

Достижения и перспективы в лечении неходжкинских лимфом у детей, подростков и молодых взрослых

Т.Т. Валиев, О.В. Морозова, А.В. Попа, Г.Л. Менткевич

РЕФЕРАТ

Successes and perspectives in treatment of non-Hodgkin's lymphomas in children, adolescents and young adults

T.T. Valiev, O.V. Morozova, A.V. Popa, G.L. Mentkevich

SUMMARY

Authors' and literature data on the conventional treatment of different types of non-Hodgkin's lymphomas (NHL) in children, adolescents and young adults are presented. A great success in this heterogeneous group of haematopoietic tumours had been achieved because of differential treatment strategy according to type of NHL, stage and risk group. Lymphomogenesis study on molecular and genetic level became a reason for synthesizing a new drug class with specific mechanism of action — target agents, which are described in the article. Acute therapeutic problem is a relapsed NHL. We present our own and literature experience in the treatment of relapsed NHL.

Keywords: non-Hodgkin's lymphomas, treatment, children, adolescents, young adults.

Paediatric Oncology and Haematology Research Institute of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow

Контакты: timurvaliev@mail.ru

Принято в печать: 1 мая 2012 г.

Представлены собственные и литературные данные по современному лечению различных вариантов неходжкинских лимфом (НХЛ) у детей, подростков и молодых взрослых. Значительные успехи в терапии данной гетерогенной группы опухолей лимфоидной ткани были достигнуты благодаря применению дифференцированного лечебного подхода с учетом нозологической принадлежности лимфомы, стадии заболевания и прогностической группы риска. Изучение лимфомогенеза на молекулярно-генетическом уровне привело к созданию новой генерации препаратов с принципиально иным механизмом действия — таргетных агентов, значению роли которых в терапии НХЛ уделяется особое внимание. Большую проблему составляют рецидивы НХЛ. В работе представлены собственный опыт и данные литературы по лечебной тактике при рецидивах НХЛ.

Ключевые слова:

неходжкинские лимфомы, лечение, дети, подростки, молодые взрослые.

ВВЕДЕНИЕ

Становление режимов терапии неходжкинских лимфом (НХЛ) у детей шло параллельно с расширением наших представлений о патогенезе данной гетерогенной группы опухолей лимфоидной природы. Одним из первых препаратов, применявшихся в лечении НХЛ у детей, стал циклофосфамид, который позволил получить непродолжительные ремиссии в 19 % случаев [1]. В результате добавления к циклофосфамиду винкристина и преднизолона (схема COP) частота ремиссий при НХЛ у детей увеличилась до 42 % [2]. Анализ клинических проявлений НХЛ (локализация, пути метастазирования, частота поражения костного мозга и ЦНС) был положен в основу создания первых риск-адаптированных программ, отличавшихся числом курсов химиотерапии (ХТ) и дозами цитостатических препаратов. С появлением данных о

противоопухолевой активности метотрексата его стали включать в курсы ХТ. Учитывая иной метаболизм метотрексата у детей, а также отсутствие, как правило, сопутствующей соматической патологии, данный препарат стало возможным применять в высоких дозах, что повысило его противоопухолевую активность [3]. Отношение к лучевой терапии (ЛТ) при НХЛ у детей изменилось кардинально: если на заре становления первых программ ХТ облучали первичные зоны поражения в дозе 25–50 Гр, то в настоящее время ЛТ используют для профилактики и лечения поражений ЦНС при острых лимфобластных лейкозах (ОЛЛ)/лимфобластных лимфомах из клеток-предшественниц (ЛБЛ) [4] и, в ряде случаев, при первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфоме (ПМВККЛ) [5, 6].

Разделение НХЛ на опухоли В- и Т-клеточной природы, а в рамках

каждой линии — на НХЛ из клеток-предшественниц и зрелоклеточные лимфомы нашло отражение в разных терапевтических подходах и индивидуализации терапии. Так, ЛБЛ из клеток-предшественниц требуют длительной терапии с последующим поддерживающим лечением, тогда как зрелоклеточные В-НХЛ — мультиагентной (блоковой) программы, при которой важна максимальная интенсификация первых блоков с включением препаратов разного механизма противоопухолевого действия.

Открытие специфических кластеров дифференцировки (CD) на поверхности опухолевых клеток сделало их мишенями для лекарственных средств и привело к созданию нового класса препаратов с принципиально иным механизмом действия — моноклональных антител. Было установлено, что в большинстве случаев НХЛ из периферических В-клеток определяется антиген CD20, что позволило синтезировать анти-CD20 моноклональное антитело (ритуксимаб), которое успешно применяется в лечении зрелоклеточных В-НХЛ у взрослых [7]. Режимы химиотерапии с включением ритуксимаба при зрелоклеточных В-НХЛ у детей только начинают отрабатываться. Предложено использование ритуксимаба в высокоинтенсивном протоколе В-NHL-BFM95 в режиме «терапевтического окна», когда препарат вводится за 5 дней до начала основного блока ХТ, в циторедуктивную предфазу и последующие блоки протокола LMB [8, 9]. Кроме того, исследуется применение ритуксимаба в поддерживающей терапии. Обсуждается вопрос повышения дозы ритуксимаба с 375 до 700 мг/м² [10]. С целью интенсифицировать терапию и одновременно снизить токсические эффекты метотрексата в высоких дозах было предложено включать ритуксимаб в каждый блок ХТ и уменьшать дозу метотрексата с 5000 до 1000 мг/м². Данная модификация снизила частоту побочных эффектов высокодозного метотрексата, но при этом привела к увеличению частоты неудач лечения, которые в сумме составили около 11,5 % [11].

