

ФГУ «НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова
Росмедтехнологий»,
Санкт-Петербург

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

А.В. Новик

Можно утверждать, что таргетная терапия сделала существенный прорыв в лечении лимфопролиферативных заболеваний. Ритуксимаб, ⁹⁰Y-ибритумомаб, ¹³¹I-тозитумомаб, денейлейкин дифитокс, бортезомиб, талидомид, леналидомид, темзиролимус сегодня являются стандартными препаратами терапии отдельных видов лимфом. Перспективным представляется использование клеточных технологий, моноклональных антител к CD22 или CD30 и ингибиторов BCL-2. Таргетная терапия пока не может заменить стандартные режимы химиотерапии, но позволяет существенно повысить эффективность лечения при использовании комбинированных подходов.

Как известно, таргетная терапия представляет собой лекарственное лечение, воздействующее на определенную молекулярную мишень, избирательно представленную в опухолевой клетке. Такими мишенями могут быть отдельные поверхностные молекулы – рецепторы различных сигнальных путей, играющих важную роль в патогенезе злокачественного процесса, или структурные компоненты клетки, внутриклеточные белки – посредники в передаче сигнала, отдельные молекулы РНК или структурные элементы генов. Создано несколько принципиально разных подходов к использованию этих мишеней. Первый заключается в использовании активной (вакцины) или пассивной (моноклональные антитела) специфической иммунотерапии, в основе механизма действия которой лежат опухоль-ассоциированные антигены (ОАА) и иммунологические механизмы. Другой подход направлен на блокирование отдельных сигнальных каскадов, жизненно необходимых для существования опухолевой клетки, с помощью, так называемых, «малых молекул». Третий подход заключается в использовании моноклональных антител или лигандов рецепторов в качестве средств доставки для радиоизотопов или токсинов, оказывающих в таком случае более избирательное действие на опухолевый процесс. Каким бы ни был механизм действия, в основе его всегда лежит мишень, и поэтому именно от неё мы будем отталкиваться при рассмотрении современного состояния таргетной терапии лимфопролиферативных заболеваний.

Моноклональные антитела, цитокины и их конъюгаты

Прежде чем начинать описание использования моноклональных антител в лечебных целях, необходимо отметить несколько важных моментов, определяющих успех или неудачу терапии. В первую очередь, это характеристики мишени. Теоретически, идеальной мишенью для таких антител должен быть опухолеспецифический антиген или, по крайней мере, антиген с минимальной экспрессией на нормальных тканях. С одной стороны, эти антигены должны играть существенную патогенетическую роль в развитии опухолевого процесса. С другой стороны, вероятность конформационных изменений эпитопа вследствие мутации должна быть минимальна. Случивание антигена с поверхности клетки и циркуляция в плазме также снижают активность терапии с помощью антител. Вторым важным аспектом является способность антител индуцировать иммунный ответ на мишень путем стимуляции комплемент – зависимой цитотоксичности (КЗЦ) и опосредованной Т-лимфоцитами антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ) и клеточного фагоцитоза (АЗКФ). Блокирование путей передачи сигналов в клетке само по себе способно оказывать супрессирующее действие на опухолевый рост [37]. Все антитела в различной степени обладают несколькими механизмами действия, вклад каждого из которых пока не вполне ясен.

Антигены В-клеток CD20

CD20 является одной из первых мишеней, использовавшихся в лечении лимфом. Это трансмембранный белок, образующий ионные каналы и участвующий в регуляции апоптоза. Ритуксимаб (R) – первое зарегистрированное антитело для лечения больных лимфопролиферативными заболеваниями – наибо-

Таблица 1.

