

Лечение зрелоклеточных В-клеточных неходжкинских лимфом с использованием комбинированной иммунохимиотерапии: возможности оптимизации терапевтической стратегии

Н. В. Смирнова¹, Н. В. Мякова¹, М. Б. Белогурова², О. В. Рыскаль³, О. Е. Никонова³,
Г. Р. Шарапова⁴, А. С. Федорова⁵, Н. А. Григорьева⁶, А. В. Шамардина⁷, Н. И. Пономарева⁸,
Д. С. Абрамов¹, Д. М. Коновалов¹, М. Э. Дубровина¹, А. А. Масчан¹, Е. В. Самочатова¹

¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

²СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»; Россия, 197110, Санкт-Петербург, пр-т Динамо, 3;

³ГБУЗ ПК «Пермская краевая детская клиническая больница»; Россия, 614066, Пермь, ул. Баумана, 22;

⁴БУ ХМАО — Югры «Нижевартовская окружная клиническая детская больница»; Россия, 628609, Нижневартовск, ул. Северная, 30;

⁵ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» Минздрава Республики Беларусь; Республика Беларусь, 223053, Минская область, дер. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43;

⁶ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П. Г. Выжлецова»;

Россия, 163002, Архангельск, пр-т Обводный канал, 7;

⁷ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница»; Россия, 603136, Нижний Новгород, ул. Ванеева, 211;

⁸ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России; Россия, 117513, Москва, Ленинский пр-т, 117

Контакты: Елена Владимировна Самочатова elena.samochatova@fnkc.ru

Представлены результаты 2 последовательных многоцентровых клинических исследований лечения 241 больного неходжкинскими лимфомами/лейкозом из зрелых В-клеток детского возраста по протоколам В-НХЛ 2004маб (n = 83) и В-НХЛ 2010М (n = 158) с использованием комбинированной иммунохимиотерапии (ИХТ), проведенных с участием специализированных педиатрических клиник России и Беларуси с 2004 по 2015 г. В исследования включены первичные больные различными вариантами зрелоклеточных детских В-клеточных неходжкинских лимфом (В-НХЛ) (лимфома/лейкоз Беркитта; диффузная В-крупноклеточная и первичная медиастинальная В-клеточная лимфомы (ДВККЛ и ПМВКЛ)) в возрасте от 2 до 18 лет.

Протокол В-НХЛ 2004маб для лечения детей и подростков, больных III и IV стадиями В-НХЛ/В-клеточного острого лейкоза (В-ОЛ), включает комбинацию полихимиотерапии (ПХТ) и ритуксимаба — антитела против рецептора CD20 В-клеток. Структура и состав курсов ПХТ повторяют протокол В-NHL VFM90 для больных 3-й группы риска, за исключением дозы метотрексата в индукционных курсах, редуцированной до 1 г/м²/24 ч в целях уменьшения токсичности. Впервые в лечении детей и подростков со зрелоклеточными В-НХЛ использовано противоопухолевое действие ритуксимаба (Мабтера в дозе 375 мг/м² внутривенно). Из 83 больных, включенных в анализ с 2004 по 2009 г., клиничко-гематологическая ремиссия достигнута у 77 (92,8 %); при медиане наблюдения 51,6 мес ремиссия продолжалась у 23 (85,2 %) больных В-ОЛ, у 32 (88,9 %) больных лимфомой Беркитта и у 19 (95,0 %) — ДВККЛ. Показатели бессобытийной и общей выживаемости при медиане наблюдения 65,2 мес составили 84 ± 6 и 82 ± 8 % соответственно.

В целях дальнейшей оптимизации лечения В-НХЛ из зрелых клеток всех стадий у детей и подростков с учетом предшествующего опыта применения комбинированной ИХТ предложен протокол В-НХЛ 2010М, в котором использован принцип эффект-адаптированной терапии при совершенствовании стратификационных критериев определения групп риска. Показатели общей выживаемости (pOS) больных 1-й и 2-й групп риска при выполнении определенного протоколом объема диагностики и терапии приближаются к 100 %, у больных 3-й группы риска на промежуточном этапе анализа pOS составила 88 ± 3 %. Частота случаев смерти в индукции (инфекции, метаболические осложнения) остается в пределах 2,7 % (4 случая); рефрактерность (2 случая; 1,3 %) отмечена только у больных лимфомой/лейкозом Беркитта, как и единичные рецидивы (4 случая; 2,7 %), развившиеся через 2–4 мес ремиссии. Интенсификация терапии с использованием препаратов 2-й линии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток не привела в этих случаях к достижению ремиссии. У всех больных ПМВКЛ и ДВККЛ была достигнута ремиссия, однако в 50 % случаев только после применения ПХТ препаратами 2-й линии, лучевой и клеточной терапии. Авторы заключают, что комбинированная ИХТ зрелоклеточных В-НХЛ у детей и подростков, включающая препарат таргетного противоопухолевого действия ритуксимаб и 5-дневные курсы цитостатической терапии, высокоэффективна, несмотря на сниженную интенсивность индукционных блоков. При умеренной токсичности и удовлетворительной переносимости в ходе выполнения анализируемых протоколов необходимы качественный динамический контроль эффективности и своевременная коррекция тактики проводимой терапии. Для решения проблем рефрактерности и дальнейшего уменьшения токсического компонента терапии зрелоклеточных В-НХЛ у детей и подростков необходимо продолжить исследования с использованием фундаментальных открытий последних лет.