Учитывая достаточную токсичность высоких доз метотрексата при длительном (в течение 24 ч) введении (развитие мукозита, гепатотоксичность, почечная токсичность, крайним проявлением которой является острая почечная недостаточность), было предложено пульсовое введение препарата в протоколе терапии ЛБЛ. В оригинальной программе метотрексат вводится в дозе 2000 мг/м² 4 раза с интервалом 2 нед. (при В-ЛБЛ) и 5000 мг/м² при Т-ЛБЛ с обязательным мониторингом концентрации метотрексата в крови и введением лейковорина. В модифицированной программе предложено вводить метотрексат 5 раз, начиная с дозы 100 мг/м² в/в медленно, увеличивая дозу препарата на 50 мг/м² при каждом последующем введении. Мониторинг концентрации метотрексата в крови не предусмотрен, введение лейковорина не проводится. По мнению авторов, данная модификация не снижает эффективности метотрексата за счет увеличения количества введений препарата и отсутствия ингибиторного действия лейковорина. В этом исследовании планируется оценить эффективность и токсичность предложенного режима [12].

Одно из важнейших направлений исследований при НХЛ в последние годы — поиск новых ключевых звеньев патогенеза и создание препаратов, блокирующих лимфогенез. К таким препаратам относится брентуксимаб ведотин, который представляет собой анти-CD30 моно-

клональное антитело и применяется в группе CD30-позитивных лимфом: анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ), лимфома Ходжкина (ЛХ) и ПМВККЛ [13, 14]. Механизм действия направлен на дезорганизацию веретена деления опухолевой клетки. За счет блокирования CD30, который представляет трансмембранный белок и относится к рецепторам семейства фактора некроза опухолей, индуцируется процесс клеточной гибели (апоптоз). Отмечена достаточно высокая токсичность препарата. Так, тошнота и рвота отмечались у 36 % пациентов, диарея — у 22 %, нейропатия — у 22–44 %, а нейтропения IV степени — у 21 % [15]. Частота общих ответов при рецидивах и рефрактерных формах ЛХ составила 75 %, а при АККЛ — 86 % (брентуксимаб ведотин использовался в монорежиме) [16].

Еще один таргетный препарат, который только начинает применяться в детской онкогематологии, — бортезомиб. Данный препарат представляет собой селективный ингибитор убиквитинового протеасомного сигнального пути, в результате которого происходит деградация коротко- и длительноживущих внутриклеточных белков. Бортезомиб специфически инактивирует протеасому 26S (АТФ-зависимый белок, состоящий из нескольких субъединиц), который регулирует многие внутриклеточные процессы, в т. ч. транскрипцию активационных факторов и апоптоз. Было показано, что ингибиторы протеасом активируют апоптоз в опухолевых клетках и повышают их чувствительность к ЛТ и ХТ [17]. В будущем этот препарат, по всей вероятности, найдет свое место в лечении острых лейкозов, а пока данные о его эффективности у детей в литературе представлены в виде единичных сообщений [18, 19].

К новым препаратам, применяемым в лечении лимфоидных опухолей, относится епрутузумаб — гуманизованное моноклональное антитело, мишенью которого служит антиген CD22, экспрессирующийся на пре-В-, про-В- и зрелых В-лимфоцитах. Механизм действия обусловлен связыванием с В-клеточным рецептором и умеренной антителозависимой клеточной цитотоксичностью [20]. Общая частота ответов на лечение при рецидивах и рефрактерных формах диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) составляет 15–20 %, при индолентных лимфомах — 25 % [21]. Препарат вводится по 360 мг/м²/нед., период полувыведения составляет 7–26 дней. По данным группы по изучению опухолей у детей (Children's Oncology Group), применение епрутузумаба не увеличило частоту достижения полных ремиссий при первом рецидиве ОЛЛ у детей, но существенно повысило число случаев без минимальной остаточной болезни [22].

Терапевтические эффекты ингибитора ALK-тирозинкиназы кризотиниба активно изучаются в настоящее время при ALK-позитивных опухолях, и в первую очередь при АККЛ. Данный препарат относится к группе ингибиторов малых молекул и начал применяться при рецидивах АККЛ ALK+ [23]. Среди побочных эффектов препарата были отмечены умеренные тошнота и рвота у 44–54 % больных, диарея — у 48 %, переходящие слабые нарушения зрения — у 51 % [24].

Определение остаточного опухолевого клона (минимальная остаточная болезнь) методом проточной цитофлюориметрии и полимеразной цепной реакции (ПЦР) в настоящее время дополняет стратификацию больных на

группы риска, что нашло отражение в протоколе лечения ЛБЛ — «ALL 2009» [25]. При АККЛ ALK+ ведутся исследования по определению минимальной остаточной болезни, при которых с помощью ПЦР обнаруживают опухолевые транскрипты в костном мозге в отсутствие морфологически верифицированных поражений последнего [26].

Не менее важной терапевтической проблемой остается лечение НХЛ у подростков и молодых взрослых, поскольку возрастные критерии данной группы больных весьма нечеткие и широко варьируют. Так, по одним данным, к подростковому возрасту следует относить лиц 15–19 лет, по другим — 14–18 лет [27]. Молодые взрослые — еще более гетерогенная группа больных от 20 до 30 лет [28], а в ряде исследований — до 39 лет [29]. В группе подростков и молодых взрослых НХЛ составляют 6–7 % общего числа злокачественных опухолей. В этом возрасте изменяется частота отдельных вариантов НХЛ, например увеличивается количество случаев ДВККЛ, АККЛ. Кроме того, появляются варианты лимфом, которые у детей описаны в виде единичных наблюдений, — фолликулярная лимфома, лимфомы кожи. Кроме того, в группе подростков и молодых взрослых выше частота НХЛ с неблагоприятными факторами прогноза (ABC-тип ДВККЛ и ALK-негативная АККЛ) [30].

Результаты лечения НХЛ у подростков и молодых взрослых хуже, чем у детей, что, возможно, обусловлено более частой сопутствующей соматической патологией, другими путями метаболизма цитостатических агентов, увеличением частоты побочных эффектов при проведении ХТ, вторичных иммунодефицитных состояний и ВИЧ-ассоциированных НХЛ. Так, общая 10-летняя выживаемость при ДВККЛ среди подростков и молодых взрослых составляет 75 %, тогда как у детей этот показатель достигает 85 % [31]. Было установлено, что возраст 20–29 лет и поздняя стадия НХЛ относятся к факторам неблагоприятного прогноза, повышающим смертность от НХЛ, тогда как в настоящее время с применением риск-адаптированного подхода к лечению и включением таргетных препаратов в программы терапии высокоагрессивных НХЛ у детей стадия уже не считается прогностически значимым фактором [32].