Характеристики антител к CD 20[30,37], изучающихся при лимфомах

Антитело	Формат	Показания	Производитель	Сайт связывания	Механизм действия	Стадия разработки
Ритуксимаб (Мабтера®, Ритуксан®)	clgG1	НХЛ, РА	Genentec, Biogen	Тип I	A (+), АЗКЦ, АЗКФ (++) КЗЦ(++)	Стандарт терапии с 1997 г.
Редитукс	clgG1	НХЛ	Dr. Reddy Laboratories	= ритуксимабу	=ритуксимабу	Зарегистрирован в Индии в 2007
⁹⁰ Y-Ибритумомаб тиуксетан (Зевалинин®)	mlgG1	НХЛ	Biogen IDEC	= ритуксимабу	Низкая АЗКЦ, β-и излучение	Зарегистрирован в США в 2002, в РФ в 2009 г.
¹³¹ I-Тозитумомаб (Бексарг®)	mlgG2a	НХЛ	GlaxoSmith-Kline	Тип II, отличный от ритуксимаба сайт связывания	Низкая КЗЦ, β и γ-излучение	Зарегистрирован в США в 2003
Офатумумаб (Ofatumumab Арзера®)	hlgG1	ХЛЛ, НХЛ, РА	Genmab, GlaxoSmith-Kline	отличный от ритуксимаба сайт связывания	A (+), КЗЦ(++++), АЗКЦ(++)	Зарегистрирован в США в 2009 для ХЛЛ
Окрелизумаб	hlgG1	НХЛ, РА	Genentech, Roche, Biogen	= ритуксимаб	A(+), КЗЦ(+/-), АЗКЦ (+++)	III фаза
Велтузумаб	hlgG1	НХЛ	Immuno-medics	= ритуксимаб	Низкая константа диссоциации, A(+), АЗКЦ, АЗКФ (++) КЗЦ(++)	II фаза
Обнитузумаб GA101	hlgG1	ХЛЛ, НХЛ	Glycart Roche	Тип II	A(++++), КЗЦ(-), АЗКЦ (++++)	II фаза
AME-133v	hlgG1	НХЛ	Applied Molecular Evolution, Eli Lilly	-	A(++), КЗЦ(++), АЗКЦ(++++)	II фаза
PRO131921	hlgG1	ХЛЛ, НХЛ	Genentech	-	A(+), КЗЦ(++), АЗКЦ(++++)	I/II фаза

Примечания: с - химерное антитело, h – гуманизированное антитело, m – мышинное антитело, A – апоптоз, АЗКЦ – антителозависимая клеточная цитотоксичность, АЗКФ – антителозависимый клеточный фагоцитоз, КЗЦ – комплемент-зависимая клеточная цитотоксичность, НХЛ – неходжкинские лимфомы, ХЛЛ – хронический лимфолейкоз, РА – ревматоидный артрит.

лее широко изучен в клинической практике. Вместе с тем, создано несколько новых препаратов, отличающихся от Р. более сильной индукцией КЗЦ или АЗКЦ [30]. Различные антитела, связывающиеся с CD 20, представлены в таблице 1.

Ритуксимаб

Использование Р. у больных CD20+ НХЛ (преимущественно, диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой) показало свою эффективность в целом ряде клинических исследований III фазы, затронувших практически все возрастные и прогностические группы. По результатам метаанализа, проведенного G. Gao с соавторами [21], сочетанное использование ритуксимаба с химиотерапией приводит к статистически значимому увеличению показателей общей выживаемости, времени до прогрессирования, частоты объективных ответов. В целом, по всем группам, пациенты, получавшие только химиотерапию, имели более высокий риск смерти (относительный риск (RR) 1,09; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,06–1,12, $p < 0,00001$). У пациентов, получавших Р, также отмечалась более высокая вероятность достижения

объективного ответа на лечение (ОО) (RR 1,17; 95% ДИ 1,10–1,25, $p < 0,00001$), полного регресса заболевания (ПР) (RR 1,52; 95% ДИ 1,27–1,82, $p < 0,00001$), и контроля над болезнью (RR, 1,36; 95% ДИ 1,26–1,46, $p < 0,00001$). Наиболее выраженное улучшение было достигнуто при диффузных В-клеточных крупноклеточных лимфомах, где риск смерти больных, получавших только химиотерапию, увеличивался до 1,11 (RR 1,11, 95% ДИ: 1,06–1,16, $p < 0,0001$), а контроль над болезнью при использовании Р. улучшился практически в 2 раза (RR 2,00; 95% ДИ: 1,59–2,53, $p < 0,00001$). Добавление Р. к химиотерапии улучшило также результаты лечения больных фолликулярной лимфомой как по частоте лечебных эффектов, так и по всем показателям выживаемости. Менее выраженные эффекты достигнуты у больных лимфомами мантийной зоны, при которых отмечено лишь повышение вероятности объективного ответа на химиоиммунотерапию (RR 1,22; 95% ДИ: 1,07–1,40, $p = 0,004$), тогда как повышение общей выживаемости оказалось статистически не значимым (RR 1,16; 95% ДИ 1,0–1,36). В другом метаанализе, проведенном в рамках кохрановского сотрудничества, были получены сходные результаты, однако преиму-

щества Р. при лимфомах мантийной зоны оказались статистически значимыми [18]. Вместе с тем, по результатам ряда исследований добавление Р. к интенсифицированным режимам химиотерапии в первой линии лечения высокоагрессивных лимфом с плохим прогнозом не приводило к улучшению результатов терапии [4]. Использование поддерживающей терапии ритуксимабом, по результатам метаанализа L.Vidal с соавторами [46], значительно повышает продолжительность жизни больных индолентными лимфомами при использовании после первого рецидива заболевания (RR 0,58, 95% ДИ 0,42 - 0,79), но не после первичного лечения (RR 0,68, 95% ДИ = 0,37-1,25). Использование ритуксимаба в качестве поддерживающей терапии при агрессивных лимфомах приводит к улучшению результатов лечения лишь в том случае, если он не был использован для индукции ремиссии [24]. Исследования по оценке использования ритуксимаба в качестве поддерживающей терапии после высокодозной терапии с трансплантацией костного мозга не показали до сих пор четких преимуществ такого подхода, однако его изучение в настоящее время продолжается. Лечебные опции, при которых использование ритуксимаба в терапии НХЛ может привести к улучшению результатов терапии, приведены в таблице 2.

