

ящее время Германской группой по изучению ХЛЛ проводится исследование CLL2L, в котором для лечения рецидивирующих и резистентных пациентов (резистентность к флударабину не является обязательной) применяется комбинация флударабина, циклофосфана и Кэмпаса. По предварительным данным, общий ответ констатируется у 70 % больных и 25 % пациентов достигают полной ремиссии.

Особо отмечается, что режимы лечения Кэмпасом имеют «приемлемую токсичность», однако в целом процент пациентов, у которых зарегистрирована токсичность III–IV степени, прежде всего инфекции различной этиологии, достаточно высок. Очевидно, отсутствие других более эффективных методов лечения для рефрактерных и сильно «предлеченных» больных делают эту токсичность «приемлемой». В любом случае абсолютно ясно, что повышение роли сопроводительной терапии — один из основных вызовов в наступившую эпоху терапии лимфотоксичными антителами.

М. J. Keating, признанный эксперт, давно и активно внедряет антитела в лечение ХЛЛ. С 1999 г. он в своем

медицинском центре Хьюстонского университета ведет изучение эффективности комбинации мабтеры, флударабина и циклофосфана у первичных больных вне зависимости от наличия прогностических факторов. Особенностью данной схемы R-FC является то, что, начиная со 2-го курса применяется более высокая доза мабтеры — 500 мг/м². Исследование не является сравнительным и рандомизированным, проводится в одном центре, однако публикуемые результаты привлекают огромное внимание. К настоящему времени в исследование включено более 300 пациентов. Уровень общего ответа достигает 95 %, при этом полная ремиссия констатирована у 72 % пациентов, частичная, в т. ч. «нодулярная», — у 22 %, а медиана выживаемости к настоящему времени пока не достигнута. Эти результаты явно превосходят результаты всех флударабинсодержащих режимов, изученных в других клинических исследованиях. Благодаря таким результатам, а также высокому авторитету М. D. Anderson Cancer Center схема R-FC, не прошедшая пока сравнительных рандомизированных многоцентровых исследований, в настоящее время является главным претен-

дентом на звание «золотого стандарта» в первой линии лечения ХЛЛ.

М. J. Keating не позиционирует свою схему R-FC как стратифицирующую: все пациенты получают одинаковое лечение вне зависимости от факторов прогноза — мутационного статуса генов иммуноглобулинов, экспрессии ZAP-70 и цитогенетических нарушений. Однако 4 % пациентов в этом исследовании не отвечают на первичную терапию R-FC — это преимущественно пациенты, у которых выявляется делеция 17p. Это еще один веский аргумент в пользу того, что эта группа пациентов не должна в первой линии терапии получать терапию флударабинсодержащими схемами. Именно в этой нише Кэмпас имеет наилучшие перспективы, однако его эффективность (общий ответ менее чем у 1/3 пациентов, единичные полные ремиссии и короткая медиана общей выживаемости) не вызывает, очевидно, большого оптимизма, в т. ч. и у М. J. Keating, который в своем продолжающемся исследовании пока не проводит стратификацию первичных пациентов, сразу выделяя перспективную группу для применения Кэмпаса.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЛИМФОМЫ

Подготовлено д-ром мед. наук Г. С. Тумян

Классификация

Хорошо известно, что классификация опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2001) представляет собой перечень или список различных вариантов лимфом с указанием их клинических, иммуноморфологических, цитогенетических и молекулярно-биологических характеристик. Однако за последние 6–7 лет были получены новые научные данные, которые послужили основанием для некоторого пересмотра существующих ранее взглядов. Был создан международный комитет, в который вошло более 75 гематопатологов и онкогематологов, и в сентябре 2008 г. планируется выпуск 2-го, переработанного издания классификации ВОЗ, основные положения и нововведения которой были доложены на конгрессе.

В-зрелоклеточные лимфомы.

Предложены новые критерии диагностики, стадирования и определения прогноза при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ). В новом издании классификации будет дано описание моноклонального В-клеточного лимфоцитоза (MBL), характеризующегося монокло-

нальной экспансией В-клеток с типичным фенотипом ХЛЛ у здоровых лиц. Четко очерчены различия между лимфоплазмочитарной лимфомой и макроглобулинемией Вальденстрема. Признано нецелесообразным разделение фолликулярной лимфомы (ФЛ) на цитологические степени: объединены в одну I, II и IIIa типы, а IIIb включена в диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВКЛ). Определены такие понятия, как ФЛ тонкой кишки (имеет индолентное течение), кожный вариант ФЛ (CD10+, BCL2-негативная опухоль с благоприятным прогнозом) и ФЛ *in situ* (в реактивном фолликуле определяется интрафолликулярная опухоль с t(14;18)(q32;q21) и экспрессией BCL2). Выделена лимфома маргинальной зоны у детей, сходная по течению и морфологической характеристике с таковой у взрослых. Четко ограничены различные морфологические варианты ДВКЛ, отдельно представлены экстранодальные формы (первичная медиастинальная, первичная лимфома ЦНС, кожный leg-типе, интраваскулярная, первичная выпотная лимфома). Очерчены новые варианты ДВКЛ: неспецифицированная (DLBCL not otherwise specified), ви-

рус Эпштейна—Барр-позитивная лимфома пожилых (EBV + DLBCL of the elderly), лимфома, ассоциированная с хроническим воспалением (DLBCL associated with chronic inflammation) и ALK-позитивная ДВКЛ лимфома (ALK positive DLBCL). Несмотря на современные возможности диагностики лимфом, существуют пограничные (borderline cases) ситуации, которые формируют так называемую серую зону: с одной стороны, лимфома Беркитта и ДВКЛ, с другой — классическая лимфома Ходжкина и первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома.

Т-зрелоклеточные лимфомы условно разделены на 4 категории: лейкозные, нодальные, экстранодальные, кожные. Наиболее распространенными являются нодальные лимфомы, в состав которых входят периферическая неспецифицированная (23 %), ангиоиммунобластная (18 %), анапластическая CD30+ ALK-позитивная (7 %) и анапластическая CD30+ ALK-негативная (6 %) лимфомы (последние два рассматриваются как отдельные варианты Т-клеточных лимфом). Необходимо отметить, что среди кожных лимфом отдельно определена анапластиче-

ская CD30+ ALK-негативная лимфома (чаще встречается у пожилых и имеет благоприятный прогноз). В классификации подтверждена ценность изучения биомаркеров и профиля экспрессии генов для понимания патогенеза и выявления новых прогностических критериев оценки опухоли (N. Harris).

Биология

Наиболее бурно развивающимся направлением в современной фундаментальной онкологии является изучение нового класса РНК — так называемых микроРНК (micro-RNAs) или интерференционных РНК (small interfering RNA), которые представляют собой малые некодирующие фрагменты РНК из 19–25 нуклеотидов. В каждой микроРНК (мкР) существует участок, комплементарный особому участку матричной РНК (мРНК), которая при данных обстоятельствах подлежит инактивации. Инактивация или деградация этой мРНК останавливает экспрессию генов уже на посттранскрипционном уровне и препятствует дальнейшему синтезу белка. Кроме того, мкР могут влиять на экспрессию генов и на транскрипционном этапе посредством РНК-зависимого метилирования ДНК. Изменяя профиль экспрессии генов, мкР обладают контролем над важными регуляторными процессами, такими как пролиферация, дифференцировка и апоптоз. Дальнейшие исследования показали, что в опухолевых клетках происходит изменение набора мкР по сравнению с нормальными клетками. В частности, мкР-155, кодируемая геном *BIC*, расположенном на хромосоме 21 (21q21), гиперэкспрессируется при лимфоме Беркитта, ДВКЛ, первичной медиастинальной лимфоме и лимфоме Ходжкина.