В международном исследовании были проанализированы сравнительные результаты лечения НХЛ у детей и подростков. Показано, что у пациентов старше 15 лет общая (ОВ) и бессобытийная выживаемость (БСВ) оказалась статистически значимо хуже, чем в группе больных до 15 лет [33]. Кроме того, в старшей возрастной группе чаще отмечалось повышение активности лактатдегидрогеназы сыворотки, что считается важным фактором неблагоприятного прогноза и входит в критерии стратификации больных на группы риска. Авторы рекомендуют проводить лечение ЛБЛ у подростков по педиатрическим протоколам [34].

В целом ряде международных рандомизированных исследований было доказано, что добавление ритуксимаба к схеме СНОР статистически значимо повышает выживаемость взрослых больных ДВККЛ, что позволило рекомендовать программу R-СНОР в качестве «золотого стандарта» терапии [35]. У детей признанными стандартами терапии НХЛ считаются протоколы, разработанные исследовательскими группами ВФМ, СОГ и FAV/LMB. В то же время в группе подростков и молодых взрослых отсутствуют какие-либо стандарты терапии. Пациенты

этих возрастных групп, по данным статистики, менее часто включаются в исследовательские клинические протоколы, чем дети и лица более старшего возраста. Кроме того, проведение скрининговых программ и регулярная оценка результатов терапии у подростков затруднены. Контроль за приемом препаратов в поддерживающем режиме, выполнением врачебных рекомендаций у подростков провести сложнее [36]. Важен и факт перехода пациента из-под наблюдения педиатра к терапевту. Врачи общего профиля ошибочно считают, что злокачественные опухоли — удел пожилых пациентов, и проявляют меньшую онкологическую настороженность по отношению к данной категории лиц. Кроме того, терапевты и онкологи (гематологи) в своей практике не встречаются с детскими протоколами терапии НХЛ и недостаточно осведомлены об особенностях поддерживающего лечения в детском возрасте. Большую проблему представляет ранняя диагностика злокачественных опухолей в данной возрастной группе.

С учетом остроты и важности проблемы лечения подростков и молодых взрослых с НХЛ Национальным институтом рака США в 2006 г. разработана специализированная программа, призванная оптимизировать терапию и улучшить ее результаты при злокачественных опухолях в данной возрастной группе [37]. В России, к сожалению, подобных программ не существует, а порядок оказания помощи и проводимая программа терапии определяются учреждением, в которое поступает подросток.

Кроме того, в литературе уделяется недостаточное внимание вопросам диагностики и лечения НХЛ у подростков и молодых взрослых. Так, за последние 10 лет в мировой литературе ежегодно выходит 10–12 статей, посвященных проблемам злокачественных опухолей в данной возрастной категории. Необходимо отметить, что вопросы НХЛ представлены в единичных работах. Каждый новый опыт в лечении детей, подростков и молодых взрослых, основанный на анализе большого клинического материала, представляет несомненную ценность и вызывает интерес специалистов.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В наше исследование было включено 220 детей, у которых с 1993 по 2011 г. впервые был установлен диагноз НХЛ. Во всех случаях была проведена иммуноморфологическая верификация диагноза с применением панели диагностических антител: CD34, TdT, CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD19, CD20, CD22, CD23, CD30, CD38, CD68, CD163, CD56, CD45, HLA-DR, BCL2, BCL6, TCL1, EMA, ALK, Ki-67, IgM, MuM1. В ряде сложных случаев дифференциальной диагностики зрелоклеточных В-НХЛ выполнялось цитогенетическое исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* для определения перестроек генов *C-MYC*, *BCL2*, *BCL6*.

Стадия опухолевого процесса устанавливалась по классификации S. Murhу [38], а прогностическая группа риска — согласно критериям, разработанным германской группой исследователей ВФМ [39]. Распространенность опухолевого процесса оценивали с помощью УЗИ, рентгеновской КТ и МРТ. В ряде случаев проводилась радиосцинтиграфия с ^{67}Ga и $^{99\text{m}}\text{Tc}$, а также позитронно-эмиссионная томография.

Лечение проводилось по протоколам, разработанным в 1990, 1995 и 2002 г. группой ВФМ. С целью оценить

Таблица 1. Распределение больных в соответствии с иммуноморфологическим вариантом неходжкинских лимфом

Вариант НХЛ	Число больных	
	абс.	%
В-лимфобластная лимфома из клеток-предшественниц	30	14
Т-лимфобластная лимфома из клеток-предшественниц	59	27
Анапластическая крупноклеточная лимфома	36	16
Лимфома Беркитта	61	28
Диффузная В-крупноклеточная лимфома	29	13
Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома	5	2
Всего	220	100

эффективность лечения анализировалась ОВ, БСВ и безрецидивная выживаемость (БРВ). Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы SPSS12. Построение кривых выживаемости проводилось по методу Каплана—Мейера.

Среди больных, включенных в наше исследование, мальчиков было в 3 раза больше, чем девочек: 154 (70 %) vs 66 (30 %). Возраст пациентов составлял от 1 до 17 лет (средний возраст 8,7 года). Для НХЛ детского возраста было характерно преобладание пациентов с поздними (III–IV) стадиями (178 человек, или 81 %) и средней/высокой группой риска (213 человек, 97 %). Распределение детей, больных НХЛ, по иммуноморфологическим вариантам, стадиям и группам риска представлено в табл. 1–3.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При В-ЛБЛ общая 15-летняя выживаемость составила 88 % (медиана наблюдения 189 мес.). БРВ и БСВ на срок 15 лет оказались 87 и 83 % соответственно (табл. 4). Важно отметить, что при поздних стадиях ОВ на 14 лет составила 71 %, а в группе высокого риска на этот же

срок всего 48 %. Следует отметить, что при поздних стадиях показатели выживаемости больных оказались ниже, чем при I–II стадиях (все больные остаются под наблюдением) и в группах стандартного/среднего риска (на срок 14 лет ОВ 95 %). Полученные данные оказались статистически незначимыми ($p > 0,05$), возможно, в связи с малым числом больных в анализируемых группах. Также не обнаружено статистической значимости при анализе выживаемости в группах больных с различными размерами опухоли и поражением костного мозга.

