

ГУН НИИ онкологии
им. проф. Н.Н.Петрова,
Санкт-Петербург

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ

М.Л. Гершанович

Выбор принципов лечения НХЛ требует многофакторной оценки в каждой отдельной клинической ситуации, но, тем не менее, составление на основании накопленного опыта общего алгоритма лечения индолентных и агрессивных НХЛ возможно и должно быть положено в основу подходов к терапии.

Неходжкинские лимфомы (НХЛ), не без оснований названные в самое последнее время «солидными новообразованиями лимфоидных клеток» [26], являются весьма гетерогенной группой лимфопролиферативных заболеваний, отличающихся по морфологическим вариантам, молекулярно-биологическим характеристикам (цитогенетике, экспрессии генов и онкопротеинов), иммунофенотипу, степени агрессивности и другим особенностям клинического течения. Все это, наряду с возможностью обнаружения экстранодальных поражений практически любой локализации – первичных или в результате диссеминации опухолевого процесса, приводит к значительным трудностям при попытках выработки стандартных принципов лечения НХЛ и необходимости, вместе с использованием общих его алгоритмов, вносить изменения в терапевтическую стратегию и тактику в зависимости от характера клинических проявлений болезни даже в пределах одного и того же морфологического подтипа.

В целом же, **попытки объединения основных принципов лечения НХЛ должны неизбежно опираться на ряд факторов, определяющих его выбор.** К таким факторам относятся: иммунофенотип (В-клеточный или Т-клеточный), морфологический вариант и его отношение к группам, отличающимся по признаку агрессивности течения (индолентные и агрессивные НХЛ), степень распространения опухоли (стадия), наличие или отсутствие интоксикации (А- и В-симптомы), индивидуальный прогноз, определяемый как степень риска по так называемому Интернациональному прогностическому индексу (IPI). На выбор лечения влияет объем опухолевых поражений (более 5–10 см по наибольшему диаметру и более 1/3 диаметра грудной клетки – для медиастинальных масс), а также фактически непредсказуемая до проведения начального этапа лечения первичная или приобретенная рефрактерность к «стандартной» для данного варианта НХЛ химиотерапии или лучевой терапии.

Именно ввиду необходимости учета перечисленных факторов, например, в наиболее содержательных материалах специальных руководств приводятся 25 вариантов химиотерапии для индолентных и 42 (!) – для НХЛ высокой степени злокачественности [6]. Для общих алгоритмов лечения НХЛ в каждом конкретном случае определяющим для выбора принципов лечения является разделение НХЛ на иммунофенотипы (В-клеточные и Т-клеточные НХЛ) и внутри их – по характеру течения на индолентные, агрессивные и высокоагрессивные.

Ориентиром в этом отношении должна служить последняя, выработанная в 1994 г. Международной группой изучения лимфом так называемая REAL (Revised European and American Classification of Lymphoid Neoplasms) классификация, принятая в 1997 г. ВОЗ [10,25,26] и в отличие от прежних (Kiel, Working Formulation) основанная не только на морфологических критериях, но и учитывающая, кроме иммунофенотипа, молекулярно-биологические и клинические особенности НХЛ. Эта, используемая в настоящее время повсеместно классификация, в подробностях приведена в руководствах и других материалах [6,26,27].

Несомненно, важной для выработки алгоритма лечения, в большей степени для индолентных НХЛ, оказывается оценка стадии заболевания по общеизвестной, так называемой классификации Ann Arbor, предложенной еще в 1971 г. и используемой при лимфоме Ходжкина. Однако эта классификация, предусматривающая деление на 4 стадии (I–IV) с указанием наличия или отсутствия симп-

томов интоксикации (А или В), экстранодальных поражений (Е) и поражений селезенки (S), несмотря на широкое применение подвергается критике в приложении к НХЛ, по крайней мере, за то, что в ней не принимается во внимание объем опухолевых очагов и не менее важных различий в прогнозе результатов агрессивной химиотерапии и лучевой терапии (ЛТ) при III и IV стадиях по сравнению с наблюдающимися при лимфоме Ходжкина. В связи с этим American Joint Commission for Cancer (AJCC) предложен более прагматичный вариант – так называемый Ann Arbor/AJCC a. Costwolds системы стадирования НХЛ, предусматривающий разделение III стадии на III₁ (поражения по обе стороны диафрагмы, лимитированные вовлечением селезенки, hilarных, чревных и портальных лимфатических узлов) и III₂ (вовлечение, кроме того, параортальных, подвздошных или мезентеральных лимфатических узлов). Именно последней классификацией, правда, исключая лимфобластный вариант В-клеточной лимфомы и грибовидный микоз, рекомендуется пользоваться в подходах к лечению НХЛ [24].

Для лимфобластной лимфомы предлагается так называемая St.Jude Classification, предусматривающая следующие категории: I стадия – одиночное экстранодальное или нодальное поражение одной анатомической области, исключая средостение и брюшную полость; II стадия – одиночное экстранодальное поражение с вовлечением регионарных лимфатических узлов, первичные поражения желудочно-кишечного тракта (обычно илеоцекальной области ± мезентеральных лимфатических узлов); III – поражение нодальных или лимфоидных структур по обе стороны диафрагмы с первичными медиастинальными (включая вилочковую железу) или плевральными очагами (III₁). Любые экстенсивные первичные интраабдоминальные нерезектабельные поражения, все первичные параспинальные или эпидуральные опухоли, независимо от других очагов, включают в III₂ стадию. К IV стадии отнесены все первичные поражения ЦНС и костного мозга [24]. Последняя из предложенных отдельно для грибовидного микоза классификаций предусматривает I стадию (только изменения в коже), IIa стадию – поражение кожи с реактивным увеличением лимфатических узлов, III – стадию с гистологически верифицированным поражением увеличенных лимфатических узлов и IV – при висцеральных поражениях [26]. Сообщается, что больные с этим в общем сравнительно благоприятно протекающим лимфопролиферативным заболеванием в стадии I или IV с высоким уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови или старше 60 лет имеют плохой прогноз и низкую выживаемость [24, 26], требующие учета в интенсивности лечения. Существенным фактором, влияющим на выбор принципов лечения в сторону повышения его агрессивности при прочих равных условиях и, в частности, стадии, должен считаться объем опухолевых масс: для периферических нодальных поражений – 10 и более см в наибольшем диаметре и соотношение диаметра увеличенных медиастинальных лимфатических узлов и поперечных размеров грудной клетки более 0,33. Необходимо подчеркнуть, что

