

степени наблюдались у 29 % больных. Реактивация ЦМВ выявлена в 15 % случаев, тяжелая ЦМВ-инфекция — в 8 %. Летальных исходов от ЦМВ-инфекции не было.

При медиане срока наблюдения 37,9 мес. 75 (73 %) больных умерли: 56 % — от прогрессии, 31 % — от инфекций и 13 % — от причин, не связанных с В-ХЛЛ. Общий ответ на лечение — 34 % (ПР 4 %, ЧР 30 %), медиана БПВ — 7,7 мес., медиана ОВ — 19,1 мес.

Выбор последующей терапии существенно влиял на выживаемость. 74 больным сразу после алемтузумаба была проведена аллогенная трансплантация. Медиана ОВ у этих пациентов составила 11,5 мес. (считая от начала кондиционирования). 2-летняя ОВ (считая от первого введения кэмпаса) у больных, которым была проведена трансплантация, составила 86 %; у остальных пациентов — 27 %.

Новые варианты терапии

На конференции было представлено много работ, посвященных новым таргетным лекарственным препаратам, действующим на многочисленные идентифицированные к настоящему времени внутриклеточные сигнальные пути, имеющие патогенетическое значение при В-ХЛЛ — *NF-κB*, *BCR*, *WNT*, *PI3K/AKT*. Испытываются ингибиторы апоптоза (ВНЗ-миметики), ингибиторы циклинзависимых киназ. Много работ посвящено леналидому и бендамустину, пока еще не получившим широкого распространения в России.

В-ХЛЛ — опухоль, происхождение и развитие которой зависят от В-клеточного рецептора (BCR). Жизнеспособность клеток многих лимфом (например, некоторые случаи диффузной В-крупноклеточной лимфомы — ДВККЛ) сильно зависит от постоянной стимуляции В-клеточного рецептора. По крайней мере, часть случаев В-ХЛЛ относится к таким BCR-зависимым опухолям: прекращение передачи сигнала через В-клеточный рецептор будет приводить к гибели этих клеток. Таким образом, воздействие на любые компоненты пути BCR может быть токсично для клеток В-ХЛЛ. В этой связи интересны первые клинические испытания ингибиторов тирозинкиназ при В-ХЛЛ. Сигнал от BCR передается тирозинкиназам FYN, LYN и BLK, которые, в свою очередь, фосфорилируют и активируют тирозинкиназу SYK. Тирозинкиназа LYN гиперэкспрессирована в клетках В-ХЛЛ. Подавление этой киназы *in vitro* приводит к апоптозу клеток В-ХЛЛ (Conti, 2005). Дазатиниб ингибирует тирозинкиназу LYN в концентрациях, которые легко достигаются у больных.

Группой из США проведена II фаза клинического испытания дазатиниба у больных В-ХЛЛ. Всего включено 15 больных, все пациенты ранее лечились, 5 пациентов имели делецию 17p, 6 — делецию 11q. Дазатиниб назначали в дозе 140 мг в сутки. При токсических осложнениях дозу снижали до 100 или 80 мг. Дазатиниб вызывал миелосупрессивный эффект: нейтропения III–IV степени наблюдалась у 10 больных, тромбоцитопения III–IV степени — у

4. Планировалось проводить терапию в течение 10 мес., однако у 5 пациентов лечение продолжалось 9 мес. Результат: ЧР была получена у 2 (13 %) из 15 больных. Еще у 2 больных ЧР можно было констатировать по клиническим данным. Из оставшихся 11 больных у 6 наблюдалось сокращение размеров лимфоузлов (2 ПР и 4 ЧР), но лимфоциты не снизились более чем на 50 %. Дазатиниб обладает умеренной эффективностью при В-ХЛЛ. Однако ясно, что его необходимо исследовать дальше.

Другой препарат этого класса — фосфаматиниб ингибирует тирозинкиназу SYK — ключевой элемент сигнального пути В-клеточного рецептора. В исследовании эффективности фосфаматиниба было включено 68 больных с рецидивами и рефрактерными формами лимфом: 23 пациента с ДВККЛ, 21 — с фолликулярной лимфомой (ФЛ), 11 — с В-ХЛЛ (11), 9 — с лимфомой мантийной зоны, 3 — с лимфомой маргинальной зоны (ЛМК) и 1 пациент — с лимфоплазмочитарной лимфомой. Все больные ранее получали лечение многократно. Лечение проводилось до 200 дней, фосфаматиниб назначался по 200–250 мг 2 раза в день. Лучший ответ на терапию: ДВККЛ — 21 % (4 ЧР, 1 ПР), В-ХЛЛ — 54 % (6 ЧР), ФЛ — 10 % (2 ЧР), ЛМК — 11 % (1 ЧР). Серьезных токсических эффектов не было. Таким образом, наибольшее число ремиссий было получено у больных В-ХЛЛ. 50 % ЧР у ранее много леченных больных — серьезный результат, требующий интенсивных дальнейших исследований.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЛИМФОМЫ

Подготовила Г. С. Тумян

На ежегодном конгрессе Американской ассоциации гематологов (ASH, 2008) неходжкинские лимфомы (НХЛ) обсуждались на двух секциях. В первый день рассматривались основные вопросы патогенеза, клиники и лечения периферических Т-клеточных лимфом; вторая секция была посвящена обсуждению отдельных вариантов В-клеточных опухолей, в частности лимфомы Беркитта, первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы и лимфомы маргинальной зоны.