В группе пациентов с Т-ЛБЛ показатель 12-летней общей выживаемости составил 86 % при длительной медиане наблюдения (см. табл. 4). Отмечено снижение показателей БСВ при поздних стадиях, группе высокого риска и большом размере опухоли, но полученные данные оказались статистически незначимыми. Среди иммунологических особенностей Т-ЛБЛ варианты заболевания с экспрессией CD1a и CD10 характеризовались более благоприятным течением ($p > 0,05$).

В группе больных со зрелоклеточными В-НХЛ (ЛБ, ДВККЛ, ПМВККЛ) при начальных стадиях и группах риска показатели выживаемости хорошие. Все пациенты с I и II стадиями остаются под наблюдением (время наблюдения 116 мес.). При поздних стадиях и в группе высокого риска БСВ, по нашим и литературным данным, составляет 71–80 % [40, 41]. Учитывая экспрессию опухолевыми клетками при В-НХЛ антигена CD20, у взрослых больных успешно применяется анти-CD20 моноклональное антитело (ритуксимаб), что существенно улучшило результаты лечения [42]. В нашем исследовании ритуксимаб добавлен в день 0 каждого блока полихимиотерапии (ПХТ) в дозе 375 мг/м² 35 больным из 3–4-й прогностической группы риска В-НХЛ. Характеристика пациентов приведена в табл. 5. Согласно программе В-NHL-BFM95, больным с 3-й прогностической

Таблица 2. Распределение больных неходжкинскими лимфомами по стадиям

Стадия	В-ЛБЛ (n = 30)		Т-ЛБЛ (n = 59)		АККЛ (n = 36)		ЛБ (n = 61)		ДВККЛ (n = 29)		ПМВККЛ (n = 5)		Всего (n = 220)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	3	10,0	0	0	1	2,8	2	3,3	5	17,2	0	0	11	5,0
II	4	13,3	2	3,4	10	27,8	7	11,5	8	27,6	0	0	31	14,1
III	5	16,7	27	45,8	12	33,3	28	45,9	9	31,0	4	—	85	38,6
IV	18	60,0	30	50,8	13	36,1	24	39,3	7	24,2	1	—	93	42,3

ЛБ — лимфома Беркитта.

Таблица 3. Группы риска при различных вариантах неходжкинских лимфом

Группа риска	В-ЛБЛ (n = 30)		Т-ЛБЛ (n = 59)		АККЛ (n = 36)		ЛБ (n = 61)		ДВККЛ (n = 29)		ПМВККЛ (n = 5)		Всего (n = 220)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Стандартный	2	6,7	0	0	0	0	2	3,3	3	10,3	0	0	7	3,2
Средний	25	83,3	53	89,8	7	19,4	7	11,5	16	55,2	1	—	109	49,5
Высокий	3	10,0	6	10,2	29	80,6	52	85,2	10	34,5	4	—	104	47,3

ПРИМЕЧАНИЕ. Для ЛБЛ и АККЛ предложено три группы риска: стандартная, средняя и высокая; тогда как для зрелоклеточных В-НХЛ — четыре (в зависимости от полноты резекции опухоли, стадии, активности лактатдегидрогеназы, поражения костного мозга и ЦНС). В таблице объединены пациенты 3-й и 4-й прогностических групп в одну группу высокого риска.

Таблица 4. Отдаленные результаты лечения больных с различными вариантами неходжкинских лимфом

Показатель	Т-ЛБЛ, 12-летняя	В-ЛБЛ, 15-летняя	ДВККЛ, 10-летняя	ЛБ, 10-летняя	АККЛ, 12-летняя
БСВ, %	76	83	76	88	61
БРВ, %	80	87	79	90	80
ОВ, %	86	88	81	90	89
Медиана выживаемости, мес.	152	189	109	125	152

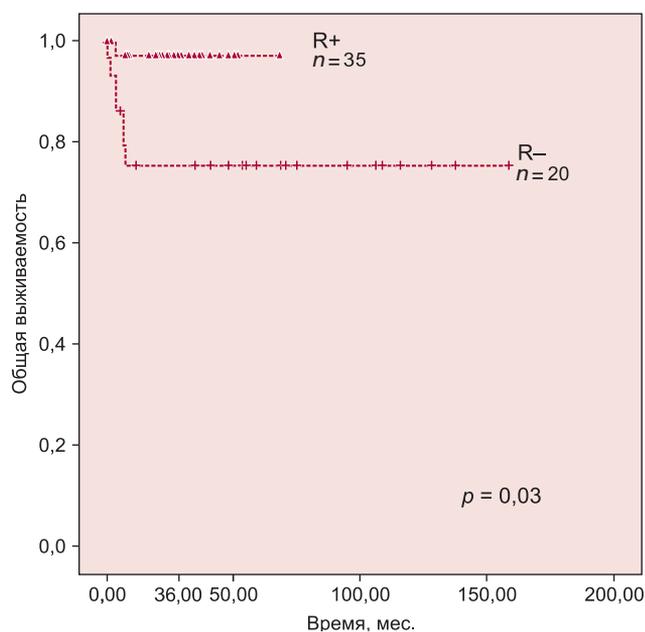
Таблица 5. Клиническая характеристика больных, в лечении которых применялся ритуксимаб

Показатель	Основная группа (n = 35)		Группа сравнения (n = 20)	
	абс.	%	абс.	%
Мальчики/девочки	30/5	85/15	16/4	80/20
Возраст (диапазон), лет	8,6 (4–15)		7,8 (2–14)	
Варианты В-НХЛ				
ЛБ	29	82,8	16	80,0
ДВККЛ	2	5,7	3	15,0
ПМВККЛ	4	11,5	1	5,0
III стадия	25	71,4	12	60,0
IV стадия	10	28,6	8	40,0
3-я группа риска	19	54,3	7	35,0
4-я группа риска	16	45,7	13	65,0
Поражение костного мозга	10	28,6	7	35,0
Поражение ЦНС	3	8,6	2	10,0
Асцит	15	42,8	10	50,0
Плеврит	9	25,7	4	20,0
Гемодиализация	4	11,4	2	10,0
Размер опухоли > 10 см	16	45,7	9	45,0

