

лей риск ХЛЛ не возрос у эмигрантов, переселившихся в США из стран с низкой заболеваемостью ХЛЛ. Это подчеркивает роль генетических факторов в возникновении ХЛЛ. Цитогенетические исследования методом FISH показали, что у 12 из 14 больных, имевших больных ХЛЛ родственников, имелась делеция 13q, что значительно превышает частоту этой аберрации среди всей популяции больных ХЛЛ — 50–60% в больших сериях наблюдений. У 3,5% здоровых людей старше 40 лет и у 5,5% старше 65 лет обнаруживается моноклоновый В-лимфоцитоз, иммунологически соответствующий иммунологическому профилю В-ХЛЛ, однако, с числом лимфоцитов, меньше необходимого для диагноза ХЛЛ. У части носителей моноклонового лимфоцитоза обнаружена делеция 13q14. Многолетнее наблюдение за 111 такими индивидуумами показало, что у 42% из них количество лимфоцитов с иммунофенотипом В-ХЛЛ возросло до уровня, необходимого для диагноза ХЛЛ, в среднем за 3,7 года, а 5% этих пациентов потребовалось лечение. Несмотря на настойчивые исследования семейного ХЛЛ, все попытки идентифицировать гены, ответственные за его возникновение, пока не увенчались успехом.

Дополняет представление о моноклоновом лимфоцитозе как об очень ранней стадии ХЛЛ и исследование, проведенное в клинике Мауо в Рочестере (США). В этом исследовании было показано, что время до прогрессирования и необходимости в лечении было достоверно короче при экспрессии на лимфоцитах CD38 (Abstract # 748).

Среди докладов, посвященных биологии ХЛЛ, был интересный доклад о прогностическом значении числа разрушенных клеток (тени Боткина—Гумпрехта) в мазке. Как известно, эти клетки появляются при приготовлении мазка и считаются не имеющими прогностического значения, поскольку отражают свойственную ХЛЛ неустойчивость лейкоэмических лимфоцитов к механическим воздействиям. Однако при исследовании мазков 337 больных оказалось, что число разрушенных клеток коррелировало с выживаемостью больных: выживаемость оказалась достоверно более высокой у больных с более чем 30% разрушенных клеток в мазках (Abstract # 745).

В докладе из MD Anderson Cancer Center на большом числе наблюдений (473 больных) было показано, что наличие комплексных хромосомных

аббераций при стандартном цитогенетическом исследовании является более важным прогностическим фактором для результатов терапии и выживаемости больных, чем данные FISH, иммунный статус и экспрессия ZAP 70 (Abstract # 2065). В наблюдениях из этого же госпиталя показано, что наличие делеции 11q при современной терапии не является больше неблагоприятным прогностическим признаком. У 69 больных из 708 обследованных была обнаружена 11q— без сочетания с 17p—, но нередко в сочетании с другими хромосомными абберациями (делеция 13q— или трисомия 12). Больные получали лечение РФЦ и Р+ГМ-КСФ или РФЦ+кэмпас. Общий эффект получен у 100% больных, получавших РФЦ и РФЦ+кэмпас, и лишь у 33% в группе, получавшей мабтеру в сочетании с колониестимулирующим фактором. Частота полных ремиссий составила 88% в группе леченных РФЦ 100% в группе получавших РФЦ и кэмпас и 0 среди леченных без цитостатических препаратов (группа получавших мабтеру и Г-КСФ). Авторы делают вывод, что при лечении больных с 11q— схема РФЦ в чистом виде или в сочетании с консолидацией кэмпасом должна использоваться обязательно.

## НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ

Подготовил В.А. Доронин

### В-клеточные лимфомы

#### Фолликулярная лимфома

Фолликулярная лимфома (ФЛ) — второй (после диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы, ДВККЛ) наиболее часто встречающийся вариант неходжкинской лимфомы (НХЛ), который составляет 20–25% всех случаев НХЛ в США и Европе. За последние два десятилетия было предложено несколько прогностических моделей заболевания. Наиболее распространены специально разработанный для ФЛ прогностический индекс, получивший название FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index). Он включает пять независимых прогностических факторов (уровень гемоглобина, ЛДГ, стадию по Ann Arbor, количество вовлеченных нодальных зон, возраст) и позволяет разделить больных в зависимости от выживаемости на три категории: низкого, промежуточного и высокого риска. К его недостат-

кам можно отнести то, что он не всегда позволяет определить необходимость начала терапии. Так, например, молодые пациенты с I–II стадиями, большой локализованной ретроперитонеальной массой опухоли и со временем (но не на момент диагностики) повышенным уровнем ЛДГ будут отнесены к группе низкого риска, хотя для большинства клиницистов такая ситуация является основанием для начала терапии. И наоборот, у некоторых пожилых больных с диссеминированной ФЛ без клинических и биологических признаков активности заболевания оправдана выжидательная тактика, несмотря на то что многие из них попадают в группу высокого риска. Тем не менее FLIPI прост для клинического использования и является основой для статистического анализа в подавляющем большинстве клинических исследований.

В последнее десятилетие активно изучаются различные биологические факторы прогноза. Международным

консорциумом LLMPP (Leukemia Lymphoma Molecular Profiling Project) было исследовано 286 образцов ФЛ с целью определения профиля экспрессии генов. Исследователями были выделены две основные геномные характеристики, которые независимо влияли на выживаемость больных с ФЛ. Первая, ассоциирующаяся с благоприятным прогнозом, получила название «иммунный ответ 1» и включала экспрессию генов, кодирующих Т-клеточные маркеры, некоторые из которых четко определены на Т-лимфоцитах различных субпопуляций. Вторая — «иммунный ответ 2», где преобладали гены, преимущественно экспрессирующиеся в макрофагах. Она позволила выделить группу пациентов (25%), где медиана выживаемости составляла только 3,9 года. Эти данные позволили различным исследовательским группам изучить иммуногистохимические особенности клеточного микроокружения при ФЛ. Так, группой из Ванкувера было

впервые показано, что большое количество CD68+ макрофагов в клеточном микроокружении является неблагоприятным прогностическим фактором. Другие авторы получили аналогичные результаты, исследуя макрофагальную экспрессию транскрипционного фактора STAT1. (Gilles A.Salles)

Группой из Стэнфордского университета (D. Tan et al) представлен исторический анализ выживаемости при ФЛ за период с 1960 по 2003 г. Всего проанализировано 1334 входящих в базу данных случая ФЛ (1 и 2 градации). Выделено четыре исторические группы больных на момент установления диагноза: 1-я (1960–1975 гг., n = 180), 2-я (1976–1986 гг., n = 426), 3-я (1987–1996 гг., n = 471), 4-я (1997–2003 гг., n = 257). Общая выживаемость (ОВ) для всей когорты пациентов составила 12,6 года. Средний возраст (49 лет), пол (мужчины 54%) и стадия (83% — III–IV) в представленных четырех группах не различались. Медиана ОВ увеличилась с 11,2 года (1-я и 2-я группы 1960–1986 гг.) до 18,4 года (3-я и 4-я группы 1986–2003 гг.). Наибольший прирост был отмечен у больных моложе 60 лет с поздними стадиями заболевания. Несмотря на разницу в терапевтических подходах между 1–2-й и 3–4-й группами, выживаемость без прогрессии (ВБП) была идентичной. Частота гистологической трансформации в крупноклеточную лимфому во всех временных периодах не отличалась, ОВ была существенно выше, если до констатации трансформации лечение не проводилось. Использование ритуксимаба по группам распределялось следующим образом: 1 (1%), 2 (8%), 3 (23%), 4 (42%).