В эксперименте на мышах показано, что гиперэкспрессия мкР-155 в В-лимфоцитах вызывает на начальных этапах поликлональную прелейкозную пре-В пролиферацию, реализующуюся в итоге в злокачественную В-клеточную опухоль. В другой работе получены данные, что в 65 % случаев В-клеточных лимфом происходит амплификация гена в регионе 13q14 с гиперэкспрессией мкР-17⁹², что в комплексе с гиперэкспрессией гена *MYC* приводит к бурной опухолевой прогрессии и быстрой смерти экспериментальных мышей.

Таким образом, изучение профиля экспрессии мкР является новым перспективным направлением в онкогематологии и способно не только приблизить нас к более глубокому пониманию лимфомогенеза, но и имеет важную

практическую реализацию в виде эпигенетической терапии. Использование синтетических мкР позволит взять под контроль сложные регуляторные механизмы в опухолевых клетках и, возможно, откроет новую страницу в лечении онкологических заболеваний (С. Стосе).

Факторы прогноза

В настоящее время продолжается изучение различных иммуногистохимических и молекулярно-генетических маркеров, имеющих прогностическое значение при лимфомах. Необходимо отметить, что в первую очередь это должны быть недорогие и хорошо воспроизводимые исследования, которые можно внедрить в рутинную практику. Наиболее ярким примером такого метода является использование алгоритма Hansa, когда на основании экспрессии *CD10*, *BCL6* и *MUM1* удалось идентифицировать два основных подтипа ДВКЛ, различающихся по течению и прогнозу. Добавление Мабтеры к СНОР несколько снизило прогностическую значимость разделения ДВКЛ на подварианты, в связи с чем исследователями рекомендуется к стандартному алгоритму Hansa добавить изучение степени экспрессии *cyclinD2*, *BCL2*, *MYC*, мутации *TP53* и инфицирования вирусом Эпштейна—Барр, что ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при ДВКЛ.

При ФЛ большее внимание уделяется не профилю экспрессии генов опухолевыми клетками, а изучению реактивного микроокружения пораженного лимфатического узла, в частности соотношение фолликулярных дендритических клеток, регуляторных Т-лимфоцитов и макрофагов ассоциируется с прогнозом заболевания.

Проведение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) до начала лечения при лимфоме Ходжкина и ДВКЛ имеет важное значение в определении стадии заболевания. ПЭТ-исследование позволяет выявить новые очаги опухолевого поражения примерно у 15 % больных. Кроме того, показано важное прогностическое значение результатов ПЭТ на промежуточных этапах лечения. Ряд исследователей предлагают корректировать дальнейший объем лечения в зависимости от результатов ПЭТ, однако необходимо дождаться данных рандомизированного исследования по сравнению эффективности терапии больных, которым проводилась или не проводилась коррекция схемы после промежуточной оценки по ПЭТ. И наконец, определяющим для прогноза является детекция по ПЭТ или ПЭТ-КТ минимальной оста-

точной болезни после завершения всей программы лечения (S. Stroobants).

Новые критерии оценки результатов лечения

В условиях проводимых многочисленных кооперированных исследований чрезвычайно важное значение приобретает стандартизация критериев стадирования и корректная оценка непосредственных и отдаленных результатов лечения. Существуют рекомендации Международной рабочей группы (IWG — International Working Group), в которых четко определены критерии нормального размера лимфатического узла и состава костного мозга, описано, когда и как необходимо оценивать эффект. Наибольшие трудности в интерпретации касались понятия «неподтвержденная полная ремиссия» (uCR — unconfirmed complete remission). В частности, когда у больных с большой опухолевой массой сохранялся остаточный узел, который уменьшился на 75 % от исходного размера, то констатировалась uCR. В то же время сокращение на 75 % суммы диаметров нескольких узлов трактовалось как частичная ремиссия. С внедрением ПЭТ и иммуногистохимического анализа (ИГХА) костного мозга исчезла необходимость использования термина «uCR».

Таким образом, по современным критериям, полная ремиссия констатируется при ПЭТ-негативных остаточных массах любого размера и отрицательных результатах ИГХА костного мозга, во всех остальных сомнительных случаях эффективность лечения рассматривается как частичная ремиссия (B. Cheson).

Диффузная В-крупноклеточная лимфома

ДВКЛ является наиболее распространенным вариантом и составляет примерно 30–40 % всех неходжкинских лимфом взрослых. На протяжении десятилетий «золотым стандартом» лечения считалась схема СНОР. Однако данная терапия оказалась эффективной лишь для определенной категории больных. Неудачи лечения по схеме СНОР были обусловлены:

- первичной резистентностью — 10–20 %;
- недостаточной эффективностью (ЧР) — 8–10 %;
- ранними рецидивами — 20–30 %;
- смертью на фоне терапии — 5 % больных.

Новой эрой в лечении ДВКЛ явилось применение моноклональных

анти-CD20-антител (Мабтера, ритуксимаб), которые значительно повысили эффективность терапии и на сегодняшний день в комбинации с СНОР признаны стандартом лечения ДВКЛ. Тем не менее в этой области онкогематологии остается немало нерешенных проблем. В первую очередь, открытым остается вопрос, как идентифицировать больных по группам риска для подбора адекватного объема лечения. Применение международного прогностического индекса (IPI) позволило разделить больных на группы риска раннего прогрессирования, различающиеся по 5-летней выживаемости. В 1993 г. был предложен упрощенный прогностический индекс (aaIPI), адаптированный к возрасту и учитывающий только стадию, активность ЛДГ и статус больных. Такое разделение на группы низкого, промежуточного и высокого риска оказалось более удобным и применимым в клинической практике.

Большие надежды ученые возлагали на изучение различных биомаркеров и характеристик опухолевой ткани, которые могли оказывать независимое влияние на исход ДВКЛ. Был создан Луненбургский консорциум LLBC (Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium), предложивший создание нового клинико-биологического прогностического индекса при ДВКЛ. В анализ были включены результаты ИГХА опухолевой ткани и данные 3-летней выживаемости больных, входивших в 13 проспективных исследований. Имеющиеся в базе данных результаты терапии по схеме СНОР ($n = 1117$) сопоставлялись с текущими рандомизированными исследованиями: СНОР ($n = 620$) vs R-СНОР ($n = 620$). Оказалось, что IPI сохраняет свою прогностическую ценность независимо от использования ритуксимаба. Биомаркеры изучались у 1424 больных, и в 756 случаях была использована корреляция всех 8 маркеров (CD10, BCL6, BCL2, MUM1, CD5, HLA-DR, Ki-67). В группе больных, получавших лечение по схеме R-СНОР, только экспрессия BCL2 и CD5 имела независимое прогностическое значение. Авторы предлагают использовать в дальнейшем для оценки прогноза больных ДВКЛ новый биологический индекс (BIPI).

На сегодняшний день стратегия лечения ДВКЛ рассматривается отдельно в каждой из четырех различных по прогнозу группах больных:

- молодые и пожилые больные с локальными стадиями и благоприятным прогнозом;
- пожилые больные с неблагоприятным прогнозом;

- молодые больные с промежуточным прогнозом;
- молодые больные с неблагоприятным прогнозом.