Как видно из таблицы, использование ритуксимаба возможно практически на любом этапе лечения. Однако, учитывая стоимость и длительность терапии, необходима разработка оптимальных стратегий для получения наилучшего соотношения цены и качества. Для ответа на этот вопрос в Великобритании было проведено фармакоэкономическое исследование по оценке поддерживающей терапии с помощью ритуксимаба. Исследователи пришли к выводу, что наиболее экономически эффективной стратегией является применение ритуксимаба либо для индукции ремиссии, либо для её поддержания. Использование ритуксимаба по обоим показаниям является менее эффективным расходом ресурсов [8].

Использование ритуксимаба у больных ЛГР показало, что препарат обладает активностью как в монорежиме (22%), так и в комбинации с гемцитабином (48%). Такие результаты весьма впечатляют, учитывая, что лишь у 20%

больных клетки Березовского-Штернберга-Рида (БШР) экспрессируют этот антиген. Авторы объясняют такую эффективность делецией В-клеток, которые через рецептор CD30 могут поддерживать опухолевую популяцию.

Несмотря на достаточно высокую эффективность терапии ритуксимабом, у многих больных наблюдается первичная или приобретенная резистентность. При фолликулярной лимфоме частота таких случаев доходит до 50% и 60%, соответственно [5]. Причина резистентности, как показали исследования, не связана с потерей экспрессии CD20. Предполагают 3 основных пути потери чувствительности к ритуксимабу: нарушение сигнальных каскадов в опухолевой клетке, активация сигнальных путей NF-κB и ERK1/2, гиперэкспрессия антиапоптотических генов (Bcl-2). Их блокирование может восстанавливать чувствительность к ритуксимабу [5]. Вместе с тем, главная причина резистентности - полиморфизм рецептора Fc фрагмента на эффекторных клетках – FcγRIIIa. При высокоаффинном варианте (158 V/V), который встречается примерно у 20% населения, частота объективных ответов на терапию ритуксимабом составляет 90%. Низкоаффинный вариант (158 F/F) снижает эффективность лечения до 51%. Третий возможный механизм резистентности связан с гиперэкспрессией на поверхности опухолевых клеток CD55 и CD59, которые ингибируют КЗЦ [11]. Все это способствовало разработке следующих поколений анти-CD20 антител и изучению других мишеней терапии.

2 поколение антител к CD20

Офатумумаб (HuMax-CD20, Arzerra®) [30] – человеческое антитело класса IgG1, которое связывается с эпитопом CD 20, отличным от ритуксимаба. Доклинические исследования показали его преимущества по активации КЗЦ и, как следствие, по активности лизиса опухолевых клеток. В отличие от ритуксимаба, он в 10 раз сильнее индуцирует КЗЦ и может вызывать данную реакцию даже на ритуксимаб-резистентных линиях [37]. Препарат в настоящее время проходит клинические испытания. По результатам первых исследований, у ранее леченных ритуксимабом больных, прогрессирующих

Таблица 2
Применение ритуксимаба при НХЛ

Этап лечения	Тип лечения	Агрессивные лимфомы	Индолентные лимфомы
1 линия	ХТ vs. R-ХТ	ХТ < R-ХТ	ХТ < R-ХТ
Поддерживающая терапия	H vs. R	Зависит от наличия Р. в 1 линии терапии	H = R
2 линия терапии	ХТ vs. R-ХТ	ХТ < R-ХТ	ХТ < R-ХТ
Поддерживающая терапия после 2 линии	H vs. R	-	H < R
ВДХТ	ХТ vs. R-ХТ	ХТ < R-ХТ	ХТ < R-ХТ
Поддерживающая терапия после ВДХТ	H vs. R	-	-

Примечания: ХТ – химиотерапия, Р. – Ритуксимаб, Н – наблюдение, ВДХТ – высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией костного мозга.