для нодальных поражений в некоторых случаях во внимание в качестве неблагоприятного прогностического признака, влияющего на выбор терапии, принимаются меньшие размеры опухолевых поражений – 5 см в наибольшем диаметре.

На прогнозе и, соответственно, принципах выбора терапии сказываются также другие 5 факторов риска, учитываемых в так называемом Международном прогностическом индексе – МПИ (International Prognostic Index; IPI), который был выработан в 1993 г. в результате анализа исходов лечения 3273 больных агрессивными НХЛ в 16 онкологических центрах [6,26]. На основании сочетания таких неблагоприятных факторов, как возраст более 60 лет, повышение ЛДГ более нормы (обычно не менее, чем в 2 раза), общий статус >1 (2–4) по шкале ECOG, стадия III/IV и число экстранодальных поражений >1, устанавливаются 4 группы по категориям риска: низкого (0–1 признак), низкого промежуточного (2 признака), высокого промежуточного (3 признака) и высокого (4–5 признаков), влияющие на частоту ответа, безрецидивную и общую 5-летнюю выживаемость [6, 24].

Для больных с агрессивными НХЛ в возрасте 60 лет и моложе предлагается для использования другая («age-adjusted») модель МПИ с определением аналогичных 4 категорий риска, коррелирующая с 5-летней выживаемостью по тем же, но 3, а не 4 неблагоприятным факторам: стадии III/IV, повышенной (более нормы) концентрации ЛДГ в сыворотке, общему статусу по шкале ECOG >1 (2–4): 0 – факторов (низкий риск), один фактор (низкий промежуточный риск), два фактора (высокий промежуточный риск) и три фактора (высокий риск) при показателях выживаемости в течение 5 лет соответственно 83%, 69%, 46% и 32% [26]. Очевидно, что влияние показателей риска по МПИ на выбор лечения может иметь значение не только для агрессивных НХЛ, в целом, когда, например, среди больных с диффузной В-крупноклеточной НХЛ 5-летняя выживаемость при низкой степени риска по МПИ равна 72%, а при высокой – 22% при усредненном показателе – 45% [9]. Справедливо отмечается, что влияние факторов прогноза в той или иной степени нивелирует и делает условным во многих случаях разделение НХЛ на индолентные и агрессивные, независимо от морфологического варианта. Так, приводятся данные, демонстрирующие, что при индолентной фолликулярной лимфоме колебания показателей 5-летней выживаемости в зависимости от низкой и высокой категории риска могут колебаться от 83% до 12%, НХЛ мантийной зоны – от 58% до 12%, периферической Т-клеточной – от 64% до 15% [9].

Следует заключить, таким образом, что **выбор принципов лечения НХЛ требует многофакторной оценки в каждой отдельной клинической ситуации, но, тем не менее, составление на основании накопленного опыта общего алгоритма лечения индолентных и агрессивных НХЛ возможно и должно быть положено в основу подходов к терапии.** На рис.1 представлен принятый в международной и отечественной онкологической (гематологической) прак-

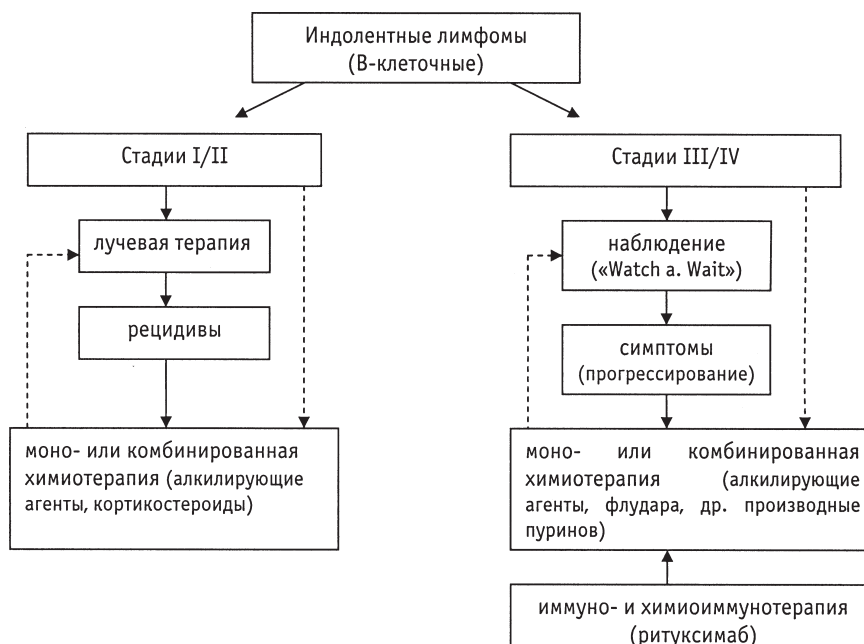


Рис.1. Алгоритм лечения индолентных НХЛ (принципиальная схема). Пунктиром обозначены установки некоторых онкологических и гематологических центров РФ (большие массы опухолей и др. факторы риска).