Лимфома Беркитта (ЛБ) на сегодняшний день признана высококурабельной опухолью, однако результаты, полученные при современных

интенсивных программах лечения у детей (длительная выживаемость до 90 %), не всегда воспроизводимы у взрослой популяции. Согласно данным Национального института рака США 2007 г., среди всех взрослых больных ЛБ 59 % составляют лица в возрасте старше 40 лет. С определенными трудностями приходится сталкиваться при сопоставлении результатов лечения ЛБ по разным протоколам. Это связано с включением в исследование смешанной по возрасту и гетерогенной по гистологическим вариантам популяции больных (во всех протоколах имеется большое число больных с другими вариантами агрессивных лимфом).

Возможно, это объясняется тем, что основное число клинических исследований проводилось в конце 1990-х годов, когда диагностические критерии ЛБ были далеки от совершенства.

В настоящее время кроме стандартного морфологического и иммунологического исследований обязательным является цитогенетический анализ опухолевой ткани на предмет обнаружения специфических транслокаций с вовлечением гена *c-MYC*, расположенного на хромосоме 8q24. Протоонкоген *MYC* играет ключевую роль в процессах роста, деления, метаболизма и гибели клеток, и изменение его экспрессии, вызванное трансло-

кацией или амплификацией, приводит к нарушению регуляции клеточного цикла. При ЛБ чаще всего происходят транслокации с образованием химерных генов, обусловленных слиянием гена *MYC* с регуляторными участками генов иммуноглобулинов: в 80 % случаев — тяжелых цепей t(8;14), в 15–20 % — легких каппа t(2;8) или лямбда t(8;22) цепей иммуноглобулинов. Кроме того, примерно в 1/3 случаев ЛБ определяется мутация гена *p53* на хромосоме 17, что может способствовать блокированию *p53*-индуцированного апоптоза.

Несмотря на широкие диагностические возможности, в ряде случаев (крайне редко встречается у детей) разграничить ЛБ и диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВККЛ) не представляется возможным. В последней классификации ВОЗ эти ситуации обозначены как «пограничные варианты ДВККЛ». Во всех сомнительных случаях дополнительную информацию можно получить при анализе профиля экспрессии генов, на основании которого идентифицированы три основные подгруппы заболеваний:

- молекулярная ЛБ (мЛБ), отвечающая всем молекулярным критериям ЛБ;
- не имеющая молекулярных критериев ЛБ (нмЛБ);
- промежуточная группа.

Молекулярная ЛБ демонстрирует высокую экспрессию генов *MYC* и маркеров В-клеток герминального центра на фоне отсутствия экспрессии генов, участвующих в активации сигнального пути NF-κB. Фактически молекулярный анализ в некоторых случаях перечеркивает ранее установленный патологом диагноз, дифференцируя истинную ЛБ от всех остальных вариантов заболеваний. Поскольку молекулярно-генетический анализ нельзя назвать рутинным исследованием, открытым остается вопрос, на чем же базироваться клиницисту при выборе терапии, которая принципиально различается при ЛБ и ДВККЛ. С одной стороны, недолечивание больных ЛБ чревато развитием рецидивов и ранней смертностью, с другой — перелечивание больных ДВККЛ, особенно в старшей возрастной группе, ассоциируется с высоким профилем токсических осложнений. По-видимому, необходимо выделить группу больных ДВККЛ, у которых риск терапии интенсифицированными программами оправдан. Это в первую очередь касается больных, у которых иммуногистохимическими методами анализа опухолевой ткани можно определить активацию гена *MYC* по

уровню экспрессии суррогатных маркеров (Tc11+/CD38+/CD44–).

Существуют три основных типа программ лечения ЛБ, которые включают высокие дозы алкилирующих препаратов и обязательную профилактику поражения ЦНС:

- 1) интенсивные, короткие курсы химиотерапии (CODOX-M/IVAC, GALGB);
- 2) терапия по программам лечения острых лимфобластных лейкозов (В-NHL83, В-NHL86, Nurag-CVAD);
- 3) консолидация высокодозной химиотерапией с трансплантацией аутологических гемопоэтических стволовых клеток (HOVON-group).

Все вышеперечисленные программы демонстрируют примерно одинаковую эффективность (5-летняя выживаемость около 70 %), и их результаты зависят от возрастной популяции больных и точности диагностики. Дополнительные преимущества получены при добавлении к химиотерапии ритуксимаба.

Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома

(ПМВКЛ) является самостоятельным подвариантом ДВККЛ и составляет примерно 3 % всех НХЛ. Заболевание часто диагностируется у молодых женщин и проявляется симптомами, связанными с массивным ростом опухоли в пределах переднего верхнего средостения. Экстранодальные вовлечения возможны (почки, надпочечники, яичники, печень, ЦНС), поражение костного мозга встречается крайне редко. Морфологическая картина характеризуется выраженным фиброзом и диффузным ростом крупных опухолевых клеток с полиморфными ядрами и светлой цитоплазмой. Иммунофенотипическое исследование обнаруживает присутствие В-клеточных антигенов (CD19, CD20, CD22, CD79a), экспрессия *BCL2* определяется в 80 % случаев, чаще всего опухолевые клетки CD10 и CD21 негативны. Опухоль исходит из небольшой популяции В-клеток тимуса, что доказывается обнаружением в опухолевой ткани в ряде случаев остатков тимического компонента (тельца Гассала). Необходимо сказать, что тимические В-клетки и опухолевые клетки при ПМВКЛ имеют соматические гипермутации в генах, кодирующих синтез тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов, и в генах *BCL6*, что указывает на то, что эти клетки проходят этап антигензависимой дифференцировки в зародышевом центре. Остается неясным вопрос, мигрируют

ли эти клетки потом в тимус или это альтернативный путь дифференцировки, который с самого начала проходит вне зародышевого центра лимфоидного фолликула, непосредственно в самом тимусе. Молекулярно-генетические исследования выявили уникальный профиль экспрессии генов при ПМВКЛ, который отличается от ДВККЛ и имеет большое сходство с лимфомой Ходжкина (ЛХ). Необходимо отметить, что 5-летняя общая выживаемость больных, у которых диагноз ПМВКЛ подтвержден молекулярным анализом, составляет 64 % по сравнению с 46 % у больных без классического молекулярного профиля. Последние генетические исследования выделили примерно 100 генов, которые позволяют дифференцировать истинную ПМВКЛ от ДВККЛ и ЛХ.

Выбор терапии первой линии имеет важное значение при ПМВКЛ, поскольку все исследования демонстрируют крайне низкую курабельность рецидивов и предлагают направить все возможные усилия на повышение эффективности именно первичной терапии. Большое число работ показывает преимущества химиотерапии III поколения (MACOP-B, VACOP-B) перед стандартной схемой СНОР, причем эти данные подтверждаются большими контролируемыми исследованиями. Средняя долгосрочная выживаемость при использовании схемы MACOP-B выше 70 %, а при схеме СНОР равна примерно 40 %. Однако исследования последних лет показали, что результаты лечения по схеме R-CHOP или R-EPOCH не уступают ранее полученным данным по программе MACOP-B, поэтому открытым остается вопрос, сохраняются ли преимущества схем III поколения в эпоху применения ритуксимаба.

Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологических гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с ауто-ГСК) в первой ремиссии ПМВКЛ имеет своих приверженцев и противников. По-видимому, учитывая удовлетворительные результаты при использовании схем III поколения и преимущества от добавления ритуксимаба, эта опция применима не ко всем больным, а только к определенной популяции пациентов с высоким риском развития рецидива. Кроме того, ВДХТ используется в лечении больных с рецидивами ПМВКЛ. Так, согласно данным MD Anderson Cancer Center, выживаемость химиочувствительных больных в рецидиве после ВДХТ составляет около 70 %.

Нерешенным остается вопрос о необходимости лучевой терапии в качестве консолидации после завершения химиотерапевтического этапа. Некоторые работы демонстрируют большие преимущества при добавлении лучевой терапии у больных ПМВКЛ: частота полных ремиссий увеличивается с 42 до 95 %. Однако есть исследования, в которых не получено различий в выживаемости больных в зависимости от химио- или химиолучевого лечения. По-видимому, необходимы контролируемые исследования для ответа на вопрос о целесообразности проведения лучевой терапии. Учитывая присутствие фиброза в опухолевой ткани и наличие большого процента больных с остаточной опухолью в средостении, крайне полезным может быть использование ПЭТ. Так, согласно данным итальянских ученых, у всех больных с ПЭТ-позитивной остаточной опухолью вскоре выявились рецидивы, при ПЭТ-негативной остаточной болезни рецидивы были только у 26 % больных. В настоящее время международной группой по изучению экстра nodальных лимфом (IELSG) проводится большое контролируемое исследование по изучению иммунофенотипических и молекулярных особенностей опухолевой ткани при ПМВКЛ, оценке эффективности добавления ритуксимаба к различным схемам химиотерапии и анализу возможности ПЭТ в качестве контроля результатов лечения.

