

Фолликулярная лимфома: современные тенденции и мой выбор

Г.С. Тумян

Follicular lymphoma: current trends and my choice

G.S. Tumyan

ABSTRACT

In this first publication of *My Choice* series, the recent data on diagnosis and management of follicular lymphoma are summarized, and an algorithm for diagnostic and therapeutic measures is proposed. This should help a hematologist to individualize management of both primary and recurrent cases. The issues of tumor burden evaluation and disease transformation are discussed, and various types of follicular lymphoma are briefly reviewed.

Keywords: follicular lymphoma, management.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, RAMS, Moscow

Контакты: gatum@mail.ru

Принято в печать: 21 января 2013 г.

РЕФЕРАТ

В этой первой публикации из серии «Мой выбор» обобщены современные данные по диагностике и лечению фолликулярной лимфомы и предложен алгоритм диагностических и лечебных мероприятий. Это позволит гематологу индивидуализировать лечение больных как при первичном обращении, так и при рецидивах заболевания. Рассмотрены вопросы определения опухолевой нагрузки, трансформации болезни, кратко представлены различные варианты фолликулярной лимфомы.

Ключевые слова:

фолликулярная лимфома, лечение.

ВВЕДЕНИЕ

Фолликулярная лимфома (ФЛ) — злокачественная В-клеточная опухоль, которая, несмотря на относительно благоприятное течение, считается неизлечимой при использовании стандартных режимов терапии. К настоящему времени имеется большое число научных публикаций по этой проблеме, в которых представлены данные, порой противоречащие друг другу. Это вызывает понятное напряжение у специалистов, которым необходимо составить, как «пазл», цельную картину болезни из отдельных, иногда разрозненных научных данных, сопоставить их с современными рекомендательными системами, а также собственным клиническим опытом. Все это позволит принять верное решение по выбору оптимальной лечебной тактики для каждого конкретного больного ФЛ. Выбор программы лечения при ФЛ — это всегда **«Ваш выбор»**, который, тем не менее, должен основываться на научной доказательной базе, личном опыте с обязательным учетом предпочтений больного. В этой первой публикации из серии **«Мой выбор»** предлагается

обобщить современные данные по диагностике и лечению ФЛ и предложить алгоритм диагностических и лечебных мероприятий, который позволил бы гематологу сделать свой выбор.

ДИАГНОСТИКА Фолликулярной Лимфомы

ФЛ чаще всего подтверждается иммуногистохимическим исследованием материала биопсии лимфатического узла. Пункция или тонкоигольная биопсия не являются достаточными для полноценной верификации диагноза. В ряде случаев болезнь проявляется экстранодальными поражениями, в т. ч. с вовлечением костного мозга и лейкоэмическим составом крови. В этих ситуациях помимо иммуноморфологического исследования опухолевой ткани желательны цитогенетическое подтверждение ФЛ. Очень важным представляется диалог между клиницистом и патологом, когда обе стороны в интересах больного в некоторой степени контролируют друг друга. В связи с этим предлагаю вам основополагающие положения, которые должны быть отражены в

морфологическом описании опухоли и иммунофенотипическом заключении, без которых достоверность диагноза фолликулярной лимфомы должна вызывать сомнения у клинициста.

При ФЛ на **морфологическом уровне** определяется утрата нормальной гистоархитектоники лимфоузла. Опухолевые клетки малого и среднего размера с расщепленными ядрами (центроциты) и крупные клетки с нерасщепленными ядрами (центробласты) сохраняют способность к формированию фолликулоподобных структур. Соотношение этих клеток определяет цитологический тип (grade) опухоли. В клинической практике разделение на 1 и 2 типы не имеет значения, поскольку никак не влияет на выбор терапии или прогноз заболевания (достаточно обозначения ФЛ 1–2 типа). Несколько иное отношение к более редкому (15–20 %) 3 цитологическому типу, который, в свою очередь, подразделяется на 3А (присутствуют центроциты) и 3В (фолликулы представлены центробластами или иммунобластами). Последний подвариант может рассматриваться как диффузная В-крупноклеточная лимфома (рис. 1). В заключении патолога клиницист должен получить информацию о характере роста опухоли: нодулярный, нодулярно-диффузный и преимущественно диффузный (рис. 2). В классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2008 г. [1] отдельно обозначена «диффузная фолликулярная лимфома». Этот редкий феномен наблюдается обычно при анализе маленького фрагмента опухолевой ткани и подтверждается только в случаях, когда поля диффузного роста представлены центроцитами с типичным иммуно-

фенотипом ФЛ и классической транслокацией $t(14;18)$ ($q32;q21$).

В 80–90 % случаев ФЛ определяется **специфическая транслокация $t(14;18)(q32;q21)$** и, как следствие, гиперэкспрессия антиапоптотического белка *BCL2* (рис. 3). В результате этой транслокации происходит образование химерного гена за счет слияния участка протоонкогена *BCL2*, картированного на хромосоме 18, с регуляторными участками генов, кодирующих синтез тяжелых цепей иммуноглобулинов (*IgH*) на хромосоме 14. Это цитогенетическое нарушение происходит на ранних костномозговых этапах В-клеточной дифференцировки. Примерно у 50–70 % здоровых людей определяется данная транслокация в небольшой пропорции циркулирующих В-клеток, что, однако, не приводит к развитию ФЛ. Циркулирующие В-лимфоциты с хромосомной аномалией затем заселяют лимфоидные фолликулы и уже в процессе антигензависимой дифференцировки получают несомненные преимущества для выживания, что способствует приобретению ими дополнительных генетических aberrаций. Только у 5 % больных ФЛ транслокация $t(14;18)$ бывает единственным цитогенетическим нарушением. В среднем у больных определяется 4–6 различных хромосомных aberrаций. Необходимо помнить, что экспрессия опухолевыми клетками белка *BCL2* не считается достаточной для подтверждения диагноза (этот маркер определяется и при других В-клеточных лимфомах), а отсутствие его не исключает ФЛ (обычно в этих случаях мутации гена *BCL2* элиминируют эпитоп, который выявляется наиболее часто используемыми моноклональными антителами).

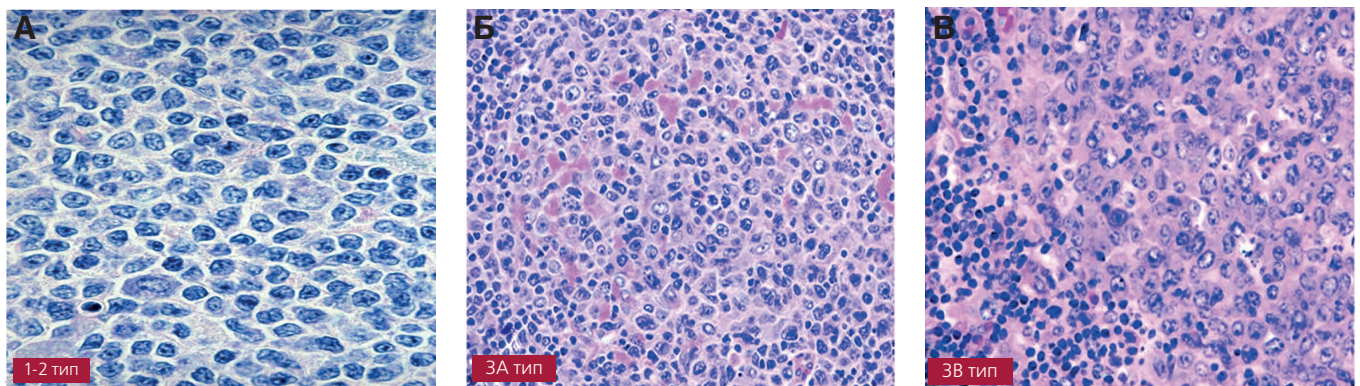


Рис. 1. Цитологические типы (grade) фолликулярной лимфомы выделяются с учетом абсолютного числа центробластов в опухолевых фолликулах в 10 полях зрения при большом увеличении микроскопа. Окраска гематоксилином и эозином:

1–2 тип — до 15 центробластов, $\times 63$; 3А тип — центроциты присутствуют, $\times 20$; 3В тип — сплошные поля центробластов, $\times 40$

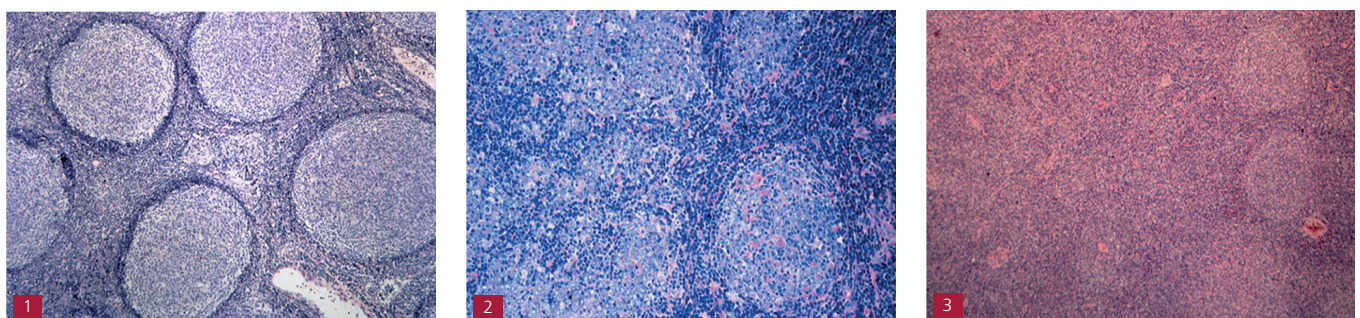


Рис. 2. Характер роста фолликулярной лимфомы. Окраска гематоксилином и эозином:

1 — нодулярный (> 75 % площади лимфоузла), $\times 5$; 2 — нодулярный и диффузный (25–75 %), $\times 20$; 3 — преимущественно диффузный (< 25 %), $\times 10$