тике алгоритм лечения индолентных НХЛ, учитывающий его современные возможности, но требующий коррекции в сторону использования тактики для агрессивных лимфом при наличии факторов риска.

Исходные позиции алгоритма лечения индолентных НХЛ заключаются в том, что он предназначен для В-клеточных их вариантов и, в основном, фолликулярных I и II степени, составляющих большинство, но в 20–30% случаях трансформирующихся в диффузные В-крупноклеточные и требующие соответственно другого лечения по принципиальной схеме для агрессивных форм [12], к которым примыкают фолликулярные НХЛ III степени.

Одна лишь лучевая терапия в I и II стадиях (30–50 Гр на очаг) дает от 54% до 88% 10-летней безрецидивной выживаемости [11,24,30]. Выжидательная тактика – до появления симптомов интоксикации или прогрессирования, опирающаяся на то, что другие варианты подхода не приводят к увеличению продолжительности жизни, разделяется отнюдь не безоговорочно (в том числе и больными). Характерно, что клинические рекомендации ESMO (2003) предполагают, что выжидательная тактика целесообразна только после первоначального лечения [3]. В отечественной практике, в особенности при достаточном больших опухолевых массах в III–IV стадиях, принято начинать лечение с химиотерапии – моно (алкилирующими агентами, винкаалкалоидами) или комбинированной (LOPP, COP). Следует иметь в виду, что комбинированная химиотерапия увеличивает частоту ответа и безрецидивный период, но не оказывает влияния на общую выживаемость, медиана которой составляет 8–10 лет [6, 24]. Впрочем, и высокодозная химиотерапия с пересадкой стволовых клеток дает в этом отношении противоречивые результаты даже при достигаемых молекулярных ремиссиях [23,24,26,39].

Несомненно, прогрессивным в лечении индолентных (фолликулярных I–II степени) лимфом является применение в III–IV стадии препарата моноклональных антител мабтера (ритуксимаба), индуцирующего в моноиммунотерапии до 73% ответа, с медианой времени до прогрессирования 552 дня [17], а при первично-рефрактерных формах и рецидивах – не менее 50% длительных ремиссий [32]. Отечественный и другой опыт применения препарата, в том числе в комбинации с химиотерапией (СНОР), свидетельствует о том, что подобный подход имеет все основания считаться приближающимся к стандарту лечения индолентных НХЛ [4, 5, 7, 8, 19, 20, 32] и заслуживает дальнейшего изучения, в том числе в сочетании с высокодозной терапией и пересадкой стволовых клеток или аутотрансплантацией костного мозга [11], как метод повышения продолжительности жизни при этих лимфомах, которые до сих пор считаются принципиально инкурабельными, несмотря на длительность течения.

Существенную поддержку в аспекте продления достигнутой ремиссии при фолликулярных НХЛ I и II степени оказывает назначение рекомбинантного альфа-интерферона, явно увеличивающего их продолжительность и выживаемость при длительном (12–18 мес) применении этого цитокина [7].

Приведенный алгоритм не относится к достаточно редко встречающимся MALT-лимфомам, в частности, с поражением желудка, требующим, в первую очередь, эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* (антибиотики, блокаторы H₂-рецепторов, коллоидный висмут, антипротозойные средства) и только в резистентных случаях – стандартной для индолентных или агрессивных НХЛ химиотерапии.

Более сложны и требуют дифференцированного подхода в зависимости от морфологического варианта и

особенностей клинического течения НХЛ, представленные на рис. 2 основные принципы лечения агрессивных В-клеточных НХЛ, не включающие лимфому из клеток мантийной зоны, которая в отличие от остальных крайне агрессивна по течению (медиана выживаемости всего в пределах от 3 до 5 лет, считается инкурабельной и требует особого подхода к лечению) [26, 28, 35].

Стандартом лечения большинства В-клеточных агрессивных лимфом можно считать комбинированную химиотерапию по известной программе СНОР (АСОР) в виде 6–8 циклов – с проведением 2 циклов после достижения полной ремиссии при 3-недельных интервалах. Подобный стандарт содержится в «Минимальных клинических рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии» 2003 г. [1] с указанием, что в I и II стадиях В-крупноклеточных НХЛ допустимо проведение лучевой терапии после 3–4 циклов СНОР, в том числе в модифицированном 2-недельном варианте. Действительно, повышение эффективности программы СНОР (до 75–86% полных ремиссий) может быть достигнуто сокращением интервала между циклами до 2 нед., но с обязательной поддержкой проведения колониестимулирующими факторами G-CSF или GM-CSF в дни, свободные от химиотерапии [6,7].

Приведенная тактика нецелесообразна при наиболее злокачественной из агрессивных В-клеточных НХЛ – лимфоме из клеток мантийной зоны с медианой выжи-

ваемости при использовании химиотерапии по программе СНОР в пределах 2 лет [26, 28, 35]. Определенные надежды на улучшение результатов лечения этого, не вписывающегося в общие принципы терапии агрессивных НХЛ варианта опухоли, создают попытки применения с самого начала высокодозных режимов комбинированной химиотерапии с пересадкой стволовых клеток, ауто- и аллогенной трансплантацией костного мозга [14, 35] или без этих процедур, но с дополнением иммунотерапией ритуксимабом [14, 36] и полихимиотерапией по программе «Hyper-CVAD»¹ с гиперфракциями циклофосфана, доксорубина, винкристина и большими дозами цитарабина и метотрексата [28].