Лимфома маргинальной зоны (ЛМЗ) относится к индолентным В-клеточным опухолям и в большинстве случаев ассоциируется с хронической инфекцией и длительной антигенной стимуляцией. Сегодня выделены и хорошо изучены ряд микробов, которые играют ключевую роль в патогенезе развития заболевания. Кроме того, описаны ЛМЗ слюнных желез и щитовидной железы, ассоциированные с хроническим аутоиммунным воспалением при синдроме Шегрена или болезни Хасимото. Во всех этих случаях на начальных этапах происходит лимфоидная гиперплазия в ответ на микробную или аутоантителенную стимуляцию и лишь затем дополнительные онкогенные события, например транслокации, активируют сигнальные пути, ответственные за регуляцию клеточного цикла, что, в свою очередь, приводит к развитию опухоли. Несмотря на общее происхождение из В-клеток маргинальной зоны, существуют клинические и молекулярные различия ЛМЗ в зависимости от первичной анатомической локализации болезни. Согласно классификации ВОЗ, опухоль подразделяется на три

категории: ЛМЗ селезенки, нодальная и экстра nodальная, ассоциированная со слизистой оболочкой (МАЛТ), формы ЛМЗ.

Лимфома маргинальной зоны селезенки (ЛМЗС) составляет около 1 % всех НХЛ и характеризуется спленомегалией, частым вовлечением костного мозга и периферической крови. Иммуноморфологически определяется пролиферация малых В-клеток, которые часто замещают белую и красную пульпу селезенки. Эти клетки имеют следующий иммунофенотип: CD20+, CD79a-, IgM+, IgD+, CD5-, CD23-, CD10-, BCL6-. При ЛМЗС определяется aberrантный кариотип, однако в отличие от МАЛТ-лимфом специфических хромосомных нарушений нет. Примерно в 30 % случаев ЛМЗС ассоциируется с вирусом гепатита С, причем противовирусная терапия оказывает стойкое противоопухолевое действие, в связи с чем в настоящее время всем больным рекомендуется исследование маркеров гепатита С и при его обнаружении — назначение соответствующего лечения. Прогноз заболевания в целом хороший, к неблагоприятным факторам относятся снижение уровня гемоглобина, альбумина и высокая активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ). В отсутствие виремии больным может быть рекомендована спленэктомия, которая приводит к длительному хорошему контролю болезни, в т. ч. и к нормализации показателей крови и купированию цитопении, ассоциированной в большинстве случаев не с выраженной инфильтрацией костного мозга, а с повышенной секвестрацией клеток в селезенке. Больным, которым невозможно выполнить спленэктомию, можно рекомендовать облучение. В настоящее время отсутствуют сравнительные исследования по эффективности различных режимов химиотерапии, хотя создается впечатление, что лечение пуриновыми аналогами имеет преимущества перед алкилирующими агентами. В небольшом исследовании показана высокая эффективность монотерапии ритуксимабом.

Нодальная лимфома маргинальной зоны (НЛМЗ) имеет большое сходство по иммуноморфологической характеристике с другими вариантами ЛМЗ, по сути, диагнос устанавливается методом исключения экстра nodальных вовлечений и поражения селезенки. Болезнь чаще встречается у пожилых, манифестирует генерализованной лимфаденопатией без массивного вовлечения узлов, примерно у 1/3 больных определяется поражение костного мозга, в 10 % слу-

чаев имеется секреция парапротеина IgM. Прогноз менее благоприятный, чем при МАЛТ-лимфоме и ЛМЗС. В ряде случаев (в одном исследовании у 16 % больных) имеет место трансформация в крупноклеточную лимфому. Тактические подходы изучены плохо и в основном соответствуют алгоритмам лечения больных с индолентными лимфомами. В небольшом исследовании показана высокая эффективность комбинации флударабина и ритуксимаба (частота полных ремиссий — 52 %, выживаемость — более 80 %), хотя в исследование были включены больные со всеми формами ЛМЗ.

МАЛТ-лимфомы относятся к экстра nodальным индолентным лимфомам с крайне благоприятным течением, при которых наиболее важным вопросом является анатомическая локализация опухоли, что оказывает существенное влияние на выбор терапии и прогноз заболевания. Принципиально различают два варианта болезни: МАЛТ лимфомы с вовлечением желудка (МАЛТж) и нежелудочной локализации (МАЛТнж).

МАЛТж-лимфомы примерно в 90 % случаев ассоциируются с инфицированностью *Helicobacter pylori*, причем примерно у 2/3 больных происходит эрадикация болезни после антихеликобактерной терапии (омепразол + амоксициллин + кларитромицин). При МАЛТж-лимфомах определяется специфическая транслокация t(11;18)(q21;q21) с образованием гибридного гена *AIP2/MLT/MALT1*, ответственного за синтез химерного белка, который является промотором активации транскрипционных факторов NF-κB. Эта транслокация определяется в 30–40 % случаев МАЛТж-лимфом и имеет важное клиническое значение. Больные с данной транслокацией чаще имеют распространенные стадии болезни, в основном негативны по *Helicobacter pylori* и, соответственно, не отвечают на антихеликобактерную терапию. В одном исследовании из 44 больных с t(11;18) только двое ответили на антимикробную терапию. Примерно в 4 % случаев у больных определяется t(1;14)(p22;q32), что приводит к дисрегуляции гена *BCL10* и также ассоциируется с неблагоприятным течением заболевания.

