

**Диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома:  
клинические рекомендации ESMO (Европейского общества  
Клинической Онкологии) по диагностике, лечению и наблюдению.**

**Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical recommendations for  
diagnosis, treatment and follow-up**

*H.Tilly<sup>1</sup> & M Dreilyng<sup>2</sup>*

*On behalf of ESMO Guidelines Working Group*

<sup>1</sup>Department of Hematology, Centre Henry Becquerel, Rouen, France; <sup>2</sup>University Hospital Grosshadern, Munich, Germany

**Впервые диагностированная диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома**

**Эпидемиология**

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДБККЛ) диагностируется в 30 -58% всех случаев неходжкинской лимфомы. Заболеваемость ДБККЛ в странах Европейского Союза составляет около 3-4 на 100 000 человек в год. Частота выявления возрастает с возрастом от 0.3 на 100 000 (35-59 лет) до 26.6 на 100 000 (80-84 лет).

**Диагностика**

Диагноз ДБККЛ основывается на биопсийном материале пораженного органа или лимфатического узла, полученном в количестве, достаточном для выполнения гистологического исследования. Пункционная биопсия как метод первичной диагностики допускается в крайних случаях, требующих экстренного лечения по витальным показаниям. Обязательным является выполнение иммуногистохимического исследования, при этом минимальная панель используемых антител должна включать антигены CD45, CD20, CD3. Оптимальным является дополнительное исследование экспрессии CD10, BCL-2 и MUM1 для дифференциации происхождения из клеток герминального центра или активированных В-лимфоцитов. Рекомендуется также заготовка глубоко замороженных образцов для молекулярного исследования, хотя изучение профилей генной экспрессии пока является экспериментальным методом диагностики. Для гарантированно адекватного качества исследования биоптата обязательно его выполнение в лаборатории патологии, обладающей достаточным опытом и квалификацией. Гистологический диагноз должен быть сформулирован согласно соответствующей классификации ВОЗ.

**Стадирование и определение группы риска**

Необходимо выполнение следующих рутинных исследований: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, включающий определение уровня ЛДГ и мочевой кислоты, скрининг на ВИЧ, гепатиты В и С. Рекомендуется выполнение электрофоретического исследования белков сыворотки.

Пациентам, которым планируется выполнение полного курса терапии, необходимо произвести КТ органов грудной клетки и брюшной полости, а также пункции костного мозга и трепанобиопсии. Больным из группы высокого риска выполняется диагностическая люмбальная пункция, сопровождающаяся первым профилактическим введением цитарабина и/или метотрексата [V,D].

Проведение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), базирующейся на использовании [ $^{18}\text{F}$ ]-меченной деоксиглюкозы, может помочь в определении границ опухоли и, в дальнейшем, в оценке ответа на терапию.

Общее состояние больного и сердечная функция (фракция выброса левого желудочка) также должны быть оценены до проведения терапии.

Стадирование проводится согласно классификации Ann Arbor [I, A]. Для определения прогноза необходимо провести калькуляцию Международного Прогностического Индекса (МПИ) и МПИ, адаптированного по возрасту [I, A].

### **Терапия**

Стратегия терапии должна определяться соответственно возрасту, МПИ, адаптированному по возрасту и возможности проведения высокодозной полихимиотерапии. При возможности рекомендуется включение в клинические исследования.

При выявлении большой массы опухоли рекомендуются специальные меры (например, проведение предфазы глюкокортикоидами) для предотвращения синдрома опухолевого распада. Следует избегать снижения доз при возникновении гематологической токсичности. При развитии фебрильной нейтропении оправдано применение гемопозитических ростовых факторов.

### **Молодые пациенты из группы низкого риска (адаптированный МПИ $\leq 1$ )**

В настоящее время для этой группы больных стандартом терапии при всех стадиях CD20+ ДБККЛ являются 6-8 курсов полихимиотерапии, включающей в себя циклофосфамид, доксорубин, винкристин, и преднизолон (СНОР) в сочетании с 8 введениями ритуксимаба [I, A]. Такие курсы должны проводиться с перерывом в 21 день. Консолидационная радиоиммунотерапия на вовлеченные зоны не доказала своей эффективности [I, A].

### **Молодые пациенты из группы высокого риска (адаптированный МПИ $\geq 2$ )**

В настоящее время не существует достаточно эффективной стандартной терапии для этой группы больных. В связи с этим, данной категории пациентов рекомендуется лечение в рамках клинических исследований. Тем не менее, наиболее распространенным подходом является применение 6-8 курсов СНОР в сочетании с 8 введениями ритуксимаба, повторяющихся каждые 14-21 день. Высокодозная полихимиотерапия, в том числе с поддержкой аутологичной трансплантацией гемопозитических стволовых клеток в качестве терапии первой линии, является в настоящее время экспериментальной. Профилактика рецидивов с поражением ЦНС рекомендуется для пациентов из группы высокого риска. Лучевая терапия зон массивного опухолевого поражения (bulky disease) в качестве консолидации не доказала своей эффективности [III, C].

### **Пациенты старшего возраста (> 60)**

В настоящее время стандартом терапии в этой группе больных является 6-8 курсов СНОР в сочетании с 8 введениями ритуксимаба, повторяющиеся через 21 день [I, A]. Возможно использование 6 курсов СНОР в сочетании с ритуксимабом, если эти курсы повторяются каждые 14 дней.