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы, дети и подростки, таргетная терапия, ритуксимаб (Мабтера)

DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-4-15-24

Treatment of B-cells non-Hodgkin lymphomas with combined immunochemotherapy: ability to treatment optimizationN. V. Smirnova¹, N. V. Myakova¹, M. B. Belogurova², O. V. Ryska³, O. E. Nikonova³, G. R. Sharapova⁴, A. S. Fedorova⁵, N. A. Grigorieva⁶, A. V. Shamardina⁷, N. I. Ponomareva⁸, D. S. Abramov¹, D. M. Kononov¹, M. E. Dubrovina¹, A. A. Maschan¹, E. V. Samochatova¹¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia;²Municipal Clinical Hospital No 31; 3 Dinamo Prospect, St. Petersburg, 197110, Russia;³Perm' Regional Children Clinical Hospital; 22 Baumana St., Perm, 614066, Russia;⁴Nizhnevartovsk Regional Children Hospital; 30 Severnaya St., Nizhnevartovsk, 628609, Russia;⁵Republican Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Ministry of Health of Republic of Belarus; 43 Frunzenskaya St., Borovlyany Village, Minsk Region, 223053, Republic of Belarus;⁶P.G. Vyzhletsov Archangelsk Regional Children Clinical Hospital; 7 Obvodnyy Kanal Prospect, Archangelsk, 163002, Russia;⁷N. Novgorod Regional Children Clinical Hospital; 211 Vaneeva St., N. Novgorod, 603136, Russia;⁸Russian Children Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prospect, Moscow, 117513, Russia

The results of two consecutive multicenter clinical trials enrolled 241 patient with childhood mature B-cells non-Hodgkin lymphomas/leukemia are presented. Patients received treatment according B-NHL 2004mab protocol ($n = 83$) and B-NHL 2010M ($n = 158$) with combined immunochemotherapy (ICT) in Russian and Belarus pediatric clinics from 2004 to 2015 years. Primary patients with different mature B-NHL (Burkitt lymphoma/leukemia, diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal B-cell lymphoma (DLBCL and PMBCL)) aged from 2 to 18 years are included in the studies.

Protocol B-NHL 2004mab for treatment of children and adolescents with B-NHL/B-AL, stage III and IV, includes a combination of chemotherapy (PCT) and rituximab – an antibody against the B-cells receptor CD20. PCT courses similar to those in the B-NHL BFM90 protocol (group III) with the exception of methotrexate dose in induction courses, reduced to $1 \text{ g/m}^2/24 \text{ h}$ in order to reduce toxicity. Rituximab (Mabthera, $375 \text{ mg/m}^2/\text{h}$) used for the first time in the treatment of children and adolescents with B-NHL. Of the 83 patients included, clinical remission was achieved in 77 (92.8 %). With a median follow time of 51.6 months, remission continued in 23 (85.2 %) patients with B-AL, in 32 (88.9 %) patients with LB and 19 (95.0 %) patients – with DLBCL. With median follow time of 65.2 months, event-free and overall survival was 84 ± 6 and 82 ± 8 %, respectively.

Based on previous experience in order to further optimize B-NHL treatment, new protocol B-NHL 2010M with effect-adapted therapy and improvement of stratification risk group criteria was proposed. Overall survival in patients of 1st and 2nd risk groups with full implementation of diagnosis and treatment is approaching 100 %. In interim analysis of 3rd risk group patients, pOS was 88 ± 3 %. The incidence of induction death (infections, metabolic complications) remains within 2.7 % ($n = 4$); refractory cases ($n = 2$; 1.3 %) and relapses ($n = 4$; 2.7 %) developed after 2–4 months of remission, were observed only in patients with Burkitt lymphoma/leukemia. In this cases 2nd line therapy and auto-HSCT is not allowed to achieve remission. All PMBCL and DLBCL patients were achieved remission, but in 50 % of cases only after second line, radio- and cell therapy.

The authors conclude that a combined immunochemotherapy of B-NHL in children and adolescents, including the target drug (rituximab) and 5-day courses of cytostatic therapy, highly effective, despite a reduce induction intensity. Therapy for the analyzed protocol requires qualitative dynamic efficacy monitoring and timely correction of therapy. In order to solve a refractory problem and further reduce the toxicity, necessary to continue research using fundamental discoveries in recent years.

Key words: non-Hodgkin's lymphoma, children and adolescents, targeted therapy, rituximab (Mabthera)

Введение

Хотя неходжкинские лимфомы (НХЛ) в детском возрасте при ежегодной заболеваемости 1–1,5 тыс. случаев на 100 000 человек можно отнести к редкой патологии, эти опухоли совсем недавно вносили существенный вклад в структуру детской смертности вследствие фатального течения и высоких требований к излечивающей терапии. Сложности диагностики, необходимость комплексной неотложной терапии и адекватных сопроводительных мероприятий делали эти принципиально излечимые опухоли одной из нерешаемых проблем педиатрии. В конце прошлого века в ведущих зарубежных клиниках были разработаны успешные риск-адаптированные протоколы лечения детских лимфом при использовании высокодозной полихимиотерапии (ПХТ) и интенсивных временных режимов, которые требовали скрупулезного соблюде-

ния диагностического и лечебного процессов [1–3]. К началу 1990-х годов проблема помощи детям и подросткам, больным злокачественными лимфомами, стала «перемещаться» из области хирургической онкологии к педиатрам – клиническим онкогематологам, овладевшим умением успешно лечить острые лейкозы (ОЛ) с помощью ПХТ. В странах с неразвитой медицинской инфраструктурой, включая Россию, применение этих методик оказалось чревато высоким риском терапевтической токсичности, индукционной летальности, часто – рефрактерным течением, развитием фатальных ранних и тяжелых отдаленных осложнений с неудовлетворительным качеством жизни немногих излеченных от опухоли пациентов. Надо было кардинально изменить организацию лечебного процесса, исправить удручающее санитарно-гигиеническое и эпидемиологическое состояние стационаров

с отсутствием соответствующего оборудования и устаревшими диагностическими методами, преодолеть неумение выполнять интенсивную ПХТ и недостаток качественных расходных материалов и основных противоопухолевых препаратов. Тем не менее к середине 1990-х годов при лечении самых частых лимфом детского возраста из зрелых В-клеток ремиссии стали достигать 15–30 % впервые заболевших пациентов. В дальнейшем вероятность излечения повысилась до 70 % в единичных крупных клиниках, однако проблема токсичности режимов интенсивной ПХТ (блоки с высокодозным метотрексатом, антрациклинами и проч.) по-прежнему оставалась крайне острой [4]. Значимо изменило прогноз этих злокачественных опухолей внедрение терапии препаратами антител направленного противоопухолевого действия, специфичных к антигенам опухолевых клеток. Одним из первых доступным для использования в клинической практике стал ритуксимаб (rituximab), моноклональное антитело к антигену CD20 В-клеток. В проспективных многоцентровых исследованиях у взрослых больных было показано, что ритуксимаб высокоэффективен в лечении диффузных В-крупноклеточных лимфом (ДВККЛ) и при этом обладает минимальной миело- и органной токсичностью [5, 6].