До эры моноклональных антител с целью улучшения результатов лечения использовались различные варианты терапии, включающие комбинации антрациклинов с алкилирующими препаратами, использование интерферонов, пуриновых аналогов, высокодозную терапию. Ни один из этих подходов, несмотря на увеличение продолжительности ответа в каких-то случаях, не влиял на общую выживаемость и не был рекомендован в качестве стандарта терапии. В настоящее время стандартом терапии первой линии, в особенности у молодых пациентов с неблагоприятными факторами прогноза, является иммунохимиотерапия, включающая ритуксимаб, поскольку такой подход позволяет увеличить ВБП и ОВ. Группой авторов (L.Vidal et al) был представлен метаанализ использования ритуксимаба в качестве поддерживающей терапии. Было обработано 226 работ.

**Таблица 1.** Данные метаанализа результатов использования ритуксимаба в качестве поддерживающей терапии

Автор, год	Число больных	Вариант лимфомы	Индукционная терапия	Ритуксимаб (протокол)
Hainsworth, 2005	90	Ранее леченные ФЛ, ЛМЛ	Ритуксимаб	1 раз в неделю 4 нед каждые 6 мес в течение двух лет
Hochster, 2005	304	Не леченные ФЛ, ЛМЛ	CVP	То же
Hochster, 2007	69	Не леченные ФЛ, ЛМЛ	FC	—«—
Forstpointer, 2006	195	Рецидив ФЛ, ЛМЗ	FCM+/- ритуксимаб	1 раз в неделю 4 нед 3-й и 9-й месяцы
Ghielmini, 2004	151	Первичные и рецидив ФЛ	Ритуксимаб	1 инфузия каждые 2 мес (всего 4 инфузии)
vanOers, 2006	334	Рецидив ФЛ	СНОР+/- ритуксимаб	1 инфузия каждые 3 мес в течение двух лет

Примечание. ФЛ — фолликулярная лимфома, ЛМЛ — лимфома из малых лимфоцитов, ЛМЗ — лимфома мантийной зоны.

Проанализированы результаты пяти исследований (табл. 1), которые соответствовали критериям включения. 1053 больных рандомизированы в период с 1998 по 2004 г. Медиана наблюдения составляла 26–41 мес. Минимальными требованиями для включения в анализ являлись либо стабилизация заболевания после индукционной терапии (3 исследования), либо частичная ремиссия (2 исследования). Исследователями сделан вывод о статистически достоверном увеличении ОВ у больных с рецидивом или рефрактерной ФЛ при проведении поддерживающей терапии ритуксимабом в сравнении с контрольной группой, где осуществлялось только наблюдение. Однако в группе поддерживающей терапии отмечено большее количество инфекционных осложнений.

В настоящее время в лечении ФЛ активно изучается роль иммуноконъюгатов. А Hagenbeek et al (международное исследование FIT) представили интересные данные по использованию <sup>90</sup>Y-ibritumomab Tiuxetan (Зевалин) в качестве консолидации первой ремиссии у больных с поздними стадиями ФЛ. Основная концепция исследования заключалась в оценке ВБП у пациентов с минимальной остаточной болезнью (МОБ) после однократного введения Зевалина. С 08.2001 по 01.2005 г. в исследование было включено 414 больных. За период наблюдения в среднем 2,9 года медиана ВБП увеличилась с 13,5 мес (контрольная группа) до 37 мес (Зевалин). Для подгрупп больных с частичной ремиссией (ЧР) или полной ремиссией (ПР) после индукционной терапии медиана ВБП составила 6,3 против 29,7 мес и 29,9 против 54,6 мес соответственно. Результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности препарата: у 87% пациентов достигнута ПР/ПР (недоказанная), ВБП увеличилась приблизительно на 2 года в сравнении с контролем.

### Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома

ДВККЛ — наиболее часто встречающаяся лимфатическая опухоль у взрослых, она составляет почти 40% всех лимфом. Клиническая и морфологическая гетерогенность данной нозологической формы предполагает наличие соответствующих молекулярных механизмов ее развития. Первоначально на основании изучения профиля экспрессии 375 генов были выделены 2 основные группы заболевания: ДВККЛ из клеток герминального центра (ГЦ) и активированных В-клеток (АВК). В дальнейшем исследование клеточного происхождения было сужено до анализа экспрессии 100 и затем 27 генов, которые маркируют опухоль из клеток ГЦ и АВК. Это позволило выделить третью категорию (тип 3/другие), которая по последним данным включает до 40% ранее изученных случаев ДВККЛ. Первоначально было показано, что пациенты с ДВККЛ из клеток ГЦ лучше отвечают на стандартную химиотерапию. Однако в более поздних исследованиях, где использовалась химиотерапия в комбинации с ритуксимабом, прогностические преимущества ДВККЛ из клеток ГЦ не доказаны (Margaret A.Shipp).

В рандомизированном исследовании GELA LNH 98-5 (T.J. Molina et al) проведен иммуногистохимический анализ с целью определения прогностической значимости фенотипа ГЦ при ДВККЛ. В исследовании сравнивались результаты терапии СНОР и R-СНОР. Всего включено 399 пациентов. Тканевые образцы были доступны в 172 случаях. Для выделения группы больных, где фенотип опухоли соответствовал происхождению из клеток ГЦ, анализировалась экспрессия CD10, bcl-6 и ttm-1 антигенов. Окончательный анализ проведен у 101 больного. Основные характеристики пациентов (пол, возраст, стадия, уровень ЛДГ, соматический статус, количество экстра-

**Таблица 2.** Результаты международных исследований эффективности СНОР и R-СНОР в терапии ДВККЛ

Исследование, медиана наблюдения; терапия	Характеристики исследования	EFS или FFS, %	Общая выживаемость, %
<b>GELA</b> , 7 лет; R-СНОР СНОР	ДВККЛ 60–80 лет Все МПИ	EFS	
		42	53
<b>Межгрупповое США</b> , 3 года; R-СНОР СНОР	ДВККЛ >60 лет Все МПИ	FFS	
		52	67
<b>MinT</b> , 3 года; R-химиотерапия химиотерапия	ДВККЛ <60 лет МПИ 0–1	EFS	
		79	93
		59	84
<b>RICOVER</b> , 3 года; 6 × СНОР-14, 8 × СНОР-14, 6 × R-СНОР-14, 8 × R-СНОР-14	ДВККЛ 61–80 лет Все МПИ	EFS	
		47	68
		52	66
		66	78
		63	72

Примечание. EFS — бессобытийная выживаемость, FFS — выживаемость без неудач в лечении.

нодалных очагов, международный прогностический индекс — МПИ, медиана наблюдения 85 мес) в этой группе не отличались от таковых в остальной исследуемой популяции. Терапия СНОР была проведена 49 больным и R-СНОР — 52. 44 случая классифицированы как ДВККЛ из клеток ГЦ. Мультивариантный анализ позволил показать, что на бессобытийную и на общую выживаемость влияет только вариант терапии (СНОР или R-СНОР) и МПИ, но не фенотип лимфомы, характеризующий её принадлежность к ГЦ.

До недавнего времени курс химиотерапии СНОР-21 являлся стандартом в лечении ДВККЛ, 5-летняя выживаемость при его использовании составляла 30–40%. Результаты терапии значительно изменились с внедрением в клиническую практику моноклональных антител, в частности ритуксимаба. Thomas M. Naberman обобщил результаты основных международных клинических исследований с применением иммунохимиотерапии (табл. 2).

В исследовании германской группы DENSE-R-СНОР-14 (M Pfeundschuh et al) наряду с шестью курсами СНОР-14 было выполнено 12 введений ритуксимаба (0, 1, 4, 8, 15, 22, 29, 43, 57, 71, 85 и 99-й дни), что позволило достигнуть высоких плазменных концентраций препарата за более короткий срок. Авторами показано, что при таком режиме терапии увеличивается процент полных ремиссий и общая выживаемость в группе пожилых больных с неблагоприятным прогнозом. ПР достигнута у 81% пациентов в сравнении с R-СНОР-14, где частота ПР только 68%. EFS в течение одного года также отличалась и составляла 74 и 65% соответственно. Той же группой авторов, в рамках исследования

RICOVER-60, показано, что количество циклов R-СНОР (6 или 8) не влияет на результаты терапии. Два дополнительных курса терапии не приводят к увеличению ВВП и ОВ.