Выработка общих принципов лечения Т-клеточных лимфом – индолентных и агрессивных – встречает гораздо большие трудности, чем при В-клеточных в связи с разнообразием морфологических, клинических, в том числе экстранодальных вариантов, а также гетерогенности последних в пределах одной органной локализации, как, например, при Т-клеточных первичных кожных лимфомах, относящихся, в основном, к индолентным. Практически, задачи лечения индолентных Т-клеточных лимфом, кроме весьма редкого Т-клеточного хронического лимфолейкоза/Т-клеточного пролимфоцитарного лейкоза (Т-CLL/PLL), заключаются в терапии первичных кожных НХЛ и, прежде всего, грибовидного микоза или его варианта – синдрома Сезари.

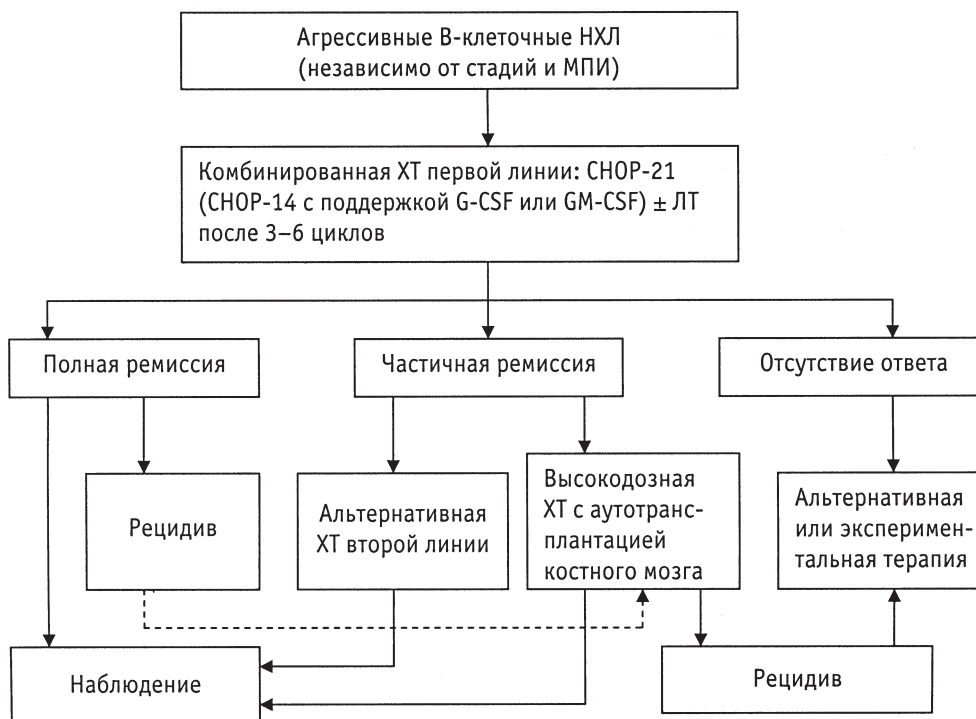


Рис. 2. Алгоритм лечения агрессивных В-клеточных НХЛ (диффузной В-крупноклеточной, первичной медиастинальной крупноклеточной, фолликулярной III степени). Пунктиром обозначен «нестандартный» режим лечения.

¹ Подробное описание высокодозного режима атических «Hyper-CVAD», являющегося наиболее эффективным в лечении НХЛ мантийной зоны, приведено в некоторых источниках [21, 28].

Формулировка принципов лечения грибовидного микоза весьма различна для разных стадий. Если для IA стадии (T1N0M0) используются локальные методы – PUVA-терапия [длинноволновое ультрафиолетовое облучение с фотосенсибилизатором и интратуморальное введение малоцентрированного водного раствора эмбихина (мустаргена, хлорметина), в последнее время – BCNU (кармустина), и облучение электронами], то уже для IB и IIA (T2N0M0 и T1–2N1M0) и в IIB (T3N0–1M0) и более поздних стадий терапия должна дополняться системным лечением в виде длительных введений альфа-интерферона. В зарубежной практике в этих стадиях используется селективный активатор ретиноидных X-рецепторов бексаротен или (при экспрессии CD25) препарат рекомбинантного дифтерийного токсина и интерлейкина-2 (IL-2) денилейкин дифитокс в качестве средства, оказывающего тумороцидное действие [21, 22, 29, 34]. При III и IV стадиях, кроме того, показана цитостатическая терапия проспидином, пуриновыми антиметаболитами – флударой, кладрибином, пентостатином (синдром Сезари), гемцитабином или комбинированная химиотерапия по программе СНОР [26, 38]. Не исключена возможность использования высокодозной химиотерапии с аллогенной пересадкой костного мозга [37].

Не совсем идентичны принципы лечения основных вариантов агрессивных форм Т-клеточных НХЛ. При периферической Т-клеточной лимфоме, отличающейся от агрессивных В-клеточных более злокачественным течением, достаточным в I–III стадиях является использование стандартной комбинированной химиотерапии по программе СНОР или СНОР с блеомицином и натуланом с хорошим результатом. Однако в IV стадии подобная химиотерапия или программа ВАСОР дает гораздо худший ответ [9].

При ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфоме (ангиоиммуно-бластной лимфоаденопатии) определенный ответ (около 30% полных ремиссий) может быть получен уже при одной кортикостероидной терапии, иногда с альфа-интерфероном. Однако этот ответ почти в 2 раза ниже, чем при комбинированной химиотерапии – предпочтительно известной программе COP-BLAM в сочетании с эпопозидом [9]. Высокодозная химиотерапия с трансплантацией стволовых клеток или костного мозга в лечении упомянутых 2 подтипов Т-клеточных лимфом в качестве первичного лечения, как и анапластической Т-крупноклеточной НХЛ, высокочувствительной к стандартной (как и при агрессивных В-клеточных лимфомах) и кортикостероидам, применима, главным образом, только при экстранодальных формах. В отличие от показаний к применению альфа-интерферона при индолентных Т-клеточных лимфомах, в особенности первичных кожных, когда в результате могут быть получены (без химиотерапии) от 30% до 85% ремиссий [6,7,18], использование этого цитокина в монотерапии при агрессивных Т-клеточных НХЛ, в том числе в сочетании с химиотерапией, не дает эффекта [9,18].