В связи с вышеуказанными проблемами в лечении В-клеточных лимфом группа ведущих отечественных педиатрических клиник приняла решение использовать таргетную терапию В-клеточных НХЛ (В-НХЛ) в детской практике на основе опыта применения ее у взрослых и теоретических предпосылок, не проводя полномасштабных клинических исследований [6]. В 2004 г. несколько российских специализированных клиник начали применять отечественный протокол В-НХЛ 2004маб – один из первых в международной педиатрической онкогематологии протокол комбинированной иммунохимиотерапии (ИХТ) детей и подростков с III и IV стадиями зрелоклеточных В-НХЛ и лейкозом Беркитта.

Материалы и методы

Исследование продолжалось с апреля 2004 г. по декабрь 2009 г., анализ результатов выполнен на 01.01.2011, на сроке более 2 лет после завершения терапии последнего включенного в исследование пациента. Всего в исследовании было зарегистрировано 88 пациентов, 83 из которых включены в данный анализ (первичные больные с верифицированным (гистологически и иммуногистохимически) диагнозом лимфомы Беркитта (ЛБ), ДВККЛ III–IV стадии по S. Murphy и В-клеточного ОЛ (В-ОЛ) в возрасте младше 19 лет). Обязательным условием включения в исследование являлась экспрессия антигена CD20 на ≥ 50 % клеток опухоли при проведении иммуногистохимического исследования.

В протоколе использован принцип терапии зрелоклеточных В-НХЛ короткими курсами интенсивной цитотоксической ПХТ, лежащий в основе доказавших

высокую эффективность известных в российских клиниках германо-австрийских протоколов группы BFM, в частности, протокола BFM NHL90 [7]. В индукционных курсах (2 первых блока химиотерапии), проведение которых сопряжено с развитием токсических осложнений, в значительной степени обусловленных действием высокодозного метотрексата, доза этого препарата, вводимого инфузионно за 24 ч, была снижена с 5 до 1 г/м², а противоопухолевый эффект лечения был усилен за счет ритуксимаба (Мабтера, Хоффманн–Ля Рош), включенного в 4 курса ИХТ в дозе 375 мг/м² внутривенно (в/в) [7].

Первые же результаты подтвердили высокий противоопухолевый потенциал предложенной терапии при значимом снижении токсичности [7]. Из 83 больных, включенных в анализ, 77 (92,8 %) достигли клинико-гематологической ремиссии и полностью завершили протокол. На момент анализа полная ремиссия продолжалась у 74 пациентов: у 23 (85,2 %) больных В-ОЛ, 32 (88,9 %) – ЛБ и 19 (95 %) – ДВККЛ. В течение всего исследования не было случаев отмены или уменьшения дозировок основных препаратов, все введения ритуксимаба выполнены в определенные протоколом сроки [7, 8]. За исключением 4 больных, умерших в разные годы от осложнений в 1-й месяц лечения, все пациенты выполнили протокол полностью при соблюдении интенсивного тайминга (рис. 1) [10].

На основании анализа результатов получены ответы на ряд важных вопросов по тактике выполнения успешной комбинированной ИХТ при данной патологии [5]. Показано, что замедленная редукция опухолевых инфильтратов не во всех случаях определяется как отсутствие достижения последующей ремиссии, однако адекватная оценка остаточных образований не проводилась. Не исследованы причины и тактика преодоления рефрактерности и резистентности и место клеточной терапии в их решении. Не предложено никакой тактики лечения рецидивов. По мере накопления определенного опыта стала очевидной возможность оптимизации комбинированной ИХТ как по содержанию и интенсивности, так и по временным параметрам выполнения. На основании этого предложен новый протокол лечения НХЛ из зрелых В-клеток у детей и подростков с использованием комбинированной ИХТ – В-НХЛ 2010М.

Задачи исследования были следующими: усовершенствовать стратификационные критерии определения групп риска для больных всех стадий и вариантов зрелоклеточных детских В-НХЛ; оптимизировать дозовую тактику лечения в зависимости от группы риска; стандартизовать факторы определения ответа в процессе терапии; разработать критерии эффекта адаптированной коррекции терапии, включая интенсивность дозовой нагрузки и тайминг выполнения противоопухолевых блоков; дифференцировать режим введения моноклональных анти-CD20-антител; кон-