группой риска проводится 5 блоков ПХТ, включающих дексаметазон, цитарабин, винкристин, вепезид, высокие дозы метотрексата, циклофосфамид, доксорубин (AA-BB-CC-AA-BB), тогда как с 4-й группой — 6 блоков (AA-BB-CC-AA-BB-CC). В связи с высоким риском осложнений доза метотрексата в первом блоке ПХТ была снижена с 5000 до 1000 мг/м² у 9 (25,7 %) больных, но в последующих курсах ПХТ доза метотрексата составляла 5000 мг/м², как и рекомендовано в протоколе В-NHL-BFM95.

В группе пациентов, в программу лечения которых был включен ритуксимаб, 3-летняя ОВ составила 95 % (медиана наблюдения 42 мес.), что статистически значимо выше результатов в группе сравнения — 72 % при медиане наблюдения 148 мес. ($p = 0,03$) (рис. 1).

Следовательно, включение ритуксимаба в блоки высокоинтенсивной ПХТ позволило улучшить результаты лечения при поздних стадиях и в прогностически неблагоприятных группах риска В-НХЛ, что нивелировало их неблагоприятное влияние на срок жизни больных.

**Рис. 1.** Общая 3-летняя выживаемость пациентов со зрелоклеточными В-НХЛ в зависимости от включения в программу терапии ритуксимаба (R)

Обсуждается возможность редукции числа блоков ПХТ у больных с агрессивными зрелоклеточными В-НХЛ, у которых удалось получить полный эффект после 1–2 блоков. В этом случае предлагается уменьшить количество блоков терапии, рекомендованных группой ВFM, с 6 до 5. В нашем исследовании проводилось 5 блоков ПХТ по протоколу В-NHL-BFM95 с ритуксимабом 4 больным лимфомой Беркитта с 4-й прогностической группой риска, у которых был достигнут ранний полный эффект. Все 4 пациента остаются под наблюдением в течение 38 мес.

У 36 больных АККЛ показатель 12-летней ОВ составил 89 %, БРВ — 79 %, а БСВ — 61 %. Статистически значимые результаты были получены в группах больных с различной экспрессией Т-клеточных антигенов. Оказалось, что при выявлении Т-клеточных маркеров на клетках опухоли показатель 8-летней БСВ составил 44 % при медиане наблюдения 102 мес., а при их отсутствии — 89 % при медиане 174 мес. ($p = 0,02$). Следовательно, более благоприятным при АККЛ у детей можно считать иммунологический вариант, при котором Т-клеточные антигены отсутствуют. Аналогичные данные были получены и в других исследованиях [43]. Выделение данной неблагоприятной группы больных АККЛ стало основанием для модификации программы лечения. АККЛ представляет собой опухоль Т-клеточного происхождения, поскольку даже в отсутствие Т-клеточных маркеров при проведении ПЦР обнаруживается реаранжировка цепей Т-клеточного рецептора, а по данным иммуногистохимического исследования определяются цитотоксические белки [44]. Известно, что в лечении Т-клеточных опухолей применяется L-аспарагиназа, поэтому модификация программы ВFM заключалась в добавлении в блоки терапии L-аспарагиназы в дозе 10 000 ЕД/м² в/в в течение 1 ч в 6-й день каждого блока (у больных, относящихся к группе высокого риска, доза L-аспарагиназы составляла 25 000 ЕД/м²). Кроме того, в ряде исследований было показано положительное влияние поддерживающей терапии винбластином на результаты лечения, поэтому в модифицированную программу была добавлена поддерживающая терапия винбластином 6 мг/м² в/в 1 раз в 3 нед. на протяжении 1,5 года. По модифицированной программе лечились 15 больных АККЛ, 7-летняя БСВ в группе пациентов с экспрессией Т-клеточных антигенов составила 71 %, тогда как при их отсутствии — 92 % (медиана наблюдения 87 мес.).

Нерешенной остается проблема лечения рецидивов НХЛ, частота которых при зрелоклеточных В-НХЛ составляет 10–15 %, ЛБЛ — 10–15 %, АККЛ — 25–30 %. При ЛБЛ проводятся противорецидивные программы с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), как и при ОЛЛ, позволяющие получить вторые полные ремиссии у 30 % больных [45]. Результаты лечения рецидивов ДВККЛ и АККЛ несколько лучше, и 5-летняя ОВ составляет 50 % [46], при ПМВККЛ этот показатель равен 25–40 % [47, 48]. Программы, применяемые для терапии рецидивов АККЛ, включают ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид) с последующей аутологичной ТГСК. Крайне неудовлетворительные результаты лечения рецидивов ЛБ, когда даже при увеличении дозы ритуксимаба до 700 мг/м², метотрексата до 8000 мг/м² и проведении схемы ICE с по-

следующей ТГСК общая выживаемость детей в течение 1 года составляет около 20 % [49].

В нашем исследовании рецидивы были отмечены у 25 из 220 пациентов, что составило 11,4 % общего числа больных, включенных в анализ. В группе больных В-ЛБЛ рецидивы отмечены у 3 (10 %) пациентов. В 2 случаях рецидив развился при проведении поддерживающей терапии, у одного ребенка — через 4 года после окончания лечения. В результате проведения противорецидивной терапии с последующей гаплоидентичной ТГСК 2 из 3 больных остаются под наблюдением до настоящего времени. При Т-ЛБЛ рецидивы развились в 8 (13,5 %) случаях. Противорецидивная терапия по программе VFM и гаплоидентичная ТГСК позволили получить вторую полную ремиссию у 3 пациентов. У 2 больных к терапии был добавлен неларабин, но результатом стала стабилизация НХЛ без достижения полной ремиссии. Еще в 2 случаях был добавлен бортезомиб к программе, включавшей винкристин, доксорубин, ПЭГ-аспарагиназу, этопозид, циклофосфамид, метотрексат и цитарабин, что позволило получить вторую полную ремиссию. У 1 пациента противорецидивная терапия оказалась неэффективной, и он умер в результате прогрессирования Т-ЛБЛ.