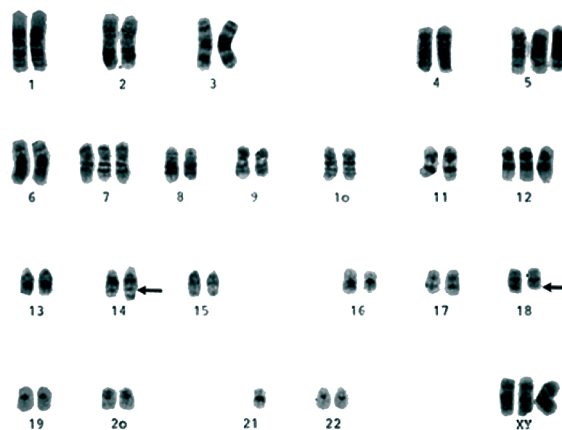
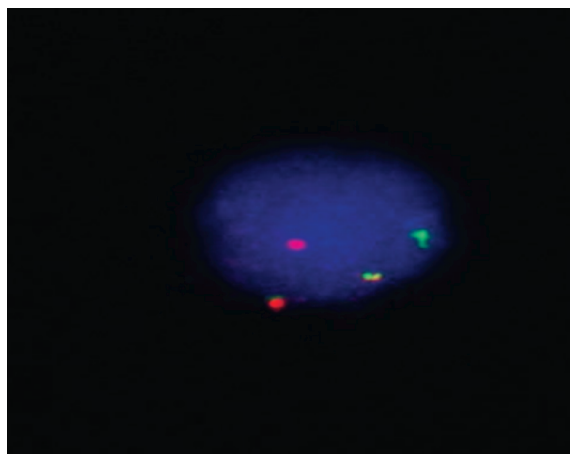


Рис. 3. Основное онкогенное событие при фолликулярной лимфоме — транслокация $t(14;18)(q32;q21)$: двухцветная FISH (интерфазный метод) и стандартный цитогенетический анализ (окраска на G-полосы)

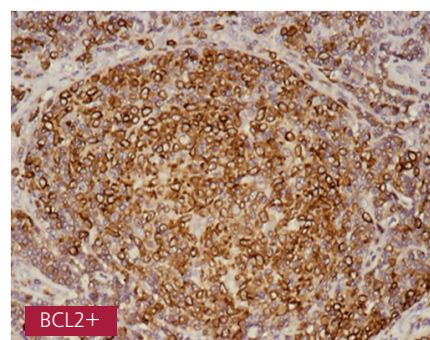
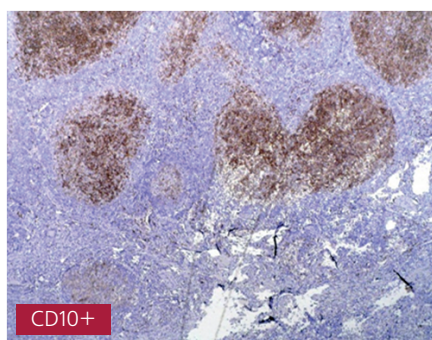
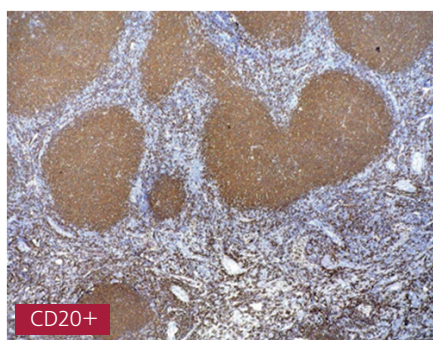


Рис. 4. Иммунофенотип фолликулярной лимфомы: CD20+, CD10+, BCL2+. Иммуноферментное окрашивание

Опухолевые клетки при ФЛ обычно экспрессируют поверхностные иммуноглобулины (IgM+/-, IgD, IgG) и В-линейные антигены (CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+). Существует определенный набор маркеров (сигнальные маркеры), экспрессия которых в комбинации друг с другом строго специфична именно для фолликулярного варианта лимфомы: CD10+/-, BCL2+, BCL6+/-, CD5-, циклин D1-, CD23± (рис. 4). Каркас опухолевых фолликулов обеспечивают фолликулярные дендритные клетки CD21+ и CD23+. Проллиферативный индекс (Ki-67) при ФЛ часто коррелирует с клеточным составом опухоли: при ФЛ I–II цитологического типа Ki-67 обычно менее 20 %, при III типе — пролиферативная фракция составляет более 20 %.

Важное прогностическое значение при ФЛ имеет взаимодействие между опухолевыми клетками и **реактивным микроокружением**, представленным Т-лимфоцитами, антигенпрезентирующими клетками и макрофагами. Иммунокомпетентные клетки обеспечивают привилегии в выживании опухолевых В-лимфоцитов, которые продолжают накапливать генетические поломки, что ухудшает долгосрочный прогноз у больных и способствует трансформации ФЛ. Со своей стороны, опухолевые В-клетки изменяют экспрессию генов реактивных Т-лимфоцитов, нарушая правильное функционирование иммунных синапсов (immune synapse — это структурированная зона контакта между клетками, обеспечивающими осуществление той или иной формы иммунного распознавания и связанной с ним передачи сигналов, оптимизирующих начальные этапы иммунных

реакций). Однако к настоящему времени нет четких суррогатных иммуногистохимических маркеров, с помощью которых можно было бы моделировать профиль экспрессии генов клеток реактивного микроокружения, а значит, эти данные не могут быть использованы в рутинной практике и к настоящему времени представляют скорее научный, чем практический интерес.

Выводы и мой выбор

Комплекс важных морфологических и иммуногистохимических параметров, обозначенных выше, позволяет установить диагноз фолликулярной лимфомы. Цитогенетическое исследование в стандартной ситуации можно не выполнять. Подробное микроскопическое описание позволяет клиницисту составить некий «портрет опухоли» на момент диагностики. Имеют значение следующие неблагоприятные факторы: доминирование центробластов (III цитологический тип), обширные поля диффузного роста, индекс пролиферации более 20 %. Наличие или сочетание этих факторов расширяют арсенал отрицательных параметров опухоли, которые в итоге существенно влияют на выбор лечения при ФЛ. Условно их можно обозначить как прогностически неблагоприятные характеристики опухоли.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПУХОЛЕВОЙ НАГРУЗКИ

Следующий этап после установления диагноза — обследование больного с целью определить распространенность заболевания. Обычно выполняется компьютерная

томография шеи, органов грудной клетки и брюшной полости. Проводится цитологическое и гистологическое исследования костного мозга. Очень важен тщательный сбор анамнеза с обсуждением сопутствующих заболеваний и жалоб больного. Помимо известных симптомов интоксикации (повышение температуры тела выше 38 °С без признаков инфекции, проливные ночные поты, похудение более чем на 10 % от исходной массы тела) следует обратить внимание на следующие жалобы: неприятные ощущения и боль в брюшной полости, резкая слабость, частые простудные и вирусные заболевания. Обычно присутствие любых из обозначенных выше клинических симптомов ассоциируется с высокой опухолевой нагрузкой, определение которой представляется наиболее важным фактором, влияющим на выбор терапии при ФЛ. Другой вопрос: каковы критерии оценки опухолевой нагрузки?

Стадия не является определяющей при ФЛ. Например, тактические подходы и прогноз заболевания при II стадии с двусторонним поражением шейных лимфоузлов и II стадии с массивными опухолевыми конгломератами в брюшной полости принципиально отличаются. Был разработан [2] международный прогностический индекс ФЛ (FLIPI), представляющий собой сочетание неблагоприятных факторов, которые позволяют отнести больного к одной из трех групп риска долгосрочной выживаемости: низкая (0–1 фактор), промежуточная (2 фактора) и высокая (3–5 факторов). Однако, если ориентироваться на FLIPI, то больной в возрасте старше 60 лет (один фактор) с III стадией заболевания (второй фактор) и поражением лимфоузлов в более 4 вовлеченных зонах (третий фактор) размером до 2 см будет включен в группу высокого риска. В то же время, если у данного больного отсутствуют клинические симптомы, то вполне можно оставить его под наблюдением без противоопухолевого лечения. Таким образом, **FLIPI не является определяющим**, когда решается вопрос о выборе лечебной тактики, хотя эта модель не потеряла свою прогностическую значимость и продолжает использоваться для идентификации различных групп больных в клинических исследованиях. Вскоре возникла необходимость пересмотра FLIPI по нескольким причинам. Предыдущая прогностическая модель разрабатывалась до эры применения ритуксимаба, конечной целью при этом рассматривалась общая выживаемость (ОВ) больных, что при индолентной лимфоме является в некоторой степени независимым от лечения фактором. Кроме того, не были учтены важные прогностические факторы, указывающие на общую опухолевую нагрузку, такие как $\beta 2$ -микроглобулин, конгломераты узлов более 6 см и поражение костного мозга. Новый международный прогностический индекс ФЛ (FLIPI2) был протестирован у 832 больных (табл. 1). Было показано, что 3-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 91, 69 и 51 % в группе больных с низким, промежуточным и высоким риском соответственно [3].

Для определения объема опухоли (опухолевой нагрузки) и показаний к началу лечения наиболее полезными представляются критерии французской группы по изучению ФЛ (Groupe d'Etudes des Lymphomes Folliculaire — GELF) и Британской национальной группы по исследованию лимфом (British National Lymphoma Investigators — BNLI) [4, 5].

Таблица 1. Международный прогностический индекс фолликулярной лимфомы FLIPI и FLIPI 2 (Follicular Lymphoma International Prognostic Index)

Фактор	Значение
FLIPI*	
Возраст	> 60 лет
Стадия	III–IV
Гемоглобин	< 120 г/л
ЛДГ	Выше нормы
Число вовлеченных зон	> 4 зон
FLIPI2**	
Возраст	> 60 лет
Костный мозг	Поражение
Гемоглобин	< 120 г/л
$\beta 2$ -микроглобулин	Выше нормы
Вовлеченный узел	> 6 см

ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

* **Группы риска согласно FLIPI:** низкий (0–1 фактор), промежуточный (2 фактора), высокий (3–5 факторов).

** **Группы риска согласно FLIPI 2:** низкий (0 факторов), промежуточный (1–2 фактора), высокий (3–5 факторов).

Если обобщить эти данные, то опухолевая нагрузка считается низкой при отсутствии следующих 4 групп признаков:

1) признаки, связанные с опухолью — лимфатические узлы или опухолевые массы ≥ 7 см, лимфатические узлы > 3 см в 3 различных зонах, симптомы сдавления органов, плеврит, асцит, спленомегалия, поражение печени, почек, костей.

