RVD. ОВ в течение трех лет оказалась одинаково высокой в обеих группах больных и составила 88%. Частота полных ремиссий была достоверно выше в группе с ауто-ТГСК по сравнению с группой RVD: 58% против 46% соответственно ($p < 0,01$). Исследователи пришли к заключению, что ауто-ТГСК остается необходимым методом лечения больных ММ моложе 65 лет [61].

Анализ объединенных данных двух исследований III фазы (GIMEMA-RV-MM-209 и EMN-441) по применению леналидомида в первой линии лечения больных ММ — кандидатов на ВХТ с ауто-ТГСК, опубликованный в 2017 г., также доказал эффективность включения ауто-ТГСК в программу лечения молодых больных в эру новых лекарственных препаратов. В метаанализ были включены данные о 529 больных с впервые диагностированной ММ, прошедших этап индукционной терапии, включающей 4 курса Rd (леналидомид + дексаметазон), мобилизацию и сбор гемопоэтических стволовых клеток крови (циклофосфамид + ГКСФ). Больные были рандомизированы в равном соотношении на выполнение двух ауто-ТГСК (мелфалан, 200 мг/м^2) и проведение шести консолидирующих курсов с включением леналидомида (MPR или CRD). Результаты исследования свидетельствуют об улучшении показателей БРВ и ОВ для больных, в программу лечения которых была включена ауто-ТГСК. В группе больных с тандемной ауто-ТГСК медиана БРВ была достоверно выше и составила 42 мес против 24 мес в группе больных без ауто-ТГСК ($p < 0,001$). Сравнение показателей 4-летней ОВ также выявило достоверное преимущество для группы больных с ауто-ТГСК — 84% против 70% в группе больных без ВХТ с ауто-ТГСК ($p < 0,001$). Дизайн исследования предусматривал возможность выполнения отложенной ауто-ТГСК для больных, рандомизированных на консолидирующую терапию, в случае развития рецидива заболевания. Таким образом, после развития рецидива заболевания при достижении общего противоопухолевого ответа могла быть выполнена ауто-ТГСК в качестве терапии спасения. Однако отложенная трансплантация была осуществлена только 53% ($n = 93$) больных. Исследователи определили преимущество выполнения ауто-ТГСК в первой линии терапии путем сравнения показателей ОВ — в группе больных с ауто-ТГСК в первой линии лечения ОВ была выше, чем в группе больных с ауто-ТГСК, выполненной после рецидива [44]. Таким образом, результаты проведенного исследования продемонстрировали важность выполнения ауто-ТГСК для лечения больных ММ в эру применения новых лекарственных препаратов, определены сроки проведения интенсивных схем лечения — наиболее целесообразно

выполнение ВХТ с ауто-ТГСК в первой линии терапии ММ при достижении общего противоопухолевого ответа.

Основываясь на частоте достижения ответа, глубине ответа, а также показателях выживаемости без прогрессирования как на суррогатных маркерах результатов терапии, трехкомпонентные схемы, включающие бортезомиб и дексаметазон, в настоящее время являются стандартом терапии перед ауто-ТГСК [43, 51, 62]. Наиболее предпочитаемыми режимами являются VRd и VCd.

Рекомендуется проводить 4—6 курсов индукционной терапии, после чего переходить к процедуре мобилизации и сбора гемопоэтических стволовых клеток.

Мелфалан в дозе 200 мг/м^2 является стандартом для проведения кондиционирования перед ауто-ТГСК [43]. Наиболее предпочтительным источником стволовых клеток являются гемопоэтические клетки периферической крови по сравнению с костным мозгом за счет возможности заготовить количество, необходимое для успешного восстановления кроветворения после двух аутотрансплантаций с сокращением периода цитопении и потребности в антибактериальной терапии [63].

Преимущество тандемной ауто-ТГСК было доказано до широкого распространения новых таргетных препаратов, особенно это было продемонстрировано у пациентов, не достигших очень хорошей частичной ремиссии после первой ауто-ТГСК.

В настоящее время выполнение тандемной ауто-ТГСК целесообразно рассматривать для пациентов из группы высокого цитогенетического риска [64, 65].

Консолидация

Под консолидацией понимают несколько полнодозных курсов терапии, выполненных после ауто-ТГСК. В нескольких исследованиях было показано, что консолидация приводит к достижению более глубокого противоопухолевого ответа. Однако в эру индукционной терапии с включением новых таргетных препаратов еще нет достаточных доказательств, что консолидация необходима абсолютно всем пациентам.

Поддерживающая терапия

В настоящее время рядом крупных многоцентровых исследований показано значение поддерживающей терапии, назначаемой после ауто-ТГСК. При этом в качестве терапевтических препаратов рассматриваются бортезомиб в дозе 1,3 мг/м^2 каждые 2 нед в течение 2 лет или до прогрессии и леналидомид в дозе 10—15 мг/сут в течение 1—2 лет или до прогрессии. Результаты исследований убедительно демонстри-

руют увеличение ВБП, ВДП и ОВ при назначении поддерживающего лечения.

Согласно рекомендациям IMWG, поддерживающая терапия бортезомибом целесообразна только в случаях достижения ответа на препарат на этапе индукции, однако длительное применение препарата после ауто-ТГСК (в течение 2 лет) потребует редукции дозы бортезомиба у 1/3 пациентов. Группа HOVON показала, что поддерживающая терапия бортезомибом после ауто-ТГСК эффективна у пациентов с del17p [66].

Роль поддерживающей терапии леналидомидом после ауто-ТГСК оценена в 3 крупных рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях. Во всех исследованиях медиана длительности поддерживающей терапии леналидомидом составила 1—2 года [68]. При оценке эффективности поддерживающей терапии леналидомидом по сравнению с плацебо были показаны удвоение ВБП, снижение риска прогрессирования заболевания на 50%, а исследование CALGB 100104 подтвердило увеличение ОВ. Поддерживающая терапия леналидомидом сопровождается удовлетворительной переносимостью с умеренной гематологической токсичностью без увеличения случаев нейротоксических, тромботических и инфекционных осложнений. В метаанализе всех рандомизированных исследований, сравнивающих леналидомид с плацебо, Attal et al. показали, что использование поддерживающей терапии леналидомидом после ауто-ТГСК имело 2,5-летнее преимущество над плацебо, которое превышало риск развития вторых опухолей [68].

После ауто-ТГСК поддерживающую терапию рекомендуется назначать через 90—100 дней после переливания стволовых клеток. Предварительно проводится обследование пациента для подтверждения сохраняющегося противоопухолевого ответа и отсутствия прогрессирования заболевания [37].

Лечение рецидивов и рефрактерной ММ

Выбор программы лечения рецидивов зависит от ряда факторов, таких как возраст пациента, соматический статус, сопутствующие заболевания, эффективность и переносимость предшествующей терапии, количество линий терапии, доступность терапии, интервал от момента окончания предыдущей линии терапии и тип рецидива (клинический или биохимический) [69].

Среди возможных вариантов терапии рассматривается применение леналидомида с дексаметазоном, бортезомиба и дексаметазона при отсутствии рефрактерности к нему с добавлением химиотерапевтических противоопухолевых препаратов, карфилзомиб в комбинации с дексаметазоном.

Кроме того, основываясь на результатах проспективных рандомизированных исследований III фазы, для лечения рецидивов ММ зарегистрированы комбинации из трех препаратов на основе леналидомида [43]. Карфилзомиб, относящийся ко второму поколению ингибиторов протеасом, был одобрен в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном для лечения пациентов, получивших не менее одной линии терапии [70]. Элотузумаб, моноклональное антитело, специфически связывающееся с белком SLAMF7, был одобрен в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном для пациентов, получивших минимум одну линию терапии [71]. Иксазомиб, первый ингибитор протеасомы для приема внутрь, в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном также был одобрен в 2016 г. для лечения первого и последующего рецидива ММ [72]. Для лечения первого и последующих рецидивов также зарегистрирован даратумумаб в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном [36, 73].

В 2022 г. на основании исследований III фазы для лечения первого и последующих рецидивов были зарегистрированы комбинации на базе карфилзомиба и дексаметазона с моноклональным антителом к CD38 — даратумумабом и изатуксимабом [74, 75].

Согласно рекомендациям EHA-ESMO, повторная ауто-ТГСК может быть рекомендована молодым пациентам с ММ, у которых выживаемость без прогрессирования после первой ауто-ТГСК составила не менее 36 мес [43].

Для лечения рецидива ММ, отягощенного двойной рефрактерностью, одобрено применение помалидомида в комбинации с дексаметазоном, даратумумаба и карфилзомиба в монорежиме [76—79].

Применение трехкомпонентного режима на базе помалидомида и дексаметазона в комбинации с элотузумабом или изатуксимабом продемонстрировало улучшение частоты достижения общего противоопухолевого ответа, показателей ВБП и ОВ у больных с рецидивом ММ, отягощенным двойной рефрактерностью, по сравнению с режимом, содержащим только помалидомид и дексаметазон [84—86].

Отдельным пациентам с рецидивом ММ, которым не могут быть назначены современные таргетные препараты, в качестве одной из возможных опций рекомендуется традиционная противомиеломная полихимиотерапия — режимы MP, M2, DHAP, DCEP, VD-PACE, циклофосфамид в низких дозах, монотерапия дексаметазоном [82].

При возможности стоит рассмотреть участие пациента в клинических исследованиях.

Лекарственные препараты, зарегистрированные в Российской Федерации для лечения ММ

Показания к применению препаратов таргетного действия:

- **Бортезомиб:**
  - ▲ индукционная терапия — в качестве I линии;
  - ▲ в монорежиме для поддерживающей терапии после ауто-ТГСК;
  - ▲ лечение рецидива (*re-treatment*).
- **Леналидомид:**
  - ▲ индукционная терапия — в качестве I линии;
  - ▲ в монорежиме для поддерживающей терапии после ауто-ТГСК;
  - ▲ лечение рецидива.
- **Бендамустин:**
  - ▲ индукционная терапия — в качестве I линии у больных с впервые диагностированной ММ старше 65 лет, не являющихся кандидатами для проведения ВХТ, с клиническими проявлениями нейропатии, препятствующей использованию терапии с включением бортезомиба.
- **Помалидомид:**
  - ▲ в сочетании с низкими дозами дексаметазона для лечения больных с рецидивами и рефрактерной ММ, которые получали не менее 2 линий терапии, включая леналидомид и бортезомиб, и у которых после последней линии терапии отмечалось прогрессирование болезни;
  - ▲ в сочетании с бортезомибом и дексаметазоном для лечения больных с рецидивами и рефрактерной ММ, получивших на предшествующих этапах леналидомид.
- **Даратумумаб:**
  - ▲ в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном для терапии впервые диагностированной ММ некандидатов на ауто-ТГСК;
  - ▲ в комбинации с бортезомибом, мелфаланом и преднизолоном для терапии впервые диагностированной ММ некандидатов на ауто-ТГСК;
  - ▲ в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном для лечения больных ММ, получивших по крайней мере одну предшествующую линию терапии;
  - ▲ в комбинации с бортезомибом, талидомидом (не зарегистрирован на территории РФ) и дексаметазоном для терапии впервые диагностированной ММ пациентов, являющихся кандидатами для ауто-ТГСК;
  - ▲ в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном для лечения больных ММ, получивших по крайней мере одну предшествующую линию терапии;

- ▲ в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном для лечения больных ММ, получивших одну предшествующую линию терапии ингибиторами протеасом и леналидомидом и проявивших рефрактерность к леналидомиду или получивших по крайней мере две предшествующие линии терапии леналидомидом и ингибиторами протеасом с прогрессией заболевания во время или после завершения терапии;
- ▲ в комбинации с карфилзомибом и дексаметазоном показан для лечения больных ММ с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой, ранее получивших от одной до трех линий предшествующей терапии;
- ▲ в качестве монотерапии у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ММ, предшествующее лечение которых включало ингибиторы протеасом и иммуномодулирующие препараты;
- ▲ в комбинации с циклофосфамидом, бортезомибом и дексаметазоном для терапии пациентов с впервые диагностированным AL-амилоидозом.

• **Элотузумаб:**
- ▲ в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном для лечения больных ММ, получивших один или несколько предшествующих курсов терапии;
- ▲ в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном для лечения больных ММ, прошедших не менее двух курсов терапии, включая леналидомид и ингибитор протеасом.

Карфилзомиб:
- ▲ в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном для лечения больных ММ, получивших минимум одну линию предшествующей противоопухолевой терапии;
- ▲ в комбинации с даратумумабом и дексаметазоном для лечения больных ММ, получивших минимум одну линию предшествующей противоопухолевой терапии;
- ▲ в комбинации с дексаметазоном для лечения больных ММ, получивших минимум одну линию предшествующей противоопухолевой терапии;
- ▲ в виде монотерапии для лечения рецидивирующей и рефрактерной ММ у пациентов, получивших минимум 2 предыдущие линии терапии, включая бортезомиб и иммуномодулирующее средство.

• **Иксазомиб:**
- ▲ в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном для лечения пациентов с ММ, получивших ранее как минимум одну линию предшествующей терапии.

- **Изатуксимаб:**
  - ▲ в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном у больных ММ, которые получили как минимум два предшествующих режима, включающих леналидомид и ингибитор протеасом;
  - ▲ в комбинации с карфилзомибом и дексаметазоном для лечения пациентов с рецидивирующей и/или рефрактерной ММ, ранее получивших от 1 до 3 линий терапии.

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

До настоящего времени в рандомизированных клинических исследованиях не подтверждена статистически значимая польза алло-ТГСК у пациентов с впервые выявленной миеломой стандартного или высокого риска, хотя у молодых пациентов такой подход еще изучается.

В настоящее время за счет более совершенной системы выхаживания больных в период тяжелых инфекционных и токсических осложнений, более эффективного контроля реакции «трансплантат против хозяина», тщательного отбора больных, а также использования новых режимов кондиционирования удалось снизить посттрансплантационную летальность. Так, применение предтрансплантационного кондиционирования пониженной интенсивности позволило уменьшить процент летальных исходов в первые 100 дней после аллогенной трансплантации до 5—10% за счет уменьшения частоты тяжелых инфекций, однако 20—25% больных все-таки погибают в последующие сроки от хронической реакции «трансплантат против хозяина». Несмотря на высокий риск летальности, связанный с трансплантацией, алло-ТГСК может рассматриваться у больных из группы высокого риска с хорошим ответом на терапию «спасения», в основном в рамках клинических исследований [88]. Однако алло-ТГСК не должна применяться у больных с рецидивирующей или рефрактерной ММ вне клинических исследований.

Литература

1. Rajkumar SV. Updated diagnostic criteria and staging system for multiple myeloma. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2016; 35:e418—e423. DOI: 10.14694/EDBK_159009.
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia 2022; 36(7):1720—1748. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
3. Cree IA. The WHO Classification of Haematolymphoid Tumours. Leukemia 2022; 36(7):1701—1702. DOI: 10.1038/s41375-022-01625-x.

4. Myeloma: Recent trends in SEER age-adjusted incidence rates, 2000—2020. URL: https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=89&data_type=1&graph_type=2&compareBy=sex&chk_sex_3=3&chk_sex_2=2&rate_type=2&race=1&age_range=1&stage=101&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&hdn_view=0&advopt_show_apc=on&advopt_display=2#resultsRegion0.
5. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М., 2022. 252 с.
6. Kuehl WM, Bergsagel PL. Molecular pathogenesis of multiple myeloma and its premalignant precursor. J Clin Invest 2012; 122(10):3456—3463. DOI: 10.1172/JCI61188.
7. Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma. Nat Rev Cancer 2012; 12(5):335—348. DOI: 10.1038/nrc3257.
8. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. Leukemia 2009; 23(12):2210—2221. DOI: 10.1038/leu.2009.174.
9. Furukawa Y, Kikuchi J. Molecular pathogenesis of multiple myeloma. Int J Clin Oncol 2015; 20(3):413—422. DOI: 10.1007/s10147-015-0837-0.
10. Костина И. Э., Гитис М. К., Менделеева Л. П. и др. Рентгеновская компьютерная томография в диагностике и мониторинге поражения костей при множественной миеломе с использованием низкодозового и стандартного протоколов сканирования. Гематология и трансфузиология 2018; 63(2): 113—23. DOI: 10.25837/HAT.2018.13..2..002.
11. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 2014; 15(12):e538—e548. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
12. Рехтина И. Г., Менделеева Л. П., Бирюкова Л. С. Диализзависимая почечная недостаточность у больных множественной миеломой: факторы обратимости. Терапевтический архив 2015; 87(7):72—76.
13. Firsova MV, Mendeleeva LP, Kovrigina AM et al. Plasmacytoma in patients with multiple myeloma: morphology and immunohistochemistry. BMC Cancer 2020; 20(1):346. DOI: 10.1186/S12885-020-06870-W.
14. Fernández de Larrea C, Kyle R, Rosiñol L et al. Primary plasma cell leukemia: consensus definition by the International Myeloma Working Group according to peripheral blood plasma cell percentage. Blood Cancer J 2021; 11(12):192. DOI: 10.1038/S41408-021-00587-0.
15. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. Cancer 1975; 36(3):842—854.
16. Greipp PR, Miguel JS, Dune BGM et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005; 23(15):3412—3420. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.242.
17. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S et al. Revised international staging system for multiple myeloma: A report from international myeloma working group. J Clin Oncol 2015; 33(26):2863—2869. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.2267.

18. D'agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ et al. Second revision of the International Staging System (R2-ISS) for overall survival in multiple myeloma: A European Myeloma Network (EMN) report within the HARMONY project. J Clin Oncol 2022; 40(29):3406—3418. DOI: 10.1200/JCO.21.02614.
19. Dimopoulos MA, Barlogie B, Smith TL et al. High serum lactate dehydrogenase level as a marker for drug resistance and short survival in multiple myeloma. Ann Intern Med 1991; 115(12):931—935. DOI: 10.7326/0003-4819-115-12-931.
20. Terpos E, Katodritou E, Roussou M et al. High serum lactate dehydrogenase adds prognostic value to the international myeloma staging system even in the era of novel agents. Eur J Haematol 2010; 85(2):114—119. DOI: 10.1111/J.1600-0609.2010.01466.X.
21. Anagnostopoulos A, Gika D, Symeonidis A et al. Multiple myeloma in elderly patients: prognostic factors and outcome. Eur J Haematol 2005; 75(5):370—5. DOI: 10.1111/J.1600-0609.2005.00532.X.
22. Barlogie B, Bolejack V, Schell M et al. Prognostic factor analyses of myeloma survival with intergroup trial S9321 (INT 0141): examining whether different variables govern different time segments of survival. Ann Hematol 2011; 90(4):423. DOI: 10.1007/S00277-010-1130-Y.
23. Rajkumar SV. Updated diagnostic criteria and staging system for multiple myeloma. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2016; 35:e418—e423. DOI: 10.14694/EDBK_159009.
24. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol 2020; 95(5):548—567. DOI: 10.1002/AJH.25791.
25. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 2006; 20(9):1467—1473. DOI: 10.1038/sj.leu.2404284.
26. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: Report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Blood 2011; 117(18):4691—4695. DOI: 10.1182/blood-2010-10-299487.
27. Kumar S, Paiva B, Anderson KC et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol 2016; 17(8):e328—e346. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6.
28. Гарифуллин А. Д., Волошин С. В., Кувшинов А. Ю. и др. Влияние минимальной остаточной болезни и величины опухолевого клона на длительность беспрогрессивной выживаемости у больных множественной миеломой. Вестник гематологии 2017; 13(3):21—22.
29. Martinez-Lopez J, Paiva B, Lopez-Anglada L et al. Critical analysis of the stringent complete response in multiple myeloma: contribution of sFLC and bone marrow clonality. Blood 2015; 126(7):858—862. DOI: 10.1182/blood-2015-04-638742.
30. Holstein SA, Avet-Loiseau H, Hahn T et al. BMT CTN Myeloma Intergroup Workshop on Minimal Residual Disease and Immune Profiling: Summary and

recommendations from the organizing committee. Biol Blood Marrow Transplant 2018; 24(4):641—648. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.12.774.
31. Arana P, Paiva B, Cedena MT et al. Prognostic value of antigen expression in multiple myeloma: a PETHEMA/GEM study on 1265 patients enrolled in four consecutive clinical trials. Leukemia 2018; 32(4):971—978. DOI: 10.1038/leu.2017.320.
32. Rawstron AC, Child JA, de Tute RM et al. Minimal residual disease assessed by multiparameter flow cytometry in multiple myeloma: impact on outcome in the Medical Research Council Myeloma IX study. J Clin Oncol 2013; 31(20): 2540—2547. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.2119.
33. Paiva B, Vidriales MB, Cerveró J et al. Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation. Blood 2008; 112(10):4017—4023. DOI: 10.1182/blood-2008-05-159624.
34. Соловьев М. В., Менделеева Л. П., Фирсова М. В. и др. ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой и 11С-метионином у больных множественной миеломой после трансплантации аутологичных стволовых клеток. Терапевтический архив 2019; 91(7):75—82. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000328.
35. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: A multicenter international myeloma working group study. Leukemia 2012; 26(1):149—157. DOI: 10.1038/leu.2011.196.
36. Laubach J, Garderet L, Mahindra A et al. Management of relapsed multiple myeloma: Recommendations of the International Myeloma Working Group. Leukemia 2016; 30(5):1005—1017. DOI: 10.1038/leu.2015.356.
37. Савченко В. Г. (редактор). Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. В 2 томах. М.: Практика, 2018.
38. Anderson K, Kyle R, Rajkumar S et al. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. Leukemia 2008; 22:231—239. DOI: 10.1038/sj.leu.2405016.
39. Child JA, Morgan GJ, Davies FE et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. N Engl J Med 2003; 348(19): 1875—1883. DOI: 10.1056/NEJMoa022340.
40. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. N Engl J Med 1996; 335(2):91—97. DOI: 10.1056/NEJM199607113350204.
41. O'Shea D, Giles C, Terpos E et al. Predictive factors for survival in myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation: a single-centre experience in 211 patients. Bone Marrow Transplant 2006; 37(8):731—737. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705307.
42. Bladé J, Rosiñol L, Sureda A et al. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized tri-

al from the Spanish cooperative group PETHEMA. Blood 2005; 106(12): 3755—3759. DOI: 10.1182/BLOOD-2005-03-1301.
43. Fermand JP, Ravaud P, Chevret S et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. Blood 1998; 92(9):3131—3136. DOI: 10.1182/BLOOD.V92.9.3131.
44. Fermand JP, Katsahian S, Divine M et al. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. J Clin Oncol 2005; 23(36):9227—9233. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.0551.
45. Palumbo A, Bringhen S, Petrucci MT et al. Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. Blood 2004; 104(10):3052—3057. DOI: 10.1182/BLOOD-2004-02-0408.
46. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. Blood 2008; 111(5):2516—2520. DOI: 10.1182/blood-2007-10-116129.
47. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021; 32(3):309—322. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.11.014.
48. Callander NS, Baljevic M, Adekola K et al. NCCN Guidelines® Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2022. J Natl Compr Canc Netw 2022; 20(1):8—19. DOI: 10.6004/JNCCN.2022.0002.
49. Durie BGM, Hoering A, Sexton R et al. Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). Blood Cancer J 2020; 10(5):53. DOI: 10.1038/s41408-020-0311-8.
50. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2017; 389(10068):519—527. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31594-X.
51. Mateos MV, Cavo M, Blade J et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2020; 395(10218): 132—141. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32956-3.
52. Facon T, Kumar S, Plesner T et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. N Engl J Med 2019; 380(22):2104—2115. DOI: 10.1056/nejmoa1817249.
53. Weisel K, Kumar S, Moreau P et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) alone in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): updated analysis of the phase 3 MAIA study. HemaSphere 2023; 7(Suppl): 14—15. DOI: 10.1097/01.HS9.0000936164.84357.ED.

54. Kumar S, Facon T, Usmani SZ et al. Updated analysis of daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in patients with transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): the phase 3 MAIA study. Blood 2020; 136(Suppl 1):24—26. DOI: 10.1182/blood-2020-134847.
55. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Multiple Myeloma Version 3.2023. 2023. 109 p.
56. Palumbo A, Hajek R, Delforge M et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. N Engl J Med 2012; 366(19):1759—1769. DOI: 10.1056/NEJMoa1112704.
57. Weisel K, Doyen C, Dimopoulos M et al. A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation. Leuk Lymphoma 2017; 58(1):153—161. DOI: 10.1080/10428194.2016.1177772.
58. Zou Y, Lin M, Sheng Z et al. Bortezomib and lenalidomide as front-line therapy for multiple myeloma. Leuk Lymphoma 2014; 55(9):2024—2031. DOI: 10.3109/10428194.2013.847935.
59. Jagannath S, Durie BGM, Wolf JL et al. Extended follow-up of a phase 2 trial of bortezomib alone and in combination with dexamethasone for the frontline treatment of multiple myeloma. Br J Haematol 2009; 146(6):619—626. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07803.x.
60. Attal M, Harousseau JL, Facon T et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med 2003; 349(26):2495—2502. DOI: 10.1056/NEJMoa032290.
61. Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J et al. Influence of pre- and post-transplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: sequential improvement of response and achievement of complete response are associated with longer survival. J Clin Oncol 2008; 26(35):5775—5782. DOI:
62. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US intergroup trial S9321. J Clin Oncol 2006; 24(6):929—936. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.5807.
63. Дарская Е. И., Марами-Зонузи Н. Э., Осипов Ю. С. и др. Эффективность терапии пациентов с множественной миеломой, получавших в качестве первой линии трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Онкогематология 2014; 1:6—10.
64. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C et al. Autologous transplantation for multiple myeloma in the era of new drugs: a phase III study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM/DFCI 2009 Trial). Blood 2015; 126(23):391.
65. Gay F, Oliva S, Petrucci MT et al. Autologous transplant vs oral chemotherapy and lenalidomide in newly diagnosed young myeloma patients: a pooled analysis. Leukemia 2017; 31(8):1727—1734. DOI: 10.1038/leu.2016.381.
66. Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune

disorders: current practice in Europe, 2022. Bone Marrow Transplant 2022; 57(8):1217—1239. DOI: 10.1038/s41409-022-01691-w.
67. Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. Blood 2015; 125(20):3076—3084. DOI: 10.1182/BLOOD-2014-09-568915.
68. Hari P, Pasquini MC, Stadtmauer EA et al. Long-term follow-up of BMT CTN 0702 (STaMINA) of postautologous hematopoietic cell transplantation (autoHCT) strategies in the upfront treatment of multiple myeloma (MM). J Clin Oncol 2020; 38:8506. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_SUPPL.8506.
69. Cavo M, Goldschmidt H, Rosinol L et al. Double vs single autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma: long-term follow-up (10-years) analysis of randomized phase 3 studies. Blood 2018; 132(Suppl 1):124. DOI: 10.1182/blood-2018-99-112899.
70. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IGH, van der Holt B et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. J Clin Oncol 2012; 30(24):2946—2955. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.6820.
71. Pawlyn C, Jones JR, Kaiser MF et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019; 20:57—73. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30687-9.
72. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. J Clin Oncol 2017; 35(29):3279. DOI: 10.1200/JCO.2017.72.6679.
73. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 2015; 372(2):142—52. DOI: 10.1056/NEJMOA1411321.
74. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2015; 373(7):621—631. DOI: 10.1056/NEJMoa1505654.
75. Moreau P, Masszi T, Grzasko N et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 2016; 374(17):1621—1634. DOI: 10.1056/NEJMoa1516282.
76. van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM et al. Systematic literature review and network meta-analysis of treatment outcomes in relapsed and/or refractory multiple myeloma. J Clin Oncol 2017; 35(12):1312—1319. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.1663.
77. Dimopoulos MA, Kaufman JL, White D et al. A comparison of the efficacy of immunomodulatory-containing regimens in relapsed/refractory multiple myeloma: A network meta-analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2018; 18(3): 163—173.e6. DOI: 10.1016/j.clml.2017.12.011.
78. Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet 2020; 396(10245):186—197. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30734-0.

79. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet 2021; 397(10292):2361—2371. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00592-4.
80. Miguel JS, Weisel K, Moreau P et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): A randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14(11):1055—1066. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70380-2.
81. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. N Engl J Med 2015; 373(13):1207—19. DOI: 10.1056/NEJMoa1506348.
82. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): An open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet 2016; 387(10027):1551—1560. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01120-4.
83. Shah C, Bishnoi R, Wang Y et al. Efficacy and safety of carfilzomib in relapsed and/or refractory multiple myeloma: Systematic review and meta-analysis of 14 trials. Oncotarget 2018; 9(34):23704—23717. DOI: 10.18632/oncotarget.25281.
84. Рехтина И. Г., Менделеева Л. П. Эффективность помалидомидсодержащих программ у больных множественной миеломой при рефрактерности к леналидомиду. Онкогематология 2019; 14(1):8—13. DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-1-8-13.
85. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 2018; 379(19):1811—1822. DOI: 10.1056/nejmoa1805762.
86. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet 2019; 394(10214):2096—2107. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32556-5.
87. Менделеева Л. П., Вотякова О. М., Рехтина И. Г. Множественная миелома // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний / под ред. И. В. Поддубной, В. Г. Савченко. 2018. С. 213—241.
88. Фирсова М. В., Менделеева Л. П., Паровичникова Е. Н. и др. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток пациентам с множественной миеломой. Терапевтический архив 2021; 93(7):778—84. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200929.

Л. П. Менделеева, М. В. Соловьев, М. В. Соловьева

Протокол лечения множественной миеломы, применяемый в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

I. Комплекс обследований для диагностики множественной миеломы

1. Общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов, СОЭ.
2. Биохимический анализ крови, включающий определение содержания (активности):
   - общего белка, альбумина, креатинина, мочевой кислоты, общего билирубина, аминотрансфераз, калия, кальция, ЛДГ.
3. Определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) расчетным методом по формулам CKD-EPI или MDRD.
4. Иммунохимический анализ крови и мочи (качественное и количественное определение парапротеина):
   - электрофорез и иммунофиксация белков сыворотки и мочи с количественным определением содержания М-градиента;
   - определение концентрации поликлональных иммуноглобулинов для оценки степени гуморального иммунодефицита;
   - определение содержания β_2-микроглобулина в сыворотке;
   - определение содержания криоглобулинов и СРБ;

- определение свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке при несекретирующей (олигосекретирующей) множественной миеломе (ММ), тлеющей ММ и миеломе Бенс-Джонса.

5. Пункция костного мозга (подсчет миелограммы).
6. Цитогенетическое исследование костного мозга: стандартное, FISH с предварительной сепарацией мононуклеаров по поверхностному рецептору CD138 с зондами, направленными на поиск перестройки Ig (t(11;14), t(4;14), t(14;16), t (14;20), а также del 17p, amp1q.
7. Иммунофенотипическое исследование костного мозга (особое внимание этому методу уделяется при несекретирующей ММ).
8. Гистологическое (при необходимости — иммуногистохимическое) исследование трепанобиоптата и/или биоптата пораженного участка кости или мягкотканного образования.
9. Низкодозовая КТ всего скелета.
10. МРТ всего тела или всех отделов позвоночника и таза, обязательно при:
    - тлеющей миеломе;
    - предполагаемом диагнозе солитарная плазмоцитома;
    - подозрении на экстрамедуллярные очаги поражения;
    - поражении позвоночника с компрессией спинного мозга (для визуализации оболочек спинного мозга).
11. МРТ головного мозга.
12. При наличии протеинурии — определение суточной потери белка с мочой, а также характера протеинурии (для миеломной нефропатии характерен канальцевый тип протеинурии; при клубочковом и смешанном характере протеинурии целесообразно дополнительное обследование для исключения AL-амилоидоза).
13. Определение кислотно-щелочного состояния (наличие и степень выраженности метаболического ацидоза).
14. Определение группы крови, резус-фактора.
15. Коагулограмма.
16. Маркеры вирусов гепатита В и С, ВИЧ; реакция Вассермана.
17. ЭКГ.
18. ЭхоКГ.
19. УЗИ почек, печени, селезенки.
20. Общий анализ мочи.
21. Биопсия слизистой десны, желудочно-кишечного тракта или аспирация подкожного жира с последующей окраской конго красным и типированием амилоида в случае его выявления.

Терапевтическая программа ММ включает три основных этапа: индукцию, консолидацию и поддерживающую терапию.

II. Индукционная терапия (1-я линия)

Выбор программы индукционной терапии зависит от возраста пациента, его соматического состояния, наличия тяжелой сопутствующей патологи, характера течения ММ, а также от желания пациента лечиться по интенсивным программам.

Следует принимать во внимание, что при заболеваниях сердца целесообразно исключить из терапии антрациклиновые антибиотики. При нарушении функции почек предпочтительны комбинации, включающие бортезомиб и циклофосфамид. При наличии предсуществующей клинически выраженной периферической нейропатии целесообразны комбинации на основе леналидомида, который оказывает меньшее нейротоксическое действие по сравнению с бортезомибом. Если на момент диагностики тяжесть состояния больного была обусловлена не только распространенным опухолевым процессом, но и септическими осложнениями, кровотечением, сахарным диабетом или гепатитом, то индукционная противоопухолевая терапия проводится сразу после купирования указанных жизнеугрожающих осложнений.

Больные в возрасте до 65—70 лет без тяжелой сопутствующей патологии, которым впервые установлен диагноз ММ, исходно рассматриваются в качестве кандидатов на высокодозную химиотерапию (ВХТ) с последующей однократной или тандемной трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови (ауто-ТГСК). При выборе индукционной терапии следует избегать схем, содержащих мелфалан. С учетом планируемой аутологичной трансплантации представляется целесообразным начинать индукционную терапию со схем, включающих 3 препарата, — VCd, PAd, VRd. Результаты исследования II фазы EVOLUTION показали, что VDC-модифицированный (доза циклофосфамида 500 мг/м^2 в 1, 8 и 15-й дни) по эффективности не уступает курсу VRD в 1-й линии терапии. У всех пациентов предпочтительным является подкожный способ введения бортезомиба.

Миеломная нефропатия является показанием для срочного начала противоопухолевой терапии. Диализ-зависимое острое почечное повреждение не является противопоказанием для начала специфической программной терапии. Более того, тяжелая почечная недостаточность, даже требующая гемодиализа, не должна ограничивать назначение адекватных индукционных схем терапии, а в дальнейшем и ауто-ТГСК.

На рис. 1 представлен алгоритм индукционной терапии больных ММ — кандидатов на ауто-ТГСК.

Индукционная терапия включает 4—6 трехкомпонентных бортезомибсодержащих курсов. Эффект оценивается после 2, 4 и 6-го курсов. Если после 4 курсов достигнута ПР, пациенту проводится мобилиза-

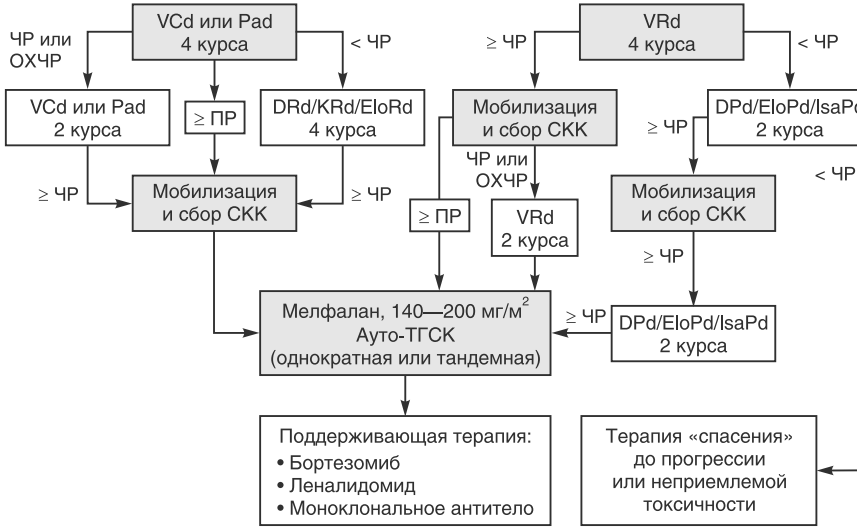


Рисунок 1. Алгоритм индукционной терапии кандидатов на ауто-ТГСК. ОХЧР — очень хорошая частичная ремиссия; ПР — полная ремиссия; СКК — стволовые клетки крови; ЧР — частичная ремиссия. Схемы терапии — см. прил. 1.

ция СКК и в короткие сроки, не превышающие 3 недели, ауто-ТГСК. При достижении ЧР или ОХЧР после 4 курсов, содержащих бортезомиб, выполняется мобилизация и сбор СКК, затем еще два курса по этим же схемам и при сохранении ответа или его углублении проводится ауто-ТГСК.

Если после 4 курсов достичь значимого противоопухолевого ответа не удается, пациент переводится на следующую линию терапии, предпочтение отдается трехкомпонентным режимам. В случае применения первоначальных схем, содержащих бортезомиб, противоопухолевая терапия модифицируется и лечение продолжается на базе леналидомида и дексаметазона в комбинации с одним из следующих таргетных препаратов: даратумумаб, карфилзомиб, элотузумаб. После 4 курсов при достижении ремиссии выполняется мобилизация и сбор СКК с последующей ауто-ТГСК.

При назначении на первом этапе комбинации леналидомида и бортезомиба (схема VRd) и отсутствии частичного ответа после 4 курсов проводится модификация терапии, пациент переводится на помалидомидсодержащие схемы в комбинации с одним из следующих таргетных препаратов: даратумумаб, элотузумаб, изатуксимаб. После 2 курсов при достижении ремиссии выполняется мобилизация и сбор СКК с последующей ауто-ТГСК.

При отсутствии ответа на эти схемы лечения обсуждается возможность включения больных в клинические исследования или продолжения терапии непрограммными схемами без ауто-ТГСК.

Необходимо учитывать, что большое количество курсов (более 4—6), содержащих леналидомид или помалидомид, оказывает отрицательное действие на эффективность мобилизации СКК, снижая вероятность сбора достаточного количества гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

При выборе первоначальной дозы леналидомида обязательно учитывается функция почек (табл. 1).

Таблица 1. Коррекция дозы леналидомида при почечной недостаточности

Тяжесть почечной недостаточности	**Дозы и режим назначения леналидомида**
СКФ ≥ 50 мл/мин	25 мг 1 раз в сутки
СКФ от 30 до 50 мл/мин	10 мг 1 раз в сутки[1]
СКФ < 30 мл/мин, гемодиализ не требуется	15 мг через день[1]
СКФ < 30 мл/мин, требуется гемодиализ	5 мг 1 раз в сутки (в дни диализа после каждой процедуры гемодиализа)[2]

[1] В отсутствие ответа на лечение после 2 курсов доза может быть увеличена до 15 мг 1 раз в сутки.
[2] Доза может быть увеличена до 10 мг 1 раз в сутки, если больной переносит лечение.

Больным, которым в силу возраста и общего соматического состояния не планируется ВХТ с последующей ауто-ТГСК, рекомендуются следующие схемы индукционной терапии: VRd, DaraVMP, DaraRd, VCd, VCP, VMP, Rd, MPR (рис. 2). Оценка противоопухолевого ответа проводится после каждых 2—3 курсов.

Если после 9-го курса лечения по бортезомибсодержащим схемам (VCd, VCP, VMP) достигнута ПР или ОХЧР, индукционный этап можно считать завершенным. В случае достижения фазы плато на уровне ЧР специфическая терапия может быть приостановлена и больной остается под динамическим наблюдением. Если после 4-го курса, базирующегося на бортезомибе, не достигнута ЧР, целесообразно обсуждение вопроса о переводе пациента на леналидомидсодержащие схемы.

При выявлении уже в момент диагностики у пожилых больных миеломной (или диабетической) полинейропатии, а также серьезной патологии желудочно-кишечного тракта индукционный этап терапии следует начинать, избегая применения бортезомиба.

В качестве 1-й линии для лечения пожилых пациентов с ММ и пациентов, которым не показана ауто-ТГСК, альтернативой бортезомибсодержащим режимам является применение леналидомида.

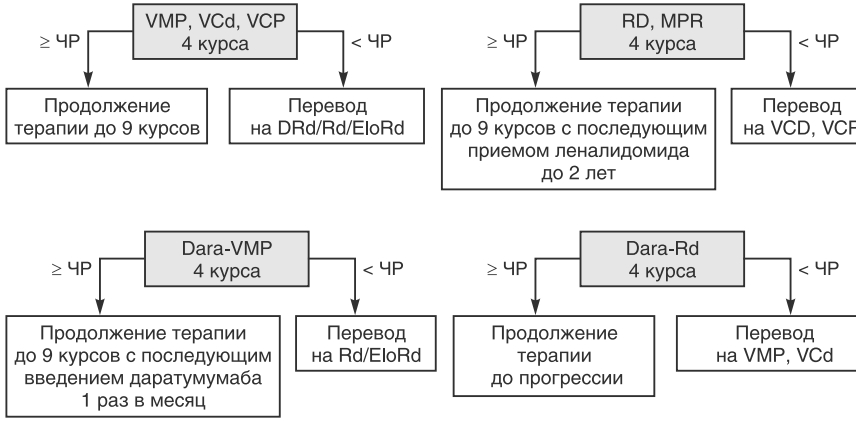


Рисунок 2. Алгоритм индукционной терапии некандидатов на ауто-ТГСК. ЧР — частичная ремиссия. Схемы терапии — см. прил. 1.

Для лечения пожилых пациентов в первой линии также рекомендуется использовать комбинацию противоопухолевых препаратов на базе даратумумаба — DaraVMP, DaraRd. Применение даратумумаба в комбинации с другими таргетными агентами (бортезомиб или леналидомид) в рамках рандомизированных клинических исследований характеризовалось достоверным увеличением частоты общего ответа, значимым увеличением выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП) и общей выживаемости (ОВ). На основании полученных данных экспертные организации рассматривают применение комбинаций с даратумумабом в первой линии терапии в качестве приоритетных схем лечения.

У пожилых и очень ослабленных пациентов дозы и частота введения препаратов в схемах должны быть снижены согласно рекомендациям, представленным в табл. 2.

Таблица 2. Коррекция дозы препаратов для ослабленных пациентов (в индукции и при рецидиве)

Препарат	**Дозы**		
	0	**1**	**2**
Бортезомиб	1,3 мг/м^2 в 1, 4, 8 и 11-й дни 21-дневного курса	1,3 мг/м^2: 1-й курс — в 1, 4, 8 и 11-й дни 21-дневного курса, далее — в 1, 8, 15 и 22-й дни 35-дневного курса	1,0 мг/м^2 в 1, 8, 15 и 22-й дни 35-дневного курса

Таблица 2 (окончание). Коррекция дозы препаратов для ослабленных пациентов (в индукции и при рецидиве)

Препарат	Дозы		
	0	**1**	**2**
Дексаметазон	40 мг в день, дни 1, 8, 15, 22	20 мг в день, дни 1, 8, 15, 22	10 мг в день, дни 1, 8, 15, 22
Мелфалан	0,25 мг/кг или 9 мг/м^2 в 1—4-й дни каждые 4—6 нед	0,18 мг/кг или 7,5 мг/м^2 в 1—4-й дни каждые 4—6 нед	0,13 мг/кг или 5 мг/м^2 в 1—4-й дни каждые 4—6 нед
Леналидомид	25 мг в 1—21-й дни	15 мг в 1—21-й дни	10 мг в 1—21-й дни
Преднизолон	60 мг/м^2 в 1—4-й дни	30 мг/м^2 в 1—4-й дни	15 мг/м^2 в 1—4-й дни
Циклофосфамид	100 мг в 1—21-й дни	50 мг в 1—21-й дни	50 мг через день в 1—21-й дни
Карфилзомиб	20 мг/м^2, дни 1, 2, 8, 9, 15, 16 для 1-го курса, 27 мг/м^2 со 2-го курса	20 мг/м^2, дни 1, 8 ,15 для 1-го курса, 27 мг/м^2, со 2-го курса дни 1, 8, 15	20 мг/м^2, дни 1, 8, 15
Иксазомиб	4 мг, дни 1, 8, 15	3 мг, дни 1, 8, 15	3 мг, дни 1, 8, 15
Помалидомид	4 мг в день, дни 1—21	3 мг в день, дни 1—21	2 мг в день, дни 1—21
Даратумумаб	16 мг/кг	16 мг/кг	16 мг/кг
Элотузумаб	10 мг/кг	10 мг/кг	10 мг/кг
Изатуксимаб	10 мг/кг	10 мг/кг	10 мг/кг

III. Трансплантационный этап

После завершения индукционного этапа проводится обследование пациента и оценка противоопухолевого эффекта, после чего окончательно решается вопрос о возможности и целесообразности назначения ВХТ с последующей ауто-ТГСК.

Трансплантационный этап включает в себя:

- мобилизацию стволовых кроветворных клеток крови (СКК) с использованием циклофосфамида в дозе 4 г/м^2 и последующим назначением Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг/сут. Интервал от завершения последнего индукционного курса до введения циклофосфамида — не более 4 нед;
- высокие дозы мелфалана (200 мг/м^2) с последующей ауто-ТГСК. Интервал от дня введения циклофосфамида до начала предтрансплантационного кондиционирования (до дня введения мелфалана) — 4—6 нед.

Пациенты, достигшие ПР или ОХЧР после индукционной терапии, рассматриваются в качестве обязательных кандидатов на выполнение

ауто-ТГСК. Именно в этих случаях возможно достижение максимального эффекта от высоких дозах мелфалана и значительное увеличение выживаемости больных без признаков прогрессирования заболевания.

При рефрактерном течении заболевания высокодозные методы лечения рассматриваются нецелесообразными.

Мобилизация и сбор аутологичных стволовых кроветворных клеток крови с использованием промежуточных доз циклофосфамида и последующим назначением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора

Периферическая кровь является наиболее предпочтительным источником ГСК. Целью мобилизации является заготовка количества $CD34^+$-клеток, достаточного для выполнения двух ауто-ТГСК.

Самой распространенной и эффективной схемой мобилизации при ММ является сочетание циклофосфамида и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).

В ряде случаев режимом мобилизации может являться сочетание химиотерапевтических препаратов (DPACE, CAD, VD-PACE, DHAP и др.) и Г-КСФ. Возможно применение Г-КСФ в монорежиме на фоне стабильного состояния кроветворения. При проведении повторной мобилизации или при недостаточной эффективности текущей можно использовать Г-КСФ в сочетании с плериксафором.

Для обеспечения сосудистого доступа всем больным до начала мобилизации СКК устанавливают центральный венозный катетер. При необходимости перед началом процедур сбора СКК центральный венозный катетер меняется на перфузионный.

Мобилизация СКК проводится на фоне постоянного введения гепарина с целью профилактики тромботических осложнений. Гепарин вводят в начальной дозе 12 000 ед/сут, в дальнейшем дозу гепарина корректируют в зависимости от показателей АЧТВ.

За сутки до начала введения циклофосфамида каждому пациенту назначают аллопуринол в дозе 200 мг/м^2, который отменяют при развитии миелотоксического агранулоцитоза.

После предварительной гидратации в течение 12 ч изотоническим раствором хлорида натрия в дозе не менее 1 л/м^2 вводят циклофосфамид в суммарной дозе 4 г/м^2 (по 0,8 г/м^2, 5 раз в/в в 1-й день). Параллельно введению циклофосфамида проводят инфузионную терапию изотоническим раствором хлорида натрия и 5% раствором глюкозы. Общий объем инфузионной терапии в день введения циклофосфамида и на следующий день — 3 л/м^2, далее — 1,5 л растворов в сутки.

В первые двое суток мобилизации СКК рекомендуется назначение мочегонных средств (фуросемид, 20 мг 3 раза в сутки), далее — по показаниям.

Для защиты слизистой мочевыводящих путей параллельно с введением циклофосфамида вводят уромитексан в дозе 2,4 г/м^2 в 1-й день в виде постоянной в/в инфузии в течение суток.

Обязательным является назначение противосудорожных средств (накануне и в день введения циклофосфамида): карбамазепина, 100—200 мг 2 раза в сутки, или фенобарбитала, 100 мг 1 раз в сутки, или диазепама, 5—10 мг 2 раза в сутки.

Введение циклофосфамида у всех больных должно сопровождаться назначением противорвотных средств [например, ондансетрон, 8 мг в/в или внутрь (максимальная суточная доза 32 мг)].

При появлении лихорадки выше 38 °С в период миелотоксического агранулоцитоза целесообразно назначение антибактериальных препаратов. При снижении числа тромбоцитов менее 20×10^9/л с целью предупреждения геморрагических осложнений назначают трансфузии тромбоконцентрата.

Г-КСФ назначают в дозе 5 мкг/кг/сут п/к, начиная с момента снижения числа лейкоцитов в крови менее 1×10^9/л. Введение Г-КСФ продолжают в среднем в течение 9—12 дней до завершения сбора СКК. Возможно использование пегилированного Г-КСФ.

С целью профилактики гипокальциемии все больные во время лейкафереза должны получать глюконат кальция (5—10 мл 10% раствора ежедневно, а при проведении лейкафереза большого объема и при выраженной гипокальциемии доза может быть увеличена).

Если к моменту сбора СКК инфекционные осложнения не удалось полностью купировать, но состояние больного стабилизировалось, не следует отказываться от лейкафереза.

Трансплантация аутологичных стволовых кроветворных клеток крови

Интервал от мобилизации до начала предтрансплантационного кондиционирования, по возможности, не должен превышать 4—6 нед. Наиболее предпочтительный режим кондиционирования включает в себя высокие дозы мелфалана (200 мг/м^2). Мелфалан вводится в дозе 100 мг/м^2/сут в/в в виде инфузии в течение 1 ч в −3-й и −2-й дни предтрансплантационного кондиционирования (табл. 3).

Больным с выраженным нарушением функции почек (СКФ < 30 мл/мин), но не находящимся на программном гемодиализе, а также больным старшего возраста (65—70 лет) целесообразно снижать

Таблица 3. Схема предтрансплантационного кондиционирования мелфаланом

Дни перед трансплантацией	−3	−2	−1	0
Мелфалан, 100 мг/м^2	+	+		
(−) — дни, предшествующие трансплантации; 0 — день трансплантации.				

дозу мелфалана при предтрансплантационном кондиционировании до 140 мг/м^2.

Доза мелфалана для пациентов, находящихся на программном гемодиализе, обычно составляет 140 мг/м^2, гемодиализ проводят в −4-й, −2-й (перед введением мелфалана) и в 0-й день (перед трансфузией лейкоконцентрата).

Для обеспечения сосудистого доступа перед началом предтрансплантационного кондиционирования устанавливается центральный венозный катетер.

С целью профилактики тромботических осложнений с −4-го дня проводится постоянное введение гепарина. Гепарин вводят в начальной дозе 12 000 ед/сут, в дальнейшем дозу корректируют в зависимости от показателей АЧТВ. Гепарин отменяют на +14-й день после аутотрансплантации.

С −4-го дня каждому пациенту назначают аллопуринол в дозе 200 мг/м^2, который отменяют в −1-й день.

На этапе предтрансплантационного кондиционирования объем солевых растворов составляет 2 л/сут, в дальнейшем после трансплантации объем инфузий должен составлять не менее 1,5 л/сут. У пациентов, находящихся на программном гемодиализе, объем солевых растворов не должен превышать 1 л/сут.

В дни кондиционирования рекомендуется назначение мочегонных средств (фуросемид, 20—40 мг/сут).

Введение мелфалана должно сопровождаться назначением противорвотных средств [например, ондансетрон, 8 мг в/в или внутрь (максимальная суточная доза 32 мг)].

В день переливания лейкоконцентрата объем инфузий увеличивают при появлении признаков внутрисосудистого гемолиза. В таком случае необходимы форсированный диурез, введение бикарбоната натрия, мониторинг биохимических показателей крови (уровней калия, кальция, натрия и креатинина).

Эффективность первой ауто-ТГСК определяется при обследовании на +100-й день. В эти сроки выполняются:

- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови;

- пункция костного мозга [с подсчетом миелограммы и иммунофенотипированием клеток для мониторинга минимальной остаточной болезни (МОБ) у пациентов, достигших ПР];
- иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи (электрофорез, иммунофиксация, определение СЛЦ иммуноглобулинов при малосекретирующей ММ);
- КТ/МРТ (для определения динамики костных и экстрамедуллярных плазмоцитом).

В случае подтверждения ПР пациенту назначается поддерживающая терапия или продолжается наблюдение без лечения. В случае сохраняющейся ОХЧР или ЧР рассматривается возможность выполнения второй ауто-ТГСК. Решение о проведении одной или двух аутотрансплантаций принимается трансплантационным центром в соответствии с прогностическими факторами, результатами первой аутотрансплантации и желанием пациента.

В случае принятия решения о выполнении второй трансплантации она осуществляется в течение 3—6 мес после первой (отсчет ведется от даты трансфузии $CD34^+$-клеток). Предтрансплантационное кондиционирование и лечебно-профилактические мероприятия проводятся по той же схеме, что и при первой ауто-ТГСК.