Среди больных АККЛ рецидив был у 8 (22,2 %) детей. Следует отметить, что все случаи рецидива развились после проведения немодифицированной программы. В 4 случаях противорецидивная программа с включением L-аспарагиназы и последующая поддерживающая терапия винбластином позволили достичь вторую полную ремиссию. У 1 больного вторая полная ремиссия была получена после курса ICE, но в связи с присоединившимися инфекционными осложнениями на фоне аплазии кроветворения ребенок умер. В 1 случае вторая полная ремиссия была достигнута после проведения модифицированной программы с включением L-аспарагиназы и поддерживающей терапии винбластином, но через 7 мес. развился второй рецидив, при котором вновь удалось получить полную ремиссию после лечения по схеме ICE. Эффект терапии решено было консолидировать проведением гаплоидентичной ТГСК, но в ранний посттрансплантационный период наступила смерть от инфекционных осложнений. В 2 случаях противорецидивная терапия была непрограммой и включала ЛТ, флударабин, вепезид, ПЭГ-аспарагиназу, метотрексат, идарубин и меркаптопурин. Тем не менее у этих больных была получена вторая полная ремиссия.

При ДВККЛ рецидивы отмечены через 3–7 мес. после окончания лечения у 3 (10,3 %) пациентов, но противорецидивная терапия с включением ифосфамида, карбоплатина и этопозида, метотрексата в дозе 7000 мг/м² и добавлением ритуксимаба не позволила достичь второй длительной ремиссии.

Из 5 больных ПМВККЛ рецидивы были отмечены у 2 детей. В первом случае рецидив развился через 6 мес. после окончания терапии. Проводилась терапия второй линии по программе ICE с ритуксимабом, позволившая получить полный эффект, консолидировать который было решено аутологичной ТГСК, после которой в ранний срок вновь был констатирован рецидив. Попытка аллогенной ТГСК оказалась неэффективной. Во втором случае рецидив развился через 3 мес. после окончания программы VFM95 с ритуксимабом, при терапии по программе ICE был получен полный эффект, который был консо-

лидирован аллогенной ТГСК, и до настоящего времени ребенок остается под наблюдением в течение 6 мес.

Научная группа под руководством James Whitlock предложила курс NECTAR (неларабин, этопозид и циклофосфамид) для лечения рецидивов Т-ОЛЛ/ЛБЛ. Неларабин представляет собой цитостатический препарат из группы антиметаболитов и относится к аналогам дезоксирибозина, который после фосфорилирования конкурентно встраивается в ДНК. Применение неларабина в монорежиме позволило получить вторую полную ремиссию у 46 % детей. Основным побочным эффектом препарата оказалась неврологическая токсичность, отмеченная у 18 % детей. Гематологическая токсичность III–IV степени имела место у 34–42 % больных. Интересно, что при применении неларабина у первичных больных полинейропатия не была зарегистрирована [10].

Таким образом, проблема лечения НХЛ у детей, подростков и молодых взрослых до конца не решена. Дальнейшее совершенствование терапии НХЛ направлено на уменьшение токсичности лечения без снижения его эффективности. В этом плане заслуживают внимание исследования, показывающие возможность редукции числа блоков ХТ у больных с ранним полным эффектом при В-НХЛ. Необходимо отметить, что важно уменьшать количество курсов ХТ без снижения ее интенсивности, поскольку один из принципов успешного лечения В-НХЛ — мультиагентная терапия без редукции доз препаратов. В подтверждение этого тезиса перспективной представляется дополнительная интенсификация терапии за счет включения препаратов с качественно иным механизмом действия — таргетных средств.

Особенности биологии В-НХЛ (быстрая пролиферация/диссеминация и возможная быстрая редукция опухоли при проведении ХТ) позволяют обсуждать возможность введения ритуксимаба в курсы индукционной ХТ до достижения полного эффекта и проведения последующего лечения без ритуксимаба, но в полных дозах других препаратов, предусмотренных программой терапии.

Актуально дальнейшее изучение молекулярно-генетических и иммунологических особенностей НХЛ. Новые данные впоследствии позволят дополнить факторы неблагоприятного прогноза и модифицировать программы терапии с учетом не только стадии заболевания, наличия или отсутствия поражения костного мозга/ЦНС, но и иммунологических особенностей опухоли (например, экспрессия Т-клеточных антигенов при АККЛ). В последние годы значительно расширился арсенал таргетных препаратов, которые активно включаются в программы терапии НХЛ у детей, подростков и молодых взрослых, проводятся последние фазы клинических исследований новых препаратов: ингибитора протоонкогена С-Мyc (антисмысловый олигонуклеотид), BCL6, анти-CD19, анти-CD22 (епратузумаб), NOTCH-1 (ингибиторы γ-секретаз) [50]. Синтезируются моноклональные антитела, конъюгированные с радиоизотопами (с иттрием-90 — ибритумомаб тиуксетан), которые применяются в лечении CD20-позитивных В-НХЛ, в т. ч. при рефрактерности к ритуксимабу [51].

Интересным направлением в лечении НХЛ представляется вакциноterapia. Опубликованы результаты работ *in vitro*, в которых была показана высокая активность вакцин, синтезированных к ALK-белку [52].

В последние годы ведется активная работа по коррекции непосредственных и отдаленных последствий терапии НХЛ. Известно, что у детей и подростков, которым проводилось лечение антрациклинами, высока частота кардиомиопатии, при ЛТ на головной мозг наблюдаются нейрокогнитивные расстройства, рак кожи, кортикостероиды способствуют остеопорозу. При применении алкилирующих агентов и ЛТ на область таза возможно развитие гипогонадизма. С целью снизить частоту этих побочных эффектов и для своевременной их коррекции предлагается модифицировать программы лечения, включать лекарственные средства, обладающие менее выраженной токсичностью (липосомные формы антрациклинов), совместно наблюдать таких пациентов со смежными специалистами (эндокринологами, психологами).