2) признаки биологические — повышение уровня сывороточного ЛДГ и/или 2-микроглобулина, цитопении, связанные с выраженной инфильтрацией костного мозга ($Hb < 10$ г/дл, лейкоцитов $< 3 \times 10^9$ /л, тромбоцитов $< 100 \times 10^9$ /л).

3) признаки, характеризующие состояние больного — симптомы интоксикации (лихорадка, потливость, потеря веса), соматический статус по ECOG > 2.

4) признаки, отражающие течение болезни — генерализованное прогрессирование заболевания за последние 3 месяца.

Выводы и мой выбор

После завершения полного обследования предлагается условно определить опухолевую нагрузку у больного согласно представленным критериям. Решение о дальнейшей тактике лечения принимается в соответствии с алгоритмом (рис. 5), который должен всегда корректироваться с возрастом, соматическим статусом, предпочтениями пациента и неблагоприятными характеристиками опухоли.

ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ФЛ С НИЗКОЙ ОПУХОЛЕВОЙ НАГРУЗКОЙ

Для больных с низкой опухолевой нагрузкой без клинических проявлений болезни существует несколько лечебных подходов: наблюдение, монотерапия ритуксимабом, лучевая терапия при локальных стадиях. У этой категории больных симптомы интоксикации присутствуют крайне редко. Однако, если они все же имеются, то помимо монотерапии ритуксимабом, больным может быть предложена иммунохимиотерапия. Ниже представлена

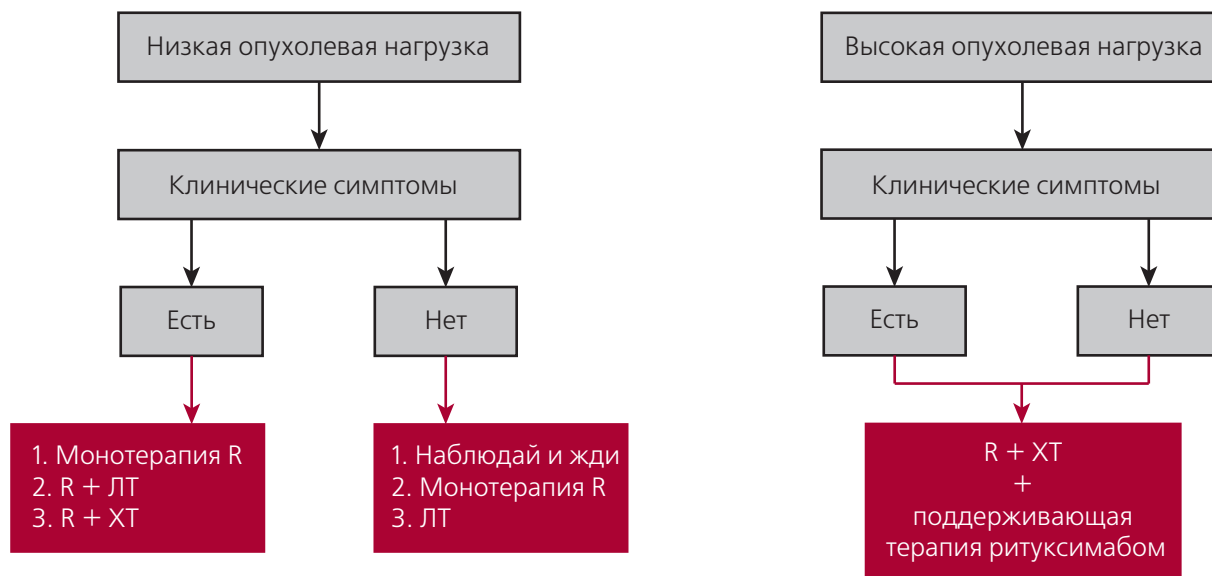


Рис. 5. Алгоритм лечения больных фолликулярной лимфомой
R — ритуксимаб; ЛТ — лучевая терапия; ХТ — химиотерапия.

основная доказательная база перечисленных тактических подходов для больных ФЛ с низкой опухолевой нагрузкой.

Тактика «наблюдай и жди» базируется на тезисе, что отсроченное лечение не влияет на срок жизни больных, а немедленное его начало не улучшает показатели ОВ. Этот тезис был сформулирован до 2000 г., когда еще не было лечебных средств, принципиально меняющих естественное течение ФЛ. Целью врача было постараться по возможности дольше обеспечить больному хорошее качество жизни, не подвергая его риску непосредственных и поздних осложнений химиотерапии. В литературе представлены материалы по крайней мере 3 крупных клинических исследований, в которых не выявлено различий в сроке жизни больных с распространенными стадиями и бессимптомным течением ФЛ: пациенты были рандомизированы в группу наблюдения или противоопухолевой терапии [4–7]. Перед принятием решения о выборе выжидательной тактики в каждом конкретном случае предлагается взвесить аргументы «за» и «против». **За тактику «наблюдай и жди»** говорит следующий факт: у 30–40 % больных длительность отсрочки лечения может составить 3 года и более. Для пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями, когда можно избежать осложнений и побочных эффектов противоопухолевой терапии, выбор этой тактики представляется вполне оправданным. Однако необходимо учитывать психологическое состояние пациента и его отношение к ситуации. И тогда начинают доминировать **аргументы «против»**: необходимость более тщательного мониторинга с частыми посещениями клиники, постоянное «ожидание» прогрессирования заболевания, возможный риск трансформации опухоли в более агрессивную лимфому. В условиях существования новых лечебных средств, которые могут реально, без дополнительной токсичности, на долгие годы избавить от болезни, аргументы **против** тактики «наблюдай и жди» в большинстве случаев **перевешивают**.

Лучевая терапия — высокоэффективный метод лечения больных с небольшой опухолевой нагрузкой и локальными стадиями заболевания. Этот вывод основывается на данных американских авторов, которые обобщили результаты лечения 6568 больных с I–II стадиями

ФЛ. Целью исследования была оценка эффективности лучевой терапии в первой линии [8]. Оказалось, что 10- и 20-летняя ОВ составила 62 и 35 % в группе больных, получавших лучевую терапию, против 48 и 23 % в группе без облучения ($p < 0,0001$). Однако, если обобщить мировой опыт, только 20–30 % больных с локальными стадиями получают лучевую терапию. Было предпринято несколько попыток комбинировать лучевую терапию с другими методами. Оказалось, что добавление химиотерапии к облучению не улучшает показателей выживаемости больных за счет высокой частоты поздних осложнений [9]. Более того, согласно материалам Стэнфордского университета [10], отдаленные результаты комбинированного лечения вполне сопоставимы не только с данными больных, получавших лучевую терапию, но и с группой пациентов, которые только наблюдались.

Итальянские ученые предлагают больным с I–II стадиями ФЛ 4 еженедельных введения ритуксимаба с последующей лучевой терапией [11]. Согласно их данным, частота полных ремиссий составляет 98 %; при медиане наблюдения более 6 лет ВВП была 69 %. Авторы заключают, что такая тактика лечения больных с локальными стадиями ФЛ является нетоксичной и превосходящей по эффективности использование только лучевой терапии. Кроме того, она не уступает по эффективности иммунохимиотерапии, хотя этот вывод требует тестирования в рамках рандомизированного исследования. Возможно, эта тактика будет иметь преимущества у больных с локальными стадиями, но с некоторыми клиническими признаками болезни.

Рассмотрим аргументы «за» и «против». **За лучевую терапию** говорит высокая радиочувствительность опухоли, практически полное отсутствие рецидивов в зоне облучения и побочных эффектов (оптимальна суммарная очаговая доза 24 Гр). **Аргументы «против»**: возможность диссеминации опухоли в процессе облучения или вскоре после его окончания, сложность исключения скрытых очагов поражения и циркуляции опухолевых клеток в крови, наличие современных высокоэффективных лекарственных средств. И вновь аргументы **«против»** **перевешивают**.

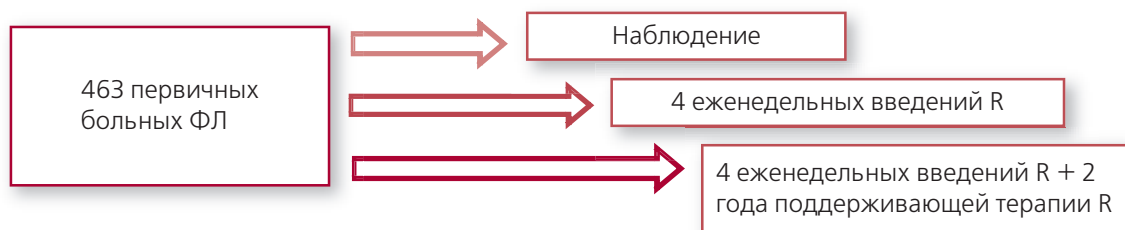


Рис. 6. Дизайн международного рандомизированного клинического исследования «Ритуксимаб против тактики «наблюдай и жди» у больных с II–IV стадией фолликулярной лимфомы без клинических проявлений и больших опухолевых масс (bulky)» [12]

Монотерапия ритуксимабом. В 2010 г. были опубликованы очень важные результаты анализа британской группы по изучению лимфом [12]. Всего в исследование было включено 463 больных ФЛ, которые были рандомизированы на три группы: наблюдение, 4 введения ритуксимаба (короткий курс), 4 введения с последующей поддерживающей терапией ритуксимабом в течение 2 лет (продолженный курс) (рис. 6). Медиана времени до начала противоопухолевого лечения в группе наблюдения составила 33 мес. 3-летняя ВВП составила 33, 60 и 81 % соответственно ($p < 0,0001$). Еще два важных вывода вытекают из этого исследования. Первый — это прогностическая ценность определения объема опухоли (опухолевой нагрузки). Несмотря на то что 79 % больных имели III–IV стадию заболевания и 24 % входили в группу высокого риска по FLIPI, все они, согласно критериям GELF, имели низкую опухолевую нагрузку, что позволило рекомендовать щадящие режимы лечения или даже наблюдение. Второй вывод — эффективность короткого курса ритуксимаба была вполне сопоставима с длительным введением препарата. Несмотря на то, что различий в ОВ в данном исследовании получено не было, эта была первая серьезная попытка пересмотреть тактику «наблюдай и жди» в эпоху применения ритуксимаба и задуматься над оптимальным режимом введения препарата.