Молодые и пожилые больные с I–II стадией обычно входят в группу с благоприятным прогнозом (aaIPI = 0 или 1 за счет повышения активности ЛДГ). Долгое время стандартом лечения этой группы больных считалась программа, предложенная американской группой SWOG (South West Oncology group), включавшая 3 курса СНОР и локальную лучевую терапию (ЛТ). В дальнейшем в нескольких рандомизированных исследованиях показано, что более интенсивная химиотерапия (данные ECOG — 8 курсов СНОР или данные GELA — интенсивный режим ACVBP) имеет преимущества по бессобытийной и общей выживаемости по сравнению с химиолучевым лечением. Для пожилых больных также не удалось выявить различий в отдаленных результатах при использовании программы 4 СНОР или 4 СНОР + ЛТ. Таким образом, было продемонстрировано, что химиотерапия в полном объеме может заменить комбинированные программы и вопрос только в интенсивности системного воздействия.

Эффективность Мабтеры в группе молодых больных с локальными стадиями ДВКЛ была наглядно продемонстрирована в большом исследовании MinT (6 СНОР vs 6 R-СНОР). При проведении иммунохимиотерапии 3-летняя выживаемость без прогрессии составила 89 %, а общая выживаемость — 98 %. Причем, согласно данным немецкой группы по изучению лимфом, добавление Мабтеры нивелировало преимущества в результатах лечения при сопоставлении стандартной химиотерапии СНОР и СНОЕР в комбинации с этопозидом.

У пожилых больных ДВКЛ с хорошим прогнозом по результатам исследований (GELA 98-5 и RICOVER) было также продемонстрировано преимущество иммунохимиотерапии: 5-летняя общая выживаемость достигла 80 %.

В последние годы вновь предпринята попытка реабилитации места и значения ЛТ у больных с локальными стадиями. Авторы этих исследований считают, что во всех предыдущих протоколах имело место снижение интенсивности химиотерапевтической составляющей или уменьшение числа курсов вдвое, что сказывалось на частоте возникновения рецидивов вне зон облучения. В настоящее время изучается сравнительная эффективность двух режимов при локальных стадиях ДВКЛ: 6 R-СНОР vs 3–4 курса

R-СНОР + ЛТ. Канадская исследовательская группа предлагает использовать коррекцию программы лечения в зависимости от результатов ПЭТ. При ПЭТ-негативных ситуациях после 3 R-СНОР больные получают либо ЛТ, либо 3 дополнительных курса R-СНОР. В то же время позитивные результаты ПЭТ после 3 курсов указывают на неблагоприятный прогноз у этой популяции больных, что требует оптимизации дальнейшего режима лечения (ЛТ, радиоиммуноконъюгаты, интенсивная химиотерапия).

Пожилые больные ДВКЛ с неблагоприятным прогнозом на стандартном лечении по схеме СНОР имели 5-летнюю выживаемость, не превышающую 45 %. Первая попытка интенсификации лечения, предпринятая немецкой группой GLSG (German Lymphoma Study Group), продемонстрировала преимущества СНОР-14 перед стандартной схемой СНОР-21. Добавление Мабтеры к СНОР позволило повысить 5-летнюю выживаемость всей популяции пожилых больных ДВКЛ до 58 %, причем 5-летняя бессобытийная выживаемость в группах низкого и высокого риска составила 63 и 41 % соответственно. Таким образом, схема R-СНОР оказалось достаточной для пожилых больных с благоприятным прогнозом, но требовала коррекции в неблагоприятной группе. Попытка поддерживающей терапии Мабтерой оказалась безуспешной для тех больных, которые в индукции получали R-СНОР. Основываясь на предыдущих данных, GLSG инициировало новое исследование (6 или 8 курсов R-СНОР-14), которое продемонстрировало преимущества режима 8R+6СНОР-14: 3-летняя бессобытийная выживаемость пожилых больных с плохим прогнозом составила 66 %, а общая выживаемость (78 %) превысила результаты, когда-либо полученные у всей популяции больных старше 60 лет. Тем не менее, все эти исследования не ответили на вопрос, что же лучше для пожилых больных: R-СНОР-21 или R-СНОР-14.

В настоящее время два рандомизированных исследования (GELA и UK Lymphoma Group), призванные ответить на этот вопрос, продолжаются. Кроме того, немецкая группа провела фармакокинетическое исследование, которое установило, что постоянный уровень Мабтеры в сыворотке крови достигается лишь к 5-му курсу лечения. Данный вывод лег в основу нового клинического исследования по интенсификации применения Мабтеры: 12 еженедельных введений Мабтеры на фоне

проведения 6 циклов СНОР-14. Оказалось, что данный режим сопряжен с большей опасностью, поскольку в начале лечения зарегистрированы 3 смерти от инфекций (все больные затем получают профилактику ацикловиром, бисептолом и левофлоксацином). По сравнению с R-СНОР-14 в данной программе были выявлены преимущества в частоте полных ремиссий (81 vs 68 %) и в однолетней бессобытийной выживаемости (74 vs 65 %) только в группе больных с высоким риском (IPI = 3–5).

Молодые больные ДВКЛ с промежуточным прогнозом (aaIPI = 1 за счет генерализованных стадий) имеют 3-летнюю выживаемость без прогрессии на программе R-СНОР, равную 71 %, в то время как при aaIPI = 0 этот показатель составляет 90 %. Применение высокодозной терапии (ВДТ) с последующей трансплантацией аутологических гемопоэтических стволовых клеток (АГСК) не повлияло на отдаленные результаты в этой популяции больных. В настоящее время продолжают 3 крупных рандомизированных исследования: R-СНОР vs R-ACVBP, R-СНОР vs R-ЕРОСН, R-СНОР-14 vs R-СНОР-21, итоги которых ожидаются с большим интересом и помогут определить стандарт первой линии терапии больных ДВКЛ с промежуточным прогнозом.

Молодые больные с неблагоприятным прогнозом (IPI = 2–3) составляют на сегодняшний день наибольшую проблему для исследователей, примерно 30 % из них имеют первично-резистентное течение болезни. Целью различных протоколов было изучение эффективности добавления Мабтеры (ACVBP, megaСНОР), однако убедительных данных (статистически значимого снижения числа рефрактерных больных) не получено. Создается впечатление, что у этой категории больных имеет место индуцированное лимфомой повреждение иммунного ответа, что может снижать эффективность иммунохимиотерапии и повысить число инфекционных осложнений. В то же время в исследовании GELA 269 больных после ACVBP и ВДТ с АГСК были рандомизированы: наблюдение или 4 введения Мабтеры. 4-летняя выживаемость без прогрессии была статистически значимо выше в группе больных, получавших поддерживающую терапию (86 vs 68 % соответственно).

Американская кооперированная группа заканчивает очень важное клиническое исследование для молодых больных ДВКЛ с неблагоприятным прогнозом: 8 R-СНОР vs 5 R-СНОР + ВДТ с АГСК. Похожее исследование

проводится в Европе с ранним использованием данных ПЭТ и дальнейшей коррекцией терапии.

Рецидивы. Больные ДВКЛ с неудачей после первой линии терапии имеют крайне неблагоприятный прогноз. Эту популяцию можно условно разделить на три группы:

- 1) рефрактерные больные, которые не ответили на первую программу;
- 2) больные с частичной ремиссией и возвратом болезни к окончанию лечения;
- 3) больные с рецидивом после полной ремиссии.

Несмотря на то что во всех исследованиях эта категория пациентов рассматривается вместе, они имеют совершенно различный прогноз и, возможно, следует использовать иные направления для разрешения существующих в этих подгруппах проблемах. В первую очередь необходимы поиски эффективных прогностических факторов, которые способны до начала лечения определить группу больных, которым недостаточно лечения по схеме R-СНОР. По-видимому, для этой категории оправдано проведение ВДТ с АГСК в первой линии. Необходимо изучать возможности поддерживающего лечения для тех больных, у которых была достигнута полная ремиссия для предотвращения развития рецидивов.