На сегодняшний день нет определенных стандартов лечения больных с МАЛТж-лимфомой, которые не ответили или дали рецидив после антихеликобактерной терапии. Необходимо обратить внимание, что регрессия болезни после окончания антихеликобактерной терапии может проходить довольно долго, иногда до года, что

требует тщательного мониторинга больного и при отсутствии клинических проявлений болезни от назначения противоопухолевой терапии можно воздержаться. При появлении симптомов и при локализованных формах болезни чаще всего проводится лучевая терапия (частота полных ремиссий около 90 %). При распространенных стадиях применяются различные схемы терапии индолентных лимфом (СVP, СНОР, F) с возможным добавлением ритуксимаба.

МАЛТнж-лимфомы составляют примерно 70 % среди МАЛТ-лимфом и также ассоциируются с различными инфекционными агентами — *Campylobacter jejuni* (иммунопролиферативная болезнь тонкой кишки), *Borrelia burgdorferi* (кожная форма), *Chlamydia psittaci* (МАЛТ-лимфома конъюнктивы). Эффективность противомикробной терапии в этих случаях интенсивно изучается. При этом варианте в отличие от МАЛТж-лимфомы чаще определяется транслокация t(14;18)(q32;q21). Прогноз заболевания обычно благоприятный с 5-летней выживаемостью примерно 90 %. При локальных стадиях также проводится лучевая терапия (обычно 25–30 Гр) с частотой полных ремиссий до 99 %. Рецидивы обычно возникают в течение первых 5 лет, трансформация наблюдается редко. При генерализованных стадиях предлагается системная терапия.

Периферические Т-клеточные лимфомы (ПТКЛ) объединяют гетерогенную группу редких опухолей (15 % среди всех НХЛ), имеющих в основном агрессивное течение и неблагоприятный прогноз. В отличие от В-клеточных лимфом при Т-клеточных опухолях, за исключением ALK+ анапластической крупноклеточной лимфомы (ALK(+)-АКЛ), нет четко описанных и специфичных для каждого варианта транслокаций или цитогенетических аномалий. Более того, существует значительное морфологическое и иммунофенотипическое сходство между различными подвариантами лимфом, которое не всегда позволяет четко отграничить их друг от друга. Все вышеперечисленное отразилось в последней классификации ВОЗ 2008 г., где в основе систематизации Т-клеточных лимфом ведущими принципами остались клинические проявления болезни и ее локализация (диссеминированные, преимущественно нодальные или экстранодальные и кожные формы ПТКЛ).

Наши знания о патогенезе ПТКЛ значительно отстают от понимания механизмов развития В-клеточных опухолей. Редкость патологии, отсут-

ствие постулированного Т-клеточного неопухолового эквивалента, наличие нескольких клеточных линий в опухолевой ткани на фоне большого числа реактивных Т-клеток и трудности в воспроизводстве опухоли в лабораторных условиях на животных затрудняют научные исследования в этой области.

Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (АТКЛ) была изначально описана как атипичный реактивный синдром, манифестирующий сыпью, генерализованной лимфаденопатией, лихорадкой, гепатоспленомегалией и гипергаммаглобулинемией, однако дальнейшие исследования подтвердили моноклональный тип Т-клеточной пролиферации в большинстве описанных случаев. Морфологически при этом варианте заболевания определяется диффузная инфильтрация опухолевыми и Т-клетками среднего размера, характерно присутствие в ткани большого числа кровеносных сосудов, встречается периваскулярная пролиферация фолликулярных дендритных клеток. В опухолевой ткани присутствуют крупные В-бласты, часто инфицированные вирусом Эпштейна—Барр (ВЭБ). Исследования последних лет подтвердили, что при этом варианте заболевания опухоль происходит из редкой субпопуляции CD4+ Т-клеток зародышевого центра, называемых фолликулярными Т-хелперами. В норме эти клетки (CD4+/CD57+/CXCR5+/CCR7-) определяются в светлой зоне зародышевого центра и участвуют в процессах В-клеточной дифференцировки. Возможно, этим объясняется, что в большинстве случаев АТКЛ выявляется экспрессия маркеров ВCL6 и CD10, ассоциированных с В-клетками герминального центра. Кроме того, у части больных при ангиоиммунобластной лимфоме наряду с моноклональной реаранжировкой Т-клеточного рецептора определяется клональная экспансия ВЭБ-позитивных В-иммунобластов. В ряде случаев речь может идти о развитии ВЭБ-ассоциированной В-клеточной лимфопролиферации. Прогноз при АТКЛ неблагоприятный с 5-летней выживаемостью примерно 30 %, большинство больных погибают от инфекционных осложнений на фоне выраженного иммунодефицита.