Монотерапия ритуксимабом изучалась в 2 крупных рандомизированных исследованиях: SAKK 35/98 [13] и RESORT [14]. В первом исследовании сравнивались результаты короткого курса ритуксимаба и продолженного введения препарата в виде 4 инфузий каждые 2 мес. (всего 8 введений) (рис. 7). В группе первичных больных, которые продолжили лечение ритуксимабом,

примерно половина (45 %) оставалась без признаков прогрессирования к 8 годам наблюдения. Это очень важный вывод, поскольку лечение в течение 9 мес. позволяет отсрочить начало химиотерапии на долгие годы у большого числа больных с низкой опухолевой нагрузкой. Авторы предполагают, что кроме непосредственного влияния на опухолевые клетки пролонгированное применение ритуксимаба индуцирует Т-клеточный специфический иммунитет, выступая в качестве «противолимфомной вакцины».

Исследование RESORT: 384 первичных больных с небольшой опухолевой нагрузкой получали 4 еженедельных введения ритуксимаба [14]. При достижении ответа 274 (71 %) больных были рандомизированы на две группы: поддерживающая терапия ритуксимабом каждые 3 мес. до прогрессирования или наблюдение с повторным еженедельным 4-кратным введением ритуксимаба при появлении признаков прогрессирования (рис. 8). При медиане наблюдения 3,8 года время до неудачи лечения составило 3,9 года в группе поддерживающей терапии и 3,6 года в группе повторного введения (статистически значимых различий не получено). Без цитотоксической терапии на этот период наблюдения находится соответственно 95 и 86 % больных ($p = 0,027$). Высокая цена терапии при длительном введении ритуксимаба, отсутствие различий в качестве и сроке жизни больных позволяют авторам считать **тактику «повторного лечения» более обоснованной.**

Ритуксимаб в комбинации с химиотерапией. В настоящее время гематологи не располагают ни одним рандомизированным исследованием, в котором бы было показано преимущество иммунохимиотерапии перед монотерапией ритуксимабом у больных ФЛ с небольшой

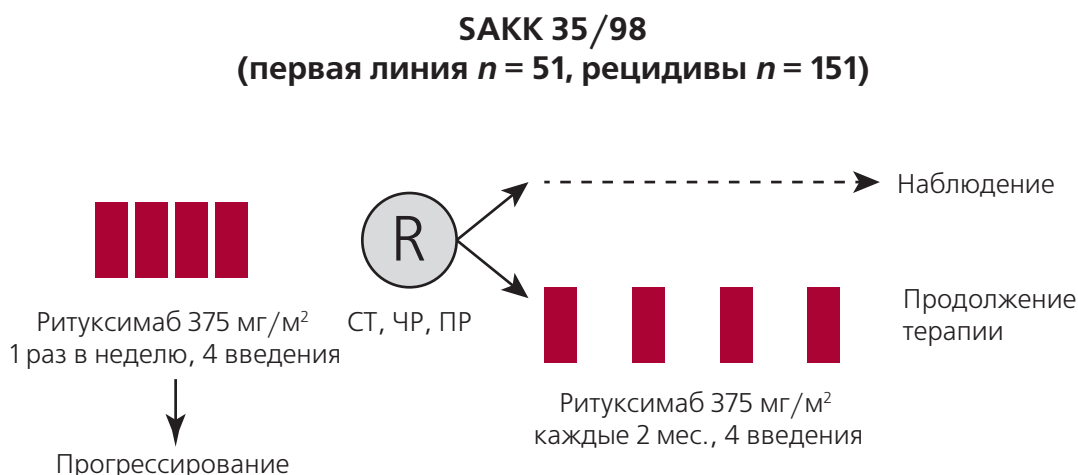


Рис. 7. Дизайн рандомизированного клинического исследования по изучению эффективности короткого и продолженного режимов ритуксимаба у больных фолликулярной лимфомой [13]
ПР — полная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия; СТ — стабилизация

RESORT

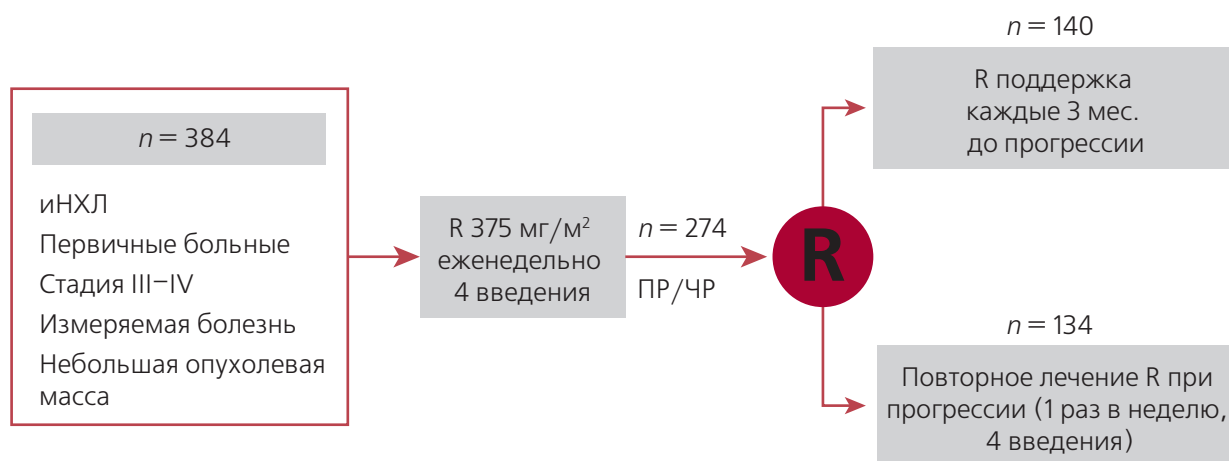


Рис. 8. Дизайн рандомизированного клинического исследования ECOG. Протокол RESORT [14]
R — ритуксимаб; иНХЛ — индолентные неходжкинские лимфомы; ПР — полная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия.

опухолевой нагрузкой, даже при наличии каких-то клинических симптомов. В первую очередь, необходимо помнить, что клинические проявления не являются строго специфическими, и следует обязательно убедиться в отсутствии других неопухолевых причин. С другой стороны, в ряде случаев невыполненные в полном объеме исследования не позволяют с уверенностью исключить скрытые очаги поражения, что делает обоснованным применение иммунохимиотерапии.

Выводы и мой выбор

Больным с низкой опухолевой нагрузкой можно предложить монотерапию ритуксимабом (4 еженедельных введения с последующей поддерживающей терапией в течение примерно 1 года). У больных с локальными стадиями ФЛ можно использовать лучевую терапию, однако перед ее началом желательно 4 еженедельных введения ритуксимаба для предотвращения генерализации в процессе облучения. Тактику «наблюдай и жди» предлагаю обсудить с пожилыми больными, а также в тех редких случаях, когда сам пациент не настроен на какое-либо лечение. Тактика «наблюдай и жди» не может быть применена у больных с неблагоприятными характеристиками опухоли. Наличие этих факторов может перевешивать остальные клинические параметры. Так, при III цитологическом типе с высоким индексом пролиферации даже при небольшой опухолевой нагрузке больному назначается ритуксимаб в комбинации с химиотерапией.

Если обратиться к регистру Национального института рака США [15], то только 51 % первичных больных ФЛ получает иммунохимиотерапию, в остальных случаях используется монотерапия ритуксимабом, тактика наблюдения, реже — облучение. Следует признать, что в нашей стране имеет место «перелечивание» больных ФЛ. В России при установлении диагноза ФЛ практически сразу у всех больных инициируется лечение. Таким образом, примерно 30–40 % больных ФЛ у нас в стране необоснованно получают цитостатическую терапию. На наш взгляд, это связано прежде всего с тем, что основополагающим признаком для принятия решения считается стадия заболевания, а не объем опухоли, следовательно, все больные с III–IV стадией сразу направляются на хи-

миотерапевтическое лечение. Это положение уже давно пересмотрено, например, при планировании программы лечения больных с лимфомой Ходжкина, когда массивное поражение (bulky) несет в себе такую же смысловую, прогностически неблагоприятную нагрузку, как и IV стадия заболевания. Возможно, более широкое использование критериев оценки опухолевой нагрузки при ФЛ, а также повсеместная доступность ритуксимаба позволят нам исправить эту ситуацию и рекомендовать больным ФЛ лечение в соответствии с объемом поражения, т. е. с учетом опухолевой нагрузки.

ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ФЛ С ВЫСОКОЙ ОПУХОЛЕВОЙ НАГРУЗКОЙ

Пациенты с ФЛ и большим объемом опухоли должны получать ритуксимаб в комбинации с химиотерапией. В начале 2000-х годов было проведено 4 крупных рандомизированных исследования [16–19], в которых показано преимущество добавления ритуксимаба к стандартной химиотерапии (табл. 2). Это преимущество сохранялось и при оценке отдаленных результатов лечения независимо от метода полихимиотерапии. Сегодня считается общепринятым положение: если планируется **медикаментозное лечение у первичных больных фолликулярной лимфомой, оно должно начинаться с ритукси-**

Таблица 2. Эффективность добавления ритуксимаба к различным режимам химиотерапии у первичных больных фолликулярной лимфомой, по результатам 4 рандомизированных исследований [16–19]

Исследование	Число больных	Режим	Эффективность
R. Marcus et al., 2008 [18]	321	R-CVP vs CVP	Медиана ВДП: 27 vs 7 мес. 4-летняя ОБ: 83 vs 77 % ($p = 0,029$)
G. Salles et al., 2008 [19]	358	R-CHVP vs CHVP	5-летняя ВБП: 53 vs 37 % ($p = 0,001$)
M. Herold et al., 2007 [17]	201	R-MCP vs MCP	4-летняя ОБ: 87 vs 74 % ($p = 0,0096$)
W. Hiddemann et al., 2005 [16]	428	R-CHOP vs CHOP	2-летняя ОБ: 95 vs 90 % ($p = 0,016$)

ВДП — время до прогрессии.