Лучевая терапия при агрессивных Т-клеточных лимфомах играет вспомогательную роль, в первую очередь при локализованных поражениях, когда облучению могут подвергаться неполностью регрессировавшие в результате химиотерапии очаги большого объема или первичные экстранодальные поражения (кожа, желудок, яичко, ЦНС).

Принципы лечения высокоагрессивных В-клеточных НХЛ относятся к лимфоме Беркитта и Т-клеточных – к лимфобластной. При лимфобластной НХЛ адекватной представляется терапия, используемая при остром лимфобластном лейкозе, стандартная для агрессивных В-клеточных лимфом комбинированная химиотерапия по программе СНОР или СНОР+аспарагиназа с профилактикой поражения ЦНС (интратекальное введение метотрексата и цитарабина). При этом самым главным представляется в начале индукция, затем консолидация ремиссии и длительная поддерживающая терапия [26, 31].

Методом выбора лечения лимфомы Беркитта независимо от стадии или локализации поражений является комбинированная химиотерапия, проводимая по алгоритмам для острого лимфолейкоза с профилактикой поражений ЦНС (без облучения головного мозга), как и при лимфобластной Т-клеточной лимфоме. Комбинированная химиотерапия (одинаковая, в принципе, для детей и взрослых) включает циклофосфан, иногда в альтернирующем режиме с ифосфамидом или в сочетании с высокодозным метотрексатом, антрациклинами, винкристином, препаратами из группы эпиподофиллотоксинов (VM-26) и цитарабином (с интратекальным введением метотрексата и цитарабина), как это предусматривает так называемый Berlin-Frankfurt-Munster протокол 86, дает оптимальные результаты [31]. В некоторых случаях лечебная тактика ограничивается химиотерапией высокими дозами циклофосфана (от 1 г/м² до 3–8 г/м²) с умеренными дозами метотрексата (системно и интратекально – в последнем случае в сочетании с цитарабином). Поддержка высокодозной химиотерапии ауто-трансплантацией костного мозга или препаратами колониестимулирующих факторов приносит в данном случае в равной степени разочаровывающие результаты [31]. Весьма сомнительно, что лучевая терапия при оптимальной комбинированной химиотерапии в случаях интрацеребральных поражений и вовлечения яичка улучшают результаты лечения, также, как и попытки паллиативных резекций больших опухолевых масс, что откладывает обычно срочное начало химиотерапии [31].

Рецидивы после достижения полной ремиссии являются практически неизбежным следствием адекватного лечения (химиотерапии) всех вариантов индолентных, агрессивных и высокоагрессивных НХЛ. При этом продолжительность безрецидивного периода варьирует от нескольких месяцев до лет в зависимости от степени злокачественности НХЛ и наличия неблагоприятных прогностических факторов, в том числе показателей МПИ. К ранним рецидивам, характеризующим неблагоприятное течение процесса, от-

носят возникающие в течение 6 мес от окончания лечения, что требует смены его программы (режима химиотерапии). Для ранних рецидивов при НХЛ низкой степени злокачественности эта смена лечения означает, как минимум, переход на стандартные режимы, используемые при агрессивных лимфомах (например, с программы СОР или лейкерана, циклофосфана и др. на СНОР или близкие с антрациклинами), а при отсутствии ответа – на альтернативные схемы комбинированной химиотерапии с препаратами, не используемыми обычно в первой линии – митоксантроном, флударой, эпозидом, цитарабином и аспарагиназой. Подобные схемы, или высокодозная химиотерапия, показаны при повторных быстрознающихся рецидивах, для которых характерно постоянное снижение частоты и полноты ответа. В случаях поздних – через 1 год и более после окончания первичного лечения – режим его может быть повторен с удовлетворительными результатами, как при индолентных, так и агрессивных лимфомах.

Рекомендации ESMO 2003 г. [2] предусматривают для больных с рецидивом В-крупноклеточной лимфомы после антрациклинсодержащих программ первой линии проведение любого из химиотерапевтических режимов «спасения» [6] с последующей высокодозной химиотерапией и поддержкой кроветворения стволовыми периферическими гемопоэтическими клетками (в том числе с использованием лучевой терапии на зоны исходного поражения или по типу «айсберга»).

Достижение лишь частичной ремиссии в результате химиотерапии первой линии или отсутствие положительной динамики очагов после первых курсов стандартной терапии, в особенности при агрессивных НХЛ, высокочувствительных к цитостатикам, является признаком приближающейся приобретенной резистентности и указывает на необходимость смены программы – либо на адекватные для агрессивных лимфом (при индолентных формах), либо на упомянутые выше альтернативные программы, в том числе высокодозные (для агрессивных НХЛ). Первичная резистентность к лечению, выражающаяся в прогрессировании процесса уже в период его проведения или отсутствии ответа, требует перехода на альтернативные, в том числе высокодозные режимы химиотерапии, так называемой интенсивной «терапии спасения» (salvage therapy), конкретные методы которой, в том числе с трансплантацией костного мозга, подробно и в самых разных аспектах рассматриваются в специальных руководствах [6].