### **Оценка ответа на терапию**

Для оценки ответа должны проводиться рентгенологические и томографические исследования первично вовлеченных зон через каждые 3-4 курса ПХТ и после завершающего курса. Пункция костного мозга и трепанобиопсия при первичном поражении проводится только по завершении лечения.

Если при начальном исследовании проводилась ПЭТ, данные которой имели диагностическое значение, рекомендуется повтор ПЭТ при рестадировании. Тем не менее, для принятия терапевтических решений при выявлении позитивных очагов, необходимо гистологическое подтверждение опухолевого поражения. ПЭТ, выполняемая через 1-4 курса лечения, позволяет определить прогноз заболевания, однако рекомендуется лишь при проведении клинических исследований.

### **Наблюдение**

Осмотр больного проводится каждые 3 месяца в течение первого года, раз в полгода в течение последующих 2 лет и далее – 1 раз в год. Особое внимание стоит уделять развитию вторичных опухолей и других отсроченных осложнений полихимиотерапии [V, D]. Клинический анализ крови, биохимический анализ с определением уровня ЛДГ рекомендуется выполнять через 3, 6, 12 и 24 месяца после окончания лечения, далее – в случаях появления подозрительных симптомов или выявления клинических признаков болезни [V, D]. КТ- исследования необходимо проводить через 6, 12 и 24 месяца после завершения терапии [V, D]. Рутинное обследование с помощью ПЭТ не рекомендуется. Пациенты из группы высокого риска, для которых сохранились возможности проведения дальнейшей терапии, могут требовать более частого контроля.

## **Рефрактерное течение и рецидивы ДБККЛ**

### **Частота возникновения**

Примерно у 30% больных возникает рецидив заболевания. Частота выявления рецидивов ДБККЛ в странах Европейского Союза составляет 2 на 100 000 в год.

### **Диагностика**

Гистологическое исследование должно быть по возможности проведено в любом случае рецидива, а при рецидивах, возникших позже, чем через 12 месяцев от момента диагностики – обязательно, особенно для подтверждения CD20-позитивности. При необходимости возможно проведение прицельной биопсии.

## **Стадирование и определение группы риска**

Пациенты, которым может быть продолжена полнодозная терапия, должны быть проведены те же исследования, что при первичной диагностике.

## **Терапия**

Следующие рекомендации возможны к применению для пациентов, прошедших адекватную первичную терапию, основанную на антрациклинах и сочетанную с ритуксимабом. Исследования терапии второй линии, изучавшие сочетание ритуксимаба с высокодозной полихимиотерапией, показали преимущество этой схемы в достижении более длительной безрецидивной выживаемости и лучшего общего ответа по сравнению с полихимиотерапией без ритуксимаба [II, A]. Однако преимущество этого режима после проведенной терапии первой линии, включавшей ритуксимаб, не доказано. Пациентам в хорошем общем состоянии (без серьезных сопутствующих заболеваний, младше 65 лет) может быть рекомендовано проведение высокодозной полихимиотерапии с поддержкой аутологичными гемопоэтическими стволовыми клетками [II, A]. Для уменьшения размеров опухоли может применяться любой из ранее опубликованных режимов полихимиотерапии второй линии (R-DHAP, R-ESHAP, R-ICE), так как данные сравнительных исследований по этим схемам отсутствуют. Выбор режима кондиционирования зависит от опыта центра, наиболее часто применяемым является BEAM (кармустин, этопозид, цитозин-арабинозид и мельфалан). Может использоваться также дополнительное облучение вовлеченных зон (в случаях ограниченного поражения), однако этот вид терапии не изучался в контролируемых исследованиях.

Пациентам, которым невозможно проведение высокодозной терапии проводится терапия второй линии с применением режимов, указанных выше, или других, опубликованных в литературе (например, R-IMVP16, R-GEMOX, и т.д.). Возможно комбинированная терапия с применением облучения вовлеченных зон.

## **Оценка ответа на терапию**

Критерии оценки ответа на терапию те же, что и при оценке первичного эффекта. Обследование должно проводиться после 3-4 курсов полихимиотерапии (до трансплантации стволовых клеток) и после окончания лечения. Результаты ПЭТ перед проведением трансплантации, как правило, коррелируют с ответом на терапию.

## **Наблюдение**

Наблюдение за пациентами во второй ремиссии проводится так же, как и за пациентами в первой ремиссии.

## **Замечания**

Уровень достоверности [I-V] и степень рекомендации [A-D] даны в квадратных скобках, как принято Американским Обществом Клинической Онкологии. Положения без соответствующих пометок считаются доказанными и утвержденными стандартами клинической практики по мнению экспертов ESMO.

## *Література*

1. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organization classification of tumors: pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC 2001
2. Shipp M, Harrington D, Anderson J et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 987-994
3. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 579-586
4. 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
5. Coiffier B, Lepage E, 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
6. Bonnet C, Fillet G, Mounier N et al. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: study of the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1-6
7. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M et al. German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004; 104: 634-641
8. Pfreundschuh M, 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
9. Pfreundschuh M, Kloess M, Schmotz R et al. Six, not eight cycles of bi-weekly CHOP with rituximab (R-CHOP-14) is the preferred treatment for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results of the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Blood* 2005; 106 (abstr 13)
10. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333: 1540-1545
11. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD et al. Rituximab and ICE as secondline therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed of primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004; 103: 3684-3688
12. Khouri IF, Saliba RM, Hosing C. et al. Concurrent administration of high-dose rituximab before and after autologous stem cell transplantation for relapsed diffuse large B-cell lymphomas. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2240-2247
13. 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: 773-777