Причины увеличения интервала до 6 мес (но не более) могут быть следующими:

- длительно сохраняющаяся после первой ауто-ТГСК нейтропения или тромбоцитопения;
- острая фаза гепатита (токсического, вирусного);
- инфекционные осложнения (бактериальные, вирусные, грибковые), возникшие через 2—3 мес после 1-й аутотрансплантации;
- астенический синдром, сохраняющийся после первой аутотрансплантации;
- обострение хронических заболеваний.

Причинами отказа от второй трансплантации, кроме указанных выше, могут быть:

- ранний рецидив (прогрессирование) ММ после ТГСК;
- нежелание больного;
- недостаточное для трансплантации количество $CD34^+$-клеток.

Обсуждается возможность выполнения повторной аутотрансплантации в случае рецидива или прогрессирования заболевания после первой трансплантации. Однако целесообразность такого подхода нуждается в подтверждении адекватными клиническими исследованиями. При прогрессировании ММ в ближайшее время после первой ауто-ТГСК выполнение повторной аутотрансплантации нецелесообразно.

IV. Этап консолидирующего лечения

Целью консолидирующей терапии является повышение качества противоопухолевого ответа, достигнутого на предыдущих этапах лечения. Консолидирующая терапия включает в себя ограниченное число курсов препаратами в полных дозах (например, VCD, VRD, Rd).

Вопрос о необходимости проведения консолидации, а также ее длительности решается на основании результатов обследования на +100-й день ауто-ТГСК. В случае выявления недостаточной эффективности 1—2 ауто-ТГСК (отсутствие ПР) назначается 2—3 курса VRD или др. в полных дозах.

V. Этап поддерживающей терапии

Поддерживающая терапия направлена на подавление пролиферации остаточного клона опухолевых клеток и выполняется с целью углубления и увеличения продолжительности противоопухолевого ответа, достигнутого после ауто-ТГСК.

В настоящее время рядом крупных многоцентровых исследований показано значение поддерживающей терапии после аутологичной трансплантации. При этом в качестве терапевтических препаратов рассматриваются леналидомид (в дозе 10—15 мг/сут), бортезомиб (в дозе 1,3 мг/м^2 каждые 2 нед) и иксазомиб. Исследовательские центры представляют убедительные данные по увеличению показателей ВБП и времени до прогрессирования и в некоторых исследованиях об увеличении общей выживаемости. Бортезомиб можно использовать в качестве поддерживающей терапии после трансплантации при отсутствии рефрактерности к этому препарату на этапе индукции. Продолжительность поддерживающей терапии обсуждается не менее 2 лет при отсутствии признаков прогрессирования и непереносимости.

Роль поддерживающей терапии леналидомидом после ауто-ТГСК оценена в 3 крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях. Во всех исследованиях медиана длительности поддерживающей терапии леналидомидом составила 1—2 года.

Согласно рекомендациям ESMO, поддерживающая терапия пожилым пациентам, не получившим ауто-ТГСК, не проводится, поскольку многочисленными исследованиями не удалось доказать четкого влияния поддерживающей терапии на продолжительность ОВ.

Контрольные обследования

После аутотрансплантации контрольное обследование выполняют каждые 3—4 мес. Оценивают показатели общего анализа крови, био-

химического анализа крови, иммунохимического исследования крови и мочи с количественным определением парапротеина и белка Бенс-Джонса, показателей поликлональных иммуноглобулинов, а также по показаниям выполняют исследование СЛЦ. У пациентов с ПР исследуется МОБ-статус методом многоцветной проточной цитометрии.

VI. Тактика терапии первого рецидива ММ

Проведение регулярных обследований пациента диктуется необходимостью своевременного выявления признаков рецидива или прогрессирования и определения оптимальных сроков начала терапии и выбора тактики лечения.

При медленно прогрессирующем рецидиве и отсутствии клинических симптомов, характерных для ММ, оправданна тактика «наблюдай и жди».

Возобновление противоопухолевого лечения показано при:

- удвоении содержания М-градиента при повторном исследовании, выполненном с интервалом не более 2 мес;
- наличии в двух последовательных исследованиях хотя бы одного из следующих признаков:
  - ▲ увеличение М-градиента на 10 г/л и более,
  - или
  - ▲ увеличение экскреции белка Бенс-Джонса с мочой на ≥ 500 мг/сут,
  - или
  - ▲ увеличение вовлеченных СЛЦ на ≥ 200 мг/л (при аномальном соотношении СЛЦ) или увеличение вовлеченных СЛЦ более чем на 25%.

Также показанием к началу лечения являются признаки клинического рецидива/прогрессирования ММ.

Признаками клинического рецидива являются:

- появление новых плазмоцитом или очагов остеодеструкций;
- увеличение размера имеющихся плазмоцитом или очагов остеодеструкций;
- гиперкальциемия (> 2,65 ммоль/л);
- снижение гемоглобина на ≥ 20 г/л;
- повышение креатинина сыворотки > 177 мкмоль/л, не связанное с другими причинами;
- синдром повышенной вязкости крови, требующий терапевтического вмешательства.

Выбор программы лечения рецидивов зависит от эффективности предшествующей терапии, длительности ремиссии, состояния и воз-

раста больного, характеристики рецидива, сопутствующей патологии и осложнений, сопровождавших первоначальную терапию.

Длительность предшествующей ремиссии — важный фактор, определяющий следующую линию терапии. При поздних рецидивах (спустя более 12 мес после завершения предшествующего лечения) возможно возобновление первичной терапии. При ранних рецидивах (развившихся в течение 1 года после предшествовавшего лечения) и рефрактерной ММ необходима смена программы лечения с использованием препаратов с другим механизмом действия. ВХТ с последующей ауто-ТГСК при рецидиве целесообразно проводить только в том случае, если первая ауто-ТГСК сопровождалась продолжительной (более 2 лет) ремиссией.

Также при выборе средств лечения рецидива следует учитывать ранее применявшиеся препараты. Ранний рецидив после применения бортезомиба в 1-й линии терапии может быть показанием для перехода на схемы, включающие иммуномодуляторы. В проспективных рандомизированных клинических исследованиях было показано преимущество комбинаций, в основе которых лежат леналидомид и дексаметазон в сочетании с одним из таргетных препаратов (карфилзомиб, даратумумаб, элотузумаб), над двухкомпонентной схемой леналидомид + дексаметазон.

С другой стороны, при глубоком и длительном противоопухолевом ответе после начального применения бортезомиба можно рассмотреть возможность повторного применения этого же препарата в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном или IxaRd.

Наличие токсических осложнений (например, периферическая полинейропатия) будет влиять на выбор программы лечения рецидива с использованием препаратов, не оказывающих нейротоксического действия.

Еще одним из подходов лечения первого рецидива может являться применение ингибитора протеасом 2-го поколения в комбинации с моноклональным антителом к CD38 и дексаметазоном. Результаты рандомизированных исследований III фазы CANDOR и IKEMA подтвердили эффективность такого подхода по сравнению с контрольной группой больных, получавшей карфилзомиб и дексаметазон . Частота достижения общего противоопухолевого ответа наряду с показателями ВБП была достоверно выше при назначении трехкомпонентного режима лечения рецидива (DaraKd или IsaKd) по сравнению с двухкомпонентной схемой (Kd).

На выбор программы терапии рецидива также влияют особенности его течения. Например, при агрессивном рецидиве и наличии цитогенетических факторов неблагоприятного прогноза показано применение схем, включающих несколько таргетных препаратов с иммуноопосредованным механизмом действия.

VII. Тактика при втором и последующих рецидивах ММ

При терапии второго и последующих рецидивов рекомендуется использовать помалидомид, даратумумаб, карфилзомиб, изатуксимаб и другие препараты. При возможности необходимо включать пациентов в многоцентровые клинические исследования.

Для лечения рецидивов/прогрессирования ММ у больных, ранее получавших бортезомиб и леналидомид, рекомендуют иммуномодулирующий препарат следующего поколения — помалидомид в сочетании с низкими дозами дексаметазона. В рандомизированном исследовании ММ-003 было показано преимущество использования помалидомида с низкими дозами дексаметазона по сравнению с дексаметазоном в подгруппе больных высокого цитогенетического риска с делецией 17p. Терапию помалидомидом в сочетании с низкими дозами дексаметазона рекомендуется проводить длительно до прогрессирования заболевания. При применении помалидомида, несмотря на наличие почечной недостаточности, рекомендована стандартная начальная дозировка — 4 мг/сут.

Лечение помалидомидом следует проводить на фоне профилактики тромбозов. При стандартном риске венозных тромбоэмболий, включая венозные тромбозы и тромбоэмболию легочной артерии, проводят профилактику аспирином. При наличии хотя бы одного фактора риска развития венозных тромбоэмболий назначают антикоагулянтную терапию низкомолекулярными гепаринами.

В клинических исследованиях I—III фазы хорошие результаты показали трехкомпонентные схемы терапии, в основе которых лежит помалидомид с дексаметазоном: помалидомид + дексаметазон + циклофосфамид; помалидомид + бортезомиб + дексаметазон; помалидомид + карфилзомиб + дексаметазон; помалидомид + даратумумаб + дексаметазон; помалидомид + элотузумаб + дексаметазон; помалидомид + изатуксимаб + дексаметазон .

Также при лечении рецидивов/прогрессирования ММ у больных с двойной рефрактерностью (к бортезомибу и леналидомиду) возможно использовать карфилзомиб или даратумумаб в виде монотерапии.

Традиционная полихимиотерапия (MP/VBAP, M2) при развитии рецидивов также может быть эффективна. У больных с полинейропатией при использовании этих программ следует исключить винкристин. При рецидивах, протекающих с экстрамедуллярным компонентом, наиболее эффективными схемами являются VD-PACE и VRD-PACE, возможно также применение циклофосфамида в сочета-

нии с высокими дозами дексаметазона (CD). В качестве терапии «спасения» может быть использована программа DCEP или DPACE.

У больных ММ с цитопенией по-прежнему применяют дексаметазон в высоких дозах. У пожилых больных, пациентов с плохим физическим состоянием назначают циклофосфамид по 50 мг внутрь ежедневно или через день в сочетании с преднизолоном по 30 мг через день или дексаметазоном по 20 мг внутрь 1 раз в неделю. Эта программа может быть использована и с паллиативной целью.

Лечение больных ММ при развитии повторных рецидивов проводится по аналогичным принципам. В качестве альтернативных схем лечения следует рассматривать M2, MP, BP, DCEP, DHAP, VMCP, BVAD и др.

VIII. Диагностика и лечение осложнений, возникающих на фоне терапии ММ

Наиболее частыми осложнениями ММ являются поражение костей, почечная недостаточность, инфекции, анемия, боль, нейропатия, нарушение свертываемости крови и др. Следует уделять внимание и осложнениям, связанным с терапией ММ.

Наиболее частыми побочными эффектами бортезомиба (частота более 30%) являются слабость, повышенная утомляемость, желудочно-кишечные расстройства (запоры, диарея, потеря аппетита, тошнота, рвота), лихорадка, периферическая нейропатия (включая болезненность, чувство онемения и покалывания в руках и ногах, которое может длительно сохраняться после отмены препарата), сыпь, тромбоцитопения и анемия.

Бортезомибиндуцированная периферическая нейропатия носит кумулятивный характер. При развитии нейротоксичности рекомендуется снижение дозы препарата (табл. 4). Однако, учитывая наличие современных противоопухолевых препаратов, профиль нежелательных явлений которых не связан с высоким риском усугубления симптомов нейротоксичности, целесообразна замена бортезомиба на ИП второго поколения, иммуномодулирующие агенты, моноклональные антитела.

Периферическая нейропатия в 70% случаев является обратимой, но регрессируют длительно, в течение 2—3 мес, иногда симптомы могут сохраняться до 2 лет. В то же время необходимо помнить, что 30% случаев нейропатии остаются необратимыми, эффективность различных лекарственных средств крайне низка. В связи с этим основным профилактическим средством является своевременная диагностика ранних признаков нейропатии, уточнение степени ее тяжести и строгое со-

Таблица 4. Рекомендации по коррекции дозы бортезомиба при развитии нейропатической боли и/или периферической сенсорной или моторной нейропатии

Признаки и симптомы нейропатии	Модификация дозы и режима
I степень (парестезии, слабость и/или снижение рефлексов без боли или потери функции)	Снижение дозы бортезомиба на 1 уровень (1,3→1,0→0,7 мг/м^2) или у больных, получающих бортезомиб 2 раза в неделю, изменение режима на введение препарата 1 раз в неделю в той же дозе. У больных с исходной нейропатией назначение бортезомиба в дозе 1,3 мг/м^2 1 раз в неделю
I степень с болью или II степень (без боли, но с ограничением жизненной активности)	У больных, получающих бортезомиб 2 раза в неделю, снижение дозы бортезомиба на 1 уровень или изменение режима на введение препарата 1 раз в неделю в той же дозе. У больных, получающих бортезомиб 1 раз в неделю, снижение дозы на 1 уровень или временное прекращение приема препарата; после снижения токсичности (степень ≤ 1) возобновление лечения бортезомибом 1 раз в неделю в дозе, сниженной на 1 уровень
II степень с болью, III степень (с нарушением функции и жизненной активности) или IV степень (сенсорная нейропатия с потерей трудоспособности или моторная нейропатия, опасная для жизни или приводящая к параличу)	Прекращение лечения бортезомибом

блюдение рекомендаций по коррекции дозы бортезомиба и/или своевременная смена препаратов.

Нейропатическая боль плохо поддается стандартным анальгетикам. При легкой степени эффективны опиоиды в сочетании с уменьшением дозы или отменой препарата, вызвавшего нейропатию. Регулярное применение габапентина или прегабалина в сочетании с опиоидами позволяет контролировать нейропатическую боль у значительной части больных. Полезны также местные анальгетики, такие как крем с капсаицином, ментолом и смягчающими средствами, а также пластырь с лидокаином.

Тромбоцитопения чаще возникает во время 1-го и 2-го курсов лечения бортезомибом. При тромбоцитопении 4-й степени (количество тромбоцитов менее 25×10^9/л) применение препарата следует приостановить. В этом случае при повышении количества тромбоцитов более 70×10^9/л введение бортезомиба можно возобновить в дозе, составляющей 75% от прежней (дозу 1,3 мг/м^2 уменьшают до 1,0 мг/м^2, дозу 1,0 мг/м^2 — до 0,7 мг/м^2).

Тромбоцитопения и нейтропения являются наиболее частыми побочными эффектами леналидомида. Анемия и тромбоцитопения

3—4-й степени встречаются у 13—15% пациентов, тогда как нейтропения 3—4-й степени возникает чуть более чем у 40% пациентов.

При снижении количества тромбоцитов менее 20—30 $\times 10^9$/л с целью предупреждения геморрагических осложнений назначают трансфузии тромбоконцентрата. При наличии геморрагических осложнений и высокой лихорадки заместительная терапия тромбоконцентратами проводится и при большем количестве тромбоцитов в крови. Трансфузии эритроцитарной массы рекомендуются при концентрации гемоглобина менее 70 г/л, при количестве эритроцитов менее 2 $\times 10^9$/л и при наличии жалоб, свидетельствующих об анемии.

При нарушении функции почек цитопения наблюдается чаще, чем при нормальной функции. При лечении леналидомидом больных ММ с почечной недостаточностью необходим тщательный контроль показателей крови из-за часто развивающейся миелосупрессии в процессе лечения. Алгоритм коррекции дозы леналидомида (при начальной дозе 25 мг/сут) в зависимости от показателей нейтрофилов и тромбоцитов представлен в табл. 5 и 6. В случаях нейтропении возможно применение Г-КСФ.

Таблица 5. Коррекция дозы леналидомида в зависимости от количества нейтрофилов

Количество нейтрофилов	**Рекомендации**
Снизилось < 0,5 $\times 10^9$/л	Остановить лечение леналидомидом
Восстановилось ≥ 0,5 $\times 10^9$/л, и нейтропения — единственное проявление токсичности	Возобновить лечение леналидомидом в начальной дозе 1 раз в сутки
Восстановилось ≥ 0,5 $\times 10^9$/л, и есть другие проявления токсичности	Возобновить лечение леналидомидом в дозе 1-го уровня 1 раз в сутки
Каждое последующее снижение < 0,5 $\times 10^9$/л	Остановить лечение леналидомидом
Восстановилось ≥ 0,5 $\times 10^9$/л	Возобновить лечение леналидомидом в меньшей дозе (дозы 2-го и 3-го уровней) 1 раз в сутки. Не использовать дозы препарата ниже 5 мг/сут

Таблица 6. Коррекция дозы леналидомида в зависимости от количества тромбоцитов

Количество тромбоцитов	**Рекомендации**
Снизилось < 30 $\times 10^9$/л	Остановить лечение леналидомидом
Восстановилось ≥ 30 $\times 10^9$/л	Возобновить лечение леналидомидом в дозе 15 мг 1 раз в сутки
Каждое последующее снижение < 30 $\times 10^9$/л	Остановить лечение леналидомидом
Восстановилось ≥ 30 $\times 10^9$/л	Возобновить лечение леналидомидом в меньшей дозе (10 мг или 5 мг) 1 раз в сутки

Частота венозных тромбоэмболий при ММ составляет 5—10%. Провоцирующими факторами являются длительная иммобилизация, применение центральных венозных катетеров, лечение иммуномодулирующими средствами в сочетании с антрациклинами, комбинированная химиотерапия, ожирение, сахарный диабет, исходные или приобретенные нарушения свертывания крови или функции тромбоцитов. Следует помнить, что использование рекомбинантного эритропоэтина также увеличивает риск тромботических осложнений. При профилактическом назначении аспирина риск тромбозов не превышает 3%.

Международные экспертные организации рекомендуют проводить оценку риска тромботических осложнений у больных ММ и назначать профилактическую терапию исходя из индивидуальных прогностических критериев. Разработано несколько интегральных моделей по оценке риска развития венозных тромбозов у больных ММ, среди которых выделяют модели IMWG, IMPEDE и SAVED .

В табл. 7 представлены рекомендации по профилактике тромбоэмболий у больных ММ, получающих иммуномодулирующие средства.

Таблица 7. Рекомендации по профилактике тромбоэмболий у больных ММ, получающих иммуномодулирующие средства

Факторы риска, связанные с пациентом	**Факторы риска, связанные с лечением**
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м^2) Тромбоэмболии в анамнезе Центральный венозный катетер или кардиостимулятор Хроническая болезнь почек (СКФ < 40 мл/мин) Сахарный диабет Применение эритропоэтина, эстрогена Ограниченная подвижность Хирургические вмешательства Травма Нарушение свертывания крови	Высокие дозы дексаметазона (≥ 480 мг/мес) Доксорубицин Комбинированная химиотерапия
Число факторов риска	**Профилактика**
0—1	Аспирин, 81—325 мг ежедневно
≥ 2	Низкомолекулярный гепарин (например, эноксапарин, 40 мг п/к ежедневно)

При включении в тактику терапии иммуномодуляторов (леналидомид, помалидомид) больные с высоким риском тромботических осложнений (больше 1 фактора риска) должны получать гепарин в течение первых 4—6 мес лечения, если в дальнейшем количество факторов риска уменьшится, можно переключиться на аспирин.

Профилактика венозных тромбозов аспирином в дозах от 81 до 325 мг один раз в сутки показана пациентам с ≤ 3 баллами по шка-

ле IMPEDE или < 2 баллов по шкале SAVED. У пациентов с ≥ 4 баллов по шкале IMPEDE или ≥ 2 баллов по шкале SAVED рекомендуются эноксапарин (40 мг/сут подкожно) или варфарин (целевое международное нормализованное отношение 2,0—3,0). Могут также использоваться фондапаринукс (2,5 мг/сут подкожно) или прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК), такие как ривароксабан в дозе 10 мг/сут внутрь или апиксабан в дозе 2,5 мг внутрь два раза в сутки [15]. Менее распространенный и менее изученный выбор НМГ включает далтепарин в дозе 5000 ЕД в сутки подкожно [16].

В свою очередь консенсус экспертов европейской группы по изучению ММ отмечает, что пациентам при назначении терапии, включающей иммуномодулирующие средства, рекомендовано применение препаратов, снижающих риск возникновения венозных тромбозов. Больным без факторов риска или с наличием только одного фактора рекомендован прием аспирина в дозе 100 мг/сут при отсутствии противопоказаний. В противном случае следует использовать НМГ или варфарин. Применение НМГ должно продолжаться не менее 4 мес, после чего пациенты могут быть переведены на профилактический прием аспирина [17].

При развитии тромбозов у пациентов, получавших профилактические дозы аспирина, назначают НМГ, а у больных, получавших профилактическую дозу НМГ, дозу увеличивают до лечебной.

В случае высокого риска **синдрома распада опухоли**, обусловленного большой массой опухоли, необходимо проведение гидратации во время 1—2-го курсов терапии, назначение аллопуринола в первые 5—7 дней каждого курса в дозе 300—600 мг/сут. При наличии признаков синдрома распада опухоли необходимо контролировать показатели сердечного ритма и водно-электролитного баланса.

Профилактика вирусных инфекций. Применение ацикловира в дозе 400 мг 2 раза в сутки или валацикловира в дозе 500 мг/сут (или аналогичного противовирусного средства) рекомендуется на протяжении всего лечения по схемам, содержащим бортезомиб, поскольку применение бортезомиба сопровождается увеличением частоты реактивации вируса varicella-zoster. По результатам исследования VISTA использование ацикловира позволило уменьшить частоту опоясывающего лишая с 14% до 3%.

Антибактериальная терапия инфекционных осложнений проводится по общим правилам под контролем посевов крови, мочи, с подбором антибактериальных препаратов.

При рецидивирующих инфекциях целесообразно применение иммуноглобулинов в дозе 0,2—0,4 г/кг в/в 1 раз в 3—4 нед.

Для купирования оссалгий и предупреждения переломов костей в настоящее время у больных ММ применяется два класса препаратов, улучшающих метаболизм костной ткани: бисфосфонаты и моноклональные антитела (деносумаб) [18—20].

Главное фармакологическое действие бисфосфонатов — ингибирование резорбции костной ткани, механизм которого заключается в предохранении растворения кристаллов оксиапатита и непосредственном снижении активности и числа остеокластов. При гиперкальциемии бисфосфонаты снижают уровень сывороточного кальция. У больных с нормальным содержанием кальция в крови действие, ингибирующее резорбцию кости, проявляется в виде сокращения выделения с мочой кальция и гидроксипролина. Бисфосфонаты следует вводить ежемесячно.

- **Памидронат динатрия и памидроновую кислоту** обычно назначают однократно в дозе 90 мг ежемесячно. Препарат разводят в 500 мл изотонического раствора хлорида натрия и вводят не менее чем за 2—3 ч.
- **Золедроновую кислоту** назначают в разовой дозе 4 мг, вводят в/в в течение 15 мин. В связи с риском развития такого осложнения, как остеонекроз челюсти, продолжительность применения золедроновой кислоты рекомендуется ограничивать двумя годами.

У больных с поражением почек требуется коррекция дозы бисфосфонатов и длительности инфузии в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (табл. 8).

Таблица 8. Коррекция дозы бисфосфонатов в зависимости от СКФ

Бисфосфонат	СКФ (мл/мин)	Доза
Золедроновая кислота	30—60	100% (4 мг)
	< 30	Не рекомендовано
Памидроновая кислота	30—60	100% (90 мг)
	< 30	Не рекомендовано

При сохраняющихся оссалгиях дополнительно может быть назначен ингибитор остеокластов кальцитонин, ингибирующий резорбцию костной ткани благодаря взаимодействию со специфическими рецепторами на остеокластах. Это приводит к значительному подавлению их активности, влияет на скорость образования новых остеобластов и уменьшает объем ткани, подвергающейся ремоделированию.

Согласно рекомендациям экспертов Международной рабочей группы по изучению множественной миеломы (IMWG), назначение бисфосфонатов следует рассматривать у всех пациентов с ММ, получающих противоопухолевую терапию.

Деносумаб — человеческое моноклональное антитело к RANKL (IgG2), обладающее высоким сродством и специфичностью, препятст-

вующей активации RANK. Предотвращение взаимодействия RANKL/RANK ингибирует созревание, функционирование и продолжительность существования остеокластов. В результате деносумаб уменьшает костную резорбцию, увеличивает массу и прочность кортикального и губчатого слоев кости [21, 22]. При ММ деносумаб применяется в виде подкожной инъекции по 120 мг каждые 4 недели.

При гиперкальциемии (уровень кальция в сыворотке > 2,6 ммоль/л) терапевтические мероприятия включают гипергидратацию (введение не менее 3—4 литров жидкости в сутки), немедленное начало системной химиотерапии и назначение бисфосфонатов. Для усиления диуреза, с целью ингибирования канальцевой реабсорбции натрия и кальция и увеличения экскреции кальция применяют солевые и щелочные растворы в сочетании с мочегонными препаратами.

Важно помнить, что дополнительной рекомендацией является сохранение активного образа жизни больных, так как длительная иммобилизация обычно усиливает гиперкальциемию.

При синдроме повышенной вязкости крови, особенно в случае парапротеинемической комы, проводят плазмаферез.

Показаниями к плазмаферезу служат:

- парапротеинемическая кома;
- клинические признаки синдрома повышенной вязкости крови (кровоточивость, повышение АД, нарушение зрения, неврологические расстройства);
- повышение уровня общего белка выше 120 г/л.

Плазмаферез проводится ежедневно или через день. В качестве замещающих растворов используют растворы кристаллоидов, при гипоальбуминемии — растворы альбумина.

Приложение 1. Схемы терапии, применяемые при лечении ММ

При использовании бортезомиба подкожный способ введения является предпочтительным.