после терапии, но не рефрактерных к ней, частота объективных ответов на лечение составила 57%. В настоящее время проводятся исследования III фазы по оценке использования монотерапии данным препаратом или сочетания его с цитостатиками при хроническом лимфолейкозе, лимфоме из малых лимфоцитов, при индолентных В-клеточных лимфомах, нечувствительных к ритуксимабу, в первой и последующих линиях терапии фолликулярных лимфом (в том числе и резистентных) [11].

Велтузумаб (Immu-106, ha20) – гуманизированное моноклональное антитело к CD20. Предполагается, что оно может быть менее токсично, чем ритуксимаб, обладая при этом схожей активностью. Исследования I-II фазы показали, что данное антитело хорошо переносится больными и способно вызывать объективные ответы при различных уровнях дозы (от 80 до 750 мг/м²) и различных путях введения препарата (внутривенный, подкожный). В настоящее время проводится изучение различных способов введения препарата, а также его сочетанное использование с малитузумабом, о котором будет сказано далее [11, 22, 30].

Конъюгированные антитела к CD20

Конъюгирование антител с радиоизотопами позволяет достичь высокой специфичности радиотерапии и, соответственно, высокой эффективности лечения. В настоящее время для лечения НХЛ зарегистрированы 2 антитела: ⁹⁰Y – **ибритумомаб туксетан (Зевалин)** и ¹³¹I – **тозитумомаб (Веххар)**, в состав которых входят антитела к CD20. Они назначаются в виде однократных инфузий после введения ритуксимаба или тозитумомаба, соответственно. В рандомизированных исследованиях при НХЛ низкой и промежуточной степени злокачественности, конъюгированные с радиоизотопом антитела показали более высокую частоту объективных ответов (65-80%) и длительных ремиссий (64%) по сравнению с ритуксимабом (54% и 47%, соответственно). Вместе с тем, преимуществ в общей выживаемости пациентов не было достигнуто [23]. При использовании радиоиммунотерапии для консолидации ремиссии у пациентов было отмечено значительное увеличение времени до прогрессирования (с 14 до 54 мес., p=0,0001) вне зависимости от достижения полного регресса на индукционной терапии по сравнению с поддерживающей терапией ритуксимабом. Более того, у 77% больных с частичным регрессом на фоне консолидирующей терапии был достигнут полный регресс заболевания. Результаты в отношении общей выживаемости ожидаются в ближайшее время [23]. Еще одно применение радиоконъюгатов – их использование в повышенных дозах или в стандартных дозах в сочетании с химиотерапией для индукционной терапии перед трансплантацией костного мозга или стволовых клеток периферической крови [51]. Использование описываемых антител также рассматривается как эффективная лечебная опция в терапии трансформированных лимфом [6]. Применение радиоиммунотерапии рассматривается как стандартная опция для поддержания ремис-

сии или в качестве 2 линии терапии индолентных НХЛ. Другими конъюгатами, проходящими клинические исследования, являются комплексы ритуксимаба с ²¹¹At, ¹⁸⁶Re, или ²²⁷Th [7].

CD 22

CD22 – рецептор CD45R0. Этот рецептор играет одну из ключевых ролей в регуляции активности В-клеток. Кроме того, он определяет передачу различных сигналов и регулирует оборот антигенов на поверхности клетки [7].

Эпратузумаб (hLL2) – гуманизированное антитело CD22, созданное на основе мышинового антитела mLL2. Первые клинические исследования показали хорошую переносимость препарата и наличие противоопухолевой активности как при агрессивных, так и при индолентных лимфомах у пациентов, получавших ранее несколько линий химиотерапии, в том числе высокодозную химиотерапию. В целом, эффективность лечения при монотерапии составляла 10%, при этом уменьшение размеров опухолевых очагов зарегистрировано у 30% больных [27]. Монотерапия эпратузумабом у больных индолентными лимфомами в настоящее время изучается в рамках клинических испытаний III фазы.

Дальнейшая разработка данного антитела проводилась по нескольким направлениям. Сочетанное применение эпратузумаба и ритуксимаба показало довольно высокую эффективность при рефрактерных или рецидивирующих лимфомах низкой степени злокачественности. У 54% больных был достигнут объективный ответ на лечение; при этом он не зависел от наличия терапии ритуксимабом до участия в исследовании. При благоприятном прогнозе у больных фолликулярной лимфомой частота объективных ответов составила 85% [28]. Учитывая такую эффективность комбинированной терапии, сейчас эта комбинация проходит изучение в качестве 1 линии терапии фолликулярной лимфомы. Включение эпратузумаба в стандартные схемы лечения также, по всей вероятности, может привести к улучшению результатов терапии. В исследовании по изучению комбинации ER-SHOP частота объективных ответов в 1 линии терапии диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы составила 96%, при этом более чем у половины больных достигнут полный регресс заболевания [32].