маба. Основной вопрос заключается в том, какой режим химиотерапии желателно использовать как базовый. В нескольких клинических исследованиях сравнивалась эффективность трех основных режимов лечения: R-СНОР, R-CVP, R-FCM [20, 21]. Оказалось, что по непосредственной эффективности R-СНОР и R-FCM превосходят R-CVP. Отдаленные же результаты оказались лучше при использовании программы R-СНОР, поскольку применение флударабин-содержащих режимов увеличивает количество осложнений. Несмотря на свою высокую эффективность, флударабин-содержащие режимы отличаются токсичностью, повреждающим действием на гемопоэтические стволовые клетки и высокой частотой индукции вторичных опухолей. С учетом того, что при ФЛ есть альтернативные, сопоставимые по эффективности, но менее токсичные программы, схема R-FCM исключена из всех рекомендательных систем для лечения первичных больных ФЛ.

Однако схему R-СНОР нельзя признать «золотым стандартом», поскольку на рынке появился и стал доступен для широкого использования новый противоопухолевый препарат — бендамустин. М. Rimmel и соавт. провели большое рандомизированное исследование, включившее 549 первичных больных с индолентными лимфомами, которые получали лечение по схеме R-В или R-СНОР [22]. Статистически значимо лучшие результаты получены при использовании бендамустина в сравнении со схемой R-СНОР. При медиане наблюдения 32 мес. медиана ВБП составила 54,9 (R-В) и 34,8 мес. (R-СНОР) соответственно. Особо важным оказался благоприятный профиль токсичности бендамустина. Например, частота нейтропении, инфекционных осложнений, мукозитов и алопеции была статистически значимо выше у больных, получавших R-СНОР. Несмотря на отсутствие разницы в сроке жизни больных, получавших R-В или R-СНОР, бендамустин можно считать препаратом выбора в первой линии терапии ФЛ.

Выводы и мой выбор

- **R-СНОР** предпочтителен у больных моложе 70-75 лет, при 3 цитологическом типе, высокой опухолевой нагрузке.
- **R-CVP** показан больным старше 70-75 лет с 1-2 цитологическим типом опухоли.
- **R-В** высокоэффективная схема как у первичных больных, так и при рецидивах. R-В имеет преимущества у пациентов с сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, отягощенный кардиологический анамнез и др.).
- **R-F, R-FC и R-FCM** у первичных больных фолликулярной лимфомой **не используется** из-за высокой токсичности, повреждающего действия на гемопоэтическое стволовые клетки и высокой частоты вторичных опухолей.

КОНСОЛИДАЦИЯ И ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПЕРВОЙ ЛИНИИ У БОЛЬНЫХ ФЛ

Поддерживающая терапия ритуксимабом имела очевидные преимущества у больных, которые на этапе индукции получали только химиотерапию. Так, в исследовании ECOG, первичные больные ФЛ, которые получили CVP, далее были рандомизированы на поддерживающую терапию ритуксимабом или только наблюдение [23]. 3-летняя ВБП составила 68 и 33 % соответственно. Поддерживающая терапия после иммунохимиотерапии была тестирована в исследовании PRIMA [24]. При медиане наблюдения 36 мес. больные на поддерживающей терапии ритуксимабом имели лучшие показатели ВБП (75 и 58 %) и большую частоту полных ремиссий (72 и 52 %). В настоящее время нет единого мнения о необходимости назначения поддерживающей терапии ритуксимабом больным ФЛ в первой ремиссии. **Аргументы «за»:** применение ритуксимаба увеличивает количество больных, у которых нет признаков болезни, и позволяет надолго отложить начало следующего цитостатического лечения. **Аргументы «против»:** различий в ОВ больных, которые остаются под наблюдением или получают поддерживающую терапию ритуксимабом, не получено. Кроме того, частота нейтропении или инфекций выше у больных, получавших ритуксимаб.

Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) проводилась больным ФЛ в первой ремиссии в рамках различных клинических исследований [25–28] (табл. 3). Предлагается рассмотреть все аргументы «за» и «против» данного метода лечения. **«За» ВДХТ** в первой ремиссии говорит ее высокая эффективность и длительный контроль за опухолью (ВБП статистически значимо выше у больных, которые получали ВДХТ). **Аргументы «против»:** отсутствие различий в ОВ больных, высокая частота вторых опухолей и миелодиспластических синдромов, а также высокая эффективность стандартных ритуксимаб-содержащих режимов.

Выводы и мой выбор

Больным ФЛ с высокой опухолевой нагрузкой после успешной иммунохимиотерапии желателно назначать поддерживающую терапию ритуксимабом каждые 2 мес. в течение 2 лет. Больные с небольшой опухолевой нагрузкой в полной ремиссии после индукционного этапа могут оставаться под наблюдением. ВДХТ с аутоТГСК в первой ремиссии ФЛ не рекомендуется.

РЕЦИДИВЫ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ

Больные с рецидивами ФЛ, так же как и при первичном обращении, требуют к себе индивидуального подхода. Если при крупноклеточных лимфомах стандартом лечения рецидивов является ВДХТ с аутоТГСК, то при

Таблица 3. Высокодозная химиотерапия у больных фолликулярной лимфомой в первой ремиссии, по данным 4 рандомизированных исследований [25–28]

Исследование	Режим	Эффект
G. Lenz et al., 2004 [25]	СНОР + ВДХТ (TOT) vs СНОР + ИФН-α	Выше ВБП, но ОВ не различается
E. Gayan et al., 2009 [27]	VCAP + ВДХТ (TOT) vs CHVP + ИФН-α	Выше ВБП (FLIPI > 2), но ОВ не различается
C. Sebban et al., 2006 [26]	СНОР + ВДХТ (TOT) vs CHVP + ИФН-α	Нет различий в ВБП и ОВ
M. Ladetto et al., 2008 [28]	СНОР-R vs R + ВДХТ	Выше ВБП, но ОВ не различается

ИФН — интерферон; TOT — тотальное облучение тела.



Рис. 9. Индивидуализация подходов к лечению больных фолликулярной лимфомой

рецидивах ФЛ допускается применение всех вариантов лечения, которые разработаны для первичных больных. Мы призываем к индивидуализации лечения ФЛ с учетом факторов, связанных с опухолью и с конкретными особенностями пациента (рис. 9).

Если больной ранее не получал иммунохимиотерапии, то на индукционном этапе можно предложить лечение по программам R-СНОР, R-В, R-CVP с последующей поддерживающей терапией ритуксимабом в течение 2 лет. Если при первичном обращении больному проводилась иммунохимиотерапия (R + ХТ), то в рецидиве можно вернуться к той же схеме при условии, что эффект сохранялся более 3 лет. Если признаки прогрессирования заболевания появились на ранних этапах течения ФЛ, то желательно использовать программы, не обладающие перекрестной резистентностью к предыдущей терапии. Так, после R-СНОР можно назначить R-В или флударабин-содержащие режимы. Поддерживающая терапия при рецидивах ФЛ увеличивает общую и безрецидивную выживаемость.

Рецидивы на фоне иммунохимиотерапии ассоциируются с неблагоприятным прогнозом. У больных старше 60 лет эффективным может быть применение бендамустина. Согласно данным В. Cheson и соавт. [29], общая эффективность лечения бендамустином составила 75 %, медиана ВВП — 9 мес. Улучшить эти результаты удастся при комбинировании бендамустина с бортезомибом и ритуксимабом (исследование VERTICAL). Так, общая эффективность такого режима составила 88 %, из них полные ремиссии были достигнуты у 53 % больных. Медиана ВВП составила 14,9 мес. [30].

Больным моложе 60 лет с ранним рецидивом или резистентным течением на фоне иммунохимиотерапии можно предложить ВДХТ с аутоТГСК. Очень важной и трудной задачей является определение оптимального времени высокодозного лечения с учетом высокой эффективности стандартных режимов при рецидивах. Кроме того, несмотря на удовлетворительные результаты ВДХТ, кривая выживаемости не выходит на плато, а значит, этот метод не может излечить больных ФЛ. В ряде случаев заболевание может протекать довольно агрессивно и характеризоваться как первично-резистентная опухоль. При этом не всегда удается доказать трансформацию ФЛ в диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВКЛ). Но и в этой ситуации, когда опухоль нечувствительна к химиотерапии, проведение высокодозного лечения не оправдано. Таким больным можно рекомендовать аллогенную трансплантацию, которая становится более безопасной в условиях применения немиелоаблативных режимов кондиционирования.

Рассмотрим аргументы «за» и «против» высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК).

В поддержку ВДХТ с аутоТГСК говорят результаты рандомизированных исследований, которые указывают на улучшение ВВП больных с рецидивами ФЛ, получивших ВДХТ с аутоТГСК по сравнению со стандартными режимами. В отличие от агрессивных лимфом, применение ритуксимаба на начальных этапах лечения не снижает эффективности ВДХТ. По данным разных авторов [31], результаты ВДХТ у больных во второй и третьей ремиссиях не различаются: 5-летняя ВВП составляет в среднем 44 %.

Аргументом против ВДХТ с аутоТГСК является довольно длительное течение ФЛ, при которой вопросы поздней токсичности (вторые опухоли, включая миелодиспластические синдромы) становятся особенно актуальными. Современное лечение ФЛ, появление новых высокоэффективных препаратов, современные поколения моноклональных антител или ингибиторов сигнальных путей вселяют надежду на возможность получения длительной ремиссии без применения токсичных программ. Однако следует помнить, что перенос ВДХТ с первого рецидива на второй или даже на третий повышает риск потери части больных, которым из-за возраста уже выполнить этот метод лечения будет невозможно.

Выводы и мой выбор

У больных моложе 60 лет с рецидивами ФЛ или прогрессированием на фоне поддерживающего лечения ритуксимабом после иммунохимиотерапии необходимо обсуждать ВДХТ с аутоТГСК. В первую очередь желательно выполнить повторную биопсию опухоли. Если будет доказана трансформация ФЛ, то это служит дополнительным подтверждением правильности выбора терапии. В случае отсутствия трансформации ФЛ можно рекомендовать химиотерапию с включением препаратов, не обладающих перекрестной резистентностью к предыдущему режиму лечения, например бендамустин-содержащие схемы после СНОР. При достижении эффекта необходимо оставить больного на поддерживающей терапии ритуксимабом и только при повторном обострении заболевания вновь обсуждать вопрос о ВДХТ. При поздних рецидивах ВДХТ с аутоТГСК не используется.