Анапластическая крупноклеточная лимфома (АКЛ) объединяет первичную кожную (АКЛк) и диссеминированные системные (АКЛс) формы заболевания. Морфологически опухоль представлена крупными анапластическими клетками CD30+ с тенденцией к синусоидальному типу роста. АКЛс имеет два возрастных пика: первый у

детей и подростков (10–20 % среди детей с НХЛ), второй — в пожилой группе больных (3 %). Примерно в 55–85 % случаев АКЛс определяется транслокация t(2;5)(p23;q35) с гиперэкспрессией белка ALK+, что ассоциируется с благоприятным прогнозом и длительной выживаемостью больных всех возрастных групп. Эти данные послужили основанием для разделения в последней классификации ВОЗ 2008 г. АКЛ на два отдельных варианта заболеваний: ALK-позитивная и ALK-негативная форма АКЛ.

ALK-позитивная анапластическая крупноклеточная лимфома (ALK(+)-АКЛ) характеризуется перестройкой гена *ALK*, локализованного на хромосоме 2p23. В большинстве случаев определяется транслокация t(2;5)(p23;q35), при которой происходит слияние данного гена с геном нуклеофозмина (*NPM*) на хромосоме 5. Продуктом химерного гена является белок ALK+, обладающий повышенной тирозинкиназной активностью. Исследования последних лет подтвердили, что *NPM-ALK* является онкогеном, участвующим в основных процессах клеточной пролиферации, трансформации, перестройки цитоскелета и изменения формы клеток.

Морфологически опухоль характеризуется чаще всего (75 %) диффузными полями крупных клеток с выраженным полиморфизмом ядер. Примерно в 5–10 % случаев определяется мелкоклеточный вариант ALK(+)-АКЛ, при котором основная опухолевая популяция представлена мелкими клетками с полиморфными ядрами, часто располагающимися вокруг синусов. При лимфогистиоцитарном варианте (10 %) опухолевые клетки образуют очаговые скопления на фоне выраженного реактивного компонента с большим числом гистиоцитов. Несмотря на высокий процент экстранодальных вовлечений, ALK(+)-АКЛ характеризуется благоприятным течением и прогнозом.

ALK-негативная анапластическая крупноклеточная лимфома (ALK(-)-АКЛ) характеризуется диффузной пролиферацией крупных клеток CD30+ и отличается от ALK(+)-АКЛ только отсутствием экспрессии опухолевыми клетками белка ALK. В большинстве случаев в опухолевой ткани определяется экспрессия ЕМА+ и цитотоксических маркеров, а также слабая экспрессия/отсутствие пан-Т-клеточных антигенов (CD2, CD3, CD4). Болезнь чаще всего встречается у лиц пожилого возраста, экстранодальные вовлечения диагностируются

редко. По прогнозу ALK(–)АКЛ занимает промежуточное положение между благоприятной ALK(+)АКЛ и крайне неблагоприятной периферической неспецифицированной Т-клеточной лимфомой: 5-летняя выживаемость больных составляет 73, 49 и 32 % соответственно.

Кожная форма АКЛ (АКЛк) в отличие от системной АКЛ имеет индолентное течение, несмотря на отсутствие транслокации t(2;5)(p23;q35) и экспрессии белка ALK. При АКЛк обычно определяется экспрессия кожного лимфоцитарного антигена CLA+. Как правило, болезнь встречается у пожилых лиц в виде солитарного кожного опухолевого очага. Внекожные проявления (10 %) связаны в основном с увеличением регионарных лимфатических узлов. Прогноз заболевания хороший: 10-летняя выживаемость больных составляет 95 %.

Периферическая неспецифицированная Т-клеточная лимфома (ПНТКЛ) является наиболее распространенным вариантом среди Т-клеточных лимфом, встречается в основном у больных старшей возрастной группы, примерно в 60 % случаев манифестирует с IV стадией заболевания, часто сопровождается кожным зудом и эозинофилией в крови. Этот вариант заболевания объединяет большую гетерогенную группу опухолей, которую называют «мусорной корзиной» Т-клеточных лимфом, подчеркивая плеоморфизм иммуноморфологических проявлений заболевания. В опухолевой ткани определяется пролиферация атипичных клеток CD4+CD8– среднего и крупного размера со светлой цитоплазмой и полиморфными ядрами. Описан также лимфоэпителиоидный вариант (лимфома Леннерта), характеризующийся большим числом эпителиоидных гистиоцитов и малых цитотоксических CD8+ Т-клеток. Иногда встречается фолликулярный вариант ПНТКЛ, отличающийся перифолликулярным типом роста опухоли с возможным вовлечением широкой зоны мантии.

В последние годы были проведены различные исследования фенотипических особенностей опухолевой ткани и профиля экспрессии генов при ПНТКЛ, однако полученные результаты крайне сложно интерпретировать и, самое главное, практически невозможно провести параллели между прогнозом заболевания и морфологическими, фенотипическими или молекулярно-генетическими характеристиками опухолевых клеток. По сравнению с нормальными Т-клетками опухолевые клетки при ПНТКЛ имеют большое

сходство с CD4+ или CD8+ активированными Т-клетками и характеризуются дисрегуляцией генов, ответственных за пролиферацию, апоптоз и клеточную адгезию. Интересно, что профиль экспрессии генов выявил определенные сходства между ПНТКЛ, АКЛ и АТКЛ, что можно объяснить близкими патогенетическими факторами этих форм опухолей.