VRd	
Бортезомиб	1,3 мг/м^2 п/к в 1, 4, 8 и 11-й дни каждого 21-дневного или 28-дневного курса
Леналидомид	25 мг внутрь, с 1 по 14-й день каждого 21-дневного курса, или с 1 по 21-й день каждого 28-дневного курса лечения
Дексаметазон	20 мг в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни каждого курса
Лечение возобновляется на 22-й или 29-й день соответственно	

PAD	
Бортезомиб	1,3 мг/м^2 п/к в 1, 4, 8 и 11-й дни
Доксорубицин	9 мг/м^2 в/в в виде постоянной инфузии или ежедневно струйно в 1—4-й дни
Дексаметазон	40 мг в/в в виде инфузии или внутрь: в 1-м курсе — в 1—4-й и в 9—12-й дни, в остальных курсах — только в 1—4-й дни
Начало следующего курса на 22-й день от начала предыдущего	

VCD	
Бортезомиб	1,3 мг/м^2 п/к в 1, 4, 8 и 11-й дни
Дексаметазон	40 мг в/в или внутрь: в 1-м курсе — в 1—4-й и в 9—12-й дни, в остальных курсах — только в 1—4-й дни. Или 40 мг в/в в виде инфузии или внутрь в 1, 8 и 15-й дни
Циклофосфамид	500 мг/м^2 в/в в виде инфузии в 1-й и 8-й дни
Начало следующего курса на 22-й день от начала предыдущего	

VCD-модифицированный	
Бортезомиб	1,3 мг/м^2 п/к в 1, 4, 8 и 11-й дни
Дексаметазон	40 мг в/в или внутрь: в 1-м курсе — в 1—4-й и в 9—12-й дни, в остальных курсах — только в 1—4-й дни. Или 40 мг в/в в виде инфузии или внутрь в 1, 8 и 15-й дни
Циклофосфамид	500 мг/м^2 в/в в виде инфузии в 1, 8 и 15-й дни
Начало следующего курса на 22-й день от начала предыдущего	

VCD-lite	
Бортезомиб	1,3 мг/м^2 п/к в 1, 8 и 15-й дни
Циклофосфамид	300 мг/м^2 в/в в виде инфузии в 1, 8 и 15-й дни
Дексаметазон	40 мг в/в в виде инфузии или внутрь в 1, 8 и 15-й дни
Начало следующего курса на 29-й день от начала предыдущего	

VCP (для пожилых больных старше 75 лет)	
Бортезомиб	1,3 мг/м^2 п/к в 1, 8, 15 и 22-й дни
Циклофосфамид	50 мг внутрь в 1—14-й дни
Преднизолон	50 мг внутрь в 1—4-й дни
Начало следующего курса на 29-й день от начала предыдущего	

VMP	
Лечение по этой схеме включает 9 курсов	
Курсы 1—4	
Бортезомиб	1,3 мг/м^2 п/к в 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 и 32-й дни каждого курса
Мелфалан	9 мг/м^2 внутрь в 1—4-й дни
Преднизолон	60 мг/м^2 внутрь в 1—4-й дни
Перерыв между курсами — 10 дней	
Курсы 5—9	
Бортезомиб	1,3 мг/м^2 п/к в 1, 8, 22 и 29-й дни каждого курса
Мелфалан	9 мг/м^2 внутрь в 1—4-й дни
Преднизолон	60 мг/м^2 внутрь в 1—4-й дни
Перерыв между курсами — 14 дней	

Альтернативный вариант MPV	
Лечение по этой схеме включает 9 курсов	
Мелфалан	9 мг/м^2 внутрь в 1—4-й дни
Преднизолон	60 мг/м^2 внутрь в 1—4-й дни
Бортезомиб	1,3 мг/м^2 п/к в 1, 8, 15, 22-й дни каждого курса
Перерыв между курсами — 14 дней	

Модифицированный вариант MPV	
Мелфалан	9 мг/м^2 внутрь в 1—4-й дни
Преднизолон	60 мг/м^2 внутрь в 1—4-й дни
Бортезомиб	1,3 мг/м^2 п/к в 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 и 32-й дни каждого курса
Проводят 1 курс, затем начиная с 43-го дня проводят еще 8 курсов в следующем режиме	
Мелфалан	9 мг/м^2 внутрь в 1—4-й дни
Преднизолон	60 мг/м^2 внутрь в 1—4-й дни
Бортезомиб	1,3 мг/м^2 п/к или в/в струйно в 1, 8, 22 и 29-й дни каждого курса
Перерыв между курсами — 14 дней	

Rd	
Леналидомид	25 мг[1] внутрь в 1—21-й дни
Дексаметазон	40 мг внутрь в 1, 8, 15 и 22-й дни
Начало следующего курса на 29-й день от начала предыдущего	
[1] Доза леналидомида определяется в зависимости от функции почек.	

MPR	
Мелфалан	0,18 мг/кг внутрь в 1—4-й дни
Преднизолон	2 мг/кг внутрь в 1—4-й дни
Леналидомид	10-15 мг[1] внутрь в 1—21-й дни
Начало следующего курса на 29-й день от начала предыдущего	
[1] Доза леналидомида определяется в зависимости от функции почек.	

MPR-R	
Мелфалан	0,18 мг/кг внутрь в 1—4-й дни
Преднизолон	2 мг/кг внутрь в 1—4-й дни
Леналидомид	10—15 мг[1] внутрь в 1—21-й дни
Начало следующего курса на 29-й день от начала предыдущего. Всего девять 28-дневных курсов MPR с последующим назначением леналидомида в дозе 10 мг/сут с 1-го по 21-й день до прогрессирования заболевания	
[1] Доза леналидомида определяется в зависимости от функции почек.	

RCD	
Леналидомид	25 мг[1] внутрь в 1—21-й дни
Циклофосфамид	500 мг/сут внутрь или в/в в 1, 8, 15 и 21-й дни
Дексаметазон	40 мг/сут внутрь или в/в в 1—4-й
Начало следующего курса на 29-й день от начала предыдущего	
[1] Доза леналидомида определяется в зависимости от функции почек.	

RAD	
Леналидомид	25 мг[1] внутрь в 1—21-й дни
Доксорубицин	9 мг/м^2 в/в в 1—4-й дни
Дексаметазон	40 мг/сут внутрь или в/в в 1—4-й
Начало следующего курса на 29-й день от начала предыдущего	
[1] Доза леналидомида определяется в зависимости от функции почек.	

RCP	
Леналидомид	25 мг[1] внутрь в 1—21-й дни
Циклофосфамид	50 мг/сут внутрь в 1—14-й дни
Преднизолон	50 мг/сут внутрь в 1—14-й дни
Начало следующего курса на 29-й день от начала предыдущего	
[1] Доза леналидомида определяется в зависимости от функции почек.	

BRd	
Бендамустин	75 мг/м^2, в/в в виде инфузии в 1-й и 2-й дни
Леналидомид	25 мг[1] внутрь в 1—21-й дни
Дексаметазон	40 мг в/в в виде инфузии или внутрь в 1, 8, 15 и 22-й дни
Начало следующего курса на 29-й день от начала предыдущего	
[1] Доза леналидомида определяется в зависимости от функции почек.	

VDCR	
Бортезомиб	1,3 мг/м^2 в/в струйно в 1, 4, 8 и 11-й дни
Дексаметазон	40 мг внутрь или в/в в 1, 8 и 15-й дни
Циклофосфамид	500 мг/м^2 в/в капельно в 1-й и 8-й дни
Леналидомид[1]	15 мг внутрь в 1—14-й дни
[1] Доза леналидомида определяется в зависимости от функции почек.	

VD-PACE	
Бортезомиб	1,3 мг/м^2 в/в струйно в 1, 4, 8 и 11-й дни
Дексаметазон	40 мг в/в или внутрь в 4—7-й дни
Цисплатин	10 мг/м^2 в/в в виде постоянной инфузии в 4—7-й дни
Доксорубицин	10 мг/м^2 в/в в виде постоянной инфузии в 4—7-й дни
Циклофосфамид	400 мг/м^2 в/в в виде постоянной инфузии в 4—7-й дни
Этопозид	40 мг/м^2 в/в в виде постоянной инфузии в 4—7-й дни
Начало очередного курса при полном восстановлении показателей крови на 29—36-й дни от начала предыдущего курса	

VRD-PACE	
Бортезомиб	1,3 мг/м^2 в/в струйно в 1, 4, 8 и 11-й дни
Леналидомид[1]	15—25 мг внутрь в 1—14 дни
Дексаметазон	40 мг в/в или внутрь в 4—7-й дни
Цисплатин	10 мг/м^2 в/в в виде постоянной инфузии в 4—7-й дни
Доксорубицин	10 мг/м^2 в/в в виде постоянной инфузии в 4—7-й дни
Циклофосфамид	400 мг/м^2 в/в в виде постоянной инфузии в 4—7-й дни
Этопозид	40 мг/м^2 в/в в виде постоянной инфузии в 4—7-й дни
Начало очередного курса при полном восстановлении показателей крови на 29—36-й дни от начала предыдущего курса	
[1] Доза леналидомида определяется в зависимости от функции почек.	

Новые схемы терапии

DaraRd	
Даратумумаб	16 мг/кг в/в: 1 раз в неделю в 1—8-ю недели (всего 8 доз), 1 раз в 2 недели в 9—24-ю недели (всего 8 доз), 1 раз в 4 недели с 25-й недели до прогрессирования
Леналидомид	25 мг внутрь в 1—21-й дни
Дексаметазон	40 мг в 1, 8, 15 и 22-й дни
Начало следующего курса на 29-й день от начала предыдущего	

Dara- VMP	
Даратумумаб	16 мг/кг в/в: 1 раз в неделю в 1—8-ю недели (всего 8 доз), 1 раз в 2 недели в 9—24-ю недели (всего 8 доз), 1 раз в 4 недели с 25-й недели до прогрессирования
Бортезомиб	1,3 мг/м^2 п/к: 2 раза в неделю в 1, 2, 4 и 5-ю недели первого шестинедельного курса (курс 1, 8 доз), далее 1 раз в неделю в 1, 2, 4 и 5-ю недели следующих 8 шестинедельных курсов (курсы 2—9, 4 дозы на курс)
Мелфалан	9 мг/м^2 внутрь в 1—4-й дни (курсы 1—9)
Преднизолон	60 мг/м^2 внутрь в 1—4-й дни (курсы 1—9)

KRd	
Карфилзомиб	20/27 мг/м^2 в/в в 1—2-й[1], 8—9-й и 15—16-й дни 1—12-го курсов, 27 мг/м^2 в/в в 1—2-й и 15—16-й дни 13—18-го курсов
Леналидомид[2]	25 мг внутрь в 1—21-й дни
Дексаметазон	40 мг в 1, 8, 15 и 22-й дни
Начало следующего курса на 29-й день от начала предыдущего	
[1] Карфилзомиб в дозе 20 мг/м^2 вводится в 1-й и 2-й дни 1-го курса, в дальнейшем — в дозе 27 мг/м^2. [2] Доза леналидомида определяется в зависимости от функции почек.	

Kd	
Карфилзомиб	20/56 мг/м^2 в/в в 1—2-й[1], 8—9-й и 15—16-й дни
Дексаметазон	20 мг в 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 и 23-й дни
Начало следующего курса на 29-й день от начала предыдущего	
[1] Карфилзомиб в дозе 20 мг/м^2 вводится в 1-й и 2-й дни 1-го курса, в дальнейшем — в дозе 56 мг/м^2.	

EloRd	
Элотузумаб	20 мг/кг в/в в 1, 8, 15 и 22-й дни 1—2-го курсов, 20 мг/кг в/в в 1 и 15-й дни последующих курсов
Леналидомид[1]	25 мг внутрь в 1—21-й дни
Дексаметазон	40 мг в 1, 8, 15 и 22-й дни
Начало следующего курса на 29-й день от начала предыдущего	
[1] Доза леналидомида определяется в зависимости от функции почек.	

IRd	
Иксазомиб	4 мг внутрь в 1, 8 и 15-й дни
Леналидомид[1]	25 мг внутрь в 1—21-й дни
Дексаметазон	40 мг в 1, 8, 15 и 22-й дни
Начало следующего курса на 29-й день от начала предыдущего	
[1] Доза леналидомида определяется в зависимости от функции почек.	

DaraKd	
Даратумумаб	16 мг/кг в/в: 1 раз в неделю в 1—8-ю недели (всего 8 доз), 1 раз в 2 недели в 9—24-ю недели (всего 8 доз), 1 раз в 4 недели с 25-й недели до прогрессирования
Карфилзомиб	56 мг/м^2 в/в в 1, 2, 8, 9, 15, 16-й дни (20 мг/м^2 в 1—2-й день первого курса)
Дексаметазон	20 мг в 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23-й дни каждого курса
Начало следующего курса на 29-й день от начала предыдущего	

IsaKd	
Изатуксимаб	10 мг/кг в/в в 1, 8, 15, 22-й дни первого курса, в 1-й и 15-й дни последующих курсов
Карфилзомиб	56 мг/м^2 в/в в 1, 2, 8, 9, 15, 16-й дни (20 мг/м^2 в 1—2-й день первого курса)
Дексаметазон	20 мг в 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23-й дни каждого курса
Начало следующего курса на 29-й день от начала предыдущего	

Pom+dex	
Помалидомид	4 мг внутрь в 1—21-й дни
Дексаметазон	40 мг в 1, 8, 15 и 22-й дни
Начало следующего курса на 29-й день от начала предыдущего	

EloPd	
Помалидомид	4 мг внутрь в 1—21-й дни
Элотузумаб	10 мг/кг в/в в 1, 8, 15, 22-й дни 1-го и 2-го курсов, 20 мг/кг в/в в 1-й день последующих курсов (каждые 4 недели)
Дексаметазон	40 мг в 1, 8, 15 и 22-й дни
Начало следующего курса на 29-й день от начала предыдущего	

IsaPd	
Помалидомид	4 мг внутрь в 1—21-й дни
Изатуксимаб	10 мг/кг в/в в 1, 8, 15, 22-й дни 1-го курса, в 1-й и 15-й дни последующих курсов
Дексаметазон	40 мг в 1, 8, 15 и 22-й дни
Начало следующего курса на 29-й день от начала предыдущего	

DaraPd	
Помалидомид	4 мг внутрь в 1—21-й дни
Даратумумаб	1800 мг п/к: 1 раз в неделю в 1—8-ю недели (всего 8 доз), 1 раз в 2 недели в 9—24-ю недели (всего 8 доз), 1 раз в 4 недели с 25-й недели до прогрессирования
Дексаметазон	40 мг в 1, 8, 15 и 22-й дни
Начало следующего курса на 29-й день от начала предыдущего	

Pom+Bort+dex	
Помалидомид	4 мг внутрь в 1—21-й дни
Бортезомиб	1,3 мг/м^2 п/к в 1, 8, 15 и 22-й дни
Дексаметазон	40 мг в 1, 8, 15 и 22-й дни
Начало следующего курса на 29-й день от начала предыдущего	

Pom+Cy+dex	
Помалидомид	4 мг внутрь в 1—21-й дни
Циклофосфамид	400 мг в/в или внутрь в 1, 8 и 15-й дни
Дексаметазон	40 мг в 1, 8, 15 и 22-й дни
Начало следующего курса на 29-й день от начала предыдущего	

Даратумумаб (монотерапия)	
Даратумумаб	16 мг/кг 1 раз в неделю в 1—8-ю недели (всего 8 доз), 16 мг/кг 1 раз в 2 недели — с 9-й по 24-ю недели 16 мг/кг 1 раз в 4 недели — с 25-й недели до прогрессирования заболевания
Карфилзомиб (монотерапия)	
Карфилзомиб	20 мг/м^2 в/в в 1—2-й, 8—9-й и 15—16-й дни 1-го курса, 27 мг/м^2 в/в в 1—2-й, 8—9-й и 15—16-й дни последующих курсов

Схемы альтернативной терапии

MP	
Мелфалан	9 мг/м^2 внутрь в 1—4-й дни
Преднизолон	60 мг/м^2 внутрь в 1—4-й дни со снижением дозы в 5—8-й дни и полной отменой с 9-го дня
Начало следующего курса на 29—36-й дни от начала предыдущего	

M2	
Винкристин	2 мг в/в струйно в 1-й день (отменить при нейропатии)
Кармустин	1 мг/кг в/в в виде инфузии в 1-й день (или ломустин, 80—120 мг внутрь в 1-й день)
Циклофосфамид	800—1200 мг в/в капельно в 1-й день
Мелфалан	10 мг внутрь в 1—7-й дни
Преднизолон	1 мг/кг внутрь в 1—7-й дни со снижением дозы в 8—21-й дни и полной отменой с 22-го дня
±	
Доксорубицин	30—50 мг/м^2 в/в струйно или в виде быстрой инфузии в 1-й день
Начало следующего курса на 43—49-й дни от начала предыдущего	

BP	
Бендамустин	100 мг/м^2 в/в в 1-й и 2-й дни
Преднизолон	60 мг/м^2 внутрь или в/в в 1—4-й дни
Начало следующего курса на 29-й день от начала предыдущего	

DCEP	
Дексаметазон	40 мг внутрь или в/в в 1—4-й дни
Циклофосфамид	300 мг/м^2/сут в/в в виде постоянной инфузии в 1—4-й дни
Этопозид	30 мг/м^2/сут в/в в виде постоянной инфузии в 1—4-й дни
Цисплатин	15 мг/м^2/сут в/в в виде постоянной инфузии в 1—4-й дни
Начало следующего курса при восстановлении показателей крови на 29-й день от начала предыдущего	

EDAP	
Этопозид	100—200 мг/м^2/сут в/в в виде постоянной инфузии в 1—4-й дни
Дексаметазон	40 мг внутрь или в/в в 1—5-й дни
Цитарабин	1000 мг в/в на 5-й день
Цисплатин	20 мг/м^2/сут в/в в виде постоянной инфузии в 1—4-й дни
Начало следующего курса при восстановлении показателей крови на 29-й день от начала предыдущего	

Литература

1. Kumar S, Flinn I, Richardson PG et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. Blood 2012; 119(19):4375—4382. DOI: 10.1182/BLOOD-2011-11-395749.
2. Larocca A, Dold SM, Zweegman S et al. Patient-centered practice in elderly myeloma patients: an overview and consensus from the European Myeloma Network (EMN). Leukemia 2018; 32(8):1697—1712. DOI: 10.1038/s41375-018-0142-9.
3. Shah C, Bishnoi R, Wang Y et al. Efficacy and safety of carfilzomib in relapsed and/or refractory multiple myeloma: Systematic review and meta-analysis of 14 trials. Oncotarget 2018; 9(34):23704—23717. DOI: 10.18632/oncotarget.25281.
4. Moreau P, Masszi T, Grzasko N et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 2016; 374(17):1621—1634. DOI: 10.1056/NEJMoa1516282.
5. van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM et al. Systematic literature review and network meta-analysis of treatment outcomes in relapsed and/or refractory multiple myeloma. J Clin Oncol 2017; 35(12):1312—1319. DOI: 10.1200/JCO.2016. 71.1663.
6. Dimopoulos MA, Kaufman JL, White D et al. A comparison of the efficacy of immunomodulatory-containing regimens in relapsed/refractory multiple myeloma: a network meta-analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2018; 18(3): 163—173.e6. DOI: 10.1016/j.clml.2017.12.011.
7. Dimopoulos MA, Lonial S, Betts KA et al. Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended 4-year follow-up and analysis of relative progression-free survival from the randomized ELOQUENT-2 trial. Cancer 2018; 124(20):4032—4043. DOI: 10.1002/cncr.31680.
8. Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet 2020; 396(10245):186—197. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30734-0.
9. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet 2021; 397(10292):2361—2371. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00592-4.
10. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 2018; 379(19): 1811—1822. DOI: 10.1056/nejmoa1805762.
11. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet 2019; 394(10214): 2096—2107. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32556-5.

12. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. Leukemia 2008; 22(2): 414—423. DOI: 10.1038/sj.leu.2405062.
13. Li A, Wu Q, Luo S et al. Derivation and validation of a risk assessment model for immunomodulatory drug-associated thrombosis among patients with multiple myeloma. J Natl Compr Canc Netw 2019; 17(7):840—847. DOI: 10.6004/JNCCN.2018.7273.
14. Covut F, Ahmed R, Chawla S et al. Validation of the IMPEDE VTE score for prediction of venous thromboembolism in multiple myeloma: a retrospective cohort study. Br J Haematol 2021; 193(6):1213—1219. DOI: 10.1111/BJH.17505.
15. Piedra K, Peterson T, Tan C et al. Comparison of venous thromboembolism incidence in newly diagnosed multiple myeloma patients receiving bortezomib, lenalidomide, dexamethasone (RVD) or carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone (KRD) with aspirin or rivaroxaban thromboprophylaxis HHS public access. Br J Haematol 2022; 196(1):105—9. DOI: 10.1111/bjh.17772.
16. Callander NS, Baljevic M, Adekola K et al. NCCN Guidelines® Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2022. J Natl Compr Canc Netw 2022; 20(1):8—19. DOI: 10.6004/JNCCN.2022.0002.
17. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M et al. European myeloma network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. Haematologica 2015; 100(10):1254—1266. DOI: 10.3324/haematol.2014.117176.
18. Raje N, Terpos E, Willenbacher W et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 2018; 19(3):370—381. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30072-X.
19. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA et al. International myeloma working group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. J Clin Oncol 2013; 31(18):2347—2357. DOI: 10.1200/JCO.2012.47.7901.
20. Бессмельцев С. С. Лечение костной болезни при множественной миеломе. Вестник гематологии 2016; 12(1):4—22.
21. Casimiro S, Mohammad KS, Pires R et al. RANKL/RANK/MMP-1 molecular triad contributes to the metastatic phenotype of breast and prostate cancer cells in vitro. PLoS One 2013; 8(5):e63153. DOI: 10.1371/journal.pone.0063153.
22. Delmas PD. Clinical potential of RANKL inhibition for the management of postmenopausal osteoporosis and other metabolic bone diseases. J Clin Densitom 2008; 11(2):325—338. DOI: 10.1016/j.jocd.2008.02.002.

Л. П. Менделеева, М. В. Соловьева, М. В. Соловьев

Протокол исследования сочетанной системной противоопухолевой и локальной лучевой терапии пациентов с солитарной плазмоцитомой высокого риска

1. Введение

Заболевание

Солитарная плазмоцитома (СП) — это редкая форма плазмоклеточной опухоли, характеризующаяся локальной пролиферацией клональных плазматических клеток без других очагов поражения в костях и мягких тканях, при этом отсутствуют признаки поражения органов и систем, связанные с плазмоклеточной пролиферацией. Этиология неизвестна, в патогенезе определенная роль отводится длительной, хронической антигенной стимуляции в результате вирусных инфекций или других хронических заболеваний, длительного воздействия токсических веществ и радиации. В результате серии генетических событий формируется патологический клон В-клеток, способных к дифференцировке до плазматических клеток, но продуцирующих нефункциональный иммуноглобулин [1—3]. Частота встречаемости составляет < 5% плазмоклеточных опухолей. По данным литературы, кумулятивная заболеваемость составляет 0,15 на 100 000 населения [4]. Экстраполируя эти значения на население России, можно предполагать, что ежегодно в нашей стране СП возникает примерно у 219 человек. СП чаще наблюдаются у мужчин. Среди пациентов преобладают лица более молодого

возраста, чем при множественной миеломе (ММ), средний возраст заболевших — 55 лет. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения в зависимости от локализации очага поражения выделяют солитарную костную и экстрамедуллярную плазмоцитомы [5]. Солитарную костную плазмоцитому диагностируют при выявлении одного литического поражения кости с наличием внутрикостной опухоли или с вовлечением соседних органов и тканей при разрушении коркового слоя кости. Экстрамедуллярная плазмоцитома может возникнуть в любых органах и тканях вне костных структур. Солитарная костная плазмоцитома составляет 70% всех СП, частая локализация — позвонки, бедренные кости, таз, ребра. Экстрамедуллярная плазмоцитома может поражать любой орган, чаще — область головы и шеи (пазухи, носоглотка, ротоглотка), желудочно-кишечный тракт, легкие [6—8]. В соответствии с критериями Международной рабочей группы по изучению множественной миеломы (International Myeloma Working Group — IMWG) 2014 г. выделено 2 варианта СП: СП без вовлечения костного мозга и СП с минимальным вовлечением костного мозга (до 10% клональных плазматических клеток) [9]. Больные СП с минимальным вовлечением костного мозга находятся в группе высокого риска развития симптоматической ММ. Согласно результатам двух независимых исследований, трансформация в ММ наблюдалась у 71—72% больных СП с минимальным вовлечением костного мозга против 8—12,5% больных СП без вовлечения костного мозга [10, 11].

Критерием диагностики СП является наличие одного очага поражения кости или мягких тканей, представленного клональными плазматическими клетками, подтвержденное при гистологическом и иммуногистохимическом исследованиях биоптата опухоли. Обязательным для установления этого диагноза является отсутствие признаков симптомокомплекса CRAB (гиперкальциемия, поражение почек, анемия, литическое поражение костей). При иммунохимическом исследовании белков сыворотки и мочи моноклональный белок обнаруживают в крови в 24—72% случаев СП, реже встречается экскреция белка Бенс-Джонса [7, 12]. Аномальное соотношение свободных легких цепей (СЛЦ) в сыворотке ассоциировано с более высоким риском прогрессии в ММ. Так, согласно данным исследования IMWG, опубликованным в 2009 г., риск трансформации в симптоматическую ММ в течение 5 лет составил 44% при аномальном соотношении СЛЦ против 26% без такового [13]. Еще одним фактором риска ранней трансформации в симптоматическую ММ является большой размер плазмоцитомы. На когорте из 71 больного СП было показано, что размер опухоли более 10 см является независимым прогностическим неблагоприятным фактором [14].

Согласно международным и Российским клиническим рекомендациям, всем пациентам с диагностированной СП рекомендуется проведение дистанционной локальной лучевой терапии (ЛЛТ). Общая фракционированная доза должна составлять 40—50 Гр, зона облучения должна включать не менее 2 см свыше границ опухоли [15, 16]. Частота локального контроля может быть достигнута в 80—90% случаев только при ЛЛТ в дозе > 40 Гр. В клинической практике обычно применяют более высокие дозы, близкие к 50 Гр, особенно при объеме опухоли > 5 см. Хирургическое вмешательство при СП рекомендуется применять для лечения патологических переломов, поражений с высокой вероятностью перелома, требующих фиксации, неврологических осложнений. После хирургического удаления опухоли требуется обязательное проведение ЛЛТ [17].

В исследованиях показано, что персистенция М-градиента после проведенной ЛЛТ является прогностически неблагоприятным фактором. Так, по данным Wilder et al., 10-летняя выживаемость без прогрессии в ММ составила 91% для больных солитарной костной плазмоцитомой, достигших иммунохимической ремиссии после ЛЛТ, против 29% для пациентов, у которых сохранялся М-градиент более года после ЛЛТ [14].

