



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва
2010**

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при первично диагностированных и рецидивных диффузных В-крупноклеточных лимфомах

H. Tilly¹ & M. Dreyling²

¹Department of Hematology, Centre Henry Becquerel, Rouen, France;

²Department of Medicine III, University Hospital Grosshadern, Munich, Germany

Заболеваемость

- Крупноклеточные лимфомы составляют 30%-58% всех неходжкинских лимфом. Заболеваемость в Европейском Союзе составляет 5-6 случаев на 100 тыс. чел. в год. Частота заболеваемости увеличивается с возрастом с 0,3 (35-39 лет) до 26,6 (80-84 года).

Диагноз

- Диагноз должен быть установлен на основании исследования хирургически удаленного (экцизия) лимфоузла или участка экстранодального поражения, при этом количество материала должно быть достаточным для фиксации в формалине и приготовления парафиновых блоков. Обязательно выполнение иммуногистохимического исследования с использованием минимальной панели антител (CD20, CD45, CD3).
- Пункционная биопсия или трепанобиопсия опухоли с диагностической целью могут быть выполнены только в исключительных случаях, при необходимости немедленного лечения.
- Желательна также заморозка части свежего биопсийного материала для молекулярных исследований, однако определение профиля экспрессии генов остается исследовательским подходом.
- Морфологическое исследование должно быть максимально достоверным, выполненным патологом экспертом и соответствовать критериям текущей классификации ВОЗ.

Стадирование и факторы риска

- Лабораторные исследования включают развернутый анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, биохимический анализ с определением уровня ЛДГ, мочевой кислоты; обязательны исследования на ВИЧ-инфекцию, гепатиты В и С.
- Для В-клеточных лимфом также рекомендован к проведению электрофорез белков сыворотки крови.
- Пациентам, у которых возможно излечение, с целью стадирования должны быть выполнены, как минимум, КТ органов брюшной и грудной полости, аспирация и биопсия костного мозга.
- У пациентов группы высокого риска должно быть исключено вовлечение ЦНС – выполнена диагностическая люмбальная пункция [V,D].
- Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) предоставляет возможность точно оценить распространенность болезни и помогает оценить эффективность проводимой терапии в соответствии с последними пересмотренными критериями.
- Перед началом терапии следует выполнить также оценку общесоматического статуса и сердечной функции (фракция выброса).

- Стадия лимфомы устанавливается в соответствии с классификацией Ann Arbor с указанием локализации массивного ("bulky") поражения [I, A]. Для определения прогноза необходимо также вычисление международного прогностического (IPI) и возраст-адаптированного (aaIPI) индексов [I, A].

Лечение

- Лечебная стратегия должна строиться в соответствии с возрастом больного, показателями IPI, aaIPI, а также возможностью проведения дозо-интенсифицированных программ.
- По возможности, следует включать пациентов в клинические исследования.
- При наличии большой опухолевой массы должны быть приняты меры для профилактики тумор-лизис синдрома.
- Следует избегать редукции доз препаратов для профилактики гематологической токсичности. Назначения колоние-стимулирующих факторов при фебрильной нейтропении является полностью оправданным у пациентов, получающих терапию с целью излечения.

Молодые пациенты группы низкого промежуточного риска (aaIPI ≤ 1):

- Стандартной терапией для всех стадий CD20-позитивной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы считается 6-8 курсов химиотерапии по схеме CHOP-21 (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) комбинированной с 6-8 введениями ритуксимаба [I, A].
- Режимы с увеличенными дозами химиопрепаратов или укороченными интервалами остаются экспериментальным подходом.
- Назначение консолидирующей радиотерапии на области массивного поражения ("bulky") с целью профилактики рецидивов не является эффективным [III, C].

Молодые пациенты группы высокого и промежуточно-высокого риска (aaIPI ≥ 2):

- В настоящее время для данной категории больных не существует стандартов лечения, обладающих желаемой эффективностью.
- Пациенты, относящихся к данной группе должны получать лечение в рамках клинических исследований.
- Наиболее часто применяемая терапия включает 6 — 8 курсов химиотерапии по схеме CHOP в комбинации с 8 введениями ритуксимаба (каждый 21 день цикла) [I, A]. Могут быть также назначены режимы интенсифицированные с укорочением интервалов (R-CHOP-14; R-CHOP проводимый каждые 2 недели) или эскалацией доз препаратов (например, R-ACVBP; ритуксимаб, доксорубин, виндезин, блеомицин, преднизолон — каждые две недели с последовательной консолидацией).
- Высокодозная химиотерапия с трансплантацией стволовых клеток в первой линии остается экспериментальным подходом; однако недавние исследования II фазы показали обнадеживающие результаты.
- Проведение консолидирующей радиотерапии на области массивного поражения ("bulky") с целью профилактики рецидивов не является эффективным [III, C].
- Требуется уточнения роль радиотерапии у пациентов, леченных с применением ритуксимаба, у которых была констатирована частичная ремиссия по данным ПЭТ.