Таким образом, многие проблемы в лечении ДВКЛ находятся пока на стадии изучения и не разрешены, интенсивно развиваются новые направления (радиоиммунотерапия, моноклональные антитела) и продолжаются поиски принципиально иных лекарственных средств (см. разд. «Новые лекарственные средства»), активных для этой категории больных (G. Salles).

Лимфома Беркитта

50 лет назад, в 1958 г. Денис Беркитт с коллегами провели важное эпидемиологическое исследование, охватившее основные клиники Африки, и описали существование варианта лимфомы у детей, которая имеет четкую эндемическую зависимость и распространение, сходное с тропическими паразитарными инфекциями. В последующем была показана высокая ассоциация лимфомы Беркитта (ЛБ) с вирусом Эпштейна—Барр (ВЭБ) и малярийным паразитом. По-видимому, длительная вирусная и паразитарная инфекция приводят к поликлональной В-клеточной активации, которая при условии нарушения Т-клеточной регуляции инфицированных В-клеток может в итоге реализоваться в злокачественную лимфому. Дальнейшие

исследования выявили основное, наиболее часто определяемое онкогенное событие — транслокацию t(8;14)(q24;q32) с гиперэкспрессией *c-MYC*, ответственное за нарушения клеточного цикла и пролиферацию опухолевых клеток при ЛБ. В классификации ВОЗ (2001) описаны три клинических варианта заболевания: эндемическая, спорадическая и ЛБ, ассоциированная с ВИЧ. Морфологическая верификация диагноза ЛБ в большинстве случаев не представляет больших трудностей, при этом опухолевые клетки экспрессируют *CD20*, *CD10*, *BCL6*, негативны по экспрессии *BCL2* и имеют высокую пролиферативную фракцию, составляющую около 100 %, по данным экспрессии *Ki67*. Цитогенетическим маркером ЛБ является классическая транслокация t(8;14) с перестройкой гена *MYC*.

В ряде случаев ДВКЛ демонстрирует большое сходство по всем параметрам с типичной ЛБ (тЛБ) с экспрессией антигенов CD20, CD10, Ki67 (100 %) и в то же время с коэкспрессией *BCL2*, не характерной для тЛБ. С другой стороны, описаны случаи, иммуноморфологически характерные для тЛБ, но без транслокации t(8;14). Открытым остается вопрос, где и как провести грань между атипичной ЛБ и определенными вариантами ДВКЛ (10–15 %) с перестройкой гена *MYC*. Эта проблема оказалась настолько трудной, что в новой классификации ВОЗ (2008) обозначена в категории «серая зона». В то же время разграничение этих двух вариантов лимфом имеет важное практическое значение, т. к. схемы лечения и тактические подходы к ДВКЛ и ЛБ различаются. Как известно, терапия ЛБ представляет собой интенсивное лечение блоками, включающими высокие дозы метотрексата, цитарабина, алкилирующих препаратов с обязательной профилактикой пораженного ЦНС. При данной терапии можно получить полные ремиссии у 80–90 % больных с 5-летней выживаемостью до 50–70 %. Добавление ритуксимаба к интенсивной блоковой терапии увеличивает выживаемость больных до 84 %. Исследования экспрессии генов позволили определить молекулярной профиль при ЛБ, который включает также и случаи без типичной перестройки гена *MYC* или генов, кодирующих переменные регионы тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов. Эти данные требуют дальнейшего изучения для понимания других патогенетических факторов, ответственных за развитие ЛБ.

Лимфома зоны мантии

Лимфома зоны мантии (ЛЗМ) относится к агрессивным В-клеточным

CD5-позитивным опухолям, манифестирующим экстранодально примерно у 90 % больных, с вовлечением костного мозга и наличием циркулирующих опухолевых клеток в 70 % случаев. В рецидиве у 25 % больных отмечается поражение ЦНС. Основным цитогенетическим событием является транслокация t(11;14)(q13;q32) с гиперэкспрессией белка cyclinD1, ответственного за регуляцию клеточного цикла. Обычно медиана выживаемости не превышает 4 года, хотя в 15 % случаев у больных отмечается индолентное течение заболевания. Изучено влияние различных клинических и биологических факторов на прогноз при ЛЗМ. Основываясь на данных более 450 больных, был сформулирован международный прогностический индекс (MIPi), учитывающий возраст, соматический статус больных, пролиферативный индекс, выявляемый ИГХА по экспрессии *Ki67*, активность ЛДГ и уровень лейкоцитов. Важное прогностическое значение имеет также определение методом ПЦР минимальной остаточной болезни после завершения программы терапии.

Основная стратегия лечения ЛЗМ формируется в зависимости от возраста больных. В группе старше 60–65 лет основным режимом является схема СНОР. В рандомизированном исследовании показано, что добавление Мабтеры (R-СНОР) повышает общую эффективность лечения (ОЭ — 94 vs 75 %) и частоту полных ремиссий (ПР — 34 vs 7 %), хотя время до прогрессии существенно не меняется (21 vs 14 мес.). В другом контролируемом исследовании иммунохимиотерапия R-FCM имеет преимущества (ОЭ — 58 vs 46 %; ПР 29 vs 0 %) по сравнению со стандартной химиотерапией FCM, а поддерживающая терапия Мабтерой демонстрирует улучшение 3-летней выживаемости без прогрессии с 9 до 45 %. Необходимо отметить, что эти данные базируются на небольшом числе наблюдений. Немецкая группа по изучению лимфом показала на примере 90 больных ЛЗМ отсутствие каких-либо преимуществ в добавлении Мабтеры (R-MCP vs MCP) как по непосредственным, так и отдаленным результатам при медиане наблюдения 50 мес.

Молодым больным ЛЗМ показано проведение интенсивного лечения с последующей высокодозной консолидацией и трансплантацией АГСК. Различные исследовательские группы продемонстрировали преимущества высоких доз цитозара в лечении ЛЗМ. Чередование схемы HyperCVAD

с высокими дозами метотрексата и цитарабина (HyperCVAD/MA), предложенное группой ученых из госпиталя M. D. Anderson, позволяет увеличить общую эффективность лечения до 93 % (ПР 38 %, ЧР 55 %). Добавление Мабтеры к схеме HyperCVAD/MA было изучено в исследовании, включившем 97 первичных больных ЛЗМ: 3-летняя выживаемость без прогрессии и общая выживаемость составили 64 и 82 % соответственно. Однако повторить эти результаты в других исследованиях не удалось, более того, американские ученые из Memorial Sloan-Kettering Cancer Center представили результаты индукционного лечения (R-СНОР + R-ICE vs СНОР + ICE) с ВДТ и трансплантацией АГСК с последующей поддерживающей терапией Мабтерой ($n = 79$). Иммунохимиотерапия не показала преимуществ перед химиотерапией ни на этапе индукции, ни в поддерживающем режиме. По-видимому, роль Мабтеры в терапии ЛЗМ до конца не определена и требует дальнейшего изучения на большом клиническом материале. Проведение аллогенной трансплантации, рассчитанной на эффект «трансплантат против лимфомы», позволяет получить 3-летнюю выживаемость у 85 % больных. Это лечение может быть предложено молодым больным в рецидиве после первой линии терапии. В настоящее время продолжается большое число клинических исследований по изучению эффективности новых лекарственных средств в терапии ЛЗМ (M. Dreyling).