### Т-клеточные лимфомы

Julie M. Vose были представлены результаты эпидемиологического международного исследования Т-НХЛ в которое были включены 1314 центров из Северной Америки, Европы и Азии. По данным исследования, наиболее часто встречающимися формами Т-НХЛ являются периферическая Т-клеточная лимфома неуточненная и ангиоиммунобластная лимфома, 23 и 18% соответственно от всех Т-НХЛ. Частота встречаемости основных нозологических форм Т-НХЛ в зависимости от географического региона представлена в табл. 3.

Большинство Т-клеточных лимфом имеют плохой прогноз. Включение в схему лечения антрациклинов не влияет на результаты терапии, что диктует необходимость поиска альтернативных терапевтических возможностей.

Nam H. Dang представил обзор применения новых антител в лечении Т-НХЛ.

Занолимуаб (HuMax CD4) — человеческое IgG1k анти-CD4 моно-

клональное антитело. Вводится в дозе 4–14 мг/кг 1 раз в неделю в течение 12 нед. По данным разных исследований, у 20–40% резистентных больных с CD4+ Т-НХЛ получен объективный ответ.

SGN-30 — химерное анти-CD30 моноклональное антитело. Доза препарата — 12 мг/кг каждые 2–3 нед. У больных с CD 30+ лимфопрлиферативными заболеваниями общий ответ составляет 58%. Сиплизумаб (MEDI-507) — гуманизованное Ig-G1k анти-CD2 моноклональное антитело. Исследуемые дозы препарата от 0,7 до 4,8 мг/кг. Даклизумаб (анти-Тас, анти-IL2-рецептор) — гуманизованное моноклональное антитело против CD25 антигена рецепторного комплекса IL-2. Проводятся исследования I фазы.

Новой молекулярной мишенью является CD26 антиген, который представлен на активированных Т-лимфоцитах. В настоящее время проводятся исследования I фазы по использованию гуманизованного анти-CD26 антитела.

У больных с Т-НХЛ широкое применение нашли схемы терапии, включающие комбинацию моноклональных антител и химиопрепаратов.

Наиболее часто используются комбинированные режимы лечения, включающие гуманизованное моноклональное анти-CD52 антитело — алемтузумаб: А-СНОР, А-FCD. При использовании схемы А-СНОР в качестве терапии первой линии общий ответ составляет 88%, ПР достигается в 65–71% случаев.

В последнее время большое внимание уделяется малым молекулам. К ним, например, относятся ингибиторы гистоновой диацетилазы — HDAC. Madeleine Divic представила обзор применения вориностата при Т-клеточных кожных лимфомах. В одно из исследований II фазы были включены 33 пациента, ранее получавших лечение. Препарат назначался внутрь в дозе 400 мг/сут. Ответ получен у 24% резистентных больных. В процессе клинических исследований находятся другие ингибиторы HDAC: ромидепсин, PDX 101.

**Таблица 3.** Частота (в %) отдельных вариантов Т-клеточных лимфом в различных регионах мира

Вариант	Северная Америка	Европа	Азия
ПТКЛн	33,7	22,1	22,1
АИЛ	15,7	30,8	17,6
АККЛ, АЛК+	16,0	9,1	3,6
АККЛ, АЛК–	7,7	11,6	2,5
НК/Т-клеточная	5,0	5,4	22,1
ТЛЛ взрослых	2,0	1,4	24,6

Примечание. ПТКЛн — периферическая Т-клеточная лимфома неуточненная, АИЛ — ангиоиммунобластная лимфома, АККЛ — анаплазированная крупноклеточная лимфома, ТЛЛ — Т-клеточный лейкоз/лимфома.