Одно из главных направлений в лечении НХЛ — создание кооперированных исследовательских групп, проведение международных и рандомизированных исследований. Особенно важно такое взаимодействие в изучении редких вариантов НХЛ детского возраста (фолликулярная лимфома, лимфомы кожи, ПМВККЛ). Перспективными представляются совместные работы по анализу клинико-иммунологических и молекулярно-генетических характеристик НХЛ у детей и взрослых. Полученные данные помогут понять причины разных результатов лечения в этих возрастных группах и разработать наиболее оптимальные дифференцированные программы терапии.

К возможным перспективам для улучшения результатов терапии НХЛ у подростков и молодых взрослых относятся изучение особенностей лимфогенеза в данной возрастной группе на молекулярно-биологическом и цитогенетическом уровнях, активное включение подростков и молодых взрослых в клинические исследования, создание стандартов терапии НХЛ для них, организация отделений подростковой гематологии, социальная и психологическая работа, направленная на улучшение адаптации подростков, получающих лечение и уже излеченных от НХЛ.

ЛИТЕРАТУРА

- Hagberg H., Cavallin-Stahl E., Lind J. Ifosfamide and etoposide as salvage therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Scand. J. Haematol.* 1986; 36(1): 61–4.
- Gisselbrecht C., Lepage E., Sebban C. et al. Low-grade non-Hodgkin's lymphoma in the adult: new therapeutic approaches. *Nouv. Rev. Fr. Hematol.* 1987; 29(1): 77–81.
- Иванов А.В., Курмуков И.А., Будько А.П. и др. Особенности метаболизма и элиминации метотрексата при проведении высокодозной терапии у детей и взрослых с гемобластозами. *Дет. онкол.* 2006; 2–3: 19–24.
- McBride D. Radiation may be unnecessary for children with leukemia. *ONS Connect.* 2009; 24(10): 29.
- Siedemann K., Tiemann M., Lauterbach I. et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis in paediatric and adolescent patients: treatment and results from three therapeutic studies of the Berlin-Frankfurt-Munster group. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21(9): 1782–9.
- Zinzani P.L., Stefoni V., Finolezzi E. et al. Rituximab combined with MACOP-B or VACOP-B and radiation therapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma: a retrospective study. *Clin. Lymphoma Myeloma.* 2009; 9(5): 381–5.
- Lin T.Y., Zhang H.Y., Huang Y. et al. Comparison between R-CHOP regimen and CHOP regimen in treating naive diffuse large B-cell lymphoma in China—a multi-center randomized trial. *Ai. Zheng.* 2005; 24(12): 1421–6.
- Perkins S.L., Lones M.A., Davenport V. et al. B-cell non-Hodgkins lymphoma in children and adolescents: surface antigen expression and clinical implications for future target bioimmunity therapy: a Children's cancer group report. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2003; 1(5): 314–7.
- 20th Annual Meeting of the BFM Study Group, 2009, Bergamo, Italy. Protocol and Committee Progress Reports.
- 23rd Annual Meeting of the BFM Study Group, 2012, Santiago de Chile. Protocol and Committee Progress Reports.
- Самочатова Е.В., Шелихова Л.Н., Белогурова М.Б. и др. Комбинированная химиоиммуноterapia больных неходжкинскими лимфомами из зрелых В-клеток возрастной группы до 18 лет: результаты многоцентрового исследования НХЛ 2004 м с применением ритуксимаба и модифицированного протокола В-НХЛ БФМ 90. *Онкогематология.* 2009; 3: 4–14.
- Sterba J., Valik D., Dubska L. et al. Pretreatment plasma folate modulates the pharmacodynamics effect of systemic MTX in children with ALL: «Folate over rescue» concept revisited. 7th Bi-Ann. Childhood Leuk. Symp. 2010. Abstract book: 115.
- Haddley K. Brentuximab vedotin: its role in the treatment of anaplastic large cell lymphoma and Hodgkins lymphoma. *Drugs Today* 2012; 48(4): 259–70.
- Foyil K.V., Bartlett N.L. Brentuximab vedotin for the treatment of CD30+ lymphomas. *Immunotherapy* 2011; 3(4): 475–85.
- Gopal A.K., Ramchandren R., O'Connor O.A. et al. Safety and efficacy of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma recurring after allogenic stem cell transplant. *Blood* 2012; 119(16): 3650–6.
- Younes A., Gopal A.K., Smith S.E. et al. Results of a pivotal phase II study of Brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkins lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(9): 938–40.
- Kim J.E., Yoon D.H., Jang G. et al. A phase I/II study of bortezomib plus CHOP every 2 weeks (CHOP-14) in patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphomas. *Korean J. Hematol.* 2012; 47(1): 53–9.
- Xu J.J., Hu X.H., Shen Y.Y. Clinical analysis of bortezomib combined with chemotherapy for one case of refractory acute lymphocytic leukemia. *Zhonghua.* 2011; 32(10): 695–7.
- Lu S., Chen Z., Yang J. et al. The effects of proteasome inhibitor bortezomib on a P-gp positive leukemia cell line K562/A02. *Int. J. Lab. Hematol.* 2010; 32(1): 123–31.
- Siegel A.B., Goldenberg D.M., Cesano A. et al. CD22-directed monoclonal antibody therapy for lymphoma. *Semin. Oncol.* 2003; 30(4): 457–64.
- Leonard J.P., Coleman M., Ketas J.C. et al. Phase I/II trial of epratuzumab (humanized anti-CD22 antibody) in indolent non-Hodgkins lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2003; 15(21): 3051–9.
- Raetz E.A., Cairo M.S., Borowitz M.J. et al. Chemoimmunotherapy reinduction with epratuzumab in children with acute lymphoblastic leukemia in marrow relapse: a Children's Oncology Group Pilot Study. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(22): 3756–62.
- Rodig S.J., Shapiro G.I. Crizotinib, a small-molecule dual inhibitor of the c-Met and ALK receptor tyrosine kinases. *Curr. Opin. Invest. Drugs* 2010; 11(12): 1477–90.
- Ou S.H. Crizotinib: a novel and first-in-class multitargeted tyrosine kinase inhibitor for the treatment of anaplastic lymphoma kinase rearranged non-small cell lung cancer and beyond. *Drug Des. Devel. Ther.* 2011; 5: 471–85.
- Kolenova A., Hikkel I., Ilencikova D. et al. Minimal residual disease detection using real-time quantitative PCR analysis of immunoglobulin and T-cell receptor gene rearrangements in the non-MRD-based ALL IC-BFM 2002 protocol for childhood ALL: Slovak experience. *Neoplasma* 2010; 57(6): 552–61.
- Mussolin L., Pillon M., d'Amore E.S. et al. Prevalence and clinical implications of bone marrow involvement in pediatric anaplastic large cell lymphoma. *Leukemia* 2005; 19(9): 1643–7.
- Bleyer A., Budd T., Montello M. Adolescents and young adults with cancer. *Cancer* 2006; 107(7): 1645–55.
- Bleyer A. Young adult oncology: the patients and their survival challenges. *CA Cancer J. Clin.* 2007; 57(4): 242–55.
- Bleyer A., Budd T., Montello M. et al. National survival trends of young adults with sarcoma: lack of progress is associated with lack of clinical trial participation. *Cancer* 2005; 103: 1891–7.
- Gascoyne R.D., Aoun P., Wu D. et al. Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 1999; 93(11): 3913–21.
- Wood W.A., Lee S.J. Malignant hematologic diseases in adolescents and young adults. *Blood* 2011; 107(22): 5803–13.
- Валиев Т.Т. Мабтера (ритуксимаб) в терапии прогностически неблагоприятных вариантов В-клеточных лимфом у детей. *Эффект. фармако-коптер.* 2010; 3: 42–4.
- Burkhardt B., Oshlies I., Klapper W. et al. Non-Hodgkin's lymphoma in adolescents: experiences in 378 adolescent NHL patients treated according to pediatric NHL-BFM protocols. *Leukemia* 2011; 25(1): 153–60.
- Rijneveld A.W., van der Holt B., Daenen S.M. et al. Intensified chemotherapy inspired by a pediatric regimen combined with allogenic transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia up to the age of 40. *Leukemia* 2011; 25(11): 1697–703.
- Поддубная И.В. Мабтера. 4 года в России. Отечественный опыт и перспективы. М., 2004.
- Bleyer A. Older adolescents with cancer in North America: deficits in outcome and research. *Pediatr. Clin. N. Am.* 2002; 49: 1027–42.
- Bleyer W.A., Tejeda H., Myrphy S.M. et al. National Cancer Clinical Trials: children have equal access; adolescents do not. *J. Adolesc. Health* 2006; 21: 366–73.
- Myrphy S.B. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkins lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin. Oncol.* 1980; 7(3): 332–39.