Фолликулярная лимфома

ФЛ занимает 2-е место по распространенности среди всех неходжкинских лимфом (НХЛ) и отличается большой клинической и биологической гетерогенностью. Особенно это становится очевидным, когда рассматриваются тактические подходы к лечению больных. С одной стороны, обсуждается тактика «наблюдай и жди», когда после установления диагноза длительное время не назначается лечение. С другой стороны, больным может быть показана ВДТ с трансплантацией АГСК. Для определения адекватного объема лечения необходимо изучение неблагоприятных прогностических факторов.

M. Federico и соавт. провели большое исследование по изучению факторов риска раннего прогрессирования у 942 больных ФЛ. Оказалось, что срок жизни больных без прогрессии (PFS) зависит от следующих неблагоприятных факторов: возраст старше 60 лет, максимальный диаметр вовлеченного узла более 6 см, поражение костного мозга,

повышение уровня β_2 -микроглобулина и снижение гемоглобина менее 12 г/дл. По аналогии с FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) больные были разделены на группы с низким, промежуточным и высоким риском: 3-летняя PFS составила 92, 70 и 50 % соответственно.

Интенсивно изучаются различные биологические маркеры при ФЛ. В частности, цитогенетические аномалии, связанные с удлинением (+7, +12q13-14, +18q) или с укорочением (del16q, -9p21, -17p13) определенных хромосом, выявление высокого уровня экспрессии белка BCL2 ассоциируются с неблагоприятным прогнозом. В то же время гиперэкспрессия маркеров, типичных для клеток герминального центра (CD10, BCL6, PU.1), относятся к благоприятным прогностическим факторам. Большой интерес представляют данные по изучению реактивного микроокружения при ФЛ. В частности, показано, что наличие большого числа опухоли-ассоциированных макрофагов и тучных клеток имеет негативное влияние на течение болезни. В последние годы внимание ученых приковано к анализу эпигенетических нарушений при различных гемобластозах. Изучен статус метилирования 1505 CpG (цитозин-фосфат-гуанин) островков 807 различных генов при ФЛ, идентифицирована новая группа генов с наиболее частыми эпигенетическими нарушениями. Следующим этапом анализа является корреляция между статусом метилирования, профилем экспрессии генов и клиническим течением заболевания.

Несмотря на большое число научных исследований по определению прогноза при ФЛ, на современном этапе выбор терапии все же основывается на клинических данных. В первую очередь необходимо определить, нуждается ли больной в немедленном начале лечения. Результаты трех рандомизированных исследований продемонстрировали отсутствие преимущества терапии перед наблюдением у больных с бессимптомным течением заболевания. Первое исследование американских ученых из Национального института рака (NCI), в которое было включено 44 больных ФЛ без лечения и 45 — после интенсивной химиотерапии с облучением, показали, что 5-летняя общая выживаемость одинаковая (75 %) в обеих группах. Французская группа GELA сопоставила сроки жизни больных ФЛ, которые наблюдались, получали преднимустин или интерферон. Оказалось, что 5-летняя выживаемость не различалась в трех сравниваемых груп-

пах и составила 78, 70 и 84 % соответственно. И наконец, британская группа BNLI показала, что при медиане наблюдения 16 лет общая выживаемость больных, которым сразу после установления диагноза начинали терапию хлорамбуцилом или лечение проводилось при первых признаках прогрессии болезни, существенно не изменилась. Однако частота ПР была значительно выше в группе больных ФЛ, не отсрочивших начало лечения (63 vs 27 %), что говорит о том, что проведение терапии в благоприятной прогностической группе может быть оправданным и иметь определенные преимущества перед тактикой «наблюдай и жди».

Применение локальной ЛТ в дозе 30–35 Гр осуществляет местный контроль над болезнью у 95 % больных с ранней I–II стадией ФЛ, однако более чем у 50 % больных в течение 5–15 лет развиваются рецидивы в необлученных зонах. Показана также эффективность малых доз облучения лимфатических узлов (4 Гр — 2 раза по 2 Гр), однако диссеминация процесса к моменту диагностики требует системного лечения у большинства больных ФЛ.

По крайней мере, четыре крупных контролируемых исследований (табл. 1) показали, что добавление Мабтеры к химиотерапии улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения, а поддерживающая терапия Мабтерой после индукционного иммунохимиотерапевтического этапа значительно удлиняет срок жизни больных.

Это положение распространяется не только на первичных больных, но и сохраняет свое значение у больных в рецидиве ФЛ. В качестве химиотерапии на первом этапе чаще всего рассматривается схема CVP или CHOP (применение антрациклинов уменьшает риск трансформации в ДВКЛ), в рецидиве же большинство исследователей дают предпочтение флударабинсодержащим режимам (FC, FCM, FMD).

Продолжаются работы по анализу оптимального режима (1 введение каждые 2–3 мес., 4 введения каждые 6 мес.) и длительности (2 года, до прогрессии) поддерживающего лечения Мабтерой. И тем не менее, несмотря на впечатляющие результаты иммунохими-

отерапии, кривая выживаемости больных без прогрессии не выходит на плато, поэтому говорить об излечении при ФЛ все же не приходится. Ряд исследователей предлагают более радикальный подход к ведению этих больных, в частности применение ВДТ с трансплантацией АГСК в первой или второй ПР. Однако полученные данные сложно трактовать однозначно, по крайней мере, согласно результатам метаанализа 12 крупных исследований, сопоставляющих стандартное лечение и ВДТ, явного преимущества в случае применения интенсивного режима у всех больных ФЛ не получено. Скорее всего, этот метод лечения оправдан в рецидиве у молодых больных с неблагоприятным прогнозом.

Таким образом, стандартом лечения первичных больных ФЛ на сегодняшний день остается Мабтера в сочетании с химиотерапией на этапе индукции и затем в качестве поддерживающего режима в течение 2 лет. Необходимо отметить, что в мире продолжают интенсивные научные исследования по изучению эффективности новых моноклональных антител, радиоиммуноконъюгатов и иных лекарственных средств в лечении больных ФЛ (J. Armitage).

Лимфомы маргинальной зоны

Лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ) впервые были идентифицированы в 90-х годах прошлого века как лимфоидные опухоли, исходящие из В-клеток памяти маргинальной (краевой) зоны лимфатического фолликула. Вскоре маргинальная зона была описана также в нелимфоидных органах как микроанатомические лимфоидные участки, ассоциированные (MALT-типа) или неассоциированные со слизистой тканью (кожа, орбита, мозговые оболочки). В классификации ВОЗ (2001) представлены три варианта заболевания:

- 1) экстранодальная ЛМЗ MALT-типа;
- 2) нодальная ЛМЗ (НЛМЗ) ± моноцитотидные В-клетки;
- 3) спленическая ЛМЗ (СЛМЗ) ± ворсинчатые лимфоциты.

ЛМЗ составляет примерно 5–17 % всех НХЛ и чаще всего ассоциируется с длительной антигенной стимуляци-

ей патогенными агентами (*Helicobacter pylori*, вирус гепатита С), что, в свою очередь, приводит к активной пролиферации лимфоидной ткани в слизистых и других нелимфоидных тканях и органах.

СЛМЗ встречается редко и манифестирует обычно выраженной спленомегалией с или без цитопении. У большинства больных (85–100 %) определяется инфильтрация костного мозга с лейкозным составом крови в 29–75 % случаев. Часто диагностируется моноклональная парапротеинемия IgM-типа. Примерно у 5–15 % больных течение заболевания может осложниться аутоиммунной гемолитической анемией или тромбоцитопенией. Иммунофенотипическое исследование костного мозга позволяет установить диагноз мелкоклеточной CD5-негативной В-клеточной лимфомы, хотя отсутствие специфических для этой формы лимфомы маркеров создает определенные дифференциально-диагностические трудности. В редких случаях диагноз может быть установлен только после спленэктомии.