Существенную помощь в лечении первичнорефрактерных НХЛ и, в первую очередь, В-клеточных, относящихся к индолентным и только экспрессирующих CD20, оказывает применение иммунотерапии препаратом моноклональных антилимфоцитарных антител ритуксимаба (мабтера), способного в монотерапии не только индуцировать примерно у половины больных длительные ремиссии, но вызывать их вновь при повторных рецидивах [4,5,6,17,19]. Сочетание ритуксимаба с комбинированной химиотерапией по программе СНОР или флу-

дарой с митоксантроном особенно эффективно в качестве лечения первой линии НХЛ из числа неблагоприятных прогностических вариантов индолентных и, как установлено в последнее время, – даже агрессивных лимфом без риска существенных осложнений [19,20]. В принципе, лечение первичнорефрактерных и рецидивных форм НХЛ представляет собой достаточно сложную задачу, требующую индивидуального подхода к определенной клинической ситуации, требующей учета таких факторов, как ответ на стандартную первичную терапию, длительность достигаемых ремиссий, наличие или отсутствие экстранодальных поражений и токсичности избранных режимов химиотерапии второй и последующих линий. Следует иметь в виду, что при возможности проведения (локальные рецидивы и первичнорефрактерные формы) лучевая терапия может оказаться методом выбора, более перспективным, чем поиски эффективных режимов химиотерапии.

Важнейшей частью лечения НХЛ являются принципы объективной оценки его эффективности, без которой невозможны не только сравнение результатов различных исследований, но и сам подход к определению первичной или приобретенной резистентности, полноты и степени ответа, рецидивов и других клинических ситуаций, требующих стратегических и тактических решений относительно отказа или продолжения терапии. Уже давно стало очевидным, что вследствие особенностей, отличающих НХЛ от солидных опухолей, критерии лечебного ответа, принятые ВОЗ в 1979 г. и опубликованные в 1981 г. [33], не вполне приемлемы для неходжкинских лимфом, впрочем, как и адаптированные еще ранее [13]. Эти обстоятельства и существенные различия в подходах ведущих онкологических центров и принципах оценки результатов лечения [16] привели к необходимости их стандартизации, которая была предложена в виде рекомендаций International Working Group to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphoma при участии Национального ракового института США в 1999 г. [15,16] и ведущих экспертов Европы. Консенсус, достигнутый в указанном направлении, предусматривает, прежде всего, новые принципы выделения 6 категорий ответа эффективности ответа на лечение при НХЛ, измерение размера лимфатических узлов только по наибольшему поперечному диаметру – НПД (система RECIST, используемая сейчас и при оценке ряда солидных опухолей), определение категорий «нормальных размеров» лимфатических узлов и конгломератов (опухолевых масс) и значения их динамики, а также учета размеров селезенки и печени – во всех случаях с использованием компьютерной томографии и ЯМР. В критерии оценки введены также результаты исследования (трепанобиопсия или аспират) костного мозга.

Новым в рассматриваемых рекомендациях является введение понятий «недоказанной полной ремиссии» (CRu-unconfirmed), «нормальных размеров» лимфатического узла $\leq 1,5$ см, а для имевших большой диаметр опухолевых масс до лечения и, кроме того, при вовлечен-

ных лимфатических узлах от 1,1–1,5 см в диаметре до начала терапии – сокращение его до $\leq 1,0$ см или более, чем на 75% от суммы произведений наибольших поперечных диаметров (общей массы).

Подробное описание новой системы оценок эффективности лечения НХЛ в деталях содержится в одном из отечественных обзоров [7] и в оригинальном докладе упомянутой международной рабочей группы (Report of an International Workshop to standardize response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas), опубликованном в 1999 г. [16]. Общее представление о категориях ответа на лечение НХЛ по сопоставлению ряда клинических и устанавливаемых рентгенологически и компьютерной томографией признаков дает таблица.

Некоторые положения этой таблицы в более простом виде, приведенные в упомянутом выше обзоре [7], требуют определенных комментариев. Понятие полной ремиссии – полное отсутствие новых очагов и наличие указанных в таблице признаков дополняется исчезновением всех общих симптомов заболевания, в том числе с приходом в норму биохимических показателей (лактатдегидрогеназы). В характеристику нормализации размеров лимфатических узлов входит приведенная выше оценка нормы и динамики при их первоначальных размерах от 1,5 до 1,1 см, а также опухолевых конгломератов по сумме произведений наибольших диаметров (уменьшении более, чем на 75%). При увеличении селезенки до начала лечения (в том числе по КТ) оно должно уменьшиться до неопределяемых пальпацией размеров. Предполагается также уменьшение размеров печени и почек, если они были ранее вовлечены.

Для определения CRu при отсутствии новых очагов

используются один или более приведенных в таблице критериев: уменьшение оставшихся от предыдущего лечения резидуальных масс $> 1,5$ см в диаметре более, чем на 75% по СПД, также, как и отдельных лимфатических узлов, ранее сливавшихся в конгломераты, при «неопределенных» результатах исследования костного мозга.

В отличие от CRu, в категории частичной ремиссии (PR) должны учитываться все следующие признаки: СПД (в данном случае по измерениям в 2 перпендикулярных диаметрах) 6 наибольших лимфатических узлов или нодальных конгломератов, в том числе медиастинальных или ретроперитональных, при отсутствии новых очагов, увеличения других очагов, печени и селезенки, лимфатических узлов ворот печени и селезенки (если они были увеличены, то должны уменьшиться на $\geq 50\%$).

Некоторые особенности касаются и оценки категории рецидива, по одному или нескольким критериям: достижению ранее CR, CRu, появление новых увеличенных лимфатических узлов $> 1,0$ см в наибольшем диаметре, увеличение ранее вовлеченных лимфатических узлов или конгломератов $\geq 50\%$ одного из отдельных ранее определявшихся коротким диаметром > 1 см или такое же увеличение, но СПД, более нескольких лимфатических узлов.