Пожилых больных с рецидивами ФЛ можно оставить под наблюдением при отсутствии угрожающих симптомов активности болезни. Если рецидив поздний и опухолевая нагрузка небольшая, то можно использовать монотерапию ритуксимабом. В ряде случаев полезной может быть комбинация ритуксимаба с длительным примене-

нием малых доз циклофосфида. При большой опухолевой нагрузке больным можно предложить лечение на основе бендамустина.

ТРАНСФОРМАЦИЯ Фолликулярной Лимфомы

Трансформация ФЛ в более агрессивные варианты опухоли — довольно известный факт, частота которого увеличивается во времени и составляет в среднем 3 % в год [32]. Чаще всего при трансформации диагностируется ДВКЛ, реже — лимфома Беркитта, крайне редко — лимфобластная лимфома (рис. 10). Трансформация ФЛ подтверждается гистологическими данными, указывающими на увеличение количества центробластов и полную потерю нодулярности роста опухоли. Здесь необходимо обратить внимание на два важных момента. Первый: переход I цитологического типа в III или определение диффузного роста вместо предшествующего нодулярного не считаются истинной трансформацией опухоли, а представляют собой морфологическую прогрессию внутри ФЛ. Второй момент: обнаружение при первичной диагностике заболевания в одном узле картины ФЛ и ДВКЛ скорее говорит о композитных опухолях, чем о трансформации ФЛ. По мнению ряда авторов, необходимый временной разрыв между этими двумя болезнями должен составить хотя бы 6 мес. Для доказательства истинной трансформации требуется клональное подтверждение схожести соматических гипермутаций в генах опухолевых клеток ФЛ и ДВКЛ, кодирующих синтез тяжелых цепей иммуноглобулинов. Данное исследование не проводится рутинно, в связи с чем трансформация ФЛ подтверждается иммуноморфологическими методами. Существуют некоторые косвенные клинические признаки, которые могут указывать на трансформацию ФЛ. Это выраженные симптомы интоксикации, повышение активности лактатдегидрогеназы, дискордантный рост изолированных опухолевых узлов, часто с экстранодальной локализацией.

Алгоритм лечебных подходов при трансформации ФЛ следующий:

- **R-СНОР применяется у больных, ранее не получавших антрациклиновые антибиотики. При локальных стадиях после окончания иммунохимиотерапии возможно облечение.**

- При достижении полной ремиссии после программы R-СНОР рекомендуется поддерживающая терапия ритуксимабом в течение 2-х лет.
- При отсутствии полной ремиссии после R-СНОР, а также при рецидивах, используются схемы второй линии терапии агрессивных лимфом (R-DHAP, R-ESHAP, R-GDP, R-GemOx, R-ICE, R-MINE и др.) с последующей ВДХТ с аутоТГСК.

ВАРИАНТЫ Фолликулярной Лимфомы

В этом разделе представлена краткая информация о редких вариантах ФЛ, которые обозначены в классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2008 г.

Педиатрическая ФЛ. Этот вариант заболевания встречается крайне редко у детей (2–3 %) и значительно отличается от аналогичной формы болезни взрослых, в частности отсутствием экспрессии белка BCL2 и специфической транслокации $t(14;18)(q32;q21)$, преимущественно III цитологическим типом опухоли с центробластами. Обычно заболевание имеет благоприятное индолентное течение с локальными нодальными или экстранодальными проявлениями (миндалины, яички). В крупном исследовании германской группы проанализированы клинические данные 25 больных ФЛ в возрасте до 18 лет (рис. 11). Кроме указанных выше особенностей авторы привлекают внимание к тому, что в 36 % случаев у детей на момент установления диагноза в опухолевой ткани определялись два варианта лимфомы: ФЛ и ДВКЛ [33]. Композитные лимфомы встречаются у взрослых значительно реже, часто связаны с трансформацией и неблагоприятным течением опухоли. В то же время у детей присутствие крупноклеточного компонента не влияет на прогноз заболевания. Лечение 25 детей с ФЛ по протоколу NHL-BFM позволило достичь удовлетворительных результатов: рецидив был только у одной девочки с синдромом Ниймеген (синдром хромосомных поломок Ниймеген — это синдром хромосомной нестабильности, который характеризуется микроцефалией, комбинированным первичным иммунодефицитом и высокой предрасположенностью к лимфоидным опухолям).

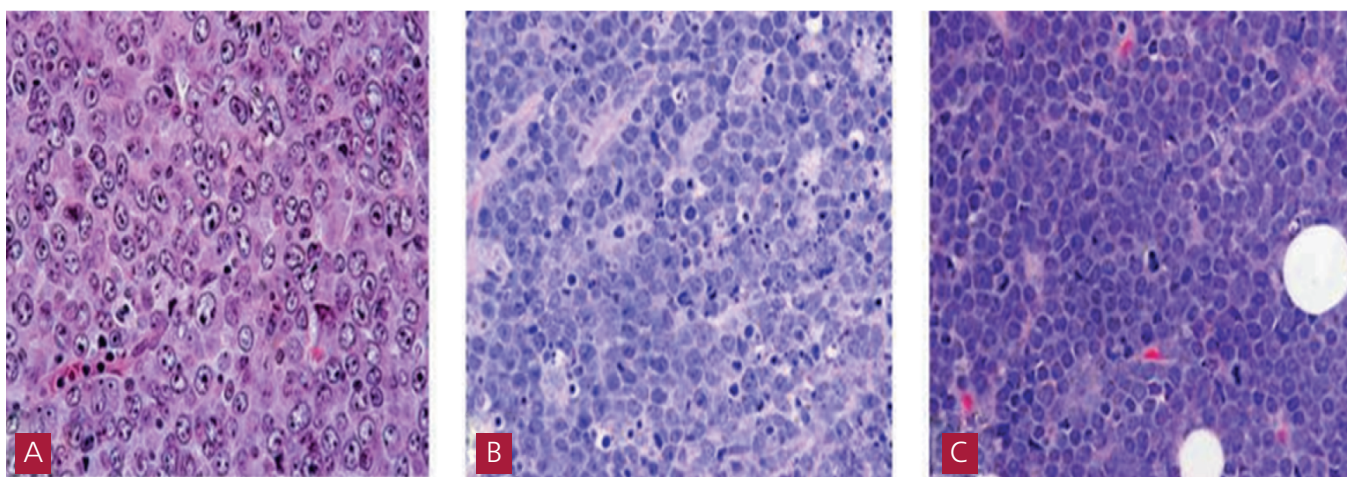


Рис. 10. Трансформация фолликулярной лимфомы в агрессивную:

А — в диффузную В-крупноклеточную лимфому; В — опухоль, занимающую промежуточное положение между лимфомой Беркитта и диффузной В-крупноклеточной; С — в бластную лимфому [32]

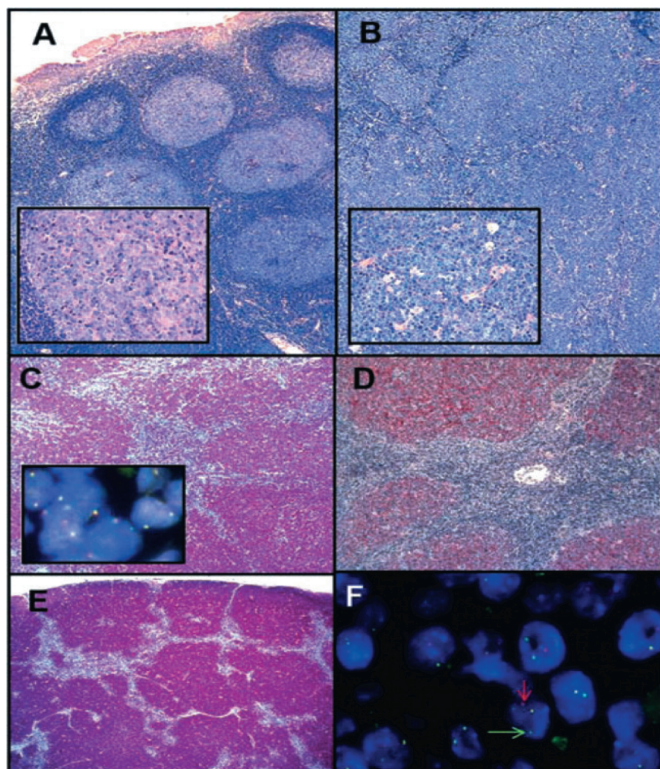


Рис. 11. Педиатрическая фолликулярная лимфома, IIIA тип с поражением миндалины (А) и одновременным крупноклеточным компонентом (ДВКЛ) в опухолевой ткани миндалины (В). Выраженная экспрессия белка BCL2 (С) при отсутствии цитогенетических поломок в гене BCL2. Яркая сеть CD23+ фолликулярных дендритных клеток (D). Фолликулярный рост опухоли у другого больного, интенсивная окраска на антиген CD10 (E). Цитогенетическое нарушение, затрагивающее ген IgH на хромосоме 14 (F) [33]

Первичная ФЛ интестинальная. Это редкий экстранодальный вариант ФЛ, который составляет менее 7% первичных лимфом ЖКТ. При эндоскопическом исследовании определяются множественные мелкие изменения слизистой оболочки по типу лимфоматоидного полипоза. Чаще всего в процесс вовлекается двенадцатиперстная кишка, второй по частоте бывают дистальные отделы тонкой кишки. Иммунофенотипическая и молекулярно-генетическая характеристики опухоли соответствуют таковым при нодальной ФЛ [34]. Тем не менее обращают на себя внимание некоторые особенности: чаще болеют женщины, в 80% случаев диагностируется IЕ–IIЕ стадия, практически не определяется III цитологический тип опухоли, редко наблюдается прогрессирование вне тонкой кишки и трансформация в агрессивные варианты опухоли. Интересен тот факт, что циркулирующие В-клетки со специфической транслокацией $t(14;18)$ не имеют других дополнительных цитогенетических нарушений, наблюдаемых при нодальных ФЛ, что указывает на их низкий опухолевый потенциал (рис. 12). Прогноз благоприятный, и противоопухолевую терапию можно не проводить. В случае появления симптомов болезни применяются те же методы лечения, что и при нодальной ФЛ.