Другое возможное направление в использовании антител к CD 22 основано на свойстве рецептора быстро интернализироваться, что делает антитела отличными средствами доставки различных конъюгатов. К таковым могут быть отнесены **инотузумаб озогамидин (СМС-544)** – анти-CD22 антитело, конъюгированное с калихамицином, **эпратузумаб тетраксен** – конъюгат антитела с изотопом ⁹⁰Y или ¹³¹I и **HA22 (CAT-8015)** – конъюгат моноклонального антитела с токсином *Pseudomonas*. Первый препарат в настоящее время лишь проходит испытания при различных НХЛ, их результаты пока не опубликованы. I/II фаза клинических исследований второго препарата [33] выявила объективный регресс у 62% боль-

ных при медиане времени до прогрессирования 9,5 мес. Частота объективного ответа была выше у ранее не получавших высокодозную химиотерапию (ВДХТ) больных (71%), несмотря на другие неблагоприятные прогностические факторы. После ВДХТ объективный ответ наблюдался в 41% случаев. Интересно отметить, что при фолликулярной лимфоме у 9 из 10 больных достигнут полный или частичный регресс опухоли, а медиана времени до прогрессирования составила 18,3 мес. При максимальных уровнях дозы ($> 30 \text{ mCi/m}^2$) у 100% больных достигнут полный регресс с медианой времени до прогрессирования 24,6 мес. Сейчас ведется изучение комбинаций ^{90}Y -эпратузумаб тетраксена и велтузумаба у больных агрессивными и фолликулярными лимфомами. Кроме того, предпринимаются усилия по созданию поливалентных антител (например, анти-CD20/22).

CD30

CD 30 – трансмембранный белок, член семейства рецепторов фактора некроза опухолей – альфа (ФНО- α), который представлен преимущественно на клетках БШР, крупноклеточной анапластической лимфомы и на клетках, пораженных вирусом Эпштейна-Барр. Он практически не экспрессируется в нормальных тканях [31]. Передача сигнала через этот рецептор способствует выживанию и пролиферации опухолевых клеток. Считается, что Т- и В-лимфоциты, составляющие большую часть клеток пораженного лимфоузла, несут на себе лиганд данного рецептора (CD153) и, тем самым, поддерживают популяцию клеток БШР [3]. Таким образом, прерывание данного сигнала может оказывать противоопухолевое действие.

Моноклональные химерные антитела к CD 30 изучались у больных резистентными формами ЛГР и при CD30(+) анапластической крупноклеточной лимфоме. Антитела 1 поколения (**cAC10**, **5F11**, **MDX-60**) показали удовлетворительную переносимость лечения, однако, в монотерапии в качестве 2 и последующих линий объективный ответ составлял лишь 5-8% [7]. Предполагалось, что одной из причин может быть значительное количество растворимого рецептора CD 30 в сыворотке больных. Для преодоления этого барьера было предложено несколько путей: 1) повышение специфичности связывания антител с трансмембранной частью рецептора; 2) гуманизация антител для совершенствования взаимодействия с Fc γ рецептором; 3) конъюгация с токсинами и 4) комбинация с другими препаратами, например, ингибиторами протеасом (бортезомибом) [45, 48]. Первый подход до настоящего времени не использовался в клинической практике. Второй подход был использован для создания 2 поколения антител - **Xmab2513** и **MDX-1401**. Исследования этих препаратов в настоящее время продолжаются. Третий подход использовался для создания конъюгированных антител: с токсинами - монометил ауристатином E - новым ингибитором β -тубулина, (**SGN-35**, **Brentuximab Vedotin**) [48], и с изотопами - с ^{131}I

(**Ki-4**) [41], ^{90}Y (**HeFi-1**) [50]. Из этих антител в клинической практике наиболее изученным является **SGN-35**. Результаты 1 фазы исследований показали, что использование данного препарата позволяет достичь объективного ответа у 39-47% больных, в том числе после ВДХТ. В настоящее время проводится изучение сочетанного использования препарата с полихимиотерапией ABVD и в монотерапии после ВДХТ в качестве следующей линии лечения или в качестве поддерживающей терапии. При изучении конъюгированных с ^{131}I антител **Ki-4** была выявлена умеренная активность в 1 фазе клинических исследований: из 22 резистентных больных ЛГР у 1 был достигнут полный регресс, у 5 – частичный регресс и у 3 – минимальный регресс заболевания. При кожных лимфомах изучалось антитело **SGN-30**. Результаты II фазы исследований [17] показали, что препарат обладает достаточной противоопухолевой активностью: у всех больных крупноклеточной анапластической лимфомой кожи и у 2/3 больных с трансформированным грибовидным микозом был достигнут объективный ответ на лечение. В настоящее время заканчиваются исследования по оценке роли SGN-30 в сочетании со стандартной терапией у больных анапластической крупноклеточной лимфомой в 1 и последующих линиях терапии. Четвертый подход в настоящее время изучается в рамках клинических исследований.