- 39.** Reiter A. Diagnosis and treatment of childhood non-Hodgkins lymphomas. *Hematology* 2077; 17: 285–96.
- 40.** Валиев Т.Т., Шолохова Е.Н., Маякова С.А. и др. Клинико-морфоиммунологические особенности неходжкинских лимфом у детей. *Иммунол. гемопоза* 2009; 2; 8–45.
- 41.** Atra A., Imeson J.D., Hobson R. et al. Improved outcome in children with advanced stage B-cell non-Hodgkins lymphoma (B-NHL): results of the United Kingdom Children Cancer Study Group (UKCCSG) 9002 protocol. *Br. J. Cancer*. 2000; 82(8): 1396–402.
- 42.** Pfreundschuh M., Trumper L., Osterborg A. et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like therapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large B-cell lymphoma: a randomized controlled trial by the MabThera International trial (MINT) Group. *Lancet Oncol*. 2006; 7(5): 379–91.
- 43.** Woessmann W., Zimmermann N., Lenhard M. et al. Relapsed or refractory anaplastic large-cell lymphoma in children and adolescents after Berlin-Frankfurt-Munster (BFM)-type first-line therapy: a BFM-group study. *J. Clin. Oncol*. 2011; 29(22): 3065–71.
- 44.** Asano N., Suzuki R., Ohshima K. et al. Linkage of expression of chemokine receptors (CXCR3 and CCR4) and cytotoxic molecules in peripheral T cell lymphoma not otherwise specified and ALK-negative anaplastic large cell lymphoma. *Int. J. Hematol*. 2010; 91(3): 426–35.
- 45.** Anoop P., Sankpal S., Stiller C. et al. Outcome of childhood relapsed or refractory mature B-cell non-Hodgkin lymphoma and acute lymphoblastic leukemia. *Leuk. Lymphoma* 2012 Apr 23.
- 46.** Seshadri T., Kuruvilla J., Crump M. et al. Salvage therapy for relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2008; 14(3): 259–67.
- 47.** Popat U., Przepiork D., Champlin R. et al. High-dose chemotherapy for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma: mediastinal localization predicts for a favourable outcome. *J. Clin. Oncol*. 1998; 16(1): 63–9.
- 48.** Sehn L.H., Antin J.H., Shulman L.N. et al. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the mediastinum: outcome following high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood* 1998; 91(2): 717–23.
- 49.** Atra A., Gerrard M., Hobson R. et al. Outcome of relapsed or refractory childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia and B-cell non-Hodgkins lymphoma treated with UKCCSG 9003/9002 protocols. *Br. J. Haematol*. 2001; 114(4): 965–8.
- 50.** Маякова С.А., Валиев Т.Т. Таргетная терапия. В кн.: Национальное руководство по детской онкологии. Под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова и др. М.: Практическая медицина, 2012: 226–31.
- 51.** Sikder M.A., Friedberg J.W. Beyond rituximab: the future of monoclonal antibodies in B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Curr. Hematol. Malign. Rep*. 2008; 3(4): 187–93.
- 52.** Passoni L., Gambacorti-Passerini C. ALK a novel lymphoma-associated tumor antigen for vaccination strategies. *Leuk. Lymphoma* 2003; 44(3): 1675–81.