Длительное бессимптомное течение заболевания позволяет применить тактику «наблюдай и жди» у большинства больных СЛМЗ (медиана времени до начала терапии 3 года). При появлении симптомов прогрессии, выражающихся в быстром увеличении селезенки и появлении цитопении, показана спленэктомия. Характерно, что после удаления селезенки нормализуются показатели крови, значительно и надолго уменьшается специфическая инфильтрация костного мозга (медиана времени до прогрессии более 5 лет). Пожилым больным с высоким риском хирургических осложнений или больным с прогрессированием заболевания после спленэктомии показана химиотерапия. В основном речь идет либо об алкилирующих препаратах (циклофосфан, хлорамбуцил), либо о пуриновых аналогах (флударабин). На небольшом числе больных ЛМЗ показана высокая эффективность Мабтеры как в монорежиме, так и в сочетании с химиотерапией. У больных СЛМЗ с вирусным гепатитом С противовирусная терапия интерферонами и рибавирином может привести к уменьшению селезенки, лимфоцитоза и нормализации показателей крови. В 10–20 % случаев отмечается трансформация ЛМЗ в ДВКЛ, что проявляется симптомами интоксикации, увеличением активности ЛДГ, диссеминацией процесса по нодальным и экстранодальным органам. Трансформация часто ассоциируется с инактивацией гена-супрессора *p53* или другими цитогенетическими aberrациями.

Таблица 1. Результаты рандомизированных исследований по лечению первичных больных с фолликулярной лимфомой

Индукционный режим	Общая выживаемость
CVP ± R ¹	4-летняя 83 vs 77 %; <i>p</i> = 0,0290
CHOP ± R ²	2-летняя 95 vs 90 %; <i>p</i> = 0,016
MCP ± R ³	4-летняя 87 vs 74 %; <i>p</i> = 0,0096
CHVP ± R + INF ⁴	5-летняя 85 vs 79 %; <i>p</i> = 0,1552

¹ Marcus R. Blood 2006; 108: A481.

² Hiddemann W. Blood 2005; 106: 3725–32.

³ Herold M. J. Clin. Oncol. 2007; 25: 1986–92.

⁴ Salles G. Blood 2007; 110: A792.

НЛМЗ, так же как и СЛМЗ, чаще всего встречается у пожилых лиц (медиана возраста 50–62 года). Болезнь проявляется диссеминированной лимфаденопатией с частым вовлечением периферических лимфатических узлов. Поражение костного мозга диагностируется примерно у 70 % больных без лейкозного состава крови. В отличие от СЛМЗ крайне редко определяется секреция моноклонального белка и цитопения. Течение заболевания более агрессивное, особенно по сравнению с экстранодальной ЛМЗ: 5-летняя выживаемость колеблется в пределах 50–70 %, медиана времени до прогрессии не превышает 2 лет. Возможно, это связано с тем, что примерно у 20 % больных к моменту диагностики в опухолевой ткани определяется большое количество крупных клеток с высокой митотической активностью, что не позволяет исключить трансформацию в ДВКЛ.

Периферические Т-клеточные неходжкинские лимфомы

Периферические Т-клеточные неходжкинские лимфомы (Т-НХЛ) отличаются определенным географическим распространением по миру. В западных странах они составляют 5–10 % всех НХЛ, в то время как в странах Азии эта патология встречается в 2 раза чаще. Было инициировано крупное эпидемиологическое международное исследование по изучению Т-клеточных лимфом, куда были включены данные 22 центров Северной Америки, Европы и Азии. После пересмотра гистологических препаратов 1314 больных в 1153 (88 %) случаях был подтвержден диагноз Т- или НК-клеточной лимфомы. Подварианты лимфом по частоте распределились следующим образом:

- периферическая неспецифицированная — 26 %;
- ангиоиммунобластная — 19 %;
- НК/Т-клеточная лимфома (назальная, экстраназальная, неклассифицируемая; агрессивный НК-лейкоз) — 10 %;
- Т-клеточная лимфома/лейкоз взрослых — 10 %;
- ALK-позитивная анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) — 7 %;
- ALK-негативная АККЛ — 5 %.

Остальные варианты определялись менее чем в 5 % случаев.

У большинства больных с Т-НХЛ к моменту диагностики определяются генерализованные стадии с частым экстранодальным вовлечением. Прогноз при этих вариантах лимфом неблагоприятный, 5-летняя выживаемость в

целом не превышает 32 %. Исключения составляют ALK-позитивная АККЛ и кожные лимфомы. Японские ученые изучали различные прогностические факторы на примере 136 больных Т-НХЛ и показали, что низкий уровень общего белка в сыворотке и гистологический подвариант лимфомы являются независимыми неблагоприятными факторами, определяющими прогноз заболевания.

Большинство больных с наиболее распространенными вариантами Т-НХЛ получают лечение по схеме СНОР, при этом частота ПР составляет 50–70 %. Немецкие ученые на примере агрессивных лимфом подтвердили, что так же, как и при В-клеточных вариантах, СНОЕР имеет преимущества по бессобытийной выживаемости перед СНОР у молодых больных, а у пожилых — предпочтительнее лечение 6 курсами СНОР-14. Учитывая неблагоприятный прогноз, большинство исследователей предлагают ВДТ с трансплантацией АГСК в первой ремиссии. Показано, что результаты лечения больных, получивших высокодозную консолидацию, превосходят эффективность стандартного лечения: 5-летняя общая выживаемость 70 и 41 %, медиана длительности ответа 16 и 5 мес. соответственно. Однако, несмотря на хорошие непосредственные результаты, примерно у 40 % больных отмечается рецидив заболевания. Для этой категории изучаются возможности аллогенной трансплантации после немиелоаблативного режима кондиционирования, а также применение моноклональных антител и новых лекарственных средств (J. Vose).

Экстранодальные лимфомы

Примерно $\frac{1}{3}$ НХЛ возникает в органах или анатомических зонах, в норме не представленных лимфоидной тканью. Наиболее часто вовлекаются в опухолевый процесс кожа, ЖКТ, кости, ЦНС. За последние 40 лет темпы роста экстранодальных лимфом (ЭНХЛ) опережают заболеваемость нодальными формами. Частота определения ЭНХЛ значительно различается (20–34 %),

причем эти различия касаются как особенностей географического распределения, так и разных подходов к трактовке и определению самого понятия болезни. В частности, большинство исследователей обозначают эти лимфомы как первично экстранодальные только в I–II стадии заболевания, когда речь идет об одном органном поражении с/без вовлечения регионарных лимфатических узлов, а III–IV стадии рассматриваются как диссеминированные варианты НХЛ. В сравнении с нодальными лимфомами локализация первичного очага опухолевого роста накладывает определенный отпечаток на клинику, течение и прогноз ЭНХЛ. Морфологическая характеристика опухолевой ткани при ЭНХЛ также имеет свои особенности. В частности, в костях, молочной железе, печени, яичке, ЦНС обычно ДВКЛ, в то время как в ЖКТ может быть представлен практически весь спектр гистологических вариантов (МАЛТ, ЛБ, ЛЗМ или ФЛ, Т-клеточные опухоли).

Для оптимизации клинических исследований, объединения базы данных и усилий ученых разных стран в 1990 г. была создана Международная группа по изучению экстранодальных лимфом (IELSG). Как видно из табл. 2, локализация процесса и морфологический вариант опухоли определяют клиническое течение ЭНХЛ.