Внутрифолликулярная неоплазия/ФЛ *in situ*.

В классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2008 г. обозначены состояния, отражающие самые начальные этапы лимфомогенеза. В основном все они представляют собой клональную пролиферацию В-клеток, имеющих, однако, крайне ограниченный потенциал для клинической диссеминации или гистологической манифестации. К таким состояниям относятся монокло-

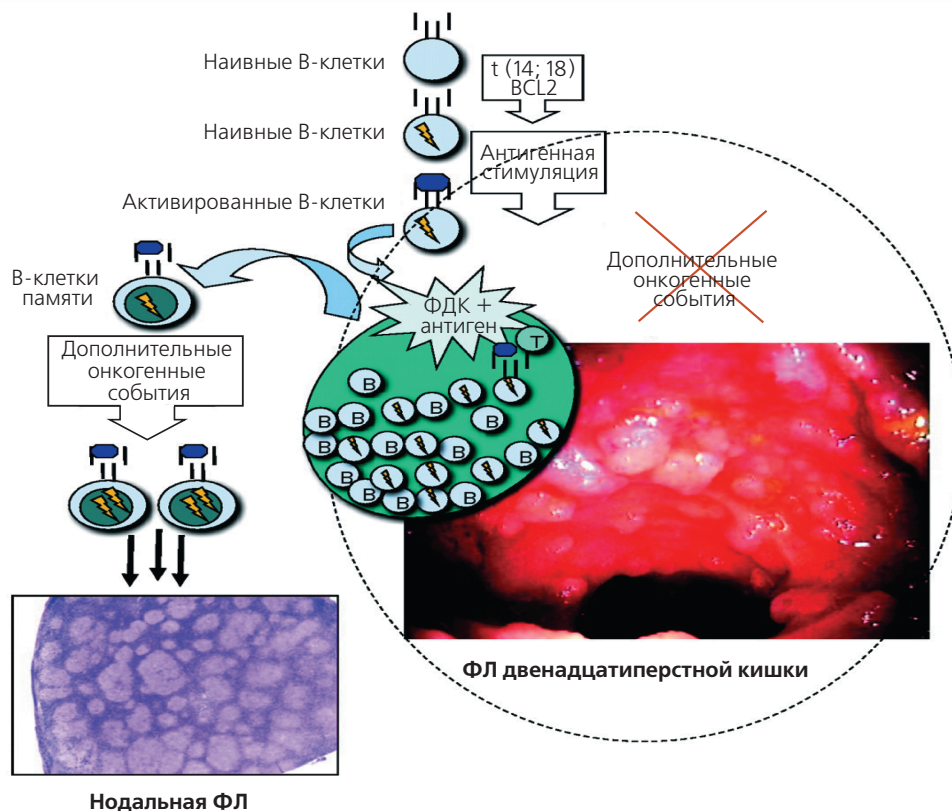


Рис. 12. Гипотетическая модель развития первичной интестинальной ФЛ. Под воздействием экзогенного антигена наивные В-клетки с транслокацией $t(14;18)(q32;21)$ заселяют герминативные центры лимфоидных фолликулов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. В отсутствие дополнительных онкогенных событий эти клетки пролиферируют местно, без дальнейшей инвазии в другие органы и ткани. Напротив, нодальная ФЛ характеризуется дополнительными онкогенными событиями, что способствует не только диссеминации, но и трансформации опухоли в более агрессивные варианты [34] ФДК — фолликулярные дендритные клетки

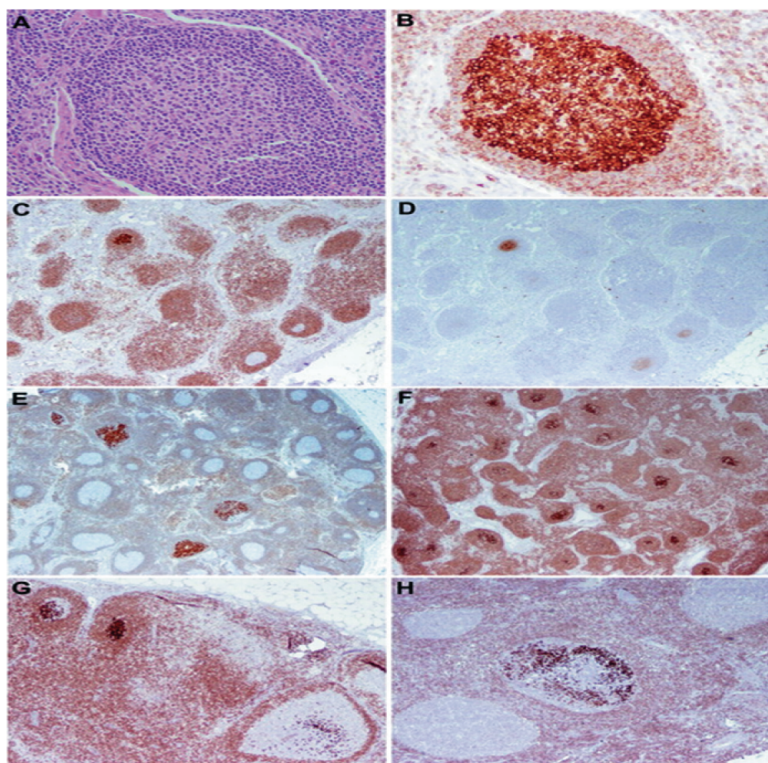


Рис. 13. Фолликулярная лимфома *in situ*. Единичные лимфоидные фолликулы, представленные centrocyтами BCL2+ и CD10+ на фоне нормальной архитектоники лимфоузла [35]:
 А — окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$;
 В–Н — иммуногистохимическое исследование

нальный В-клеточный лимфоцитоз, моноклональные гаммапатии неопределенного значения (MGUS) и, наконец, ФЛ *in situ* (FLIS). FLIS по сути является тканевым аналогом циркулирующих В-лимфоцитов со специфической транслокацией t(14;18), небольшая пропорция которых определяется у здоровых людей [35]. Далее эти клетки заселяют зародышевые центры лимфоидных фолликулов и продолжают там пролиферировать. Этим клеток недостаточно, чтобы вызвать увеличение лимфоузла, однако в процессе реализации иммунного ответа они избирательно накапливаются в отдельных лимфоидных фолликулах на фоне общей реактивной гиперплазии (рис. 13). Морфологически сохраняется нормальная микроархитектоника лимфоузла, при этом определяется один или несколько фолликулов, которые демонстрируют скопления BCL2-положительных centrocyтов и centroblastов. В большинстве

случаев больные нуждаются в динамическом наблюдении без специфической терапии.

ФЛ с первичным поражением кожи. Первичные лимфомы кожи В-клеточного происхождения встречаются значительно реже Т-клеточных и обычно представлены тремя нозологическими формами: ДВКЛ «leg type», из клеток маргинальной зоны и фолликулярная. Первичная кожная ФЛ (ПКФЛ) — опухоль, обычно представленная centrocyтами и centroblastами в различных соотношениях с нодулярным или нодулярно-диффузным ростом. Чаще всего при этом варианте наблюдается поражение кожи области головы или туловища [36]. Опухоль обычно бывает солитарной или проявляется сгруппированными в одной зоне образованиями, окруженными эритематозными папулами (рис. 14). Мультифокальный рост опухоли обычно

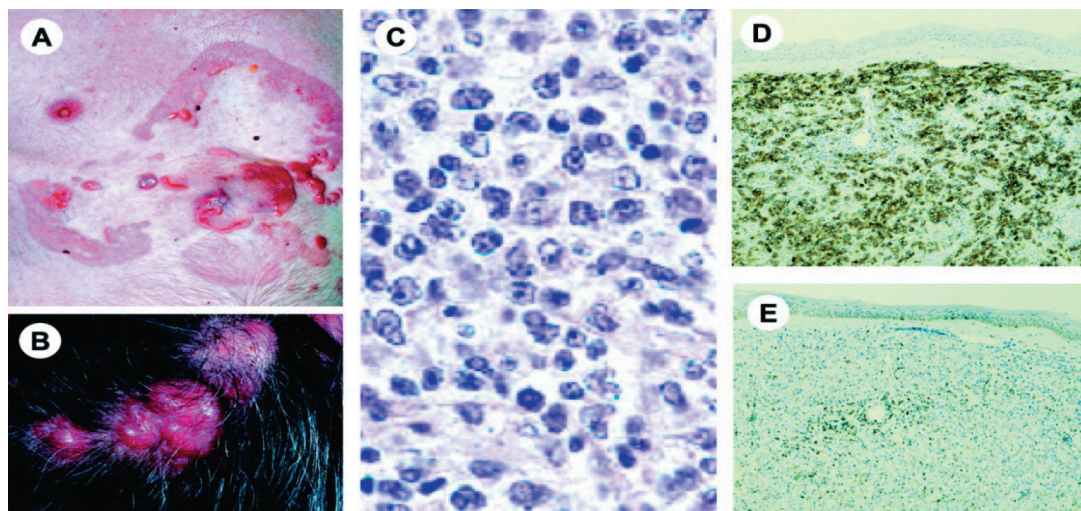


Рис. 14. Первичная фолликулярная лимфома кожи [36]:

А — типичное расположение опухоли на передней грудной стенке с ободком менее инфильтрированных эритематозных зон;
 В — мультицентрический рост опухоли в области волосистой части головы; С — диффузная инфильтрация дермы крупными centrocyтами и многолопастными клетками (окраска гематоксилином и эозином; $\times 480$); D — экспрессия антигена CD20;
 E — экспрессия Bcl-2 периваскулярными Т-лимфоцитами, но не опухолевыми В-клетками

не связан с неблагоприятным течением заболевания. Типичный иммунофенотип ПКФЛ: CD20+, CD79a+, sIgs+, BCL6+, CD5-, CD43-. Антиген CD10 экспрессируется при фолликулярном и, значительно реже, диффузном типах роста опухоли. Характерной особенностью заболевания считается отсутствие экспрессии белка BCL2 и транслокации t(14;18), которые выявляются примерно в 90 % случаев системной ФЛ, что может быть важным дифференциально-диагностическим маркером для определения первичного или вторичного вовлечения кожи. ПКФЛ имеет благоприятный прогноз: 5-летняя выживаемость больных составляет 95 %. Ряд исследователей выявили, что сочетание экспрессии белка BCL2 с диффузным характером роста крупных опухолевых клеток указывает на неблагоприятный прогноз. У пациентов с локальными проявлениями заболевания высокоэффективна лучевая терапия. Необходимо отметить, что рецидивы с вовлечением кожи, которые наступают примерно у 20 % больных, не требуют интенсификации лечения, а при солитарных очагах также могут быть подвергнуты облучению. Химиотерапия рекомендуется только при генерализованных кожных проявлениях или наличии других экстранодальных очагов. Удовлетворительные результаты можно получить при использовании ритуксимаба в монорегиме. Такой подход оказывается адекватным даже при значительных кожных поражениях.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ФЛ: ЧТО МОЖНО ОЖИДАТЬ В БУДУЩЕМ?