CD40

CD-40 – рецептор из семейства ФНО. Он экспрессируется на макрофагах, В-клетках, дендритных клетках, базальных эндотелиальных клетках. Этот рецептор является необходимым в целом ряде иммунных и воспалительных реакций, в том числе переключении синтеза классов иммуноглобулинов, развитии В-клеток памяти и формировании герминального центра.

Dacetuzumab (SGN-40) - гуманизированное IgG1 антитело, являющееся умеренным агонистом CD40. Оно лишь частично блокирует связывание лиганда с этим рецептором. Первые клинические исследования препарата показали, что его активность при рецидивирующих и рефрактерных неходжкинских лимфомах составила 12% в исследовании I фазы, при этом у 1/3 больных наблюдалось уменьшение размеров опухолевых очагов, по крайней мере, на 10% [2]. Изучение особенностей действия SGN-40 на клеточных линиях позволило R. Advani с соавторами предложить систему прогнозирования эффекта терапии на основании генных микрочипов из 15 генов. Клиническое изучение данной системы показало, что она позволяет правильно определить эффект терапии у 85% больных [1]. При положительном тесте уменьшение опухоли, по крайней мере, на 10% наблюдали у 78% больных, при отрицательном – у 8%. В настоящее время завершены несколько исследований по оценке препарата при диффузной крупноклеточной В-клеточной CD 20 (+) лимфоме; продолжается изучение при CD 20 (+) фолликулярной лимфоме и лимфоме мантийной зоны [11].

TRAIL рецептор

ФНО-зависимый апоптоз-индуцирующий лиганд (TRAIL/Apo2L), как и предыдущие описанные антигены, относится к семейству ФНО. Активация рецептора данного лиганда (который в норме не экспрессируется, однако широко представлен на опухолевых клетках) стимулирует запуск апоптоза. В настоящее время создано 2 антитела, способных активировать эти рецепторы: **Maratumumab (HGS-ETRI)** – человеческое моноклональное антитело к TRAIL-R1 и **Lexatumumab (HGS-ETR2)** – человеческое моноклональное антитело к TRAIL-R2. Исследования II фазы показали, что в монотерапии резистентных НХЛ активность препаратов составляет около 8%, при этом наблюдается благоприятный профиль токсичности. Сейчас продолжаются исследования по изучению этого моноклонального антитела в сочетании с интерфероном гамма у больных НХЛ и другими солидными опухолями [7].

HLA-DRβ

HLA-DRβ – один из компонентов главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) II класса, который экспрессируется на антигенпрезентирующих клетках и является необходимым для развития иммунного ответа на тот или иной антиген.

Apolizumab (hu1D10) – гуманизированное IgG1 антитело к полиморфному эпитопу на HLA DRβ. Первые, в том числе пробные, исследования с использованием серий случаев фолликулярной лимфомы показали, что данный препарат в монотерапии или в сочетании с цитокинами (гранулоцитарным колониестимулирующим фактором), может обладать активностью при НХЛ. Исследование К. Dunleavy с соавторами [16] показало, что в сочетании с ритуксимабом частота объективных ответов у ранее леченных больных (в том числе 60% получавших ритуксимаб) составила 42%. Несколько исследований II фазы по оценке эффективности аполизумаба к настоящему времени завершены, их результаты скоро ожидаются. Вместе с тем, высокая частота тромбообразования препятствует дальнейшему изучению препарата [7].

Лym-1 – моноклональное антитело к HLA-DR. Его конъюгат с ⁹⁰Y или ⁶⁷Cu активно изучается в клинических исследованиях. Следует отметить, что данное антитело было первым конъюгатом с радиоизотопом, который показал перспективность данного метода терапии [7].

CD80

CD80 – рецептор CD28 и CTLA-4, являющаяся одним из костимулирующих сигналов активации Т- и В-клеток. Нормальные клетки лишь транзитивно экспрессируют данный антиген, тогда как клетки НХЛ (фолликулярная лимфома) и ЛГР конститутивно экспрессируют данную молекулу, что делает её удобной мишенью для биотерапии [7].