Роль адъювантной химиотерапии после ЛЛТ в лечении СП остается противоречивой. В исследовании Holland et al. адъювантная химиотерапия не влияла на частоту прогрессирования до ММ, но задерживала прогрессирование с 29 до 59 месяцев [18]. Стоит отметить, что исследование проведено до появления таргетных препаратов, включало 46 пациентов, из них только 14 пациентам после ЛЛТ проведена химиотерапия. По данным ретроспективного исследования французских авторов, сравнивающего результаты лечения в группе пациентов с СП, получивших химиотерапию в сочетании с лучевой терапией (n = 20), и в группе пациентов, получивших только лучевую терапию (n = 32), не выявлено различий при оценке 5-летней выживаемости без прогрессии (ВБП) и общей выживаемости (ОВ). Следует отметить, что пациенты получали различные режимы терапии, включавшие мелфалан, бортезомиб, талидомид, глюкокортикоиды [19]. В другом французском исследовании 27 больным СП проведена только ЛЛТ, 19 пациентам ЛЛТ выполнялась в сочетании с 4 курсами Rd (леналидомид + дексаметазон). ВБП была значимо выше в группе ЛЛТ в комбинации с Rd по сравнению с группой больных, получивших только ЛЛТ (81,7% против 48,4%, p = 0,047), различий в показателях ОВ на момент написания статьи не было отмечено [20]. Трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) в лечении СП применяли и ранее, однако ее

роль в терапии этого заболевания не уточнена, что обусловлено малыми выборками пациентов.

Учитывая то, что известны некоторые факторы риска раннего прогрессирования СП, ряд экспертов во всем мире считает обоснованным и целесообразным проведение сочетанной системной противоопухолевой и лучевой терапии категории больных СП высокого риска. Для внедрения сочетанного системного противоопухолевого лечения и лучевого воздействия в международные и российские клинические рекомендации с уровнем доказательности IA требуется проведение хорошо спланированных международных рандомизированных исследований, что является сложной задачей, учитывая редкость нозологии.

Обоснование проведения исследования

Несмотря на доступные в научной литературе данные о высокой частоте ранней трансформации СП в симптоматическую ММ при наличии факторов высокого риска, ЛЛТ остается стандартом лечения всех больных СП, согласно российским и международным клиническим рекомендациям. Высокая частота ранней прогрессии СП диктует необходимость поиска новых подходов к тактике терапии этой категории больных. Кроме того, целесообразен поиск дополнительных параметров высокого риска ранней трансформации заболевания в симптоматическую ММ. Важным является уточнение роли и места ауто-ТГСК при СП высокого риска. Применение сочетанного системного противоопухолевого лечения и ЛЛТ, вероятно, приведет к увеличению продолжительности ВБП, ОВ, времени без терапии и, соответственно, будет способствовать улучшению качества жизни. Проведение высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК, возможно, позволит углубить противоопухолевый эффект, что будет выражаться в увеличении показателей выживаемости в группе больных, получивших ауто-ТГСК и ЛЛТ по сравнению с группой пациентов, получивших только ЛЛТ после индукционного этапа лечения. Полученная в этом исследовании информация позволит провести анализ лечебных программ и, как следствие, — оптимизировать терапию больных СП высокого риска.

2. Цели исследования

Первичная цель:

- Определение эффективности сочетанной системной противоопухолевой и лучевой терапии у больных СП из группы высокого риска (оценка выживаемости без прогрессии, общей выживаемости).

Вторичные цели:

- Определение выживаемости без трансформации в симптоматическую ММ.
- Выявление дополнительных параметров высокого риска ранней трансформации СП в ММ.
- Уточнение роли ауто-ТГСК при СП высокого риска.

3. Дизайн

Это исследование является одноцентровым, проспективным.

После установки диагноза СП с факторами высокого риска (один или несколько из следующих параметров: вовлечение костного мозга, нарушение соотношения СЛЦ, размеры опухоли более 5 см, парапротеинемия ≥ 30 г/л или протеинурия ≥ 500 мг/л, плазмобластная морфология опухолевых клеток, цитогенетические аберрации высокого риска в субстрате плазмоцитомы) пациентам проводят индукционную системную противоопухолевую терапию по схеме VCD (4—6 курсов). При достижении как минимум частичной ремиссии заболевания у пациента осуществляется мобилизация и сбор стволовых клеток крови (СКК). Далее проводят рандомизацию больных на две ветви: ветвь А — пациентам проводят ЛЛТ на область плазмоцитомы с последующим динамическим наблюдением; ветвь Б — пациентам выполняют высокодозную химиотерапию (мелфалан, 140—200 мг/м^2) с последующей ауто-ТГСК (рис. 1). Далее им назначается ЛЛТ на область плазмоцитомы с последующим динамическим наблюдением. Для пациентов ветви А, которым не выполнена ауто-ТГСК, ее реализация возможна в отсроченном режиме в случае развития прогрессии заболевания и трансформации в симптоматическую ММ. Наблюдение за пациентами будет осуществляться до развития исходов (рецидив и/или смерть).

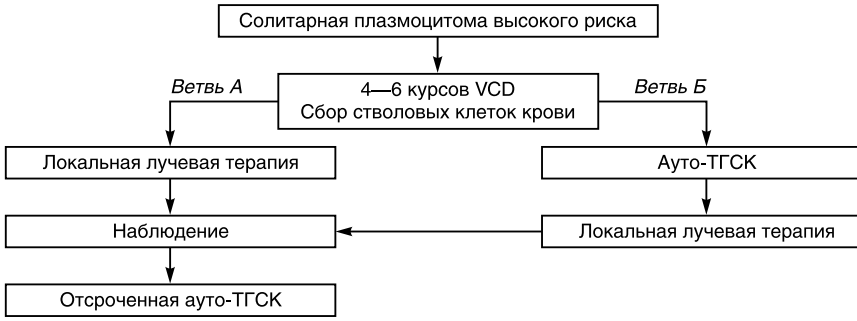


Рисунок 1. Схема дизайна исследования.

4. Изучаемая группа больных

Изучаемая в исследовании группа пациентов будет сформирована из больных СП, наблюдающихся в НМИЦ гематологии. Группа будет состоять из мужчин и женщин в возрасте от 18 до 70 лет с установленным диагнозом СП при наличии факторов высокого риска

Критерии включения

В исследование будут включены больные в возрасте от 18 до 70 лет с установленным диагнозом СП при наличии хотя бы одного фактора высокого риска, подписавшие письменное информированное согласие до начала участия в исследовании.

Критерии исключения

СП без факторов риска, отказ пациента участвовать в исследовании и представлять персональные данные.

Количество центров и пациентов

Предполагается, что исследование будет осуществлено на базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. В исследование планируется включить 50 пациентов.

5. Управление исследованием

Главный исследователь — д. м. н., профессор Л. П. Менделеева, координирует выполнение исследования. ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России несет общую ответственность за проведение исследования. Оперативное руководство проектом, мониторинг, управление данными и статистический анализ будут осуществляться аналитической рабочей группой, сформированной главным исследователем.

6. Терапия

Основной целью исследования является определение эффективности сочетанной системной противоопухолевой и локальной лучевой терапии у больных СП из группы высокого риска. При установке диагноза СП и наличии факторов риска в Центре проводится консилиум. Постановляется, что больному показано проведение индукционной терапии по схеме VCD в стандартных дозах (согласно Российским клиническим рекомендациям по лечению ММ). Мониторинг проводят по-

сле каждых 2 курсов лечения. После выполнения 4—6 курсов больному выполняют мобилизацию и сбор СКК. Далее проводят рандомизацию (1:1) на две ветви: ветвь А: больным назначают ЛЛТ на область плазмоцитомы с последующим динамическим наблюдением. В случае ранней трансформации в симптоматическую ММ пациентам ветви А проводят реиндукцию с решением вопроса о последующем выполнении ауто-ТГСК с использованием ранее заготовленных ГСК. Ветвь Б: больным проводят ауто-ТГСК в условиях высокодозной терапии мелфаланом (140—200 мг/м^2), далее (после обследования на +100-й день) назначают ЛЛТ на область плазмоцитомы. После окончания лечения за больными устанавливают динамическое наблюдение.

7. Процедуры

Сбор данных

Процедуры включения пациентов в исследование

Исследование будет проведено на базе отдела химиотерапии парапротеинемических гемобластозов (отделение гематологии и химиотерапии парапротеинемических гемобластозов с блоком трансплантации костного мозга и ГСК и дневной стационар гематологии и химиотерапии плазмоклеточных опухолей). Эти клинические отделения обладают возможностью включения в исследование наибольшего числа больных СП, а также имеют опыт лечения и наблюдения за этой категорией пациентов.

Процедуры сбора данных

Сбор данных будет осуществляться на регулярной основе в ходе визитов больного к врачу или обследования госпитализированного пациента, а также во время телефонных контактов. Информация собирается из амбулаторных карт или историй болезни, а также на основании данных, полученных врачом при осмотре пациента. Регистрация данных будет осуществляться каждые 3 месяца. Оптимальное время наблюдения за пациентами — до развития рецидива заболевания и/или летального исхода.

Инструменты сбора данных

В ходе исследования будет собрана следующая информация:

- Демографические данные: месяц и год рождения, пол пациента.
- Данные о диагнозе (критерии подтверждения диагноза согласно прил. 2).

- Терапия с момента установления диагноза и до завершения исследования или наступления исходов заболевания.
- Противоопухолевый ответ после проведения индукционной терапии (критерии оценки представлены в прил. 1).
- Эффект от высокодозной консолидации, включающей аутоТГСК.
- Противоопухолевый ответ после проведения ЛЛТ.

Вся полученная в ходе исследования информация должна быть документирована в амбулаторной карте пациента или истории болезни. Необходимая для анализа информация вносится на основании данных медицинской документации пациента, а также данных, полученных во время телефонных контактов с больным.

Процедуры наблюдения за пациентами

Регистрация информации о пациентах будет осуществляться каждые 3 месяца в течение первого года после окончания лечения, каждые 6 месяцев в течение второго—четвертого года после завершения лечения и каждый год в течение пятого и последующих лет после окончания терапии. Если пациент в 3-месячный период времени посетил исследовательский центр амбулаторно или был госпитализирован, в информационно-аналитическую систему вводят данные этого посещения или госпитализации, а также информацию о состоянии больного в период между визитами. Если же пациент не посетил исследовательский центр, то в течение 2 недель от срока плановой регистрации данных рекомендуется связаться с пациентом по телефону и собрать минимальную информацию.

Период наблюдения в исследовании

Длительность наблюдения за каждым пациентом в исследовании составит не менее 10 лет. Предпочтительные сроки наблюдения: до развития рецидива заболевания и летального исхода.

Определение основных переменных исследования

Первичные и вторичные переменные

Первичные переменные: исходы СП, оцененные на момент окончания исследования.

Вторичные переменные:

- Исходы СП, оцененные на различных этапах проведения исследования.
- Возраст и пол включенных в исследование больных СП.

- Число и доля (в процентах) пациентов с наличием различных факторов риска.
- Число и доля (в процентах) пациентов с наличием одного или нескольких факторов риска.
- Общая выживаемость больных СП.
- Безрецидивная выживаемость больных СП.
- Выживаемость без трансформации в симптоматическую ММ больных СП.
- Длительность времени без терапии.
- Длительность противоопухолевого ответа.
- Число и процентная доля больных СП из ветви А и Б, достигших полной строгой ремиссии.

Течение заболевания и исходы

Основными исходами в данном исследовании являются:

1. Ответ на проводимую терапию согласно комбинированным критериям, разработанным IMWG и RECIST (критерии оценки ответа солидных опухолей RECIST — Response evaluation criteria in solid tumours).
2. Локальный рецидив заболевания.
3. Трансформация в симптоматическую ММ.
4. Летальный исход.

8. Статистический анализ

В ходе анализа будут оцениваться следующие статистические характеристики: пол, возраст, иммунохимический вариант, эффективность индукционной терапии, эффективность мобилизации и сбора СКК, время до достижения полной ремиссии, эффективность ауто-ТГСК, эффективность ЛЛТ, время сохранения ответа, длительность полной ремиссии заболевания, время до трансформации в симптоматическую ММ, время до локального рецидива. Будут проанализированы все включенные в исследование рандомизированные пациенты. При проведении статистического анализа будут использованы методы описательной статистики, проведены частотный анализ, анализ выживаемости (по методу Каплана—Мейера) с оценкой достоверности Log-Rank Test, Cox's F-test. Анализ таблиц сопряженности будет выполнен с применением критерия Фишера—Фримана. Для оценки достоверности различий в двух независимых выборках будет использоваться t-критерий Стьюдента.

9. Гипотезы исследования

1. Больным СП из группы высокого риска показана сочетанная системная противоопухолевая и лучевая терапия ввиду высокого риска ранней трансформации заболевания в симптоматическую ММ.
2. Ауто-ТГСК, вероятно, привносит дополнительный противоопухолевый эффект, что будет выражаться в увеличении показателей выживаемости в группе больных, получивших ауто-ТГСК и ЛЛТ по сравнению с группой пациентов, получивших только ЛЛТ после индукционного этапа лечения.

Анализ качества и редактирование данных

Аналитическая рабочая группа и исполнители исследования будут проверять данные на полноту и корректность, вносить информацию о течении заболевания и исходах в информационную систему с обязательным дублированием в официальную медицинскую документацию — история болезни пациента и амбулаторная карта.

10. Объем выборки исследования

В исследование планируется включить 50 больных СП с факторами высокого риска.

11. Этические и регуляторные требования

Защита пациентов

Перед включением в исследование все пациенты подпишут форму информированного согласия. Информация о пациентах, полученная в ходе исследования, служит только целям настоящего исследования. Никакая персональная информация, идентифицирующая личность пациентов, не будет раскрыта. Основные документы исследования (Протокол, Информированное согласие) будут рассмотрены на заседании Проблемной комиссии «Фундаментальные и клинические исследования в гематологии; проблемы клинической и производственной трансфузиологии» и пройдут экспертизу в локальном этическом комитете (ЛЭК).

Сообщения о нежелательных явлениях

Любая информация по безопасности, полученная в ходе проведения настоящего исследования, будет предоставляться уполномоченным органам в соответствии с нормами, принятыми в РФ.

12. Сообщение о результатах исследования, публикации и авторские права

Планируется ряд публикаций на основе статистического анализа данных исследования. Авторский коллектив, порядок внутреннего редактирования и рецензирования будет сформирован в рамках рабочей группы по публикационной политике.

Права на интеллектуальную собственность принадлежат исполнителю проекта: ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Литература

1. Kuehl WM, Bergsagel PL. Molecular pathogenesis of multiple myeloma and its premalignant precursor. J Clin Invest 2012; 122(10):3456—3463.
2. Hallek M, Bergsagel PL, Anderson KC. Multiple myeloma: increasing evidence for a multistep transformation process. Blood 1998; 91(1):3—21.
3. Furukawa Y, Kikuchi J. Molecular pathogenesis of multiple myeloma. Int J Clin Oncol 2015; 20(3):413—422.
4. Dimopoulos MA, Moulopoulos LA, Maniatis A, Alexanian R. Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. Blood 2000; 96(6):2037—2044.
5. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. (editors). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th edition. Lyon: IARC; 2017.
6. Ozsahin M, Tsang RW, Poortmans P et al. Outcomes and patterns of failure in solitary plasmacytoma: a multicenter Rare Cancer Network study of 258 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 64(1):210—217.
7. RH, Ha CS, Cox JD et al. Clinical course of solitary extramedullary plasmacytoma. Radiother Oncol 1999; 52(3):245—249.
8. Caers J, Paiva B, Zamagni E et al. Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary plasmacytoma: updated recommendations from a European Expert Panel. J Hematol Oncol 2018; 11(1):10.
9. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 2014; 15(12):e538—e548.
10. Hill QA, Rawstron AC, de Tute RM, Owen RG. Outcome prediction in plasmacytoma of bone: a risk model utilizing bone marrow flow cytometry and light-chain analysis. Blood 2014; 124(8):1296—1299.
11. Paiva B, Chandia M, Vidriales MB et al. Multiparameter flow cytometry for staging of solitary bone plasmacytoma: new criteria for risk of progression to myeloma. Blood 2014; 124(8):1300—1303.
12. Knowling MA, Harwood AR, Bergsagel DE. Comparison of extramedullary plasmacytomas with solitary and multiple plasma cell tumors of bone. J Clin Oncol 1983; 1(4):255—262.

13. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. Leukemia 2009; 23(2):215—224.
14. Wilder RB, Ha CS, Cox JD et al. Persistence of myeloma protein for more than one year after radiotherapy is an adverse prognostic factor in solitary plasmacytoma of bone. Cancer 2002; 94(5):1532—1537.
15. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M et al. Solitary plasmacytoma treated with radiotherapy: impact of tumor size on outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50(1):113—120.
16. Mendenhall WM, Mendenhall CM, Mendenhall NP. Solitary plasmacytoma of bone and soft tissues. Am J Otolaryngol 2003; 24(6):395—399.
17. Knobel D, Zouhair A, Tsang RW et al. Prognostic factors in solitary plasmacytoma of the bone: a multicenter Rare Cancer Network study. BMC Cancer 2006; 6:118.
18. Holland J, Trenkner DA, Wasserman TH, Fineberg B. Plasmacytoma. Treatment results and conversion to myeloma. Cancer 1992; 69(6):1513—1517.
19. Mheidly K, Lamy T, Escoffre M et al. Adjuvant chemotherapy in the treatment of solitary bone plasmacytoma. Blood 2016; 128(22):4514.
20. Mignot F, Schernberg A, Arsène-Henry A et al. Solitary plasmacytoma treated by lenalidomide-dexamethasone in combination with radiation therapy: clinical outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2020; 106(3):589—596.

Приложения

Приложение 1

1. Единые критерии ответа на противоопухолевую терапию, разработанные IMWG для ММ (2016 г.)

- Полный ответ (полная ремиссия, ПР): отрицательные результаты иммунофиксации при исследовании сыворотки и мочи. Исчезновение плазмоцитом в мягких тканях. Менее 5% плазматических клеток в костном мозге.
- Строгий полный ответ (строгая полная ремиссия, сПР): ПР, как определено выше, плюс нормальное соотношение СЛЦ в сыворотке, отсутствие клональных клеток в костном мозге, подтвержденное иммуногистохимическим или иммунофлюоресцентным методом.
- Очень хороший частичный ответ (очень хорошая частичная ремиссия, ОХЧР): выявление М-компонента в сыворотке и моче методом иммунофиксации, но не методом электрофореза. Или снижение М-компонента в сыворотке на 90% и более плюс уровень М-компонента в моче менее 100 мг за 24 часа.
- Частичный ответ (частичная ремиссия, ЧР): снижение содержания М-белка в сыворотке на 50% или более и уменьшение суточной эк-

скреции М-белка с мочой на 90% или более либо до уровня менее 200 мг за 24 ч. Если М-белок в сыворотке и моче не определяется, то вместо критериев, основанных на содержании М-белка, требуется снижение разницы между концентрациями «вовлеченных» и «невовлеченных» СЛЦ на 50% или более. Если М-белок в сыворотке и моче не определяется и невозможно измерить количество свободных легких цепей, то вместо критериев, основанных на содержании М-белка, требуется уменьшение количества плазматических клеток в костном мозге на 50% или более при условии, что исходный уровень плазматических клеток составлял ≥ 30%. Помимо вышеупомянутых критериев, если исходно имелись плазмоцитомы мягких тканей, необходимо уменьшение их размера на 50% и более.

- Стабилизация заболевания, СЗ: результаты лечения не соответствуют ни критериям полной ремиссии, ни критериям очень хорошей частичной и частичной ремиссии, ни критериям прогрессирования заболевания.
- Прогрессирование заболевания: повышение показателя на 25%, считая от самого низкого уровня ответа: М-компонента в сыворотке (абсолютное повышение должно составлять ≥ 5г/л) и/или М-компонента в моче (абсолютное повышение должно составлять ≥ 200 мг за 24 часа). Для пациентов с «неизмеряемыми» уровнями М-белка в сыворотке и моче: изменение разницы между уровнями «вовлеченных» и «невовлеченных» СЛЦ (абсолютное повышение должно составлять > 100 мг/л). Доля плазматических клеток ≥ 10%. Подтвержденное появление новых костных очагов или мягкотканных плазмоцитом или установленное увеличение размера существующих костных очагов или мягкотканных плазмоцитом. Развитие гиперкальциемии (скорректированные уровни кальция в сыворотке > 11,5 мг/дл или 2,65 ммоль/л).

2. Оценка противоопухолевого ответа для СП согласно рекомендациям Европейской группы экспертов (2019 г., комбинированные критерии IMWG и RECIST)

- Полный ответ — полное исчезновение ранее выявленных при рентгенологическом исследовании изменений. Для пациентов с секретирующей плазмоцитомой — исчезновение парапротеина из сыворотки и/или мочи. При солитарной костной плазмоцитоме отклонения, выявленные при МРТ или КТ, должны регрессировать, рентгенологическая картина должна быть стабильной за период наблюдения не менее 12 месяцев для соответствия критерию полного ответа. При экстрамедуллярной плазмоцитоме для установки полного ответа необходимо исчезновение мягкотканной массы.

- Очень хороший частичный ответ — достижение полной ремиссии по клинико-инструментальным данным, но выявление парапротеина в сыворотке крови и/или в моче методом иммунофиксации / уменьшение секреции парапротеина в сыворотке ≥ 90% / экскреция парапротеина с мочой < 100 мг/сут.
- Частичный ответ — уменьшение концентрации парапротеина в крови/моче ≥ 50%. При несекретирующей СП необходима оценка инструментальных методов исследования. Для экстрамедуллярной плазмоцитомы — уменьшение диаметра опухоли на 30%.
- Стабилизация — несоответствие показателей частичной ремиссии или прогрессии.
- Прогрессия — появление новых плазмоцитом или увеличение размеров ранее определяемых очагов не менее чем на 20%; появление критериев множественной миеломы; увеличение секреции парапротеина на 25% и более от наименьшего достигнутого значения в сыворотке и/или в моче.

3. Определение понятий

- Локальный рецидив — увеличение размеров ранее определяемой плазмоцитомы или появление новой плазмоцитомы без признаков симптомокомплекса CRAB и без признаков активности первичной плазмоцитомы (на месте ранее определяемой плазмоцитомы — патоморфоз тканей, нет появления мягкотканного содержимого, нет увеличения размеров).
- Трансформация в симптоматическую ММ — выявление более 10% плазматических клеток в миелограмме в сочетании с наличием признаков симптомокомплекса CRAB или маркеров активности опухоли / рост первичной плазмоцитомы и появление новой плазмоцитомы / появление двух и более новых плазмоцитом.

Приложение 2

1. Перечень обследований пациентов с впервые установленным диагнозом СП

1. Клинический анализ крови.
2. Биохимический анализ крови с обязательным определением общего белка, альбумина, креатинина, мочевой кислоты, калия, кальция, ЛДГ.
3. Иммунохимическое исследование сыворотки и мочи:

- электрофорез и иммунофиксация белков сыворотки и мочи;
- определение уровня поликлональных иммуноглобулинов;
- определение содержания β2-микроглобулина в сыворотке;
- определение свободных легких цепей.

4. Гистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование биоптата плазмоцитомы.
5. Пункция костного мозга (подсчет миелограммы).
6. Иммунофенотипическое исследование костного мозга методом проточной цитометрии.
7. Гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга.
8. Прицельное КТ-или МРТ-исследование плазмоцитомы.
9. Низкодозное КТ-исследование костей скелета или ПЭТ/КТ тела*.
10. МРТ тела*.

Дополнительно: цитогенетическое или ИГХ исследование биоптата плазмоцитомы для определения факторов высокого риска.

* По мнению ряда экспертов, МРТ и ПЭТ/КТ необходимы для исключения дополнительных поражений, использование хотя бы одного из этих методов является обязательным для диагностики СП.

2. Перечень обследования через 100 дней после ЛЛТ или трансплантации аутологичных стволовых клеток крови

1. Общий, биохимический анализы крови, иммунохимическое исследование сыворотки и мочи с определением СЛЦ (если в дебюте отмечалось аномальное соотношение СЛЦ).
2. Пункция костного мозга (подсчет миелограммы).
3. Иммунофенотипическое исследование костного мозга методом проточной цитометрии.
4. КТ плазмоцитомы.

3. Динамическое наблюдение после окончания лечения

1-й год: визиты каждые три месяца.
2, 3, 4-й годы: визиты каждые 6 месяцев.
5-й и последующие годы: визиты 1 раз в год.

При каждом визите исследуются общий и биохимический анализы крови, иммунохимия крови и мочи. Один раз в 6 месяцев проводится исследование костного мозга с определением минимальной остаточной болезни (в случае вовлечения костного мозга), один раз в год — КТ/МРТ с целью оценки размеров плазмоцитомы.

И. Г. Рехтина, Л. П. Менделеева

Протокол диагностики и лечения системного AL-амилоидоза

Введение

AL-амилоидоз (AL-A) — плазмоклеточная неоплазия с продукцией моноклональных свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов, которые в составе амилоида откладываются в различных органах, вызывая их дисфункцию. Согласно последней версии классификации ВОЗ 2021 г. термин «AL амилоидоз» заменен на «иммуноглобулин ассоциированный (AL) амилоидоз» и рассматривается в подразделе «Заболевания, связанные с отложением моноклональных иммуноглобулинов» раздела «Плазмоклеточные новообразования и другие заболевания, связанные с парапротеином» [1].

По данным регистра США, заболеваемость AL-A составляет 10—14 случаев на 1 млн населения в год, а распространенность 40,5 на 1 млн [2, 3]. Медиана возраста вновь заболевших составляет 63 года [3]. Данных по распространенности и заболеваемости AL-A в России нет.

Применение таргетных препаратов и высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных периферических клеток крови привело к улучшению общей и безрецидивной выживаемости большинства больных AL-A. В частности, применение бортезомиба существенно увеличило общую выживаемость при II и IIIA стадиях AL-A [4—6].

Патогенез

Морфологический субстрат при системном AL-A, в отличие от множественной миеломы, характеризуется чаще небольшой долей аберрантных плазматических клеток в костном мозге (менее 10%) с низкой пролиферативной активностью. Продуцируемые плазматическими клетками моноклональные СЛЦ иммуноглобулинов, соединяясь с белками плазмы, образуют нерастворимые фибриллы (амилоид), которые откладываются внеклеточно в различных органах и тканях. По некоторым данным, важное значение в патогенезе заболевания имеет нарушение протеолиза (деградации белков) [7]. В 74—80% случаев AL-A выявляют секрецию моноклональных легких λ-цепей [4, 8].

Патогенез AL-A изучен не полностью. Доказано значение генетических факторов, в частности полиморфизма нуклеотида rs9344 в месте сплайсинга гена *CCND1*, кодирующего циклин D1 и SMARCD3 (rs79419269) [9]. У 49—63% больных в плазматических клетках выявляют хромосомную транслокацию t(11;14), у 19—28% — амплификацию 1q21, у 14—26% — трисомии 5, 9, 15-й хромосом, у 30—36% больных — моносомию/делецию 13q [10—12]. Методом полного нуклеотидного секвенирования выявлены два зародышевых гена *3r* и *6a*, кодирующие 42% вариабильного региона легких λ-цепей, строго ассоциированных с развитием AL-A (ген *6a* ассоциирован с поражением почек, ген *3r* — с поражением мягких тканей) [13, 14].