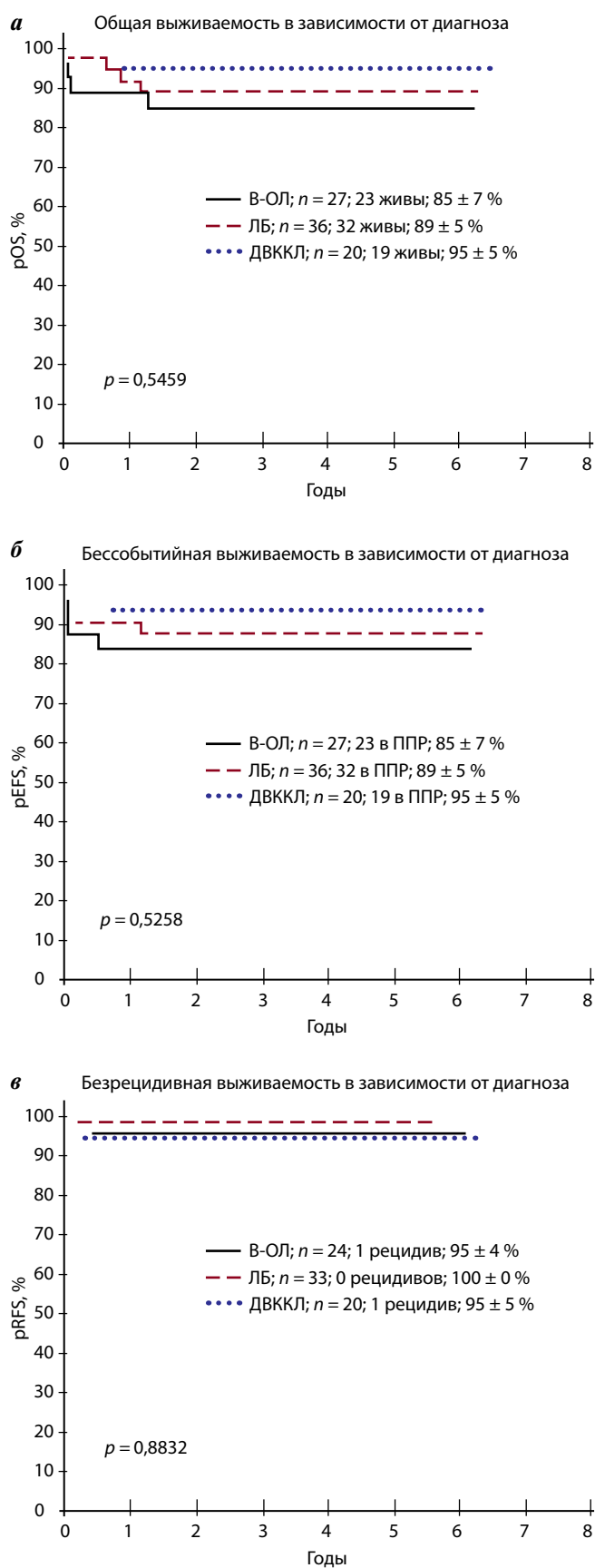


Рис. 1. Показатели вероятности общей (а), бессобытийной (б) и безрецидивной (в) выживаемости при лечении по протоколу В-НХЛ 2004мб. ППР – полная продолжительная ремиссия

кретизировать показания и определить унифицированную тактику клеточной терапии.

Базовыми элементами протокола В-НХЛ 2010М являются стандартизация проведения диагностики и терапии с учетом индивидуальных особенностей больного и характеристик опухоли при своевременной оценке ответа на лечение с применением позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) и биопсии остаточных образований; определение необходимости и тактики коррекции терапии.

Пациенты

В исследование, начатое 01.01.2011 при участии 13 специализированных педиатрических клиник России и Беларуси, включены больные в возрасте на момент постановки диагноза до 19 лет с любым вариантом и стадией НХЛ и острым лейкозом из зрелых В-клеток (В-НХЛ/В-ОЛ): лимфома/лейкоз Беркитта, ДВККЛ, первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ), неклассифицируемая В-НХЛ (НКВЛ).

В основу распределения больных в группы прогностического риска положены стадия болезни и некоторые особенности локализации и клинических проявлений (табл. 1).

Таблица 1. Стратификация пациентов по группам риска

Группа риска	Соответствующие стадии	Примечание
1-я	I IIR	Полная резекция опухоли
2-я	II NR III при уровне лактатдегидрогеназы (ЛДГ) ≤ 2 нормальных значений (≤ 2N)	Норма лаборатории, где был сделан анализ (забор периферической крови после хирургического вмешательства, если оно проводилось)
3-я	III и IV Лейкоз Беркитта в сочетании с объемными экстрамедуллярными (экстранодулярными) инфильтратами	Пациенты с инициальным поражением центральной нервной системы (ЦНС) или множественными костными опухолевыми очагами; с вовлечением костного мозга в объеме менее 20 % опухолевых клеток; более 20 % опухолевых клеток в костном мозге в сочетании с объемными экстрамедуллярными (экстранодулярными) инфильтратами
4-я	Лейкоз Беркитта	Более 20 % опухолевых клеток в костном мозге при отсутствии объемных экстрамедуллярных поражений; допустимо поражение периферических лимфатических узлов

По результатам предыдущего протокола, учитывая хороший ответ на таргетную терапию больных лейкозом Беркитта, принято решение выделить их в отдельную группу (4-ю группу риска), в которой в целях снижения токсичности предусмотрена более значимая дезэскалация цитостатической составляющей (рис. 2).