Galiximab – приматизированное IgG1 моноклональное антитело, которое блокирует сигнальный каскад CD80/CD28, что приводит к уменьшению пролиферации

опухолевых клеток, АЗКЦ и индукции апоптоза. Активность препарата в монотерапии НХЛ по результатам первых исследований составила 11%, уменьшение размеров опухолевых очагов наблюдалось у 49% больных. В сочетании с ритуксимабом у больных, не рефрактерных к последнему, удавалось достичь объективного ответа на лечение у 66% больных. Медиана времени без прогрессирования составила 12,1 мес. Интересно отметить, что некоторые ответы на терапию были отсрочены. Так, у 1 больного полный регресс заболевания развился через 1 год от начала терапии. Причины такой активности, как предполагают, заключаются в иммунологической активности препарата. Другой интересный факт заключается в отсутствии связи между экспрессией антигена на поверхности опухолевых клеток и ответом на терапию [7].

В настоящее время закончена III фаза клинических исследований по сравнению ритуксимаба в сочетании с галиксимабом у больных фолликулярной лимфомой; результаты исследования ожидаются [11,30]. Изучение этого антитела при ЛГР не показало какой-либо значимой клинической активности [43].

Ферритин

Ферритин является опухоль-ассоциированным белком, который обнаруживается при ЛГР и других опухолях [25]. Изучение конъюгированных поликлональных кроличьих антител к ферритину с радиоизотопами в клинической практике начато с 1989 г. Данные различных авторов показали значительные различия в клинической эффективности (от 30 до 70%), что, возможно, отчасти зависело от изотопа, с которым были конъюгированы антитела. Доза облучения также играет важную роль, поскольку именно радиационное воздействие является основой эффекта данной группы препаратов [14,47]. Использование неконъюгированных антител не привело к значимому клиническому результату. Основным осложнением терапии является гематологическая токсичность [47].

АНТИГЕНЫ Т-КЛЕТОК CD2

CD2 в организме выполняет двойственную роль. Во-первых, это трансмембранный гликопротеин, относящийся к молекулам адгезии. Во-вторых, данный антиген выполняет ко-стимулирующую функцию, являясь рецептором для CD48, CD58, CD59. Его функция важна для жизни Т-клеток и естественных киллеров; именно поэтому он может быть использован в качестве мишени для терапии [7].

Siplizumab (MEDI-507) – гуманизированное IgG1к моноклональное антитело к CD2. Основным механизмом действия препарата является АЗКЦ. Исследование этого антитела при Т-клеточных лимфомах было преждевременно остановлено в связи с выявлением высокой частоты развития EBV – ассоциированных лимфом [7]. Авторы предположили, что причиной является подавление функции Т-клеточного звена иммун-

ной системы при сохранении функции В-клеток. В настоящее время проводится исследование по оценке использования сипилимумаба в сочетании с химиотерапией (R-СНОЕР) у больных Т-клеточными лимфомами [11].

CD4

Zanolimumab (HuMax-CD4, Genmab) – человеческое антитело класса IgG1к против CD4 – Т-клеточного рецептора. Его механизм действия связан с угнетением активности Т-клеток, предотвращении активации Т-клеток путем блокирования взаимодействия Т-клеточного рецептора с молекулами ГКС II типа, уменьшением содержания CD 4 на поверхности клеток и АЗКЦ [7, 40]. Препарат изучался при периферических Т-клеточных лимфомах как кожной, так и не кожной локализации, резистентных к стандартной терапии. В исследовании d'Amore с соавторами частота объективных регрессов составила 24% в монотерапии, при этом некоторые эффекты длились более 8 мес. [13]. Интересно отметить, что в группах с низкой дозой препарата (280 мг) частота объективных ответов составляла 15%, тогда как при повышении дозы в 2 раза она увеличивалась до 56%. Для подтверждения этих различий были инициированы 2 исследования у ранее леченных больных грибковидным микозом. Кроме того, проводятся исследования по оценке эффективности препарата у ранее не леченных больных [11, 7].

CD 25

CD25 представляет собой альфа-цепь рецептора интерлейкина-2 (ИЛ-2) – одного из ключевых цитокинов, участвующих прямо или косвенно практически во всех иммунных реакциях. Эта молекула представлена исключительно на активированных клетках. Её постоянная экспрессия при ряде лимфопролиферативных заболеваний (преимущественно, Т-клеточных лимфомах и лейкозах) делает CD25 удобной мишенью для таргетной терапии. В настоящее время разработаны антитела к CD25 (**анти-TAC, daclizumab**) и их радиокоъюгаты (⁹⁰Y-7G7/B6) [49]. Даклизумаб зарегистрирован для предотвращения отторжения трансплантата при пересадке органов; при НХЛ имеются отдельные наблюдения. Клинические исследования I-II фазы этих препаратов продолжаются.