Амилоид, откладываясь в тканях, приводит к ремоделированию и дисфункции органов. В экспериментах была доказана также прямая кардиотоксичность циркулирующих амилоидогенных СЛЦ иммуноглобулинов посредством оксидативного стресса, апоптоза кардиомиоцитов, активации митоген-активированной протеинкиназы [15, 16].

AL-A, являясь самостоятельной нозологической формой, может развиваться также у пациентов с множественной миеломой и другими В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями. В момент диагностики множественной миеломы примерно у 15% пациентов выявляют AL-A, у 1% больных AL-A развивается в дальнейшем [17].

Клинические, лабораторные и инструментальные признаки AL-амилоидоза

Клинические проявления AL-A крайне вариабельны и определяются степенью дисфункции органов, вовлеченных в патологический процесс. К общим проявлениям следует отнести сильное похудание (на 7—15 кг) при сохраненном аппетите и без ограничений в диете, которое, по нашим данным, отмечают 76% пациентов. В патологический

процесс в 70% случаев вовлекаются сердце и почки, реже периферическая и автономная нервная система (12—15%), печень и другие органы желудочно-кишечного тракта (6—20%), мягкие ткани (12%) [18, 19]. В 8—14% случаев выявляют коагулопатию, обусловленную чаще дефицитом фактора X, реже другими факторами свертывания [19]. При AL-A возможно поражение практически любого внутреннего органа (кроме головного мозга). Несмотря на гетерогенность клинических проявлений, можно выделить отдельные симптомы, требующие прицельного обследования пациента для исключения амилоидоза.

1. Макроглоссия. Увеличение языка в размерах приводит к дискомфорту при разговоре, жевании. Речь становится невнятной, язык часто травмируется. При осмотре выявляют увеличение языка с отпечатками зубов по краям. Симптом наблюдается у 15% больных AL-A [20].
2. Периорбитальная пурпура («глаза енота») развивается вследствие поражения амилоидом мелких сосудов и их тромбирования с последующим разрывом. Периорбитальные кровоизлияния наблюдают примерно в 15% случаев [20]. Сочетание периорбитальной пурпуры и макроглоссии считают единственным патогномоничным клиническим признаком AL-A [21].
3. Геморрагии на коже рук, туловища, лице, в полости рта выявляют у 30—50% больных. Причиной геморрагий является поражение амилоидом микрососудов, их тромбоз и разрыв [22, 23].
4. Двусторонний синдром карпального канала формируется вследствие сдавления амилоидными массами срединного нерва. Клинически проявляется затруднением сгибания кисти, болью в большом и указательном пальцах, их гипостезией. Тунельный синдром вследствие других причин, как правило, односторонний.
5. Неселективная протеинурия или нефротический синдром у пожилых пациентов, не страдающих сахарным диабетом.
6. Сердечная недостаточность с симметричной гипертрофией миокарда и рестриктивным типом ремоделирования при эхокардиографии (ЭхоКГ), очаги субэпикардиальной, интрамуральной и трансмуральной задержки накопления гадолиния без соответствия с поражением коронарного бассейна при магнитно-резонансной томографии (МРТ).
7. Сенсомоторная полинейропатия, ортостатическая гипотензия у пациентов, не страдающих сахарным диабетом.
8. Гепатомегалия, синдром холестаза неясной этиологии.
9. Моноклональная гаммапатия с нарушением отношения СЛЦ иммуноглобулинов в сыворотке. Риск развития AL-A у пациента с моноклональной гаммапатией в 8,8 раза выше, чем в общей популяции [24].

Особое значение указанные признаки приобретают в пожилом возрасте. Медиана возраста пациентов AL-A составляет 63 года, однако в 20% случаях заболевание выявляют у лиц моложе 55 лет и редко (1—2%) в возрасте до 35 лет [25].

Важнейшим признаком амилоидоза является системность. По нашим данным, поражение одного органа наблюдалось лишь у 18% больных. У 15% пациентов патологический процесс затрагивал два органа, у 23% — три, у 23% — четыре и у 21% — пять органов [18].

В ряде случаев клинические признаки могут быть не выражены или отсутствовать, а поражения внутренних органов выявляют только по данным лабораторных или инструментальных методов исследования. В этой связи во всех случаях AL-A необходимо выполнить всестороннее обследование пациента, включающее следующие исследования:

Уточнение степени поражения сердца

- T- или I-тропонин, N-терминальный фрагмент натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке.
- Электрокардиограмма (ЭКГ).
- Суточное мониторирование ЭКГ и артериального давления (АД).
- ЭхоКГ, по возможности с применением тканевого допплеровского исследования.
- МРТ сердца с контрастированием гадолинием (по показаниям).

ЭхоКГ с тканевым допплеровским исследованием и оценкой миокардиальной продольной деформации левого желудочка позволяет дифференцировать поражения сердца, обусловленные амилоидозом и связанные с другими причинами. Значение продольной деформации левого желудочка имеет также прогностическое значение [26].

МРТ сердца — высокоинформативный, более чувствительный в сравнении со стандартной ЭхоКГ, метод диагностики амилоидоза сердца [27, 28].

Уточнение поражения почек

- Суточная протеинурия.
- Биохимический анализ крови: общий белок, альбумин, мочевина, креатинин, электролиты.
- Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) расчетным методом по формулам CKD-EPI или MDRD для уточнения состояния функции почек и определения необходимости модификации терапии или доз препаратов при наличии почечной недостаточности и/или определения показаний к назначению гемодиализа.

Уточнение поражения печени и других органов желудочно-кишечного тракта

- Коагулограмма с определением протромбина, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), фибриногена.
- Биохимический анализ крови: общий белок, альбумин, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), билирубин, аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), щелочная фосфатаза (ЩФ).
- Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости.
- Исследование кала на скрытую кровь.
- Эзофагогастродуоденоскопия.

При геморрагическом синдроме или тромбозах:

- Коагулограмма с определением протромбина, АЧТВ, фибриногена, фактора X, фактора фон Виллебранда, D-димера и при необходимости других показателей.

Вовлечение внутренних органов в патологический процесс устанавливают по совокупности клинических данных и результатов дополнительных методов исследования, лишь в отдельных случаях — гистологического исследования [26, 29, 30]. Критерии поражения органов при AL-A приведены в табл. 1.

Таблица 1. Критерии поражения органов при AL-A

Поражение органа	Клинические признаки	Дополнительные методы исследования
Сердце	Сердечная недостаточность, аритмия, обмороки	1. ЭКГ: низкий вольтаж, инфарктоподобные изменения, нарушения ритма и проводимости. 2. ЭхоКГ: утолщение межжелудочковой перегородки > 12 мм и другие признаки симметричной гипертрофии миокарда левого желудочка при отсутствии других причин, ремоделирование миокарда по рестриктивному типу (увеличение размеров обоих предсердий при уменьшении размеров желудочков); снижение деформации миокарда на уровне базальных и средних сегментов с сохранением деформации верхушки левого желудочка (метод STRAIN). 3. Повышение NT-proBNP > 332 пг/мл (при отсутствии почечной недостаточности или фибрилляции предсердий) и Т-тропонина более 0,035 нг/мл (I-тропонина — > 0,1 нг/мл). 4. МРТ сердца: симметричная гипертрофия миокарда, очаги субэпикардиальной, интрамуральной и трансмуральной задержки накопления гадолиния без соответствия с поражением коронарного бассейна. 5. Эндомиокардиальная биопсия: выявление отложений амилоида в миокарде

Таблица 1 (продолжение). Критерии поражения органов при AL-A

Поражение органа	**Клинические признаки**	**Дополнительные методы исследования**
Почки	Нефротический синдром, хроническая болезнь почек	1. Исследование суточной мочи на белок — неселективная протеинурия > 0,5 г/сут (чаще нефротического уровня). 2. Повышение уровня креатинина сыворотки, снижение СКФ. 3. Биопсия почки: выявление отложений амилоида в почке
Печень	Сильное похудание, гепатомегалия, желтуха, геморрагический синдром	1. УЗИ: увеличение косого размера правой доли > 15 см в отсутствие сердечной недостаточности. 2. Повышение активности ЩФ более чем в 1,5 раза выше верхнего значения нормы. 3. Коагулопатия
Нервная система: периферическая автономная	Симметричная сенсорно-моторная полинейропатия нижних конечностей: онемение, парестезии, боль Ортостатическая гипотензия, гастропарез, запор, нарушение мочеиспускания, эректильная дисфункция, осиплость голоса	1. Электромиография: аксональная сенсомоторная полинейропатия. 2. Биопсия кожи: отложение амилоида в интраэпидермальных нервах
Поражение желудка и кишки	Раннее насыщение, тошнота, рвота, запор или диарея, гастропарез, мальабсорбция, кровотечение	Биопсия желудка или кишки: отложение амилоида в строме
Поражение мягких тканей	Макроглоссия, артропатия, поражение кожи, миопатия или псевдогипертрофия мышц, увеличение лимфатических узлов, синдром карпального канала, субмандибулярный отек	Биопсия при миопатии, лимфаденопатии, поражении кожи
Поражение легких	Сухой кашель, одышка	КТ: интерстициальные изменения, плеврит
Поражение щитовидной железы, надпочечников	Гипотиреоз, хроническая надпочечниковая недостаточность	Повышение уровня тиреотропного гормона, снижение уровня кортизола в сыворотке

Таблица 1 (окончание). Критерии поражения органов при AL-A

Поражение органа	Клинические признаки	Дополнительные методы исследования
Другие симптомы	Общая слабость, потеря массы тела, перемежающая хромота, кровоточивость	1. Ультразвуковая допплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей. 2. Исследование содержания в сыворотке фактора X, протромбина

КТ — компьютерная томография.

Диагностика AL-амилоидоза

Критерии, необходимые для установления диагноза:

1. Наличие белка-амилоида в любой ткани и/или органе, подтвержденное данными гистологического исследования (окрашивание конго-красным со специфическим зеленым свечением в поляризованном свете).
2. Доказанная связь амилоида с моноклональной легкой цепью иммуноглобулина (иммуногистохимическое/иммунофлуоресцентное исследование амилоида, протеомный анализ на основе масс-спектрометрии или иммуно-электронной микроскопии амилоида).
3. Поражения органов-мишеней вследствие амилоидоза (почки, печень, сердце, желудочно-кишечный тракт, нервная система, лимфатические узлы и т. д.).

При подозрении на амилоидоз следующим этапом диагностики является его обнаружение в тканях. К скрининговому методу выявления отложения амилоида относят исследование подкожного жира, который получают путем аспирации из передней брюшной стенки. Однако следует учесть, что дальнейшее типирование амилоида в аспирате подкожного жира возможно только методом масс-спектрометрии, который пока недоступен в РФ. Поэтому на первом этапе диагностики целесообразно выполнить биопсию «легкодоступного» локуса (то есть локуса, биопсия которого не сопряжена с риском тяжелых осложнений). К таким локусам помимо подкожно-жировой клетчатки живота относится малая слюнная железа, двенадцатиперстная или прямая кишка, костный мозг [31—33]. При системном AL-A в трепанобиоптате костного мозга амилоид обнаруживают в 53—69% случаев, в подкожно-жировой клетчатке — в 36—75%, в биоптате двенадцатиперстной кишки — у 70% больных. При биопсии 2—3 локусов хотя бы в одном из них удается обнаружить амилоид у 76—89% больных [19, 34]. При отсутствии амилоида в биоптатах «доступных» органов выполняют биопсию пораженного органа (почки, сердца, печени) [19]. Возможно выполнение биопсии почки и на первом этапе обследования,

если этот метод диагностики часто используют в лечебном учреждении. Биопсию печени в связи с риском кровотечения рекомендуют выполнять трансъюгулярным доступом [31].

Для выявления амилоида выполняют гистохимическое исследование на парафиновом блоке биоптата ткани с окраской конго-красным, с последующим обязательным исследованием в поляризационном микроскопе. Далее проводится типирование амилоида на срезах с парафинового блока с предшествующей ферментативной обработкой и использованием FITC-конъюгированных антител (на первом этапе) к легким κ- и λ-цепям с последующей оценкой иммуногистохимических реакций в люминесцентном микроскопе. При исключении AL-A проводится второй этап типирования для подтверждения других типов амилоида с использованием антител к амилоиду А, β2-микроглобулину, транстиретину или методом масс-спектрометрии [29, 31].

- Для установления диагноза системного AL-A достаточно обнаружение амилоида в одном локусе, поражение остальных органов устанавливают на основании клинических и инструментальных данных. Биопсия всех органов, подозрительных на отложение амилоида, не рекомендуется.
- Обнаружение амилоида и моноклональной секреции не достаточно для установления диагноза AL-A, т. к. плазмоклеточная дискразия может быть не связана с амилоидозом (например, при транстиретиновом амилоидозе сопутствующую моноклональную гаммапатию выявляют у 39—49% пациентов) [35]. В этой связи типирование амилоида обязательно во всех случаях, когда устанавливают диагноз AL-A.
- Обнаружение амилоида в костном мозге без поражения внутренних органов (сердца, печени, почек, периферической нервной системы, мягких тканей) не является основанием для установления диагноза AL-A.

Исследование плазмоклеточного клона и исключение множественной миеломы

Исследование параметров плазматического клона необходимо не только для уточнения диагноза, но и для оценки гематологического ответа, мониторинга заболевания, диагностики прогрессирования.

1. Исследование моноклональной секреции методом электрофореза, иммунофиксации белков сыворотки и мочи с обязательным определением содержания СЛЦ иммуноглобулинов в сыворотке. Определение СЛЦ иммуноглобулинов необходимо для определения стадии, прогноза, оценки эффективности проводимой терапии и диаг-

ностики рецидива (прогрессии). Для определения концентрации СЛЦ используют различные методы: нефелометрию, турбидиметрию и иммуноферментный анализ. Нефелометрия является методом выбора количественной оценки СЛЦ. Важно отметить, что определять концентрацию целесообразно лишь в сыворотке. Определение и мониторинг СЛЦ в моче не рекомендован [36].

2. Цитологическое исследование костного мозга, а также иммунофенотипическое исследование плазматических клеток костного мозга методом проточной цитофлуориметрии с использованием панели CD138/CD38/CD45/CD19/ CD117/CD56/CD28 для подтверждения наличия аберрантных плазматических клеток [29, 33]. При парапротеинемии М панель исследования дополняют CD20, CD22 и CD79a.
3. Гистологическое исследование костного мозга (методом трепанобиопсии), при необходимости с применением иммуногистохимических методов для подтверждения и формулирования диагноза [29, 31].
4. Молекулярно-цитогенетическое исследование плазматических клеток методом FISH для выявления наиболее прогностически важных цитогенетических аномалий: t(11;14), трисомий 5, 9, 15, амплификации 1q21. При содержании плазматических клеток в костном мозге менее 10% необходимо использовать метод позитивной иммуномагнитной селекции [29]. При парапротеинемии М рекомендовано выполнение генетического исследования периферической крови и/или костного мозга на наличие мутаций $MYD88^{L265P}$ и $CXCR4^{WHIM}$ [37].
5. КТ всех отделов позвоночника, грудной клетки, таза (предпочтение отдается низкодозной КТ всего скелета) необходима с целью исключения симптоматической множественной миеломы и солитарной плазмоцитомы.

Множественную миелому в сочетании с AL-A устанавливают при содержании плазматических клеток в костном мозге более 10% в сочетании с симптомокомплексом CRAB (гиперкальциемия, каст-нефропатия, анемия, остеолитические изменения скелета).

Системы стадирования системного AL-амилоидоза

Наиболее общепринятой системой стадирования AL-A является прогностическая модель Mayo 2004 staging system and its European modifications 2013 and 2015, основанная на маркерах поражения сердца: T- или I-тропонина и NT-proBNP [38, 39]. Прогностическая система стадирования Mayo 2004 staging system and its European modifications 2013 and 2015 представлена в табл. 2.

Таблица 2. Система стадирования системного AL-A (Mayo 2004 staging system and its European modifications 2013 and 2015)

Показатель	Стадия	ОВ в течение 3 лет, %	Медиана ОВ
NT-proBNP 332 нг/л (или BNP 81 нг/л). Т–тропонин 0,035 нг/мл (или I-тропонин 0,1 нг/мл)	I: оба маркера ниже указанных значений	100	Не достигнута. 57% больных живы в течение 10 лет
	II: один маркер выше или равен указанным значениям	55	67 мес
	IIIa: оба маркера выше указанных значений, NT-proBNP < 8500 нг/л	52	15 мес
	IIIb: оба маркера выше указанных значений, NT-proBNP ≥ 8500 нг/л	19	4 мес

В 2012 г. была создана система стадирования — Revised Mayo Clinic System [29] (табл. 3).

Таблица 3. Прогностическая система стадирования AL-A (Revised Mayo Clinic System, 2012)

Показатель	Значение	Баллы
Т-тропонин	≥ 0,025 нг/мл	1 балл
NT-proBNP	≥ 1800 пг/мл	1 балл
Разница СЛЦ	≥ 180 мг/л	1 балл
Число баллов	**Стадия**	**Медиана ОВ**
0	I	Не достигнута, 57% больных живы в течение 10 лет
1	II	69 мес
2	III	16 мес
3	IV	6 мес

При поражении почек используют прогностическую систему стадирования, основанную на суточной протеинурии и СКФ [40] (табл. 4).

Таблица 4. Прогностическая система поражения почек при AL-амилоидозе (Palladini G., 2014)

Стадия	Параметры	Вероятность развития терминальной стадии ХБП в течение 3 лет после установки диагноза, %
I	Протеинурия < 5 г/сут *и* СКФ > 50 мл/мин	0
II	Протеинурия > 5 г/сут *или* СКФ < 50 мл/мин	7
III	Протеинурия > 5 г/сут *и* СКФ < 50 мл/мин	60

ХБП — хроническая болезнь почек.

Оценка эффективности лечения AL-амилоидоза

Эффективность терапии AL-A устанавливается на основании утвержденных критериев. Отдельно оценивается гематологический и клинический (органный) ответ [29, 41]. Для подтверждения результатов терапии исследование содержания парапротеина, в том числе СЛЦ иммуноглобулинов, должно быть выполнено дважды [42].

Оценка глубины ответа применима для пациентов с «измеряемой» болезнью. Заболевание считают «измеряемым» при концентрации М-протеина в сыворотке ≥ 10 г/л или в суточной моче ≥ 200 мг или разнице содержания СЛЦ > 50 мг/л. Если разница содержания вовлеченных и невовлеченных СЛЦ иммуноглобулинов составляет 20—50 мг/л, то возможно диагностировать только строгую полною ремиссию (сПР) и частичную ремиссию (ЧР) [4, 43]. При «неизмеряемом» AL-A, но со следовым количеством парапротеина (выявляемым методом иммунофиксации) можно диагностировать только ПР и сПР. При отсутствии парапротеина в сыворотке или моче и разнице содержания СЛЦ иммуноглобулинов < 20 мг/л можно констатировать только сПР методом проточной цитофлуориметрии. Если исходно разница содержания СЛЦ иммуноглобулинов составляет < 20 мг/л, но секретируется интактный парапротеин в количестве > 10 г/л, то ответ оценивается по содержанию интактного парапротеина.

Нормальное отношение содержания κ- и λ-СЛЦ иммуноглобулинов составляет 0,26—1,65. У пациентов с почечной недостаточностью нормальным отношением содержания κ- к λ-СЛЦ иммуноглобулинов считают 0,37—3,1. Критерии гематологического ответа при AL-A регулярно пересматриваются и различаются между исследовательскими группами.

Критерии гематологического ответа при AL-A

Полный ответ (полная ремиссия) (ПО/ПР): отсутствие парапротеина в сыворотке и моче по данным иммунофиксации *плюс* нормальные значения и отношение СЛЦ иммуноглобулинов в сыворотке

Строгий полный ответ (сПО/ПР): ПР *плюс* отсутствие абберантных плазматических клеток в костном мозге по результатам проточной цитофлуориметрии (при подсчете 2 млн клеток).

Очень хороший частичный ответ [очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР)] устанавливают, если исходно разница между патологическими и нормальными СЛЦ иммуноглобулинов ≥ 50 мг/л, а после лечения < 40 мг/л.

Частичный ответ (частичная ремиссия) (ЧО/ЧР) устанавливают, если исходно разница между патологическими и нормальными СЛЦ иммуноглобулинов ≥ 50 мг/л, а после лечения снизилась на 50%.

Отсутствие гематологического ответа: снижение содержания СЛЦ иммуноглобулинов менее чем на 50%, если исходно их концентрация была более 50 мг/л.

Частичный ответ при низком исходном значении СЛЦ: разница содержания СЛЦ после лечения < 10 мг/л, если исходно их концентрация составляла 20—50 мг/л [29].

В 2022 г. рабочей группой EHA-ISA были утверждены новые критерии полного ответа при AL-A [44].

Полный ответ (полная ремиссия) (ПО/ПР): содержание вовлеченной СЛЦ менее 20 мг/л или разница между вовлеченными и невовлеченными СЛЦ менее 10 мг/л [44].

Критерии клинического ответа при AL-A [29]

Клинический ответ на терапию оценивают отдельно для каждого пораженного органа через 6 мес от достигнутого гематологического ответа.

Сердечный ответ: снижение NT-proBNP на 30% или более чем на 300 нг/л у пациентов с исходным значением NT-proBNP > 650 нг/л или повышение функционального класса сердечной недостаточности (на 2 и более класса при исходном классе по NYHA 3—4).

Почечный ответ: снижение суточной протеинурии на 30% от исходного значения или менее 500 мг/сут при отсутствии прогрессирования почечной недостаточности (снижения СКФ более чем на 25% от исходного значения).

Печеночный ответ: снижение активности ЩФ на 50% или уменьшение размеров печени на 2 см по результатам КТ.

Лечение системного AL-амилоидоза

Современные принципы терапии AL-A направлены на максимально возможную редукцию опухолевого клона плазматических клеток с целью уменьшения образования амилоида и улучшения или сохранения функции пораженных внутренних органов. Цель терапии — достижение полного или очень хорошего гематологического ответа. Достижение органного ответа требует значительного времени и чаще наблюдается при полной или очень хорошей частичной ремиссии [29, 39]. В 2022 г. рабочей группой EHA-ISA целью терапии AL-A было определено достижение полного гематологического и органного ответа [44].

Единственной зарегистрированной в РФ комбинацией для лечения впервые диагностированного AL-A является даратумумаб, бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон. Наряду с этим для противоопухолевой терапии AL-A применяют и другие препараты, зарегистрированные на

территории РФ для лечения множественной миеломы. Учитывая отсутствие показаний к терапии AL-A в инструкциях, лечение проводится с непрофильным применением препаратов.

Терапия AL-A сопровождается более высокой токсичностью по сравнению с множественной миеломой, в этой связи чаще используют комбинации из двух препаратов или монотерапию, снижают дозы химиопрепаратов

Для первичного лечения пациентов моложе 65 лет с AL-A без тяжелого поражения внутренних органов в программу лечения включают высокодозную химиотерапию с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Общие принципы терапии AL-A

Терапия AL-A направлена на быстрое снижение содержания амилоидогеннных СЛЦ иммуноглобулинов с тем, чтобы остановить органное повреждение. Вместе с тем терапия AL-A сопряжена с более высокой органной токсичностью применяемых химиопрепаратов, чем у пациентов множественной миеломы. В этой связи лечение AL-A — это всегда разумный компромисс между стремлением к максимальной эффективности и приемлемой токсичностью. Терапия AL-A проводится под тщательным мониторингом функций пораженных органов, а также концентрации СЛЦ иммуноглобулинов, которые следует определять после каждого курса терапии. Терапия эффективна, если после двух курсов достигнута ЧР, после трех — ОХЧР. При меньшей степени гематологического ответа и отсутствии органного ответа показана ранняя модификация терапия [46, 64].

Длительность терапии при AL-A четко не установлена. Эксперты рекомендуют ориентироваться на максимально достигнутый гематологический ответ, после чего следует провести еще два курса. Если после 3-го курса достигнута ОХЧР, то при хорошей переносимости рекомендовано суммарно провести 6—8 курсов терапии [46].

Международные рекомендации по лечению впервые диагностированного AL-A [41, 44—46]

- Предпочтительным режимом (категория 1) для лечения системного AL-A является **протокол Dara VCd** (даратумумаб, бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон).

Эффективность данного протокола подтверждена в крупном рандомизированном исследовании III фазы у пациентов с впервые диагностированным AL-A на I—IIIA стадии. Даратумумаб вводили подкожно (в сочетании с гиалуронидазой). Частота гематологического

ответа составила 92%, в том числе ПР и ОЧХР — 79%. У 42% пациентов наблюдали сердечный ответ, у 54% — почечный ответ на терапию [47, 48].

Результаты терапии AL-A на IIIB стадии остаются неудовлетворительными. Для этой когорты пациентов проводится открытое многоцентровое исследование II фазы EMN 22 по применению даратумумаба в монорежиме. По предварительным данным, у 71% больных с впервые выявленным AL-A на IIIB стадии был получен гематологический ответ, в том числе в 52% случаев ПР и ОХЧР. Общая выживаемость в течение 12 мес составила 53% [49]. Возможно применение протокола Dara VCd с редукцией доз [44].

- Другие рекомендуемые режимы терапии:
  - ♦ бортезомиб + дексаметазон (Vd);
  - ♦ бортезомиб + циклофосфамид + дексаметазон (VCd);
  - ♦ бортезомиб + леналидомид + дексаметазон (VRd);
  - ♦ бортезомиб + мелфалан + дексаметазон (VMd) — у пациентов, которым не планируется высокодозная химиотерапия с трансплантацией ауто-ТГСК.

Эффективность и безопасность программы VCd в лечении первичного AL-A подтверждена в крупных проспективных наблюдательских исследованиях, а также метаанализом [4, 6, 50]. Гематологический ответ наблюдается у 65—75% больных. ПР и ОХЧР ответа достигают 50% пациентов. Улучшение функции органов наблюдается в 27—30% случаев. Продолжительность лечения по схеме VCd составляет 4—6 курсов. Терапия по этой программе предпочтительна для пациентов с почечной недостаточностью.