Международная группа по изучению Т-клеточных лимфом провела большое исследование (340 случаев), целью которого было определение специфического прогностического индекса при этой форме лимфом (prognostic index for T-cell lymphoma — PIT). Было выявлено 4 неблагоприятных фактора (пожилой возраст, плохой соматический статус, повышение активности ЛДГ, поражение костного мозга), которые оказывали независимое влияние на прогноз заболевания: 5-летняя выживаемость при PIT = 4 составила 18 %, а при PIT = 1 — 62 %.

Лечение периферических Т-клеточных лимфом. Долгие годы схема СНОР считалась стандартом лечения ПТКЛ, однако дальнейшие исследования показали, что существуют определенные исключения из общего правила лечения этой популяции больных. Это наглядно продемонстрировано на примере НК/Т-клеточных лимфом, при которых первым этапом лечения локальных форм болезни является не химио-, а лучевая терапия. В исследовании китайских ученых (105 больных) показано, что добавление химиотерапии СНОР к проведенной лучевой терапии не улучшило показатели общей и бессобытийной выживаемости больных. Более того, частота полных ремиссий после лучевой терапии составила 83 % по сравнению с 20 % после химиотерапии. Обобщая полученные данные, можно заключить, что лучевая терапия является первым этапом лечения локализованных НК/Т-клеточных лимфом, а вот необходимость добавления химиотерапии требует дополнительных исследований. Другим исключением из общего правила лечения ПТКЛ является кожная АКЛ, при локальных проявлениях которой возможно хирургическое иссечение опухоли или лучевая терапия.

Основным методом лечения ПТКЛ является все же химиотерапия СНОР, однако выделение из общей популяции больных с ALK(+)АКЛ значительно ухудшило показатели выживаемости, которые были получены при ретроспективном анализе результатов лечения по схеме СНОР. Несколько крупных научных исследо-

ваний продемонстрировало отсутствие преимуществ других схем химиотерапии перед стандартной программой СНОР. Так, группа GOELAMS сравнивала 6 альтернирующих курсов VIP (этопозид, ифосфамид, цисплатин)/ABVD с 8 курсами СНОР и не выявила различий в безрецидивной и общей выживаемости больных ПТКЛ. Германская группа по изучению лимфом провела большое рандомизированное исследование, которое показало увеличение 3-летней бессобытийной выживаемости больных при добавлении этопозида к стандартной схеме СНОР-14 (71 %) или СНОР-21 (50 %), однако этот протокол включал всех больных с ПТКЛ. Ученые MD Anderson Cancer Center сопоставили результаты лечения больных ПТКЛ по различным программам: HyperCVAD vs ASHOP vs M-BACOS vs MINE vs СНОР. Оказалось, что 3-летняя общая выживаемость больных, получавших более интенсивные программы или СНОР, не различалась (56 и 62 % соответственно). Не было получено различий и в частоте полных ремиссий (59 и 58 % соответственно). Международная группа по изучению Т-клеточных лимфом показала отсутствие преимущества при добавлении антрациклинов к схемам первой линии терапии. Это послужило основанием для изучения других режимов химиотерапии при ПТКЛ, в частности гемзарсодержащих схем. В настоящее время группа SWOG проводит исследование по изучению эффективности схемы PEGS (цисплатин, этопозид, гемцитарабин, солимедрол) в первой линии терапии больных ПТКЛ.

По аналогии с ДВККЛ в лечении ПТКЛ также существует два пути повышения эффективности первой линии терапии. Это добавление к стандартной схеме СНОР моноклональных антител и консолидация высококодозной химиотерапией с поддержкой аутологичными гемопоэтическими стволовыми клетками (ВДХТ с ауто-ГСК). Анти-CD52 моноклональные антитела (алемтузумаб) демонстрировали активность при кожных Т-клеточных лимфомах. Был инициирован ряд исследований по изучению комбинации А-СНОР или А-ЕРОСН у первичных больных ПТКЛ. Несмотря на хорошие непосредственные результаты лечения, всеми авторами описано значительное число тяжелых токсических осложнений, связанных с лечением (цитомегаловирусная пневмония, аспергиллез, стафилококковый сепсис, аплазия костного мозга). Более того, в отдаленные сроки наблюдения результаты

терапии с включением алемтузумаба оказались сопоставимыми с выживаемостью больных, получавших только химиотерапию. Другой проблемой лечения ПТКЛ алемтузумабом явилась гетерогенность экспрессии антигена CD52 и слабая ее детекция иммуногистохимическими методами. Так, примерно в 35–40 % случаев ПТКЛ экспрессия антигена CD52 не определяется (несколько работ указывает на прямую зависимость между уровнем экспрессии антигена CD52 и эффективностью лечения алемтузумабом). Все вышеизложенное послужило основанием для исключения алемтузумаба из стандартов лечения ПТКЛ, и в настоящее время целесообразность его назначения изучается только в рамках клинических исследований. Интересные данные получены при добавлении к стандартной схеме СНОР других биологических препаратов и моноклональных антител, в частности дифтерийного иммунотоксина (denileukin difitox, Оп-

tak) и бевацизумаба (антиVEGF, Авастин). Исследования в этом направлении продолжаются.