Протокол В-NHL-2010 Mab

Дизайн исследования

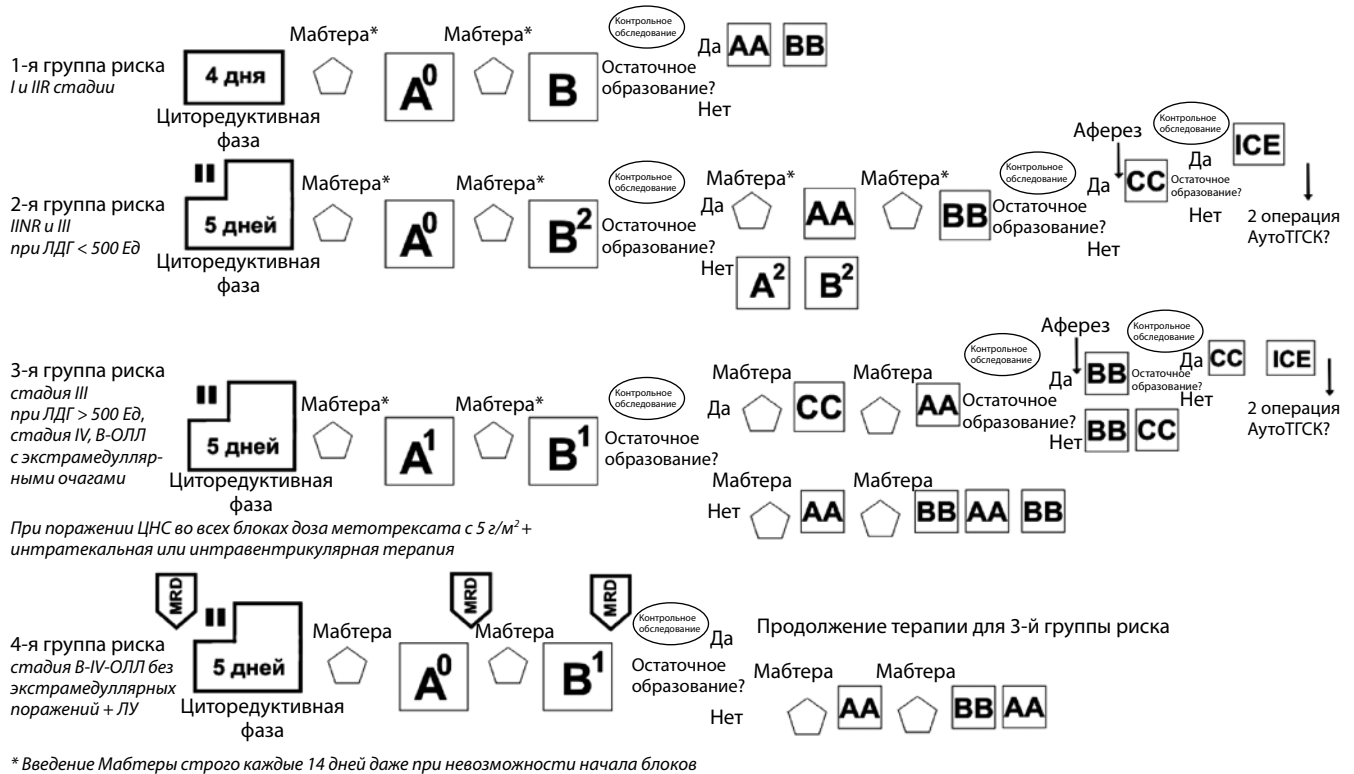


Рис. 2. Общая схема протокола В-NHL 2010M

По 15.05.2015 зарегистрировано 230 больных с диагнозом В-NHL. В анализ включены данные 158 больных (табл. 2), исключены 72 пациента по следующим причинам:

- предварительное лечение по другому протоколу — 51;
- невыполнение критериев включения — 12;
- первичный иммунодефицит — 8;
- NHL как вторичная опухоль — 1.

Демографические характеристики и распределение больных по вариантам NHL представлены в табл. 3 и 4. Пациенты исследуемой группы не отличаются по полу и возрастному распределению от средних публикуемых показателей [9, 10].

Лечение

После верификации диагноза и определения группы риска, имплантации центрального венозного катетера, коррекции электролитных нарушений и стабилизации симптомов инфекционных осложнений больные всех групп риска получали циторедукцию (дексаметазон 5–10 мг/м² 5 дней и циклофосфамид 200 мг/м² в 4-й и 5-й дни в/в), инфузию ритуксимаба (Mabthera®, Hoffmann–La Roche) в дозе 375 мг/м² и курсы цитостатической химиотерапии, дозовая интенсивность и количество которых различались в зависимости от группы риска (см. рис. 2). Курсы A⁰, A¹

и A² отличались дозой метотрексата (0; 1 и 2 г/м² соответственно). Состав курсов AA, BB, CC и циторедукции соответствует протоколам BFM В-NHL90. Оценка ответа на терапию и достижения ремиссии включала, помимо стандартных клинико-лабораторных исследований, определение ЛДГ, сывороточных иммуноглобулинов и ультразвуковое исследование опухоли перед началом курса, если не была запланирована компьютерная/магнитно-резонансная томография (КТ/МРТ). Оценку размеров (объем) и характера

Таблица 2. Больные, включенные в промежуточный анализ результатов исследования В-NHL 2010M

Показатель	Число пациентов
Зарегистрировано пациентов	158
Получают лечение на момент анализа	10
Завершили терапию (в анализе)	148
ЛБ	86
ДВККЛ	19
Лейкоз Беркитта	27
ПМВКЛ	10
НКВЛ	6

Таблица 3. Демографические характеристики и распределение по вариантам больных в протоколе В-НХЛ 2010М (данные на 05.2015)

Показатель	ЛБ	В-ОЛ	ДВККЛ	ПМВКЛ	НКВЛ
Мальчики, <i>n</i>	75	17	16	6	2
Девочки, <i>n</i>	11	10	3	4	4
Возраст на момент диагноза	2–17 лет (медиана 8,5 года)	2–16 лет (медиана 8,8 года)	4–17 лет (медиана 10,5 года)	10–17 лет (медиана 14,5 года)	8–18 лет (медиана 10 лет)

опухолевого образования с использованием КТ/МРТ проводили в зависимости от группы риска. При выявлении резидуального образования после 4 курсов ИХТ его характер оценивали с использованием ПЭТ с фтордезоксиглюкозой. Если остаточное образование имело характеристики активной опухоли (ПЭТ+), констатировали рефрактерность и при возможности проводили биопсию образования – second-look operation.

Результаты исследования В-НХЛ 2010М

Эффективность терапии оценивали на основании ответа после 2-го и 4-го курсов лечения и завершения всей терапии по протоколу. В качестве основных показателей эффективности терапии были выбраны достижение ППР и безрецидивная выживаемость; оценивали также вероятность общей выживаемости, выживаемости без событий и прогрессии. Общие результаты исследования (протокол В-НХЛ 2010М) представлены в табл. 5 и на рис. 3.

1-я группа риска

В 1-ю группу риска включены 7 больных: 6 – ЛБ и 1 – ДВККЛ. После сокращенной 4-дневной циторедукции пациенты получали 2 курса химиотерапии с Мабтерой. Ремиссия достигнута у всех больных ЛБ после циторедуктивной фазы и 2 курсов терапии (А0 – без метотрексата и В – с метотрексатом в дозе 0,5 г/м²) при медиане наблюдения 29,5 (3–51) мес. Больной ДВККЛ (стадия IIR) достиг ремиссии после циторедукции и 4 блоков (А0, В, АА, ВВ) химиотерапии, в ремиссии 33 мес.

2-я группа риска

Во 2-ю группу риска отнесены 24 больных стадии IINR (19 – ЛБ и 5 – ДВККЛ) и 10 больных III стадии при ЛДГ ≤ 2N (6 – ЛБ; 3 – ДВККЛ; 1 – НКВЛ). Ремиссия достигнута по срокам, определенным протоколом (циторедукция + 2–4 блока ПХТ + Мабтера), при медиане наблюдения 26,9 (2–50) мес. Один больной ДВККЛ умер от острого аппендицита в ремиссии после 2 курсов лечения.