В настоящее время в мире проводится большое число разнонаправленных клинических исследований ФЛ [37, 38]. Они охватывают следующие аспекты:

- изучение различных молекулярно-биологических особенностей опухоли для определения факторов, связанных с прогнозом;
- новые поколения моноклональных анти-CD20 антител, позволяющих преодолеть резистентность к ритуксимабу: **офатумумаб**, **GA101**;
- моноклональные антитела к другим В-клеточным мишеням, обладающим синергизмом с ритуксимабом: **галиксимаб** (анти-CD80), **эпратузумаб** (анти-CD22), **HCD 122** (анти-CD40);
- идиотипические вакцины (активная иммунизация идиотипическим белком, направленная на стимуляцию антилимфомного иммунитета);
- иммуномодулирующие агенты: **IL-2**, **леналидомид**;
- ингибиторы сигнальных путей В-клеточного рецептора, осуществляющих внутриклеточную передачу сигналов к росту, созреванию и выживанию клеток: **CAL101** (селективный ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы — PI3K), **ибрутиниб** (ингибитор Брутон тирозинкиназы — ВТК), **фостаматиниб** (ингибитор киназы SYK).

О чем говорит весь перечисленный спектр новых лекарственных средств, которые интенсивно изучаются при ФЛ? **Вывод очевиден:** эра цитостатических средств, приводящих к гибели как злокачественных, так и нормальных клеток, действующих по принципу «залпа из пушки», сменяется на новую эру целенаправленного филигранного «выстрела из точного оптического оружия». По-видимому, в будущем лечение

больных ФЛ будет сводиться к комбинации препаратов, направленных на различные мишени, без основной цитостатической (классическая химиотерапия) составляющей.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Автор подтверждает отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press, 2008.
2. Solal-Celigny P., Roy P., Colombat P. et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. Blood 2004; 104: 1258–65.
3. Federico M., Bellei M., Marcheselli L. et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2; A new prognostic index for follicular lymphoma developed by the International Follicular Lymphoma Prognostic Factor Project. J. Clin. Oncol. 2009; 27: 4555–62.
4. Brice P., Bastion Y., Lepage E. et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon- α : a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J. Clin. Oncol. 1997; 15(3): 1110–7.
5. Ardeshtna K.M., Smith P., Norton A. et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomized controlled trial. Lancet 2003; 362: 516–22.
6. Salles G., Ghesquieres H. Current and future management of follicular lymphoma. Int. J. Hematol. 2012; 96:544–51.
7. Young R.C., Longo D.L., Glatstein E. et al. The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting v aggressive combined modality treatment. Sem. Haematol. 1988; 25: 11–6.
8. Pugh T.J., Ballonoff A., Newman F. et al. Improved survival in patients with early stage low-grade follicular lymphoma treated with radiation. A Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. Cancer 2010; 116(16): 3843–51.
9. Seymour J.F., Pro B., Fuller L.M. et al. Long-Term Follow-Up of a Prospective Study of Combined Modality Therapy for Stage I-II Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. J. Clin. Oncol. 2003; 21: 2115–22.
10. Soubeyran P., Eghbali H., Trojani M. et al. Is there any place for a wait-and-see policy in stage I0 follicular lymphoma? A study of 43 consecutive patients in a single center. Ann. Oncol. 1996; 7: 713–8.
11. Ruella M., Filip A., Russo A.D. Addition of rituximab to involved-field radiotherapy prolongs progression free survival in stage I-II follicular Lymphomas: a multicentric, retrospective survey. Haematologica 2012; 97(s1): 0796.
12. Ardeshtna K.M., Smith P., Qian W. et al. An Intergroup randomised trial of rituximab versus a watch and wait strategy in patients with stage II, III, IV, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma (grades 1, 2 and 3a). A Preliminary analysis. Blood 2010; 116: abstract 6.
13. Martinelli G., Schmitz S.F., Utiger U. et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. J. Clin. Oncol. 2010; 28(29): 4480–4.
14. Kahl B.S., Hong F., Williams M.E. et al. Results of Eastern Cooperative Oncology Group protocol E4402 (RESORT): A randomized phase III study comparing two different rituximab dosing strategies for low tumor burden follicular lymphoma. Blood 2011, 118: abstract 6.
15. Friedberg J., Taylor M., Cerhan J. et al. Follicular Lymphoma in the United States: First Report of the National LymphoCare Study. J. Clin. Oncol. 2009; 27(8): 1202–8.
16. Hiddemann W., Kneba M., Dreyling M. et al. Front-line therapy with Rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome of patients with advanced stage follicular lymphomas as compared to CHOP alone — results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Blood 2005; 106: 3725–32.
17. Herold M., Haas A., Srock S. et al. Rituximab Added to First-Line Mitoxantrone, Chlorambucil, and Prednisolone Chemotherapy Followed by Interferon Maintenance Prolongs Survival in Patients With Advanced Follicular Lymphoma: An East German Study Group Hematology and Oncology Study. J. Clin. Oncol. 2007; 25:1986–92.
18. Marcus R., Imrie K., Solal-Celigny P. et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. J. Clin. Oncol. 2008; 28: 4579–86.
19. Salles G., Mounier N., de Guibert S. et al. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. Blood 2008; 112: 4824–31.
20. Federico M., Luminari S., Dondi A. et al. R-CVP vs R-CHOP vs R-FM for the initial treatment of patients with advanced stage Follicular Lymphoma.

Preliminary results of FOLL05 IIL trial. IX ICML Lugano, Switzerland, 15–18 June 2011. *Ann. Oncol.* 2011; 22(Suppl. 4): 128.

21. *Nastoupil N., Sinha R., Byrtek M. et al.* Effectiveness of first-line chemoimmunotherapy regimens for patients diagnosed with follicular lymphoma (FL) in the US: Data from National Lymphocare Study (NLCS). *Haematologica* 2012; 97 (s1): abstract 0800.

22. *Rummel M.J., Niederle N., Maschmeyer G. et al.* Bendamustine plus Rituximab is superior in respect of progression free survival and CR rate when compared to CHOP plus Rituximab as first-line treatment of patients with advanced follicular, indolent, and mantle cell lymphomas: Final results of a randomized phase III study of the STIL. *Blood* 2009; 110(11).

23. *Hochster H., Weller E., Gascoyne R.D. et al.* Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and prednisone prolongs progression-free survival in advanced indolent lymphoma: results of the randomized phase III ECOG1496 Study. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(10): 1607–14.

24. *Salles G., Seymour J.-F., Offner F. et al.* Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 42–51.

25. *Lenz G., Dreyling M., Schiegnitz E. et al.* Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004; 104: 2667–74.

26. *Sebban C., Mounier N., Brousse N. et al.* Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 2006; 108: 2540–4.

27. *Gayan E., Foussard C., Bertrand P. et al.* High-dose therapy followed by autologous purged stem cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by the GOELAMS with final results after a median follow-up of 9 years. *Blood* 2009; 113: 995–1001.

28. *Ladetto M., De Marco F., Benedetti F. et al.* Prospective, multicenter randomized GITMO/IIL trial comparing intensive (R-HDS) versus conventional (CHOP-R) chemoimmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis: the superior disease control of R-HDS does not translate into an overall survival advantage. *Blood* 2008; 111(8): 4004–13.

29. *Cheson B.D., Friedberg J.W., Kahl B.S. et al.* Bendamustine produces durable responses with an acceptable safety profile in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *Clin. Lymph. Myeloma Leuk.* 2010; 10(6): 452–7.

30. *Fowler N., Kahl B.S., Lee P. et al.* Bortezomib, bendamustine, and rituximab in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase II VERTICAL study. *JCO* 2011; 29(25): 3389–95.

31. *Al Khabori M., Almeida J., Guyatt G., Kuruvilla J., Crump M.* Autologous Stem Cell Transplantation in Follicular Lymphoma: a Systematic Review and Meta-analysis. *J. Natl. Cancer. Inst.* 2012; 104(1): 18–28.

32. *Bernstein S., Burack R.* The incidence, natural history, biology, and treatment of transformed lymphomas. *Hematology* 2009; 1: 532–41.

33. *Oschlies I., Salaverria I., Mahn F. et al.* Pediatric follicular lymphoma—a clinico-pathological study of a population-based series of patients treated within the Non-Hodgkin's Lymphoma—Berlin-Frankfurt-Munster (NHL-BFM) multicenter trials. *Hematology* 2010; 95(2): 253–9.

34. *Schmatz A.I., Streubel B., Kretschmer-Chott E. et al.* Primary follicular lymphoma of the duodenum is a distinct mucosal/submucosal variant of follicular lymphoma: a retrospective study of 63 cases. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(11): 1445–51.

35. *Jegalian A.G., Eberle F.C., Pack S.D. et al.* Follicular lymphoma in situ: clinical implications and comparisons with partial involvement by follicular lymphoma. *Blood* 2011; 118(11): 2976–84.

36. *Willemze R., Jaffe E.S., Burg G. et al.* WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105(10): 3768–85.

37. *Kenkre V., Kahl B.* What Is the Best Initial Therapy for a Patient With Symptomatic Low-Grade Follicular Lymphoma? *Cancer* 2012; 18: 83Y389.

38. *Salles G., Ghesquieres H.* Current and future management of follicular lymphoma. *Int. J. Hematol.* 2012; 96: 544–51.