К настоящему времени мы располагаем значительным числом исследований по изучению эффективности ВДХТ с ауто-ГСК в первой линии терапии больных ПТКЛ. В целом применение интенсивных режимов позволяет увеличить 5-летнюю общую выживаемость больных в среднем до 50–60 %. Однако хотелось бы привлечь внимание к нескольким моментам.

1. Практически во всех ретроспективных исследованиях больные с благоприятной по прогнозу ALK-положительной АКЛ не были исключены из анализа.
2. В некоторых исследованиях представлены только результаты лечения больных, получивших полную программу лечения с ВДХТ и ауто-ГСК, хотя необходимо отметить, что примерно 40 % больных из-за прогрессирования

заболевания на этапе индукции не доходят до высокодозной консолидации. Если учитывать результаты лечения всей когорты больных ПТКЛ, то 4-летняя общая (ОВ) и бессобытийная выживаемость (БСВ) составят только 39 и 30 % соответственно.

3. Наиболее обнадеживающие результаты получены у больных, в котором проводится ВДХТ в первой полной ремиссии: 2-летняя ОВ и БСВ в этой группе составляют 62 и 59 %.

В настоящее время продолжают множественные исследования в области лечения ПТКЛ, по крайней мере, в научном мире существует общепризнанное осознание необходимости замены схемы СНОР как программы первой линии терапии, хотя сегодняшние данные не позволяют абсолютно утвердительно и доказательно предложить новый стандарт лечения Т-клеточных лимфом.

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

Подготовили Л. П. Менделеева, О. С. Покровская

В 50-летней истории лечения множественной миеломы (ММ) можно выделить три основных этапа, сопроваждавшихся явным повышением эффективности терапии и увеличением показателей общей выживаемости больных.

Первые впечатляющие результаты, показавшие улучшение выживаемости больных ММ, были достигнуты в начале 60-х годов прошлого столетия благодаря внедрению в клиническую практику мелфалана, а затем и кортикостероидных гормонов. Однако в течение последующих 2–3 десятилетий, несмотря на попытки применения различных многокомпонентных комбинаций химиотерапевтических препаратов, не удавалось улучшить показатели выживаемости больных, наблюдавшиеся при использовании схемы мелфалан + преднизолон. Именно эта схема оставалась «золотым стандартом» лечения ММ до конца прошлого столетия.

Следующий этап, зафиксированный в конце 1980-х — начале 1990-х годов и характеризовавшийся достоверным повышением результатов лечения, был обусловлен включением в алгоритм лечения ММ высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией

аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Многочисленные рандомизированные исследования убедительно доказали преимущества этого вида лечения в достижении полных и хороших частичных ответов по сравнению со стандартными методиками. Однако существенного улучшения общей выживаемости больных по-прежнему не наблюдалось.

И третий этап, который рассматривается в настоящее время как прорыв в лечении ММ, совпал с началом нового тысячелетия и обусловлен внедрением в клинику новых лекарственных средств, таких как иммуномодулирующие препараты (талидомид, леналидомид) и ингибитор протеосом (бортезомиб).

Подтверждением того, что ведущая роль в 50%-м повышении медианы общей выживаемости больных ММ в течение последней декады принадлежит именно новым лекарственным препаратам, явились результаты работы группы исследователей из американской клиники Мейо (Mayo Clinic, Rochester, USA). В 2008 г. ими была опубликована статья, в которой проанализированы показатели общей выживаемости 2981 больного ММ, находившегося под наблюдением клиники в период с 1971 по 2006 г.

Авторы изучали продолжительность выживаемости больных, разделив их на 6 групп в зависимости от того, в каком году была диагностирована ММ. Оказалось, что медиана выживаемости больных, диагноз которым был установлен в 2001–2006 гг., достигала 44,8 мес., в то время как у пациентов, заболевших в предыдущие годы, составляла лишь 29,9 мес. ($p < 0,001$). Поскольку именно в этот период времени в тактику терапии ММ начинали включать талидомид, велкейд и леналидомид, авторы пришли к заключению, что повышение показателей выживаемости обусловлено в первую очередь новыми лекарственными препаратами.

Еще более яркие доказательства эффективности новых лекарственных средств были получены при оценке выживаемости больных, у которых развился рецидив заболевания после проведенной аутологичной трансплантации. Так, медиана продолжительности общей выживаемости от момента диагностики посттрансплантационного рецидива составляла 23,9 мес., если рецидив выявлялся в период после 2000 г., и была вдвое короче, если рецидив выявлялся в предыдущие годы (11,8 мес.; $p < 0,001$). Назначение