Наиболее неблагоприятными по прогнозу являются лимфомы яичка и ЦНС. Так, на последней конференции были доложены результаты исследований по лечению больных с первичной лимфомой яичка. Оказалось, что добавление Мабтеры к стандартной химиотерапии СНОР значительно улучшает непосредственные и отдаленные результаты, уменьшая число экстранодальных рецидивов: 3-летняя общая и бессобытийная выживаемость составили соответственно 86 и 77 %. Облучение мошонки полностью решило проблему вовлечения контралатерального яичка. Профилактическое интратекальное введение метотрексата уменьшает число рецидивов в ЦНС, скорее всего, за счет контроля микро-

Таблица 2. Выживаемость больных различными вариантами экстранодальных лимфом

Локализация/вариант ЭНХЛ	Число больных I–II стадии/всего	5-летняя общая выживаемость, %
Желудок/МАЛТ	100/100	91
Кишечник/МАЛТ	21/35	65
Не-ЖКТ/МАЛТ	131/180	90
Желудок/ДВКЛ	219/312	75
Кишечник/ДВКЛ	40/87	68
Молочная железа/ДВКЛ	193/204	63
Яичко/ДВКЛ	294/373	48
ЦНС/ДВКЛ	370/370	2-летняя — 37

метастазов в оболочках, но не способно полностью предотвратить метастазирования в собственно паренхиму головного мозга.

Немецкая группа по изучению лимфом доложила результаты сравнительного исследования высоких доз метотрексата в монорежиме и в комбинации с высокими дозами цитарабина у больных с первичной лимфомой ЦНС. Было показано, что комбинированная программа имеет достоверные преимущества перед монотерапией как по частоте ПР (18 vs 46 %), так и по длительности 3-летней бессобытийной выживаемости — 24 и 35 % соответственно (E. Zucca).

Новые моноклональные антитела (МКА) и таргетная терапия

Изучение новых лекарственных средств направлено на создание препаратов, которые при максимальном воздействии на опухоль не повреждали бы нормальные клетки и ткани. Успехи молекулярной биологии открыли новые горизонты для внедрения так называемой таргетной, или молекулярно-нацеленной терапии. Наиболее важным препаратом этой группы для лечения В-клеточных лимфом явилась Мабтера (ритуксимаб), однако, несмотря на ее высокую эффективность, определенное число больных демонстрируют резистентность к данному препарату. По-видимому, существует несколько механизмов реализации нечувствительности к Мабтере. Это полиморфизм Fcγ-рецепторов и связанная с ней пониженная антителозависимая цитотоксичность; низкая плотность антигена CD20 на опухолевых клетках; гиперэкспрессия комплементингибирующих белков, приводящая к снижению комплементзависимой цитотоксичности. Для преодоления резистентности к Мабтере интенсивно изучаются новые генерации анти-CD20 МКА и их сочетания с радиоиммуноконъюгатами.

Новые генерации анти-CD20-антител отличаются высокой аффинностью к FcγR3a-рецепторам или низкой иммуногенностью по сравнению с ритуксимабом. Например, **HuMax-CD20 (Ofatumumab)** — это полностью гуманизированные МКА IgG1k-типа, которые захватывают новый эпитоп антигена CD20 и более длительное время находятся во взаимодействии со своей мишенью. В эксперименте показано, что этот препарат индуцирует гибель резистентных к ритуксимабу опухолевых клеток и клеток с низкой плотностью антигена CD20. HuMax-CD20 используется в лечении больных с рецидивами и резистентным течением ФЛ и ХЛЛ.

В последние годы интенсивно изучается эффективность нового направления в онкогематологии, называемого радиоиммунотерапией. Речь идет об адресной доставке радиационного излучения непосредственно к опухолевой клетке, которая распознается благодаря анти-CD20 МКА. **Зевалин (Zevalin, Ibritumomab tiuxetan)** представляет собой мышиные МКА IgGk-типа, меченные изотопом ⁹⁰Y, излучающим β-лучи длиной 2,3 МэВ. В отличие от Зевалина **Бексар (Веххар, Tositumomab/Iodine ¹³¹I)** является комплексом МКА с изотопом ¹³¹I, излучающим γ- (0,36 МэВ) и β-лучи (0,6 МэВ). Зевалин имеет ряд неоспоримых преимуществ:

- короткий период полувыведения (64 ч по сравнению с 192 ч у Бексара), что позволяет лечить больных в амбулаторных условиях без специальной защиты;
- минимальное лучевое повреждение неопухолевых клеток и тканей;
- глубина проникновения энергии 5–10 мм позволяет воздействовать на опухолевое микроокружение в пределах примерно 250 клеток по диаметру, что особенно ценно при больших опухолевых массах с плохой васкуляризацией и антигенной гетерогенностью.

Первые исследования показали более высокую эффективность Зевалина по сравнению с Мабтерой у больных с рецидивом и рефрактерным течением ФЛ: частота общего ответа составила соответственно 80 и 56 % с длительностью ремиссии более 6 мес. у 64 и 47 % больных. Необходимо отметить, что Зевалин преодолевает резистентность к Мабтере у 74 % больных. В настоящее время проводятся исследования по применению Зевалина в первой линии терапии. Больные ФЛ после эффективной иммунохимиотерапии были рандомизированы на две группы: наблюдение или терапия Зевалином. Оказалось, что радиоиммунотерапия в качестве консолидационной терапии увеличивает частоту ПР до 77 % с медианой 3-летней бессобытийной выживаемости до 37 мес. (в группе наблюдения этот показатель равен 13 мес.). Интересные данные получены в случае использования Зевалина перед высокодозной терапией BEAM у больных ЛЗМ и ДВКЛ: 2-летняя бессобытийная выживаемость больных достигает 70 %.

При ХЛЛ кроме антигена CD20 изучаются и другие опухолевые антигены и рецепторы, которые могут явиться привлекательной мишенью для новых МКА. Так, например,

антиген CD22 участвует в механизмах активации и адгезии нормальных и опухолевых В-клеток. **Эпратузумаб (Epratuzumab)**, гуманизированные IgG1 анти-CD22 МКА демонстрируют эффективность и безопасность как в монорежиме у «предлеченных» больных, так и в сочетании с R-СНОР у первичных больных ДВКЛ. Продолжается сравнительное исследование эффективности ритуксимаба и эпратузумаба в терапии первичных больных ФЛ.

Антиген CD40 является членом суперсемейства ФНО (фактор некроза опухолей), определяется на нормальных и опухолевых клетках и участвует в механизмах пролиферации и дифференцировки клеток. CD40 экспрессируется как трансмембранный белок на активированных Т-клетках и определяется в сыновотке больных НХЛ и ХЛЛ. **SGN-40** — это гуманизированные МКА IgG1-типа, обладающие высокой аффинностью к антигену CD40 и демонстрирующие противоопухолевую активность посредством индукции апоптоза CD40+ В-клеток при НХЛ. На небольшом клиническом материале показан синергизм между SGN-40, ритуксимабом и химиотерапией у больных с рецидивами ДВКЛ.

Антиген CD80 является трансмембранным гликопротеидом, который экспрессируется на опухолевых В-лимфоцитах и клетках Рид — Штернберга. **Галиксимаб (Galiximab)** — химерные анти-CD80 МКА, обладающие проапоптотической активностью. В исследовании I–II фазы показана высокая эффективность и минимальная токсичность комбинации препарата с ритуксимабом у больных с рецидивом ФЛ: частота общего ответа 64 % с медианой бессобытийной выживаемости более 1 года.