Из 10 больных III стадии с ЛДГ ≤ 2N у 6 ремиссия была достигнута после 2–4 курсов терапии. В 3-х случаях пациенты получили дополнительную терапию (Мабтеру или курс СНОР) по решению лечащих врачей при отсутствии показаний, определенных протоколом. Один больной вследствие выявления ПЭТ-позитив-

ного остаточного образования после 4-го курса терапии получил дополнительно химиотерапию 2-й линии и аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Достигнутая ремиссия продолжается на момент анализа 11 мес. Таким образом, все пациенты III стадии 2-й группы риска достигли ремиссии; ППР составила 100 % при времени наблюдения 11–48 мес (медиана 30,2 мес).

На основании представленных данных во избежание диагностических ошибок уточнены показания по включению больных III стадии во 2-ю группу риска: при определении группы риска рекомендуется использовать показатель ЛДГ, не превышающий нормальных значений согласно нормативам лаборатории клиники, в которой проведено обследование.

3-я группа риска

Всего в исследовании зарегистрированы 105 пациентов, отнесенных в 3-ю группу риска: 84 мальчика и 21 девочка, III стадии с ЛДГ > 2N; IV стадии, бластоз костного мозга > 25 % с большими экстрамедуллярными очагами. Их характеристики представлены в табл. 6.

Таблица 4. Характеристика по вариантам, стадиям и группам риска больных, включенных в анализ результатов протокола В-НХЛ 2010М

Показатель	ЛБ	ДВККЛ	ПМВКЛ	Лейкоз Беркитта	НКВЛ	Всего
Число пациентов	86	19	10	27	6	148
Стадии						
I	3	1	0	0	0	4
IIR	3	0	0	0	0	3
IINR	19	5	0	0	0	24
III	45	10	9	0	3	67
IV	16	3	1	0	3	23
Группы риска						
1-я	6	1	0	0	0	7
2-я	25	8	0	0	1	34
3-я	55	10	10	25	5	105
4-я	0	0	0	2	0	2

Таблица 5. Общие результаты терапии по протоколу В-НХЛ 2010М

Показатель	ЛБ	Лейкоз Беркитта	ДВККЛ	ПМВКЛ	НКВЛ	Всего
Число пациентов	86	27	19	10	6	148
Смерть в индукции	2	—	—	1	1	4
Рефрактерность	3	—	—	—	—	3
Ремиссия достигнута	81	27	19	9	5	141
Смерть в ремиссии	1	—	—	—	—	1
Рецидив	2	2	—	—	—	4
Потеряны из-под наблюдения (Lost-to-Follow-up, LFU)	1	—	1	—	—	2
Вторичная опухоль	—	—	—	—	—	—
ППР	77	25	18	9	5	134
FU, мес	3–48	2–48	5–46	6–39	6–48	2–48

В табл. 7 приведено количество блоков химиотерапии, после которых у пациентов 3-й группы риска констатирована ремиссия.

Таким образом, после первых 2 индукционных курсов достигли ремиссии всего 20 % больных 3-й группы риска при 4 умерших (инфекционные осложнения, сепсис). После 4 курсов по клинико-лабораторным данным ремиссия констатирована в 40 % случаев, в основном у больных лимфомой/лейкозом Беркитта.

Таблица 6. Характеристика пациентов 3-й группы риска (протокол В-НХЛ 2010М)

Показатель	ЛБ	Лейкоз Беркитта	ДВККЛ	ПМВКЛ	НКВЛ
Число пациентов	55	25	10	10	5
Мальчики/девочки	49/6	18/7	8/2	7/3	2/3
Медиана возраста, лет	8,2	8,1	10	14	8
Максимальный уровень ЛДГ	4900	14 200	550	300	1000
III стадия	38	—	7	9	2
IV стадия	17	—	3	1	3
Поражение костного мозга	11	—	1	—	1
Поражение ЦНС	8	7	2	1	2

Еще 27 % достигли ремиссии после проведения всех курсов протокола. Больше чем 50 % больных ДВККЛ и ПМВКЛ для достижения ремиссии должны были выполнить протокол полностью или получить дополнительную терапию препаратами 2-й линии, в единичных случаях — лучевую терапию и/или аутоТГСК. Семь больных умерли, не достигнув ремиссии (рефрактерность), или от ранних рецидивов. Причины смерти пациентов представлены в табл. 8.

От прогрессии опухоли, несмотря на инициальный ответ на терапию, умерли 6 больных ЛБ. Дополнительная терапия у этих пациентов была неэффективна. В отличие от них, больные ДВККЛ и ПМВКЛ при отсроченном достижении ремиссии успешно ответили на дополнительное лечение.

Показатели вероятности долгосрочной общей выживаемости больных 3-й группы риска составили 88 ± 3 %.

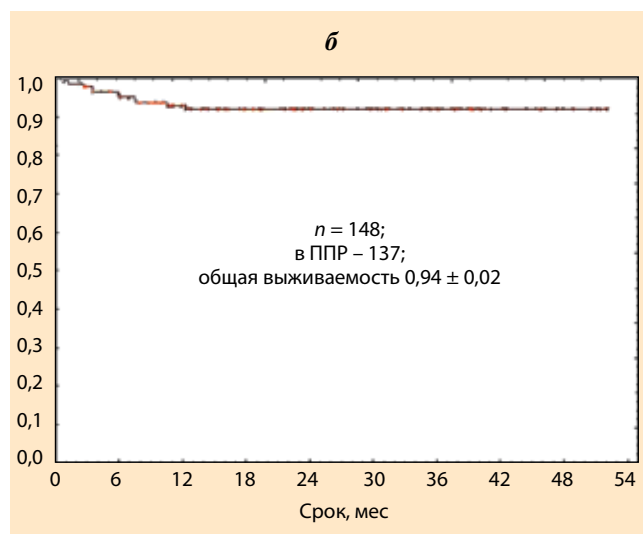
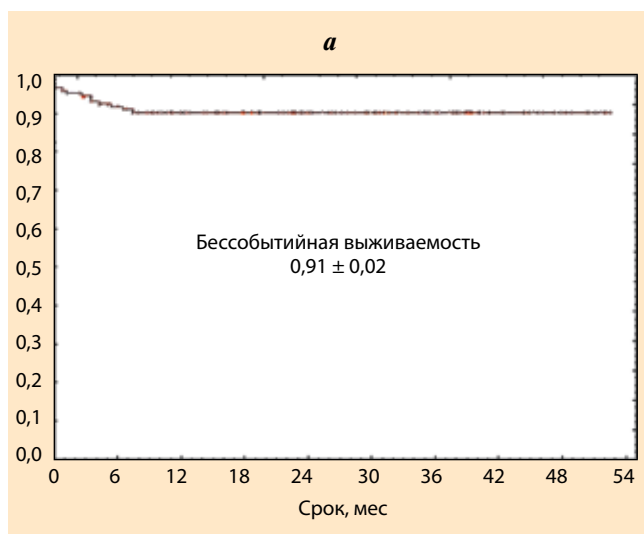