Прогрессирование заболевания новые рекомендации устанавливают лишь у больных с частичной ремиссией или стабилизацией, в случае если имеет место увеличение на 50% и более размеров от ранее установленных по наименьшему диаметру вовлеченных лимфатических узлов, или появление новых очагов в период проведения или к концу лечения.

В дополнение к перечисленным категориям рекомендациями предлагается использование еще нескольких

Критерии оценки ответа на лечение НХЛ [16]

Критерии ответа	Клинические и другие признаки			
	Общее исследование	Размеры лимфатических узлов и их динамика	Конгломераты лимфатических узлов (опухолевые массы) и их динамика	Костный мозг
Полная ремиссия (CR)	N	N	N	N
Полная ремиссия – недоказанная (CRu)	N N	N N	N Уменьшение $> 75\%$ СПД	Результаты не определенные (\pm)
Частичная ремиссия (PR)	N Нет увеличения печени и селезенки	N Уменьшение $\geq 50\%$	N Уменьшение $\geq 50\%$	+ или не имеет значения
Стабилизация процесса (SD)	Нет увеличения печени и селезенки	Уменьшение $< 50\%$	Уменьшение $< 50\%$	Поражение не появляется вновь
Рецидив (CRs; CRus)	Увеличение печени и/или селезенки	Новые очаги или увеличение имевшихся на $\geq 50\%$	Новые очаги или увеличение имевшихся на $\geq 50\%$	Вновь +
Прогрессирование (PRs, отсутствие ответа)	Увеличение печени и/или селезенки	Новые очаги или увеличение имевшихся $\geq 50\%$ от наименьшего показателя СПД	Новые очаги или увеличение на 50%	Вновь +

Примечание. СПД – сумма произведений наибольших диаметров (общей массы) 6 наиболее увеличенных лимфатических узлов и/или конгломератов.

показателей, обязательных для окончательной оценки эффективности лечения в сравниваемых при клинических испытаниях группах больных НХЛ [16]. В числе этих показателей 3 являются первостепенными: 1) **общая выживаемость** среди всех больных, которая исчисляется от момента включения в исследование до смертельного исхода от любой причины; 2) **«бессобытийная» (event-free) выживаемость** – для больных с CR, CRu и PR (от того же момента до прогрессии, рецидива или смерти от любой причины (time to treatment failure, TTF) и 3) **выживаемость без прогрессии** (для всех больных – со времени включения в исследование или начала лечения до прогрессирования или до смерти от НХЛ). «Вторичными» (second-end points) считаются еще 4 показателя, применимые и в каждом отдельном случае: 1) **продолжительность безрецидивного периода (disease free survival)** – время от первой оценки ответа до рецидива (только для больных с CR, CRu); 2) **длительность ответа (response duration)** для больных с CR, CRu и PR – с того же момента до рецидива или прогрес-

сирования; 3) **смертность**, непосредственно связанная с НХЛ (cause-specific death) – среди всех больных и 4) **время до следующего лечения** (все больные – от момента начала лечения до начала другого).

Имеются все основания считать, что рекомендуемая и принятая новая стандартизованная система оценок эффективности лечения НХЛ гораздо сложнее ранее использовавшихся, но, тем не менее, представляется необходимой. В значительной степени ее все-таки упрощает то, что в нее пока не включаются данные цитогенетических проточно-цитометрических и молекулярных исследований, как, например, полимеразной цепной реакции (PCR), позволяющей наиболее достоверно оценить полноту ремиссий.

Как показывает все изложенное, **выделение основных принципов лечения НХЛ требует многих отступлений и пояснений**, обусловленных самой гетерогенностью заболеваний НХЛ и, с другой стороны, разнообразием самих применяемых методов лечения, в частности, многочисленных вариантов программ химиотерапии.

Литература

1. Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при первично-диагностированной крупноклеточной неходжкинской лимфоме // Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) / Ред. русского перевода С.А.Тюляндина, Н.И.Переводчикова, Д.А.Носов. – М.: РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, 2003. – С.25-27.
2. Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при рецидиве крупноклеточной неходжкинской лимфомы // Там же. – С.28-30.
3. Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при вновь диагностированных фолликулярных лимфомах // Там же. – С.56-58.
4. Короленко В.О., Гершианович М.Л., Тихонова В.В. Трехлетние результаты применения препарата мабтера (ритуксимаб) в лечении индолентных неходжкинских лимфом, резистентных к стандартной химиотерапии // Вопр. онкол. – 2004. – Т.50. – №4. – С.421-425.
5. Короленко В.О., Гершианович М.Л., Тихонова В.В. Применение препарата моноклональных антител мабтера (ритуксимаба) в лечении неходжкинских лимфом // Вопр. онкол. – 2003. – Т.49. – №4. – С.459-465.
6. Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы // Клиническая гематология: Руководство для врачей: Глава 23 / Под ред. М.А.Волковой. – М: Медицина, 2001. – С.336-375.
7. Поддубная И.В. Обоснование лечебной тактики при неходжкинских лимфомах // Современ. онкол. – 2002. – Т.4. – №1. – С.3-7.
8. Поддубная И.В., Османов Д.Ш., Пробатова Н.А. и др. Новые возможности в терапии зрелоклеточных неходжкинских лимфом: препарат «Мабтера» – настоящее и будущее // Современ. онкол. – 2001. – Т.3. – №2. – С.57-60.
9. Armitage J.O. Peripheral T-cell Lymphoma // The Lymphomas / Ed. by J.P.Canellos, T.A.Lister, J.L.Siclar. – Philadelphia; London etc.: W.B.Saunders Company, 1998. – P.439-448.
10. Armitage J.O., Weisenburger D.D. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma classification Project // J. Clin. Oncol. – 1998. – Vol.16. – P.2780-2795.
11. Brugger W. Improving outcomes in transplantation // Semin Oncol. – 2002. – Vol.29 (Suppl.6). – P.23-26.
12. Boonstra R., Bosga-Bouwer A., Mastik M. et al. Identification of chromosomal copy number changes associated with transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma // Hum. pathol. – 2003. – Vol.34. – P.915-923.
13. Bonadonna G. // Cancer Treat Rep. – 1977. – Vol.61. – P.769; цит. по Beretta G. // Cancer Treatment Medical Guide. – 10th Edition. – Milan, 1991. – P.64.
14. Cabanillas F. Management of Mantle-cell Lymphoma // ASCO Annual Meeting 2002. – Educational book. – P.416-419.
15. Cheson B.D. Standardizing Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas // Education design. – 2000.
16. Cheson B.D., Horning S.J., Coiffier B. et al. Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas // J Clin. Oncol. – 1999. – Vol.17, №4. – P.1244-1253.
17. Colombat P., Salles G., Brousse N. et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low-tumor burden: clinical and molecular evaluation // Blood. – 2001. – Vol.97. – P.101-106.