Одним из важнейших механизмов развития опухоли является нарушение регуляции запрограммированной клеточной смерти (апоптоз), которая осуществляется посредством различных механизмов. Клеточная гибель может быть запущена в ответ на активный сигнал смерти, который передается секретруемыми или мембранно-связанными цитокинами, обозначаемыми как рецепторы смерти (death receptors — DR). Лигандом для DR является белок TRAIL/Apo-2L, который экспрессируется на активированных Т- и НК-клетках. Этот лиганд имеет 4 рецептора, причем TRAIL-R1 и -R2 экспрессируются на опухолевых клетках, а TRAIL-R3 и -R4 — преимущественно на нормальных. **Анти-TRAIL-R1 и -R2-антитела** могут индуцировать индуктивный апоптоз опухолевых клеток

посредством активации сигнальных каспаз 8 и 10. Проводятся исследования I–II фазы по применению анти-TRAIL-R1 МКА в лечении резистентных больных ДВКЛ и ФЛ.

В конце 1990-х годов впервые был описан белок, обозначенный как мишень для рапамицина у млекопитающих (mammalian target of rapamycin — mTOR), который посредством фосфоинозит-3-киназного сигнального пути (PI3K) оказывал ключевое влияние на регуляцию роста нормальных и опухолевых клеток. В доклинических исследованиях показано, что ингибирование активности mTOR индуцирует арест клеточного цикла, что имеет определенный противоопухолевый эффект при лимфомах. Новые аналоги рапамицина — **Temsirolimus** и **Everolimus** — интенсивно изучаются при ЛЗМ. Хорошо известно, что основным механизмом развития этой лимфомы является транслокация t(11;14) с гиперэкспрессией белка *cyclinD1*. Оказалось, что ингибирование экспрессии *cyclinD1* может осуществляться посредством блокирования трансляции мРНК через инициацию mTOR-зависимого сигнального пути. В исследовании II фазы у 13 из 34 больных с рецидивом ЛЗМ, которые получали 250 мг темсиролимуса еженедельно, был достигнут противоопухолевый эффект с медианой длительности ремиссии 6 мес.

Следующим представителем класса малых молекул является **Велкейд (Бортезомиб, Bortezomib)** — первый из ингибиторов протеасом, который был зарегистрирован для лечения множественной миеломы. Противоопухолевый эффект бортезомиба включает различные механизмы: ингибирование клеточного цикла, индукция апоптоза, блокирование активности ядерного фактора NF-κB и подавление ангиогенеза. Основной механизм реализации ингибирования NF-κB осуществляется через деградацию цитоплазматического фактора IκBα и изменения степени экспрессии различных регуляторных белков (P21, P27, BCL2, BAX, XIAP, Survivin, P53), контролирующих арест клеточного цикла и механизмы запуска апоптоза. Бортезомиб демонстрирует высокую активность в монорежиме, в комбинации с ритуксимабом или с химиотерапией у больных ЛЗМ и ФЛ, что послужило основанием для проведения многочисленных клинических исследований. В частности, у «предлеченных» больных ЛЗМ общая эффективность монотерапии бортезомибом составила 33 % с частотой ПР до 8 % и с медианой

длительности ответа 14 мес. В настоящее время продолжается изучение наиболее эффективных комбинаций бортезомиба с другими препаратами для лечения первичных больных ЛЗМ.

Белки теплового шока (Heat Shock Proteins — HSP) относятся к группе неспецифических белков, синтезирующихся в ответ на любое стрессовое воздействие, в т. ч. и на злокачественную трансформацию клетки. Их также называют универсальными молекулярными шаперонами (от англ. *chaperon* — сопровождать), которые в комплексе с другими молекулами выполняют ряд важных функций. В настоящее время известно четыре основных семейства HSP, из которых наибольший интерес представляют высокомолекулярные HSP90, которые интенсивно связываются с денатурирующими белками и участвуют в процессах транспортировки деградированных белков. Повышенный синтез HSP90 предохраняет опухолевые клетки от запуска апоптоза в ответ на стрессовое воздействие. Ингибирование HSP90 приводит к усилению деградации белков посредством активации убиквитин-протеасомного пути. Терапия лимфом ингибиторами HSP90 может привести к аресту клеточного деления и индукции апоптоза опухолевых клеток. **17-AAG (17-allylamino-17-demethoxy-geldamycin)** является аналогом гелданамицина, который ингибирует функцию HSP90 при различных опухолях, в т. ч. и при лимфоме. Доклинические исследования продемонстрировали эффективность данного препарата при ДВКЛ и ЛЗМ, что требует дальнейшего изучения на клиническом материале.

Пристальное внимание ученых в настоящее время приковано к изучению возможностей эпигенетической терапии опухолей. По сути, речь идет об изменении палитры экспрессии генов (активация «молчащих» генов-супрессоров опухолевого роста) посредством деацетилирования гистонов или метилирования ДНК. Процессы деацетилирования гистонов контролируются гистондеацетилазой (HDAC), ингибирование которой лежит в основе одного из направлений эпигенетической терапии. Различные классы ингибиторов HDAC участвуют в индукции апоптоза через каспазозависимые и каспазозависимые механизмы и демонстрируют противоопухолевую активность при лимфомах. В частности, **Золинза (Vorinostat, SAHA), PXD101 (Blinostat) и Romidepsin** проходят клинические исследования при Т-клеточных лимфомах кожи и рецидивах ДВКЛ.

Одним из важнейших свойств опухолевых клеток является способность стимулировать неоваскуляризацию с формированием новых кровеносных и лимфатических сосудов, что лежит в основе диссеминации и прогрессии опухоли. В этот сложный многоступенчатый процесс бывает вовлечено множество различных цитокинов и ангиогенных факторов, которые продуцируются как опухолевыми клетками, так и реактивным микроокружением. Показано, что плотность сосудов и степень васкуляризации опухоли коррелируют с ранним появлением метастазов и, соответственно, с прогнозом болезни. Ключевым фактором активации ангиогенеза является ростовой фактор эндотелия сосудов **VEGF** (vascular endothelial growth factor). Он повышает проницаемость сосудов, способствует миграции клеток эндотелия, инвазии их в коллагеновый гель с образованием в дальнейшем трубчатых структур. Этот фактор экспрессируется клетками большинства опухолей, что сделало его привлекательной мишенью для создания МКА. **Bevacizumab (Avastin, Genentech)** нашел широкое применение в лечении солидных опухолей и проходит клиническое испытание в комбинации с R-CHOP в лечении первичных больных ДВКЛ.

Другим новым иммуномодулирующим агентом является **леналидомид (Lenalidomide, Revlimid)**, который демонстрирует более высокую активность по сравнению со своим предшественником (талидомидом) в лечении больных с множественной миеломой и миелодиспластическим синдромом. В отличие от талидомида он ингибирует секрецию ассоциированных с воспалением цитокинов в дополнение к антиангиогенному эффекту. В настоящее время продолжается изучение эффективности леналидомида в лечении больных с рецидивами агрессивных и индолентных лимфом. При ФЛ рассматривается эффективность его комбинации с ритуксимабом, а также возможность проведения поддерживающей терапии.

Таким образом, современное развитие фундаментальной онкологии открывает широкие возможности для понимания различных патогенетических звеньев лимфомогенеза и создает почву для практической реализации молекулярно-нацеленной терапии. Множество новых лекарственных средств проходит успешные клинические испытания при НХЛ, другие — находятся пока на стадии экспериментального изучения и в недалеком будущем могут быть использованы в различных комбинациях для лечения НХЛ.