Пациенты 60-80 лет:

- Стандартом лечения считаются 8 циклов химиотерапии по схеме CHOP-21, комбинированные с 8 введениями ритуксимаба [I, A]. При лечении по прото-

колу R-СНОР-14 достаточно проведения 6 курсов СНОР, сочетанных с 8 введениями ритуксимаба.

- Применение радиотерапии у пациентов с локализованными формами болезни не приводит к улучшению результатов лечения [I,A].

Пациенты старше 80 лет:

- Терапия по схеме R-СНОР может быть успешно применена у соматически сохранных пациентов. Как было показано на небольших группах больных, терапия с применением редуцированных доз препаратов может приводить к получению полных ремиссий и длительной выживаемости даже у самых пожилых пациентов.

Профилактика поражения центральной нервной системы (ЦНС):

- Пациенты, входящие в группу промежуточного и высокого риска в соответствии с IPI, особенно при наличии более одной зоны экстранодального поражения и высоким уровнем ЛДГ, имеют наиболее высокий риск рецидива болезни с вовлечением ЦНС. Профилактика поражения ЦНС абсолютно показана этим больным, однако интратекальное применение метотрексата, судя по всему, не является оптимальным методом. До конца не ясно, действительно ли пациенты с некоторыми специфическими экстранодальными локализациями опухоли, такими как параназальные синусы, верхняя часть шеи и костный мозг, нуждаются в профилактике поражения ЦНС. Пациенты с тестикулярной лимфомой, однако, должны получать профилактику обязательно.

Некоторые экстранодальные формы ДБКЛ требуют специального терапевтического подхода:

- Терапия первичной лимфомы ЦНС должна содержать высокие дозы метотрексата. Добавление высоких доз цитарабина повышает процент полных ремиссий и результаты лечения в целом. Лечение, как правило, проводится с применением лучевой терапии.
- Первичная лимфома с поражением яичек характеризуется высоким риском рецидивов с преимущественным вовлечением экстранодальных зон. Профилактика поражения ЦНС у данной категории пациентов является обязательной. При локализованной форме желательно облучение контрлатерального яичка с профилактической целью.
- Первичная медиастинальная форма (ПМКЛ) представляет собой, по-видимому, отдельный, самостоятельный вариант, для которого R-СНОР-21 не является стандартом терапии, и эффективность лучевой терапии также требует уточнения.

Оценка эффективности лечения

- Адекватное радиологическое исследование (при наличии очагов, исходно определяемых радиологически) должно быть выполнено после 3 — 4 и последнего цикла терапии.
- Повторное исследование костного мозга (аспирация + трепанобиопсия) по окончании терапевтической программы рекомендовано только при наличии исходного поражения.
- Выполнение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) рекомендуется к обязательному выполнению по окончании всей лечебной программы. В случае позитивного ПЭТ-исследования рекомендуется гистологическое подтверждение наличия активной опухолевой ткани.

Наблюдение

- Рекомендуется проводить сбор анамнеза и тщательное физикальное обследование один раз каждые три месяца на протяжении первых двух лет и затем один раз в год, акцентируя внимание на возможности развития вторичных опухолей и/или отсроченных побочных эффектов химиотерапии [V,D].
- Развернутый анализ крови с обязательным определением уровня ЛДГ рекомендуется проводить на 3, 6, 12 и 24 месяцах наблюдения. Далее — только при появлении подозрительных клинических симптомов у пациентов, подлежащих проведению дальнейшей терапии [V,D].
- Необходимо проведение минимального адекватного радиологического контроля, включающего КТ обследование на 6, 12, 24 месяцах после окончания лечения [V,D].
- Рутинный ПЭТ-контроль не рекомендуется.
- Пациенты группы высокого риска, у которых возможно дальнейшее проведение терапии в случае рецидива, могут подлежать более частому наблюдению.

Рецидивные или рефрактерные диффузные В-крупноклеточные лимфомы

- В общей сложности у >30% больных развиваются рецидивы диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Частота встречаемости в Европейском союзе составляет 1/100 тыс. чел. в год.

Диагностика

- Рецидив должен быть в любом случае подтвержден гистологически, особенно при возникновении ≥ 12 месяцев после установления первоначального диагноза. Это необходимо также для подтверждения сохранения экспрессии CD20. С этой целью проведение трепанобиопсии опухоли под радиологическим контролем может считаться достаточным.

Стадирование и оценка риска

- Пациентам, которым планируется проведение терапии с целью излечения, следует проводить стадирование рецидива, идентичное таковому для первичной опухоли.