Рис. 3. Промежуточные результаты исследования В-НХЛ 2010М. Показатели вероятности бессобытийной (а) и общей (б) выживаемости

Таблица 7. Сроки достижения ремиссии у пациентов 3-й группы риска (протокол В-НХЛ 2010М)

Курс терапии	Число пациентов					
	лейкоз Беркитта (n = 23)	ЛБ (n = 55)	ДВККЛ (n = 10)	ПМВКЛ (n = 10)	НКВЛ (n = 5)	всего (n = 105)
1-й	3	0	0	0	0	3
2-й	6	14	1	0	0	21
3-й	0	4	0	0	0	4
4-й	2	16	4	3	1	26
5-й	4	6	3	0	1	14
6-й	2	8	1	1	1	13
Дополнительная терапия (ICE)	1 (ICE 5,6)	4	1	3 + облучение	1	10
ТГСК	1 (гапло)	1 (ауто)	1 (ауто)	3 (ауто)	1	7
ПЭТ/SLO	1/0	9/7	7/0	5/1	2/1	34/9

Таблица 8. Причины смерти пациентов 3-й группы риска

№	Пол	Возраст, лет	Диагноз	Поражение костного мозга	Поражение ЦНС	ЛДГ	Локализация	Причина смерти
1	Ж	3	ЛБ	+	–	3046	ОБП	Сепсис
2	М	16	ПМВКЛ	–	+	1232	ОБП + почки	Сепсис
3	М	3	НКВЛ	–	+	532	ОБП	Сепсис
4	М	16	ЛБ	–	–	?		Сепсис
5	М	6	ЛБ	–	–	973	ОБП	Прогрессия заболевания
6	М	10	ЛБ	+	–	4900	ОГК, ОБП, мошонка	Прогрессия заболевания
7	Ж	7	В-ОЛ	++	–	962	ОБП, малый таз	Ранний рецидив; прогрессия заболевания
8	М	17	ЛБ	–	–	2349	ОБП	Ранний рецидив; прогрессия заболевания
9	М	6	ЛБ	–	–	1881	ОГК ОБП	Ранний рецидив; прогрессия заболевания
10	Ж	12	В-ОЛ	++	–	323	–	Ранний рецидив; прогрессия заболевания
11	М	7	ЛБ	–	–	N	ППН, шейные лимфатические узлы	В ремиссии от инфекционных осложнений

Примечание. ОБП – органы брюшной полости; ОГК – органы грудной клетки; ППН – придаточные пазухи носа.

Таблица 9. Характеристика и результаты терапии пациентов 4-й группы риска

№	Пол	Возраст, лет	Инициальное поражение ЦНС	Инициальный уровень ЛДГ	Инициальный лейкоцитоз	Результат терапии
1	М	5	–	10 937	47 тыс./мкл	Ремиссия 2,5 года
2	М	17	–	3000	79 тыс./мкл	Ремиссия 1 год
3	Ж	12	–	323	74 тыс./мкл	Ранний нейрорецидив; ремиссия; аутоТГСК; смерть от прогрессии

4-я группа риска

Зарегистрированы 3 больных. При проведении терапии сниженной интенсивности ремиссия достигнута у всех пациентов после 1-го курса лечения, в 1 случае через 1 мес после окончания интенсивной терапии развился ранний рецидив (табл. 9).

Обсуждение

Представленные данные позволяют определить достаточность комбинированной ИХТ для достижения высокой эффективности и безопасности при В-НХЛ/В-ОЛ у детей и подростков.

Проведенный анализ промежуточных результатов протокола В-НХЛ 2010М (публикуется впервые) подтвердил адекватность критериев предложенной стратификации пациентов на группы риска. При лечении по данному протоколу показатели достижения ремиссии и общей выживаемости больных 1-й и 2-й групп риска приближаются к 100 %. Принципиально важны адекватность диагностического процесса, корректная верификация диагноза и выполнение определенного протоколом объема терапии. При анализе данных о включенных на основании используемых в протоколе критериев во 2-ю группу риска, 3 больных III стадии необоснованно получили излишнюю дополнительную терапию согласно произвольному решению лечащих врачей. Предлагается, учитывая отсутствие стандартизации метода определения ЛДГ в разных лабораториях, ограничить этот показатель, который используется для включения больного III стадией В-НХЛ во 2-ю группу риска, нормальными значениями.

У больных агрессивными вариантами зрелоклеточных В-НХЛ при использовании обоих протоколов комбинированной ИХТ – В-НХЛ 2004маб и В-НХЛ 2010М – показатели вероятности долгосрочной выживаемости превышают 90 %. Частота случаев смерти в индукции (инфекции, метаболические осложнения) для этой группы больных, поступивших с тяжелыми инфекционными осложнениями и метаболическими нарушениями, остается в пределах 4 %, частота случаев рефрактерности также довольно постоянна (2 %); в исследовании 2010 г. рефрактерность отмечена только у больных ЛБ. Единичные рецидивы развились в очень ранние сроки, в пределах 2–4 мес, также только у больных ЛБ. Интенсификация терапии, даже с использованием препаратов 2-й линии и аутоТГСК, не привела у них к достижению ремиссии. У больных ПМВКЛ и ДВККЛ становление ремиссии было отсрочено, в 50 % случаев ремиссия достигнута только после применения химиотерапии 2-й линии, лучевой и клеточной терапии. Судя по этим данным, постулат о целесообразности использования одинаковой терапии для педиатрических больных лимфомой/лейкозом Беркитта и ДВККЛ может потребовать подтверждения.