С целью уменьшения побочных эффектов бортезомиба при появлении признаков токсичности необходима своевременная редукция дозы препарата. Кроме того, подкожное введение бортезомиба вместо внутривенного существенно снижает частоту развития полинейропатии. Однако у пациентов с анасаркой ввиду нарушения абсорбции бортезомиба может быть целесообразно внутривенное введение [29]. Пациентам с III стадией AL-A (Revised Mayo Clinic System) рекомендовано начинать терапию с введения бортезомиба в дозе 1 мг/м^2 1 раз в неделю с повышением дозы при хорошей переносимости. Применения бортезомиба следует избегать у пациентов с нейропатией (периферической и автономной) [29, 45]. Доза циклофосфамида, как правило, не превышает 300 мг/м^2 в неделю. При желудочковых нарушениях ритма и задержке жидкости более 3% от массы тела дозу дексаметазона снижают в два раза (до 20 мг) [31].

Гематологический ОХЧР должен быть достигнут после 4-го курса терапии или ранее. При меньшей степени ответа показана смена тера-

пии. Определение содержания СЛЦ следует выполнять после каждого курса терапии и далее, после ее окончания, каждые 3 мес. При отсутствии положительной динамики показан переход на вторую линию терапии [29, 44].

Опыт применения VRd при AL-A очень небольшой. В исследовании, включившем 34 пациента, было показано более быстрое достижение гематологического ответа, чем без добавления иммуномодулятора леналидомида. 82% больных достигли ПР и ОХЧР. Важно отметить, что максимальная доза леналидомида составила 15 мг, при этом 86% пациентов получали леналидомид в дозе 5 мг. Из них 37,5% больным потребовалась редукция дозы до 5 мг через день, 27% пациентов препарат был отменен ввиду развившихся осложнений [51].

Открытое рандомизированное исследование III фазы показало преимущество протокола **VMd** по сравнению с Md в лечении пациентов с впервые диагностированным AL-A. Преимущество было доказано по частоте общего гематологического ответа (79% и 52%), ПР и ОХЧР (64% и 39%), а также общей выживаемости. Рекомендовано проведение 6—8 курсов терапии [52]. По некоторым данным, режим VMd более предпочтителен при t(11;14) и 1q21 [11, 12].

Дозу мелфалана снижают на 25% при СКФ < 30 мл/мин. На терапии VMd гематологический ответ (как минимум ЧР) должен быть достигнут после 3-го курса. При отсутствии гематологического ответа следует начать вторую линию терапии [52, 53].

- В отдельных клинических ситуациях, в т. ч. при наличии противопоказаний к применению бортезомиба, возможно лечение по программе **мелфалан + дексаметазон** [29, 44].

Протокол лечения AL-A, применяемый в НМИЦ гематологии

I. Мероприятия, необходимые для установления диагноза AL-A

1. Общий (клинический) анализ крови с определением содержания гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы.
2. Биохимический анализ крови, включающий определения содержания общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, ионизированного кальция, активности АСТ, АЛТ, ЩФ, ЛДГ.
3. Определение СКФ расчетным методом по формулам CKD-EPI или MDRD.
4. Иммунохимический анализ крови и мочи, включающий электрофорез и иммунофиксацию белков сыворотки и мочи, определение СЛЦ сыворотки методом нефелометрии.

5. Пункция костного мозга (подсчет миелограммы).
6. Гистологическое (при необходимости — иммуногистохимическое) исследование трепанобиоптата костного мозга.
7. Низкодозовая КТ всего скелета.
8. МРТ костей (при наличии показаний).
9. Общий анализ мочи.
10. Определение суточной протеинурии.
11. Коагулограмма с определением протромбина, АЧТВ, фибриногена, D-димера, фактора VIII.
12. Определение содержания тиреотропного гормона, кортизола (при артериальной гипотензии.
13. Определение содержания Т- или I-тропонина, NT-proBNP.
14. Определение основных групп крови по АВ0, антигена D системы Резус (резус-фактора), фенотипа антигенов эритроцитов.
15. Определение антител к вирусу гепатита С; антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В в крови.
16. Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусам иммунодефицита человека ВИЧ-1 и ВИЧ-2 в крови.
17. Иммунофенотипическое исследование плазматических клеток костного мозга методом проточной цитофлуориметрии с использованием панели CD138/CD38/CD45/CD19/ CD117/CD56/CD28. При парапротеинемии М панель исследования дополняют CD20, CD22 и CD79a.
18. Цитогенетическое исследование плазматических клеток FISH-методом для выявления наиболее прогностически важных цитогенетических аномалий: t(11;14), 1q21, трисомий 5, 9, 15. При содержании плазматических клеток в костном мозге менее 10% необходимо использовать метод позитивной иммуномагнитной селекции.
19. При парапротеинемии М рекомендовано выполнение генетического исследования периферической крови и/или костного мозга на наличие мутаций $MYD88^{L265P}$ и $CXCR4^{WHIM}$.
20. ЭКГ.
21. Суточное мониторирование сердечного ритма (при поражении сердца).
22. ЭхоКГ.
23. Ультразвуковая допплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей (по показаниям).
24. УЗИ органов брюшной полости и почек.
25. КТ органов брюшной полости (по показаниям).
26. КТ органов грудной клетки.
27. Эзофагогастродуоденоскопия.

28. Электронейромиография (при периферической полинейропатии).
29. МРТ сердца с контрастированием гадолинием (по показаниям при поражении сердца).
30. Спирометрия (при поражении легких).

II. Алгоритм принятия решений по терапии 1-й линии

Выбор программы индукционной терапии зависит от возраста пациента, стадии AL-A, характера и тяжести органных повреждений и соответствует международным рекомендациям [44, 45].

Таблица 5. Выбор программы индукционной терапии (Mayo 2004 staging system and its European modifications 2013 and 2015)

Наличие нейропатии	Стадия AL-A	Предпочтительный режим терапии	Другие возможные режимы терапии
Нет выраженной нейропатии	I—IIIA	Даратумумаб (п/к), бортезомиб, циклофосфамид[а], дексаметазон[б]. Ауто-ТГСК (если нет противопоказаний)	Бортезомиб, циклофосфамид[а], дексаметазон[б]. Бортезомиб, мелфалан, дексаметазон[б] (если не планируется ауто-ТГСК)
	IIIB	Даратумумаб (п/к), в сниженных дозах бортезомиб, циклофосфамид[а], дексаметазон[б]. Даратумамаб в монорежиме	В сниженных дозах бортезомиб, циклофосфамид[а], дексаметазон[б]. Бортезомиб, мелфалан, дексаметазон[б] (если не планируется ауто-ТГСК)
Выраженная нейропатия	Все стадии	Даратумумаб в монорежиме. Мелфалан, дексаметазон[б] (если не планируется ауто-ТГСК)	Леналидомид[в], дексаметазон[б]. Карфилзомиб[г], дексаметазон

[а] Максимальная недельная доза циклофосфамида составляет 500 мг.
[б] Доза дексаметазона может быть снижена до 20 мг в неделю у лиц старше 70 лет, с низким весом (индекс массы тела < 18,5), с гиперволемией, декомпенсированным сахарным диабетом или выраженными побочными эффектами, связанными с проводимой ранее терапией глюкокортикоидами.
[в] Терапия леналидомидом может сопровождаться высокой токсичностью, особенно у пациентов с поражением сердца. Применение леналидомида не рекомендовано пациентом с клиническими признаками амилоидной кардиомиопатии и автономной нейропатией. Леналидомид следует назначать в более низкой дозе, чем при множественной миеломе с нормальной функцией почек.
[г] Применение карфилзомиба может стать причиной сердечной и легочной токсичности, особенно у пожилых пациентов.

1. Протокол DaraVCd (даратумумаб, бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон), 6 курсов.

Противопоказания к включению в протокол:

- Острый гепатит, хронический гепатит В и С.

• Периферическая или автономная полинейропатия.

Больным с IIIB стадией с нарушением сердечного ритма и/или декомпенсированной сердечной недостаточностью режим Dara VCd начинают со снижением доз бортезомиба (до 1 мг/м^2) и дексаметазона (до 20 мг) с последующим увеличением при отсутствии осложнений.

2. Протокол VCd (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон), 4—6 курсов.

Противопоказания: периферическая и автономная полинейропатия.

Пациентам с амилоидозом III стадии, а также клиническими признаками поражения сердца (аритмии, сердечная недостаточность) препараты вводят 1 раз в неделю. При выраженном отечном синдроме разовую дозу дексаметазона снижают до 20 мг.

3. Протокол VMd (бортезомиб, мелфалан, дексаметазон), 6—8 курсов.

Показания: AL-A у пациентов, которые не рассматриваются как кандидаты для выполнения ауто-ТГСК.

Противопоказания: периферическая и автономная полинейропатия, почечная недостаточность (СКФ < 30 мл/мин).

При амилоидозе III ст. и/или выраженном отечном синдроме разовая доза дексаметазона составляет 20 мг.

4. Протокол Vd (бортезомиб, дексаметазон), 6—8 курсов.

5. Протокол RCd (леналидомид, циклофосфамид, дексаметазон), 10—12 курсов.

Показания: I и II стадии AL-A с периферической и автономной полинейропатией без клинических признаков поражения сердца.

Применение леналидомида может сопровождаться резким нарастанием NT-proBNP, что сопряжено с риском внезапной смерти. В этой связи леналидомидсодержащие программы следует применять под тщательным мониторингом NT-proBNP и других показателей функции сердца. **Доза леналидомида не должна превышать 15 мг.** Поскольку леналидомид обладает миелосупрессивным эффектом, мобилизацию и сбор ауто-ТГСК целесообразно выполнять после 4-го леналидомидсодержащего курса.

6. Даратумумаб в монорежиме, 16 введений.

Показания: IIIB стадия AL-A с периферической и автономной полинейропатией.

7. Mdex (мелфалан, дексаметазон), 8—12 курсов.

Показания: пациенты с периферической и автономной полинейропатией.

Рекомендации European Hematology Association (EHA) и International Society of Amyloidosis (ISA) по высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК при AL-A [59]

Высокодозная химиотерапия, включающая ауто-ТГСК, выполняется пациентам с впервые выявленным AL-A в возрасте до 65—70 лет при отсутствии противопоказаний. Показания для выполнения высокодозной консолидации:

- возраст менее 70 лет;
- поражение жизненно важных органов;
- фракция выброса левого желудочка ≥ 40%, NYHA класс < III;
- сатурация кислорода при дыхании атмосферным воздухом ≥ 95%;
- систолическое АД в положении лежа ≥ 90 мм рт. ст.;
- функциональный статус по классификации ECOG ≤ 2;
- прямой билирубин < 2 мг/дл;
- NT-proBNP < 5000 пг/мл;
- Тропонин I < 0,1 пг/мл, тропонин T < 0,06 пг/мл.

Мобилизацию периферических клеток крови следует проводить при стабильном кроветворении (избегать применения высоких доз циклофосфамида). При СКФ > 50 мл/мин и возрасте пациентов младше 65 лет мелфалан применяют в дозе 200 мг/м^2 , при СКФ < 30 мл/мин — в дозе 140 мг/м^2. Пациентам в возрасте 65—70 лет или при СКФ 30—50 мл/мин решение о дозе мелфалана принимают индивидуально.

При соблюдении противопоказаний к высокодозной химиотерапии трансплантатассоциированная летальность составляет 4—7% [60, 61]. На большой когорте пациентов (647 больных) было показано, что после высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК ПР наблюдается в 39% случаев. Медиана времени до рецидива после ПР составила 4,3 года (1,4—21,5), медиана ОВ после рецидива — 8,5 года. Почечный ответ наблюдался у 36% больных [62]. По данным клиники Мауо, 15-летняя ОВ составила 30% и была существенно выше при достижении полной ремиссии (19,3 года) по сравнению с пациентами с меньшей степенью гематологического ответа (19,3 и 5 лет соответственно) [63].

Вопрос о целесообразности индукционной терапии перед ауто-ТГСК однозначно не решен. По некоторым рекомендациям, пациентам с низкой опухолевой массой (менее 10% плазматических клеток в костном мозге) возможно выполнение высодозной химиотерапии с ауто-ТГСК без индукционной терапии [41]. В то же время большинство экспертов считают целесообразным проводить индукционный этап перед ауто-ТГСК всем пациентам с AL-A, особенно в случаях невозможности выполнить ауто-ТГСК немедленно [30, 45]. Поддерживающая терапия больным AL-A не рекомендуется [29].

Лечение IgM AL-A

В настоящее время недостаточно доказательств, обосновывающих выбор терапии при IgM AL-A. Глубокий гематологический ответ (ПР и ОХЧР) отмечается редко, лишь у 14—22% [54, 55]. Больным IgM AL-A с лимфоидным клоном рекомендуется терапия ритуксимабом в сочетании с бортезомибом, бендамустином, дексаметазоном или преднизолоном, а также бендамустином в сочетании с преднизолоном или дексаметазоном [54—58]. Больным IgM AL-A с плазматическим клоном рекомендована терапия мелфаланом и дексаметазоном, а также бортезомибсодержащими режимами — Md, Vd, VCd, VMd [54].

Лечение рецидивов AL-A

Рецидив развивается у большинства пациентов с AL-A. Выбор программы лечения рецидивов зависит от эффективности предшествующей терапии, длительности ремиссии, состояния и возраста пациента, сопутствующей патологии и осложнений, сопровождавших первоначальную терапию.

Для лечения редицива AL-A используют терапию даратумумабом как в монорежиме, так и в сочетании с бортезомибом, циклофосфамидом и дексаметазоном (Dara, DaraVCd) [41, 44, 45]. При длительной ремиссии (более 2 лет) после первой линии терапии возможно повторение проведенной терапии, в том числе по программам Vd, VMd, VCd [31, 44].

Для лечения редицива AL-A возможно применение иксазомиба в сочетании с дексаметазоном — Ixa-dex, с дексаметазоном и циклофосфамидом — IxaCd, с леналидомидом и дексаметазоном — IxaRd [41, 44, 45]. Иксазомиб характеризуется более низкой нейротоксичностью, чем бортезомиб. В рандомизированном исследовании III фазы было показано, что на терапии иксазомибом в сочетании с дексаметазоном у 26% пациентов была достигнута ПР, у 14% — ОХЧР. Время до следующей линии терапии составило 34,8 мес [64].

Для лечения рецидивирующего или рефрактерного AL-A используют леналидомидсодержащие программы: Rd, RCd [41, 44, 45]. Доза леналидомида не должна превышать 15 мг/сут. Препарат назначают с осторожностью пациентам с поражением сердца. Во время приема необходим тщательный мониторинг функции почек и сердца. Гематологический ответ при применении леналидомидсодержащих программ (RCd) при рецидиве AL-A составляет 60% [65, 66].

Для лечения рецидива AL-A возможно применение помалидомида в сочетании с дексаметазоном — Pom-dex [41, 44, 45]. Данный режим позволяет достигнуть общего гематологического ответа у 44% пациентов, в том числе у 3% ПР, у 23% ОХЧР [67].

Сопроводительная терапия

Профилактика инфекционных осложнений

- Перед началом терапии всем пациентам с AL-A рекомендована вакцинация против пневмококка, а также ежегодная вакцинация от гриппа [31].
- Всем больным, которые получают терапию бортезомибом и даратумумабом, рекомендован прием ацикловира или валацикловира для профилактики опоясывающего лишая [31, 45].

Терапия сердечной недостаточности

При сердечной недостаточности рекомендовано назначение петлевых диуретиков и спиронолактона [31]. В последнее время считают возможным назначение селективных ингибиторов натрийглюкозного котранспортера 2-го типа (например, дапаглифлозина), несмотря на отсутствие исследований по их применению при амилоидной кардиомиопатии [68]. Целесообразность применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при амилоидной кардиомиопатии не доказана, отмечена также их плохая переносимость ввиду усугубления ортостатической гипотензии. Бета-адреноблокаторы также следует использовать с осторожностью, т. к. они могут вызвать или усугубить артериальную гипотензию [69]. Блокаторы кальциевых каналов противопоказаны при амилоидозе сердца [70]. Дигоксин может оказывать токсическое действие даже в терапевтической концентрации, однако может применяться с осторожностью при суправентрикулярных тахиаритмиях [71, 72]. Несмотря на частое применение амиодарона для лечения аритмий, его эффективность не доказана. При нарушениях проводимости рассматривают показания к имплантации электрокардиостимулятора. Имплантация дефибриллятора не показана ввиду того, что причиной остановки кровообращения чаще является электромеханическая диссоциация, чем фибрилляция желудочков [73]. Таким образом, в настоящее время способов профилактики внезапной смерти при амилоидозе сердца нет [29].

Всем пациентам с фибрилляцией предсердий показано профилактическое назначение антикоагулянтов независимо от оценки CHA_2DS_2-VASc. Учитывая высокий риск внутрипредсердного тромбоза у пациентов с выраженной диастолической и систолической дисфункцией предсердий даже при отсутствии фибрилляции предсердий показано профилактическое назначение антикоагулянтов [45, 74].

Терапия нефротического синдрома и почечной недостаточности

Для уменьшения отечного синдрома используют диуретики. Нефропротективный эффект ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных AL-A не доказан, помимо этого эти препараты могут вызвать снижение АД или усилить ортостаз [45]. Больным с терминальной стадией хронической болезни почек рекомендована заместительная почечная терапия.

Терапия нарушений гемостаза

По нашим данным, клинически значимые нарушения системы гемостаза (тромбозы и кровотечения) в дебюте заболевания отмечались у 28% пациентов. Чаще, у 23% пациентов, наблюдали тромбозы. При комплексной оценке показателей гемостаза у 71% пациентов были выявлены лабораторные признаки гиперкоагуляционного синдрома в виде повышения уровня фибриногена или D-димера либо активности фактора VIII. В этой связи с целью профилактики тромбозов мы назначаем пероральные антикоагулярнты (апиксабан) и антиагреганты (ацетилсалициловую кислоту).

Показания к назначению апиксабана в лечебной дозе:

- фибрилляция предсердий;
- перенесенный артериальный тромбоз < 1 года назад;
- перенесенная тромбоэмболия легочной артерии < 1 года назад.

Показания к назначению апиксабана в профилактической дозе:

- гипоальбуминемия менее 20 г/л;
- повышение уровня D-димера > 500 нг/мл;
- повышение уровня фибриногена > 4 г/л;
- увеличение активности фактора VIII > 150%.

При наличии двух и более факторов к профилактической дозе апиксабана добавляют антиагрегант .

Кровотечения при AL-A наблюдаются значительно реже (у 5% больных) и обусловлены дефицитом факторов свертывания (наиболее часто фактором X). В этих случаях применяют свежезамороженную плазму, концентраты недостающих факторов свертывания.

Терапия ортостатической гипотензии

- Рекомендовано назначение мидодрина (стартовая доза 2,5 мг/сут с последующим постепенным повышением до 15 мг/сут). Возможно применение флудрокортизола, 100—200 мкг/сут, однако в связи с задержкой жидкости препарат противопоказан пациентам с тяжелым поражением сердца и нуждающимся в постоянном приеме диуретиков [71].
- Рекомендована коррекция гиповолемии, по возможности уменьшение дозы диуретиков [71].

Схемы терапии, применяемые для лечения AL-A

Dara-VCd, 6 курсов

1-й и 2-й курсы:

- Даратумумаб, 16 мг/кг в/в 1 раз в неделю, всего 8 доз.
- Бортезомиб, 1,3 мг/м^2 п/к, дни 1, 8, 15, 22.
- Дексаметазон, 40 мг внутрь или в/в, дни 1, 8, 15, 22.

Лечение возобновляется на 29-й день.

3—6-й курсы:

- Даратумумаб, 16 мг/кг в/в 1 раз в 2 недели (всего 8 доз).
- Бортезомиб, 1,3 мг/м^2 п/к, дни 1, 8, 15, 22.
- Дексаметазон, 40 мг внутрь или в/в, дни 1, 8, 15, 22.

Лечение возобновляется на 29-й день.

VCd, 4—6 курсов

- Циклофосфамид, 300 мг/м^2 внутрь или в/в, дни 1, 8, 15, 22.
- Дексаметазон, 40 мг внутрь или в/в, дни 1, 8, 15, 22.
- Бортезомиб, 1,3 мг/м^2, дни 1, 8, 15, 22.

Лечение возобновляется на 29-й день.

Или

1-й курс:

- Циклофосфамид, 300 мг/м^2 в/в капельно, дни 1, 8, 15.
- Дексаметазон, 20 мг в/в капельно или внутрь, дни 1, 4, 8, 11.
- Бортезомиб, 1 мг/м^2 п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11.

Лечение возобновляется на 22-й день.

2—6-й курсы (при отсутствии осложнений):

- Бортезомиб, 1,3 мг/м^2 п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11.
- Циклофосфамид, 300 мг/м^2, в/в капельно, дни 1, 8, 15.
- Дексаметазон, 40 мг в/в капельно или внутрь, дни 1, 4, 8, 11.

Лечение возобновляется на 22-й день.

VMd, 6—8 курсов

1—2-й курсы:

- Мелфалан, 0,22 мг/кг внутрь, дни 1—4.
- Дексаметазон, 20—40 мг внутрь, дни 1—4.
- Бортезомиб, 1 мг/м^2 п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11.

Лечение возобновляется на 29-й день.

3—8-й курсы (при отсутствии осложнений):

- Мелфалан, 0,22 мг/кг внутрь, дни 1—4.
- Дексаметазон, 20—40 мг внутрь, дни 1—4.
- Бортезомиб, 1,3 мг/м^2 п/к или в/в, дни 1, 8, 15, 22.

Лечение возобновляется на 36-й день .

Vd, 6—8 курсов

1-й курс:

- Бортезомиб, 1 мг/м^2 п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11.
- Дексаметазон, 20 мг внутрь, дни 1, 4, 8, 11.

Лечение возобновляется на 22-й день.

2—6-й курсы (при отсутствии осложнений):

- Бортезомиб, 1,3 мг/м^2 п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11.
- Дексаметазон, 20—40 мг внутрь, дни 1, 4, 8, 11.

Лечение возобновляется на 22-й день.

Или

- Бортезомиб, 1,3 мг/м^2 п/к или в/в, дни 1, 8, 15, 21.
- Дексаметазон, 40 мг внутрь, дни 1, 8, 15, 21.

Лечение возобновляется на 29-й день.

Даратумумаб (монорежим)

- Даратумумаб, 16 мг/кг в/в 1 раз в неделю (8 недель), далее 1 раз в 2 недели (8 раз), далее 1 раз в месяц.

Mdex, 8—12 курсов

- Мелфалан, 0,22 мг/кг внутрь, дни 1—4.
- Дексаметазон, 20—40 мг внутрь, дни 1—4.

Лечение возобновляется на 29-й день.

Rd, 12 курсов

- Леналидомид, 15—25 мг внутрь, дни 1—21.
- Дексаметазон, 40 мг внутрь 1 раз в неделю.

Доза леналидомида определяется в соответствии с СКФ, при этом стартовая доза не должна превышать 15 мг. Лишь при отсутствии ухудшения функции почек и сердца возможно увеличение дозы при последующих курсах. Лечение возобновляется на 29-й день.

Лечение IgM амилоидоза

RitVd

- Ритуксимаб, 375 мг/м^2 в/в, 11-й день.
- Бортезомиб, 1,3 мг/м^2 п/к, дни 1, 4, 8, 11.
- Дексаметазон, 20 мг внутрь или в/в, дни 1, 4, 8, 11.

Лечение возобновляется на 29-й день (8 курсов).

BeP

- Бендамустин, 60—100 мг/м^2 в/в, дни 1 и 2.
- Преднизолон, 100 мг внутрь, дни 1—4.

Лечение возобновляется на 29-й день (6 курсов).

BeD

- Бендамустин, 100 мг/м^2 в/в, дни 1 и 2.
- Дексаметазон, 40 мг внутрь или в/в, 1 раз в неделю.

Лечение возобновляется на 29-й день.

RitBeP

- Ритуксимаб, 375 мг/ м^2 в/в, 1-й день.
- Бендамустин, 60—100 мг/м^2 в/в, дни 1 и 2.
- Преднизолон, 100 мг внутрь, дни 1—4.

Лечение возобновляется на 29-й день (6 курсов).

RitBeD

- Ритуксимаб, 375 мг/ м^2 в/в, 1-й день.
- Бендамустин, 90 мг/м^2 в/в, дни 1 и 2.
- Дексаметазон, 20 мг в/в или внутрь 1 раз в неделю.

Лечение возобновляется на 29-й день (6 курсов).

Лечение рецидивов

RCd, (до прогрессии)

- Леналидомид, 15—25 мг внутрь, дни 1—21.
- Циклофосфамид, 100 мг внутрь, дни 1—10.
- Дексаметазон, 40 мг в/в или внутрь 1 раз в неделю.

Доза леналидомида определяется в соответствии с СКФ, при этом стартовая доза не должна превышать 15 мг. Лишь при отсутствии ухудшения функции почек и сердца возможно увеличение дозы при последующих курсах. Лечение возобновляется на 29-й день.

Ixa-dex (до прогрессии)

- Иксазомиб, 4 мг внутрь, дни 1, 8, 15.
- Дексаметазон, 20—40 мг внутрь или в/в, дни 1, 8, 15, 22.

Лечение возобновляется на 29-й день.

IxaCd (12 курсов)

- Иксазомиб, 4 мг внутрь, дни 1, 8, 15.
- Циклофосфамид, 500 мг внутрь 1 раз в неделю.
- Дексаметазон, 40 мг внутрь или в/в, дни 1, 8, 15, 22.

Лечение возобновляется на 29-й день.

После 12 курсоов поддерживающая терапия иксазомибом в дозе 4 мг в дни 1, 8, 15 28-дневного курса до прогрессии.

IxaRd (до прогрессии)

- Иксазомиб, 4 мг внутрь, дни 1, 8, 15.
- Леналидомид, 15 мг, дни 1—21.
- Дексаметазон, 40 мг внутрь или в/в, дни 1, 8, 15, 22.
  Лечение возобновляется на 29-й день.

Pom-dex (до прогрессии)

- Помалидомид, 2 мг внутрь, дни 1—21.
- Дексаметазон, 40 мг внутрь, дни 1, 8, 15, 22.
  Лечение возобновляется на 29-й день.