18. *Crowther D.* Biologic Therapy for Lymphomas // The Lymphomas / Ed. by J.P.Canellos, T.A.Lister, J.L.Sklar. – Philadelphia; London etc.: W.B.Saunders Company, 1998. – P.261-284.
19. *Czuczman M.S.* Immunochemotherapy in indolent non-Hodgkin's lymphoma // *Semin. oncol.* – 2002. – Vol.29 (Suppl.6). – P.11-17.
20. *Davis TA, Grillo-Lopez AJ, White CA. et al.* Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of Reatreatment // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol.18. – P.3135-3143.
21. *Fisher D.S., Knobf M.T., Durivage H.J. et al. (Ed.)*//The Cancer Chemotherapy Handbook. – Mosby; Philadelphia, 2003. – P.258-259.
22. *Fisher D.S., Knobf M.T., Durivage H.J. et al. (Ed.)* // *Ibid.* – C.67-68.
23. *Freedman A.S., Neuberg D., Mauch P. et al.* Long-term follow-up of autologous bone-marrow transplantation in patient with relapsed follicular lymphoma // *Blood.* – 1999. – Vol.94. – P.3325-3333.
24. *Gutierrez M., Wilson W.H.* Non-Hodgkin's Lymphoma//Bethesda Handbook of Clinical Oncology / Ed. J. Abraham, C.J.Allegria. – Philadelphia: Lippincott Williams a. Wilkins, 2001. – P.319-331.
25. *Harris N.L., Jaffe E.S., Diebold J. et al.* World Health Organisation classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical Advisory Committee meeting // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol.17. – P.3835-3849.
26. *Hennessy B.T., Hanrahan E.O., Daly P.A.* Non-Hodgkin's lymphoma: an update // *The Lancet Oncol.* – 2004. – Vol.5. – P.341-353.
27. *Jaffe E.S., Harris N.L., Chan J.K.C. et al.* Proposed World Health Organisation classification of neoplastic diseases of hematopoietic and lymphoid tissues // *Amer. J. Surg. Pathol.* – 1997. – Vol.21. – P.114-121.
28. *Khoury I.F. 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. – Vol.16. – P.3803-3809.
29. *Kreitman R.J.* Recombinant toxins for the treatment of cancer // *Curr. Opin. Mol. Ther.* – 2003. – Vol.5. – P.44-51.
30. *Lister T.A.* High-dose therapy for follicular lymphoma revisited not if, but when? // *Clin. Oncol.* – 2003. – Vol.21. – P.3894-3896.
31. *Magrath I.* Burkitt's Lymphoma // The Lymphomas / Ed. by J.P.Canellos, T.A.Lister, J.C.Sklar. – Philadelphia; London etc.: W.B.Saunders Company, 1998. – P.423-437.
32. *McLaughlin P., Grillo-Lopez AJ, Link B.K. et al.* Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of the patients respond to a four-dose treatment program // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol.16. – P.2825-2833.
33. *Miller A.B.*//*Cancer.* – 1981. – Vol.47. – P.207, цит. по Beretta G. *Cancer Treatment. Medical Guide.* – 10th Edition. – Milan, 1991. – P.52-53.
34. *Olsen E.D. et al.* Pivotal phase III trial of two dose levels of denileukin difitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol.12. – P.376-388.
35. *Press O.W.* Treatment of Mantle-Cell Lymphoma: Stem-cell Transplantation, Radioimmunotherapy and Management of Mantle-Cell Lymphoma Subsets//*ASCO Annual Meeting 2002.* – Educational book. – P.407-415.
36. *Romaguera J., Cabanillas F., Dang N.H. et al.* Mantle-cell Lymphoma: High Rates of Complete Remissions and prolonged failure-free survival with Rituxan-Hyper CVAD without Stem-cell transplant // *Blood.* – 2001. – Vol.98 (Suppl. 1). – P.726a. – Abstr. 3030.
37. *Smith B.D., Wilson L.D.* Management of mycosis fungoides: part 2, treatment//*Oncology (Huntingt).* – 2003. – Vol.17. – P.1419-1428.
38. *Tsimberidou A.M., Gilles F., Divic M. et al.* Phase II study of pentostatin lymphoid malignancies: update of an MD Anderson Cancer Series // *Cancer.* – 2004. – Vol.100. – P.342-349.
39. *van Besien K., Loberiza F.R.Jr., Bajorunait R. et al.* Comparison of autologous and allogenic hematopoietic stem-cell transplantation for follicular lymphoma // *Blood.* – 2003. – Vol.102. – P.3521-3529.

Поступила в редакцию 02.08.2004 г.