Лечение

- Следующие рекомендации применяются в отношении пациентов, получавших в первой линии терапию ритуксимабом и антрациклин-содержащими режимами — соматически сохранным пациентам, без выраженных функциональных нарушений в возрасте <65 лет рекомендовано проведение химиотерапии «спасения» с последующей высокодозной консолидацией при наличии эффекта и трансплантацией стволовыми клетками [II,A]. В качестве химиотерапии «спасения» могут быть использованы режимы с доказанной эффективностью, например R-DHAP (ритуксимаб, цисплатин, цитозин-арабинозид, дексаметазон) или R-ICE (ритуксимаб, ифосфамид, карбоплатин, этопозид).
- Выбор режима высокодозной терапии зависит от имеющегося у конкретного учреждения опыта по проведению подобного лечения. Наиболее часто используется программа BEAM (кармустин, этопозид, цитозин-арабинозин и мелфалан). Дополнительно может быть использована лучевая терапия (на зоны исходного поражения), особенно при ограниченном характере опухолевого процесса. Эффективность метода, однако, не рассматривалась в контролируемых исследованиях.
- Пациенты, не подходящие для высокодозной химиотерапии могут быть лечены по любым схемам второй линии (R-GEMOX), также комбинированным с лучевой терапией на области поражения.

Оценка эффективности

- Критерии эффективности терапии аналогичны таковым, применяемым для первой ремиссии. Оценка эффекта должна быть выполнена после 3 — 4 курсов терапии «спасения» (перед высокодозным лечением) и после окончания всей терапии. Результаты ПЭТ, выполненного перед высокодозным лечением коррелируют с прогнозом.

Наблюдение

- Наблюдение за пациентами аналогично, как и после терапии первой линии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Morgan G, Vornanen M, Puitinen J et al. Changing trends in the incidence of non-Hodgkins lymphoma in Europe. Biomed Study Group. *Ann Oncol* 1997; 8 (Suppl 2): 49–54.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC; 2008.
3. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1–8.
4. Shipp M, Harrington D, Anderson J et al. A predictive model for aggressive non- Hodgkins lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 987–994.
5. Pfreundschuh MG, Trumper L, Osterborg A et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good prognosis diffuse large B-cell lymphoma—a randomized controlled trial by the Mab Thera International Trial (MinT) Group. Early stopping after the first interim analysis. *Lancet Oncol* 2006; 7: 379–391.
6. Reyes F, Lepage E, Ganem G et al. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy in localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 1197–1205.
7. Tarella C, Zanni M, Di Nicola M et al. Prolonged survival in poor-risk diffuse large B-cell lymphoma following front-line treatment with rituximab-supplemented, early-intensified with multiple autologous hematopoietic stem cell support: a multicenter study by GITIL (Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi). *Leukemia* 2007; 21: 1802–1811.
8. Vitolo U, Chiappella A, Angelucci E et al. Dose-dense and high-dose chemotherapy plus rituximab with autologous stem cell transplantation for primary treatment of diffuse large B-cell lymphoma with a poor prognosis: a phase II multicenter study. *Haematologica* 2009; 94: 1250–1258.
9. Moser EC, Kluin-Nelemans HC, Carde P et al. Impact of involved field radiotherapy in partial response after doxorubicin-based chemotherapy for advanced aggressive non-Hodgkins lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 1168–1177.
10. 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: 235–242.
11. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ Bcell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008; 9: 105–116.
12. Bonnet C, Fillet G, Mounier N et al. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study of the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1–6.
13. Italiano A, Jardin F, Peyrade F et al. Adapted CHOP plus rituximab in non- Hodgkins lymphoma in patients over 80 years old. *Haematologica* 2005; 90: 1281–1283.
14. Feugier P, Virion JM, Tilly H et al. Incidence and risk factors for central nervous system occurrence in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma: influence of rituximab. *Ann Oncol* 2004; 15: 129–133.
15. Boehme V, Schmitz N, Zeynalova S et al. CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood* 2009; 113: 3896–3902.
16. Barosi G, Carella A, Lazzarino M et al. Italian Society of Experimental Hematology; Italian Group for Bone Marrow Transplantation. Management of nodal diffuse large B-cell lymphomas: practice guidelines from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica* 2006; 91: 96–103.
17. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet* 2009; 374: 1512–1520.
18. Zucca E, Conconi A, Mughal TI et al. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 20–27.

19. Martelli M, Ferreri AJ, Johnson P. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 68: 256–263.
20. Armitage JO, Loberiza FR. Is there a place for routine imaging for patients in complete remission from aggressive lymphoma? *Ann Oncol* 2006; 17: 883–884.
21. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkins lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333: 1540–1545.
22. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD et al. Rituximab and ICE as secondline therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B cell lymphoma. *Blood* 2004; 103: 3684–3688.
23. Khouri IF, Saliba RM, Hosing C et al. Concurrent administration of high-dose rituximab before and after autologous stem-cell transplantation for relapsed aggressive B-cell non-Hodgkins lymphomas. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2240–2247.
24. Horwitz SM, Negrin RS, Blume KG et al. Rituximab as adjuvant to high-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2004; 103: 777–783.
25. Hagberg H, Gisselbrecht C. CORAL study group. Randomised phase III study of R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by high-dose therapy and a second randomization to maintenance treatment with rituximab or not: an update of the CORAL study. *Ann Oncol* 2006; 17 (Suppl 4): 31–32.
26. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann Oncol* 2007; 18: 1363–1368.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: февраль 2002 г.

Обновленная версия: январь 2010 г.

Перевод с английского: к.м.н. Е. В. Чигринова