В последние годы произошли изменения в оценке зрелоклеточных В-НХЛ. Пока нет адекватного выделения вариантов очень высокого риска в онкопедиатрической практике, к которым можно отнести лимфомы «серой зоны», ДВККЛ с особенностями иммуногистохимических характеристик, цитогенетические и молекулярные аномалии ЛБ, случаи рефрактерности к ритуксимабу, генетические особенности полиморфизма рецепторов киллеров и макрофагов и целый ряд других специфических ситуаций [11–13]. Не исключено, что именно такие случаи вносят вклад в показатели резистентности в целом высокочувствительных к адекватному лечению опухолей.

Отсутствие информации не позволяет реально оценить возможности дальнейшей оптимизации тактики терапии этих больных. Пока можно согласиться с необходимостью выделения редких вариантов зрелоклеточных В-НХЛ у детей и подростков, в частности ПМВКЛ и НКВЛ, в отдельный терапевтический «рукав».

Заключение

Комбинированная ИХТ зрелоклеточных В-НХЛ у детей и подростков, включающая препарат таргетного противоопухолевого действия ритуксимаб и 5-дневные курсы цитостатической терапии, высокоэффективна, несмотря на сниженную интенсивность индукционных блоков. При умеренной токсичности и удовлетворительной переносимости в ходе выполнения анализируемых протоколов необходимы качественный промежуточный контроль ответа и своевременная коррекция тактики проводимой терапии.

На основании представленных данных можно заключить, что комбинированная ИХТ является в настоящее время терапией выбора в лечении зрелоклеточных В-НХЛ у детей и подростков. Для подтверждения промежуточных выводов требуется более длительное наблюдение и углубленное обследование состояния В-клеточного звена иммунной системы излеченных пациентов.

Благодарности

Авторы выражают признательность коллегам-онкогематологам, предоставившим данные по результатам лечения зрелоклеточных В-НХЛ/В-ОЛ за период 2004–2015 гг. (РНПЦ ДОГИ, Минск, Беларусь; Онкодиспансер Московской области, Балашиха; РДКБ, Махачкала; ОДКБ № 1, Екатеринбург; ОДКБ, Иркутск; РДКБ, Москва; ОДКБ, Нижний Новгород; Пермская КДКБ, Пермь; ГКБ № 31, Санкт-Петербург; РДКБ, Казань; РДКБ Чебоксары; ОДКБ, Челябинск; АДКБ Архангельск; ОКДБ, Нижневартовск; ОДКБ, Рязань; ГБУЗ ОДБ, Брянск); персонально – А.Е. Рудневой и Ю.В. Румянцевой за помощь в обработке статистических данных для подготовки материала к публикации.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Murphy S.B., Bowman W.P., Abromowitch M. et al. Results of treatment of advanced – stage Burkitt's lymphoma and B-cell (sIg+) acute lymphoblastic leukemia with high-dose fractionated cyclophosphamide and coordinated high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 1986;4(12):1732–9.
2. Patte C., Philip T., Rodary C. et al. High survival rate in advanced-stage B-cell lymphomas and leukemias without CNS involvement with a short intensive polychemotherapy: results from the French Pediatric Oncology Society of a randomized trial of 216 children. *J Clin Oncol* 1991;9(1):123–32.
3. Reiter A., Schrappe M., Parwaresch R. et al. Non-Hodgkin's lymphomas of childhood and adolescents: results of a treatment stratified for biologic subtypes and stage – a report of the BFM Group. *J Clin Oncol* 1995;13:359–72.
4. Самочатова Е.В., Алейникова О.В., Беликова Л.Ю. и др. Неходжкинские лимфомы у детей: клиническая характеристика, возможности диагностики и терапии; по данным клиник России и Беларуси. *Гематология и трансфузиология* 2001;(1):3–10. [Samochatova E.V., Aleynikova O.V., Belikova L.Yu. et al. Non-Hodgkin lymphomas in children: clinical characteristics, possibilities of diagnosis and therapy according to data of Russian and Belarus clinics. *Gematologia i transfusiologia = Hematology and Transfusiology* 2001;(1):3–10. (In Russ.)].
5. 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):235–42.
6. Pfreundshuh M.G.M., Kuhnt E., Trümper L. et al. Randomized intergroup trial of first-line treatment for patients < 61 years with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) with a CHOP-like regimen with and without the anti-CD20 antibody rituximab – early stopping after first interim analysis. *Blood* 2002;11:A65.
7. Samochatova E., Myakova N., Shelikhova L. et al. Preliminary results of treatment of pediatric advance-staged mature B-cell NHL/B-ALL with intensive chemotherapy + rituximab: effectiveness and toxicity. *Pediatric Blood and Cancer* 2006;46(7):854–5.
8. 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):3294–306.
9. Non-Hodgkin's lymphomas, Ed. by I.T. Magrath. Berlin: Edwards, 1990.
10. Samochatova E.V., Maschan A.A., Shelikhova L.N. et al. Therapy of advanced-stage mature B-cell lymphoma and leukemia in children and adolescents with rituximab and reduced intensity induction chemotherapy (B-NHL 2004M protocol): the results of a multicenter study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014;36(5):395–401.
11. Horn H., Zipert M., Becher C. et al. MYC status in concept with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2013;121(12):2253–63.
12. Dave S.S., Fu K., Wright G.W. et al. Molecular diagnosis of Burcitt's lymphoma. *N Engl J Med* 2006;354(23):2431–42.
13. Aukema M., Thiel L., Rohde M. et al. Sequential karyotyping in Burkitt lymphoma reveals a linear evolution with increase in karyotype complexity and a high frequency of recurrent secondary aberrations. *Br J Haematol* 2015;170(6):814–25.