Литература

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia 2022; 36(7):1720—1748.
2. Kyle RA, Larson DR, Kurtin PJ et al. Incidence of AL amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1990 through 2015. Mayo Clin Proc 2019; 94(3):465—471.
3. Quock TP, Yan T, Chang E et al. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. Blood Adv 2018; 2:1046—1053.
4. Manwani R, Cohen O, Sharpley F et al. A prospective observational study of 915 patients with systemic AL amyloidosis treated with upfront bortezomib. Blood 2019; 134(25):2271—2280.
5. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA et al. Serum cardiac troponins and Nterminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. J Clin Oncol 2004; 22:3751—3757.
6. Palladini G, Sachchithanantham S, Milani P et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. Blood 2015;126(5):612—615.
7. Hipp MS, Park SH, Hartl FU. Proteostasis impairment in protein-misfolding and -aggregation diseases. Trends Cell Biol 2014; 24:506—514.
8. Rossi A, Voigtlaender M, Janjetovic S et al. Mutational landscape reflects the biological continuum of plasma cell dyscrasias. Blood Cancer J 2017; 7:e537.
9. da Silva Filho MI, Försti A, Weinhold N et al. Genome-wide association study of immunoglobulin light chain amyloidosis in three patient cohorts: comparison with myeloma. Leukemia 2017; 31(8):1735—1742.
10. Muchtar E, Dispenzieri A, Kumar SK et al. Interphase fluorescence in situ hybridization in untreated AL amyloidosis has an independent prognostic impact by abnormality type and treatment category. Leukemia 2017; 31(7): 1562—1569.
11. Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C et al. Prognostic impact of cytogenetic aberrations in AL amyloidosis patients after high-dose melphalan: a long-term follow-up study. Blood 2016; 128(4):594—602.

12. Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C et al. Translocation t(11;14) is associated with adverse outcome in patients with newly diagnosed AL amyloidosis when treated with bortezomib-based regimens. J Clin Oncol 2015; 33:1371—1378.
13. Perfetti V, Casarini S, Palladini G et al. Analysis of V(lambda)-J(lambda) expression in plasma cells from primary (AL) amyloidosis and normal bone marrow identifies 3r (lambdaIII) as a new amyloid-associated germline gene segment. Blood 2002; 100(3):948—953.
14. Abraham RS, Geyer SM, Price-Troska TL et al. Immunoglobulin light chain variable (V) region genes influence clinical presentation and outcome in light chain associated amyloidosis (AL). Blood 2003; 101(10):3801—3808.
15. Shi J, Guan J, Jiang B et al. Amyloidogenic light chains induce cardiomyocyte contractile dysfunction and apoptosis via a non-canonical p38alpha MAPK pathway. Proc Natl Acad Sci U S A 2010; 107(9):4188—4193.
16. Mishra S, Guan J, Plovie E et al. Human amyloidogenic light chain proteins result in cardiac dysfunction, cell death, and early mortality in zebrafish. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2013; 305(1):H95—103.
17. Madan S, Dispenzieri A, Lacy MQ et al. Clinical features and treatment response of light chain (AL) amyloidosis diagnosed in patients with previous diagnosis of multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2010; 85:232—238.
18. Хышова В. А., Рехтина И. Г., Фирсова М. В., Менделеева Л. П. Трудности в диагностике первичного AL-амилоидоза. Онкогематология 2021;16(3): 74—82.
19. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): A consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis. Am J Hematol 2005; 79(4):319—328.
20. Merlini G, Dispenzieri A, Sanchorawala V et al. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. Nat Rev Dis Primers 2018;4(1):38.
21. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. Lancet 2016; 387(10038):2641—2654.
22. Рехтина И. Г., Хышова В. А., Зозуля Н. И., Двирнык В. Н., Менделеева Л. П. Нарушения гемостаза у пациентов с первичным AL-амилоидозом. Терапевтический архив 2023; 95(9):737—738.
23. Stoopler ET, Alawi F, Laudenbach JM, Sollecito TP. Bullous amyloidosis of the oral cavity: a rare clinical presentation and review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006; 101(6):734—740.
24. Goldschmidt H, Nitschmann S. Langzeit-Follow-up monoklonaler Gammopathien unklarer Signifikanz (MGUS) [Long-term follow-up of monoclonal gammopathies of undetermined significance (MGUS)]. Internist (Berl) 2018; 59(6): 639—640.
25. Quock TP, Yan T, Chang E et al. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. Blood Adv 2018; 2:1046—1053.
26. Salinaro F, Meier-Ewert H K, Miller EJ. (Sep 1). Longitudinal systolic strain, cardiac function improvement, and survival following treatment of light-chain (AL) cardiac amyloidosis. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2017; 18(9):1057—1064.

27. Fontana M, Pica S, Reant P et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. Circulation 2015; 132(16):1570—1579.
28. Banypersad SM, Sado DM, Flett AS et al. Quantification of myocardial extracellular volume fraction in systemic AL amyloidosis: An equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance study. Circ Cardiovasc Imaging 2013; 6(1): 34—39.
29. Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. Blood 2020;136(23):2620—2627.
30. Fotiou D, Dimopoulos MA, Kastritis E. Systemic AL amyloidosis: Current approaches to diagnosis and management. Hemasphere 2020; 4(4):e454.
31. Rahel S, Flammer Andreas J, Sabine G et al. Expert recommendation from the swiss amyloidosis network (SAN) for systemic AL-amyloidosis. Swiss Med Wkly 2020; 150(49).
32. Quarta CC, Gonzalez-Lopez E, Gilbertson JA et al. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. Eur Heart J 2017; 38(24):1905—1908.
33. Kimmich C, Schönland S, Kräker S et al. Amyloid in bone marrow smears in systemic light-chain amyloidosis. Amyloid 2017; 24(1):52—59.
34. Muchtar E, Dispenzieri A, Lacy MQ et al. Overuse of organ biopsies in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): the consequence of failure of early recognition. Ann Med 2017; 49(7):545—551.
35. Phull P, Sanchorawala V, Connors LH et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance in systemic transthyretin amyloidosis (ATTR). Amyloid 2018; 25(1):62—67.
36. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G et al. International myeloma working group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. Leukemia 2009; 23:215—224.
37. Sidana S, Larson DP, Greipp PT et al. IgM AL amyloidosis: delineating disease biology and outcomes with clinical, genomic and bone marrow morphological features. Leukemia 2020; 34(5):1373—1382.
38. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastritis E et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. Blood 2013; 121:3420—3434.
39. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. J Clin Oncol 2012; 30(9):989—995.
40. Palladini G, Hegenbart U, Milani P. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. Blood 2014; 124(15):2325—2332.
41. mSMART. Treatment Guidelines: Amyloidosis. URL:https://www.msmart.org/treatment-guidlines.
42. Kumar S, Paiva B, Anderson KC et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol 2016; 17(8):e328—e346.

43. Dittrich T, Kimmich C, Hegenbart U, Schönland SO. Prognosis and staging of AL amyloidosis. Acta Haematol 2020; 143:388—399.
44. Wechalekar AD, Cibeira MT, Gibbs SD et al. Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group. Amyloid 2023; 30(1):1—15.
45. Kumar SK, Callander NS, Adekola K et al. systemic light chain amyloidosis, version 2.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Cancer Netw 2023; 21(1):67—81.
46. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2022 update on diagnosis, prognosis, and treatment. Am J Hematol 2022; 97(6):818—829.
47. Theodorakakou F, Dimopoulos MA, Kastritis E. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed light chain (AL) amyloidosis. Ther Adv Hematol 2021; 12: 20406207211058334.
48. Palladini G, Kastritis E, Maurer MS et al. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. Blood 2020; 136(1):71—80.
49. Kastritis E, Minnema C, Dimopoulos M et al. Efficacy and safety of daratumumab monotherapy in newly diagnosed patients with stage 3B light chain amyloidosis: a phase 2 study by the European Myeloma Network. Hemasphere 2022; 6(Suppl):805—806.
50. Liu B, Bai M, Wang Y et al. The efficacy and safety of bortezomib-based chemotherapy for immunoglobulin light chain amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. Eur J Intern Med 2019; 69:32—41.
51. Kastritis E, Dialoupi I, Gavriatopoulou M et al. Primary treatment of light-chain amyloidosis with bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone. Blood Adv 2019; 3(20): 3002—3009.
52. Kastritis E, Leleu X, Arnulf B et al. Bortezomib, melphalan and dexamethasone for light chain amyloidosis. J Clin Oncol 2020; 38(28):3252—3260.
53. Palladini G, Milani P, Foli A et al. Melphalan and dexamethasone with or without bortezomib in newly diagnosed AL amyloidosis: a matched case-control study on 174 patients. Leukemia 2014; 28(12):2311—2316.
54. Sachchithanantham S, Roussel M, Palladini G, et al. European collaborative study defining clinical profile outcomes and novel prognostic criteria in monoclonal immunoglobulin M-related light chain amyloidosis. J Clin Oncol 2016; 34:2037e45.
55. Palladini G, Foil A, Russo P et al. Treatment of IgM-associated al amyloidosis with the combination of rituximab, bortezomib, and dexamethasone. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2011; 11(1):143—145.
56. Milani P, Merlini G. Monoclonal IgM-related AL amyloidosis. Best Pract Res Clin Haematol 2016; 29(2):241—248.
57. Milani P, Schönland S, Merlini G et al. Treatment of AL amyloidosis with bendamustine: a study of 122 patients. Blood 2018;132(18):1988—199.
58. Manwani R, Sachchithanantham S, Mahmood S et al. Treatment of IgM-associated immunoglobulin light-chain amyloidosis with rituximab-bendamustine. Blood 2018; 132(7):761—764.

59. Sanchorawala V. Summary of the EHA-ISA Working Group Guidelines for high-dose chemotherapy and stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis. Hemasphere 2022; 6(2):e681.
60. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A et al. Trends in day 100 and 2-year survival after auto-SCT for AL amyloidosis: outcomes before and after 2006. Bone Marrow Transplant 2011; 46:970—975.
61. Sidiqi MH, Aljama MA, Buadi FK et al. Stem cell transplantation for light chain amyloidosis: decreased early mortality over time. J Clin Oncol 2018; 36(13): 1323—1329.
62. Browning S, Quillen K, Sloan JMet al. Hematologic relapse in AL amyloidosis after high-dose melphalan and stem cell transplantation. Blood 2017; 130(11): 1383—1386.
63. Sidana S, Sidiqi MH, Dispenzieri A et al. Fifteen year over-all survival rates after autologous stem cell transplantation for AL amyloidosis. Am J Hematol 2019; 94(9):1020—1026.
64. Dispenzieri A, Kastritis E, Wechalekar AD et al. A randomized phase 3 study of ixazomib-dexamethasone versus physician's choice in relapsed or refractory AL amyloidosis. Leukemia 2022; 36(1):225—235.
65. Kumar SK, Hayman SR, Buadi FK et al. Lenalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone (CRd) for light-chain amyloidosis: long-term results from a phase 2 trial. Blood 2012; 119(21):4860—4867.
66. Kastritis E, Terpos E, Roussou M et al. A phase 1/2 study of lenalidomide with low-dose oral cyclophosphamide and low dose dexamethasone (RdC) in AL amyloidosis. Blood 2012; 119(23):5384—5390.
67. Milani P, Sharpley F, Schonland SO et al. Pomalidomide and dexamethasone grant rapid haematologic responses in patients with relapsed and refractory AL amyloidosis: a European retrospective series of 153 patients. Amyloid 2020; 27(4):231—236.
68. Raval M, Siddiq S, Sharma K et al. A review of recent advances in the diagnosis of cardiac amyloidosis, treatment of its cardiac complications, and disease-modifying therapies. F1000Res 2023;12:192.
69. Griffin JM, Rosenthal JL, Grodin JL et al.: ATTR Amyloidosis: current and emerging management strategies. JACC CardioOncol 2021; 3(4):488—505.
70. Gertz MA, Falk RH, Skinner M et al. Worsening of congestive heart failure in amyloid heart disease treated by calcium channel-blocking agents. Am J Cardiol 1985; 55(13 Pt 1):1645.
71. Wechalekar AD, Gillmore JD, Bird J et al. Guidelines on the management of AL amyloidosis. Br J Haematol 2015; 168(2):186—206.
72. Rubinow A, Skinner M, Cohen AS. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy. Circulation 1981; 63:1285—1288.
73. Kristen AV, Dengler TJ, Hegenbart U et al. Prophylactic implantation of cardioverter-defibrillator in patients with severe cardiac amyloidosis and high risk for sudden cardiac death. Heart Rhythm 2008; 5(2):235—240.
74. Feng D, Syed IS, Martinez M et al. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. Circulation 2009; 119(18):2490—2497.

Приложение

Инструкция по назначению лекарственных препаратов

1. **Аспарагиназа** — препарат растворяют в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят в/в капельно в течение 2 часов.
   Оценка гиперчувствительности к аспарагиназе предложена Kurtzberg et al. в 1997 г. и включает следующую градацию:
   1-я степень — реакции в месте инъекции в виде гиперемии кожи, отека или инфильтрации подкожно-жировой клетчатки диаметром менее 10 см и сохраняющиеся менее 24 часов на фоне терапии антигистаминными/глюкокортикоидными препаратами;
   2-я степень — уртикарная сыпь (крапивница), сохраняющаяся менее 24 часов на фоне терапии антигистаминными/ глюкокортикоидными препаратами;
   3-я степень — бронхоспазм, отек Квинке, тяжелая местная реакция диаметром более 10 см или сохраняющаяся более 24 часов на фоне терапии антигистаминными/глюкокортикоидными препаратами;
   4-я степень — анафилаксия, артериальная гипотония.
   Гиперчувствительность 1-й и 2-й степени не является противопоказанием к продолжению терапии аспарагиназой. Рекомендуется в/в введение препарата с максимальной продолжительностью инфузии 8 часов и премедикацией антигистаминными или глюкокортикоидными препаратами. Необходимо наблюдение за пациентом в течение всего периода инфузии и 2 часа после ее окончания.

Гиперчувствительность 3-й и 4-й степени является противопоказанием к продолжению терапии нативной аспарагиназой.

При гиперчувствительности 1-й, 2-й и 3-й степени возможна замена нативной аспарагиназы альтернативным препаратом —пэгаспаргазой в дозе 1000 МЕ/м^2. Смену препарата необходимо отмечать в регистрационной форме.

Развитие лейкопении (нейтропении) без признаков тяжелой инфекции не является основанием для отмены аспарагиназы.

Применение аспарагиназы должно сопровождаться мониторингом показателей свертывания. Введение препарата следует приостановить при снижении ПТИ до менее 70%, уровня фибриногена ниже 0,6 г/л, наличии геморрагического синдрома или снижении уровня альбумина до менее 50% от исходного. В этих случаях проводится заместительная терапия свежезамороженной плазмой и/или альбумином по клиническим показаниям. Терапия аспарагиназой возобновляется при восстановлении перечисленных показателей.

При тромботических осложнениях рекомендовано продолжать терапию аспарагиназой в сниженной до 6000 МЕ/м^2 дозе на фоне антикоагулянтной терапии.

Основанием для полного отказа от дальнейшей терапии пэгилированной и нативной аспарагиназой являются:

- кровоизлияние в головной мозг;
- панкреатит с выраженным болевым синдромом и лабораторным подтверждением (высокий уровень амилазы крови/диастазы мочи);
- анафилактический шок, вызванный введением препарата.

2. **Бендамустин** — препарат растворяют в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят в/в капельно в течение 2 часов.
3. **Блеомицин** — препарат растворяют в 20 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят в/в струйно. Общая доза блеомицина не должна превышать 400 Ед в связи с риском легочной токсичности. Регулярно перед введением блеомицина рекомендовано проводить оценку функции легких (КТ, функция внешнего дыхания).
4. **Бортезомиб** назначается строго в/в струйно или подкожно. При развитии периферической полинейропатии рекомендована коррекция дозы.
5. **Брентуксимаб** — препарат назначается в дозе 1,8 мг/кг, его разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят в/в капельно в течение 30 минут.
6. **Бусульфан** назначается перорально. С целью профилактики судорожного синдрома необходимо назначить противосудорожные препараты (леветирацетам, диазепам, финлепсин) в дни приема бусульфана. Препарат следует принимать 4 раза в сутки, запивая небольшим

объемом воды, строго после приема пищи и введения антиэметических препаратов.

7. **Венетоклакс** назначается в начальной дозе 20 мг/сутки перорально с еженедельным увеличением дозы (по схеме 20—50—100—200—400) до максимальной дозы, 400 мг/сутки. Препарат следует принимать 1 раз в сутки, запивая стаканом воды, примерно в одно и то же время ежедневно, во время еды. Не допускается разжевывать, измельчать или разламывать таблетки. Коррекция доз венетоклакса — см. ниже, «Коррекция доз ибрутиниба и венетоклакса».
8. **Винбластин** — препарат растворяют в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят в/в капельно в течение 1 часа.
9. **Винкристин** — препарат растворяют в 20 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят в/в струйно. При пролонгированном введении (программы химиотерапии R-EPOCH/R-DA-EPOCH) препарат растворяют в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят в/в капельно с помощью дозатора лекарственных средств в течение 24 часов.
10. **Гемцитабин** — препарат растворяют в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят в/в капельно в течение 2 часов.
11. **Глофитамаб** назначается последовательно в дозе 2,5 мг, 10 мг, 30 мг до 12 курсов. Препарат разводят в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят в/в капельно в течение 4 часов. Перед введением глофитамаба за 7 дней необходимо вводить обинутузумаб в дозе 1000 мг. Непосредственно перед введением глофитамаба проводить премедикацию (анальгетик/антипиретик: кетопрофен, 100 мг в/в струйно; антигистаминный препарат: дифенгидрамин, 10 мг в/в струйно; глюкокортикоидный препарат: дексаметазон, 4 мг в/в струйно).
12. **Дакарбазин** — препарат разводят в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят в/в струйно в течение 15 минут.
13. **Дексаметазон** — препарат разводят в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят в/в капельно в течение 10 минут.
14. **Доксорубицин** — препарат растворяют в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят в/в капельно в течение 10 минут. При пролонгированном введении (программы химиотерапии R-EPOCH/R-DA-EPOCH) препарат растворяют в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят в/в капельно с помощью дозатора лекарственных средств в течение 24 часов.
15. **Ибрутиниб** — препарат следует принимать 1 раз в сутки, запивая стаканом воды, примерно в одно и то же время ежедневно. Не допускается разжевывать, измельчать или разламывать капсулы. Кор-

рекция доз ибрутиниба — см. ниже, «Коррекция доз ибрутиниба и венетоклакса».

16. **Идарубицин** — препарат растворяют в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят в/в капельно в течение 10 минут.
17. **Ифосфамид** — препарат растворяют в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят в/в капельно в течение 2 часов. Для снижения токсичности препарата и профилактики развития геморрагического цистита одновременно, через 4 часа и через 8 часов от начала инфузии ифосфамида начинается введение месны в дозе 400 мг/сутки (3 раза в сутки) в/в капельно (во все дни введения ифосфамида).
18. **Карбоплатин** — препарат растворяют в 1000 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят в/в капельно в течение 24 часов.
19. **Кармустин** — препарат разводят в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят в/в капельно в течение 2 часов.
20. **Леналидомид** назначается в дозе 25 мг внутрь. Препарат следует принимать 1 раз в сутки, запивая стаканом воды, примерно в одно и то же время до или после приема пищи. Не допускается разжевывать, измельчать или разламывать капсулы.
21. **Ломустин** назначается перорально. Препарат следует принимать 1 раз в сутки, запивая небольшим объемом воды, строго после введения антиэметических препаратов.
22. **Мелфалан** — препарат разводят в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят в/в капельно в течение 2 часов.
23. **Метотрексат** — препарат растворяют в 1000 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят в/в капельно в течение 2 часов (курсы химиотерапии для лимфом ЦНС) или 12 часов. Накануне и в первые 3 дня курса проводятся водная нагрузка не менее 2 л в сутки, введение 4% гидрокарбоната натрия в дозе 200 мл в/в капельно в течение 24 часов. Для снижения токсического действия препарата через 6 часов после окончания инфузии начинается введение фолината кальция, 25 мг в/в струйно и 25 мг внутрь каждые 3 часа (8 раз в сутки). Контроль уровня концентрации метотрексата в сыворотке крови, уровня креатинина, мочевины, билирубина, активности АСТ, АЛТ проводится через 24 часа от начала инфузии препарата. При высоком уровне метотрексата в сыворотке продолжают введение фолината кальция до полной элиминации препарата (с коррекцией дозы в зависимости от концентрации метотрексата).
24. **Ниволумаб** назначается в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели. Препарат разводят в 150 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят в/в капельно в течение 40—60 мин. Перед введением ниволумаба необходимо вводить кетопрофен в дозе 100 мг с целью премедикации.

25. **Обинутузумаб** назначается в дозе 1000 мг/сутки. Первую инфузию необходимо разделить на 2 введения — в первый день вводится 100 мг, растворенных в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида в/в капельно со скоростью 25 мл/ч; во второй день вводится 900 мг, растворенных в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида в/в капельно с первоначальной скоростью 25 мл/ч в течение 1-го часа, 50 мл/ч в течение 2-го часа, 75 мл/ч в течение 3-го часа и далее 100 мл/ч. Непосредственно перед введением обинутузумаба проводить премедикацию (анальгетик/антипиретик: кетопрофен, 100 мг в/в струйно; антигистаминный препарат: дифенгидрамин, 10 мг в/в струйно, глюкокортикоидный препарат: дексаметазон, 4 мг в/в струйно).
26. **Пембролизумаб** назначается в дозе 2 мг/кг/сутки каждые 3 недели. Препарат разводят в 150 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят в/в капельно в течение 40—60 мин. Перед введением пембролизумаба необходимо вводить кетопрофен в дозе 100 мг с целью премедикации.
27. **Полатузумаб** назначается в дозе 1,8 мг/кг. Препарат разводят в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят в/в капельно в течение 90 мин. Перед введением полатузумаба необходимо вводить кетопрофен в дозе 100 мг, дексаметазон, дифенгидрамин с целью премедикации.
28. **Прокарбазин** назначается перорально. Препарат следует принимать 1 раз в сутки, запивая небольшим объемом воды, строго после введения антиэметических препаратов.
29. **Ритуксимаб** — препарат растворяют в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят в/в капельно инфузоматом с начальной скоростью введения 50 мг/ч, с дальнейшим увеличением скорости на 50 мг/ч каждый час, до максимальной 400 мг/ч. Перед каждой инфузией препарата необходимо проводить премедикацию (анальгетик/антипиретик: кетопрофен, 100 мг в/в струйно; антигистаминный препарат: дифенгидрамин, 10 мг в/в струйно; глюкокортикоидный препарат: дексаметазон 4 мг в/в струйно).
30. **Циклофосфамид** — препарат растворяют в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят в/в капельно в течение 1 часа.
31. **Цисплатин** — препарат растворяют в 1000 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят в/в капельно в течение 24 часов.
32. **Цитарабин** — препарат растворяют в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят в/в капельно в течение 1 часа.
33. **Этопозид** — препарат растворяют в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят в/в капельно в течение 1 часа.

Коррекция доз ибрутиниба и венетоклакса

1. Гематологическая токсичность: при развитии гематологической токсичности 3—4-й степени прием препаратов необходимо временно приостановить.

Степень	1	2	3	4
Лейкоциты	3,0—3,9 × 10^9/л	2,0—2,9 × 10^9/л	1,0—1,9 × 10^9/л	< 1,0 × 10^9/л
Тромбоциты	≥ 75 × 10^9/л	50,0—74,9 × 10^9/л	25,0—49,0 × 10^9/л	< 25 × 10^9/л

2. Негематологическая токсичность: отмена препаратов при развитии угрожающих жизни осложнений (кровотечения, нарушения ритма, синдром лизиса опухоли, экстренные оперативные вмешательства и пр.). Терапию ибрутинибом следует приостановить на срок от 3 до 7 дней до и после хирургического вмешательства в зависимости от типа операции и риска возникновения кровотечения.
3. В случае развития или усиления негематологической токсичности 3-й степени и выше, нейтропении, тромбоцитопении 3-й степени и выше, с развитием инфекции или лихорадкой, геморрагическим синдромом препараты отменяются. После того, как клинические проявления токсичности уменьшатся до 1-й степени или до исходного значения, допускается возобновление приема ибрутиниба в первоначальной дозе. В случае повторного развития явлений токсичности необходимо снизить дозу на одну капсулу (140 мг).
   Возобновление приема венетоклакса производится по схеме:

Доза венетоклакса на момент прерывания	**Начальная доза при возобновлении приема венетоклакса**
400 мг	300 мг
200 мг	100 мг
100 мг	50 мг
При возобновлении приема венетоклакса редуцированная доза принимается в течение 7 дней, затем возвращаются к прежней дозе	

4. Синдром лизиса опухоли на фоне приема венетоклакса — отмена препарата на 1 день, при купировании симптомов и нормализации показателей крови в течение 24—48 часов — возобновление в прежней дозе; купирование симптомов более чем через 48 часов — отмена препаратов, возобновление приема венетоклакса по схеме (см. выше).
5. При возникновении необходимости совместного применения ибрутиниба с мощными ингибиторами изоферментов CYP3A следует уменьшить дозу препарата до 140 мг или временно приостановить

лечение (на срок не более 7 дней). В случае необходимости совместного применения ибрутиниба и умеренного ингибитора изофермента CYP3A следует уменьшить дозу препарата до 140 мг на время совместного применения препаратов. Не требуется коррекции дозы при применении ибрутиниба со слабым ингибитором изофермента CYP3A.

6. При возникновении необходимости совместного применения венетоклакса с мощными ингибиторами CYP3A следует уменьшить дозу препарата на 75% или временно приостановить прием препарата. В случае необходимости совместного приема венетоклакса с умеренными ингибиторами CYP3A следует уменьшить дозу препарата на 50%. Возобновление приема препаратов (после полного прекращения приема) необходимо через 2—3 дня после отмены ингибиторов CYP3A.

Мощные ингибиторы CYP3A:
кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, кларитромицин, хлорамфеникол, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин, нефазодон, рифампицин, карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, фенобарбитал.

Умеренные ингибиторы CYP3A:
эритромицин, ампренавир, апрепитант, атазанавир, ципрофлоксацин, кризотиниб, комбинация дарунавир/ритонавир, дилтиазем, флуконазол, фосампренавир, иматиниб, верапамил.

Пищевые продукты:
грейпфруты, грейпфрутовый сок, бергамот, зверобой, валериана.

Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови
Том 2

Научный редактор д. м. н. Е. Н. Паровичникова
Редакторы к. м. н. В. А. Ананич, к. б. н. Н. В. Первухова
Технический редактор В. Ю. Кознов
Оформление обложки Л. Е. Канивченко
Подготовка иллюстраций Ю. Г. Косовская
Корректор В. А. Алексеев

Издательский дом «Практика»
119048, Москва, а/я 421. Тел. (495) 921-22-04
Электронная почта: practica@practica.ru. Сайт: www.practica.ru
Подписано в печать 07.03.2024. Формат 60 × 90/16
Тираж 2500 экз. Заказ №

Отпечатано в АО «Первая Образцовая типография»,
филиал «УЛЬЯНОВСКИЙ ДОМ ПЕЧАТИ»
432980, г. Ульяновск, ул. Гончарова, 14

НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