Другим способом воздействия на CD25+ клетки является создание иммунотоксинов с ИЛ-2. Такой токсин – денейлейкин дифитокс (**Ontac, DAB₃₈₉-ИЛ-2**) – при попадании в клетку, несущую рецептор ИЛ-2, вызывает её гибель путем полной остановки белкового синтеза. При этом считается, что даже 1 молекула летальна для клетки. III фаза клинических исследований у больных CD25+ Т-клеточной лимфомой кожи показала преимущества этого препарата перед плацебо, а также зависимость эффекта от дозы. Эффективность в дозе 18 мкг/кг/сут составила 49,1% (10% - полный регресс). Медиана времени до прогрессирования при использовании препарата была более 2 лет, тогда как при плацебо – 124 дня (p<0,001) [38]. Лечение Денейлейкином дифитоксом сегодня является

стандартным для CD25+ лимфом и волосатоклеточного лейкоза. Еще один иммунотоксин - **LMB-2 (anti-Tac(Fv)-PE38)** – конъюгат моноклонального антитела к CD25 и экзотоксина *Pseudomonas*, сейчас проходит клинические испытания при НХЛ [26].

CD52

CD52 – антиген, который экспрессируется на нормальных Т- и В- лимфоцитах и естественных киллерах, а также на опухолевых клетках.

Алемтузумаб (Campath-1H) – гуманизированное моноклональное антитело к CD52. В настоящее время оно зарегистрировано для лечения хронического лимфолейкоза. При лимфомах оно применялось для лечения грибковидного микоза и синдрома Сезари. В исследованиях II фазы частота объективных ответов в монотерапии при этом заболевании составила 55% (32% - полный регресс, 23% – частичный регресс), при этом клетки Сезари были удалены из крови в 86% случаев. При периферических не кожных рефрактерных Т-клеточных лимфомах эффективность препарата составила 36%. При сочетании препарата с химиотерапией по схеме СНОР (С-СНОР) у 9 из 20 больных был достигнут объективный ответ на лечение (у 8 – полный регресс) длительностью более 8 мес. Вместе с тем, основным препятствием для широкого использования препарата являются инфекционные осложнения, связанные со значительным угнетением CD4+ и CD8+ клеток. В попытках преодолеть такую токсичность проводилось изучение подкожного пути введения и использования более низких доз препарата. При этом частота осложнений 3-4 ст. была значительно уменьшена без снижения эффективности [7]. В настоящее время проводятся исследования III фазы по оценке роли алемтузумаба в сочетании с химиотерапией у больных периферическими Т-клеточными лимфомами [11].

Ингибиторы ангиогенеза

Как известно, ангиогенез играет ведущую роль в развитии злокачественных опухолей. В различных исследованиях было показано высокое содержание VEGF в ткани НХЛ и негативное прогностическое значение уровня VEGF в крови больных [7]. В связи с этим было начато изучение **бевацизумаба** у больных лимфопролиферативными заболеваниями. Наиболее крупное исследование на сегодняшний день проведено юго-западной онкологической группой [44]. 52 больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой или лимфомой мантийной зоны после 1 или 2 рецидива получали монотерапию бевацизумабом 10 мг/кг каждые 2 недели. Частота объективных ответов составила 2%. Вместе с тем, у отдельных больных наблюдались длительные стабилизации. Подгрупповое исследование показало, что уровень VEGF и молекулы адгезии сосудистых клеток (VCAM-1) коррелировали с выживаемостью больных. В настоящее время проводится ряд исследований по изучению сочетанного использования препарата со стандартными режимами терапии (RCHOP или ABVD при НХЛ и ЛГР; со-

ответственно) и отдельными цитостатиками у больных лимфопролиферативными заболеваниями [11].

Подводя итог вышесказанному о моноклональных антителах и иммуноконъюгатах, следует отметить, что на сегодняшний день это наиболее изученные классы препаратов, относящиеся к таргетной терапии лимфом. Ритуксимаб, ^{90}Y -ибритумомаб, ^{131}I -тозитумомаб, денейлейкин дифитокс уже являются стандартными в терапии НХЛ. Многообещающими представляются антитела и иммуноконъюгаты к CD22 и CD30. Вместе с тем наилучшие результаты в их применении достигаются при совместном использовании со стандартной химиотерапией.

КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ ЛИМФОМ Антиидиотипические вакцины

Вакциноterapia как активная специфическая терапия представляет собой иной подход к ОАА. Как известно, лимфопролиферативные заболевания характеризуются моноклональностью. Их общей чертой является общность идиотипов, что делает последние уникальными опухоль-ассоциированными антигенами. Создание моноклональных антител к данным молекулам практически невозможно, ввиду индивидуальности каждого эпитопа. Вместе с тем, эти антигены могут быть использованы для создания антиидиотипических вакцин. Их преимущество перед антителами состоит в том, что они способны вызывать как гуморальный, так и клеточный ответ на ОАА и, кроме того, индуцируют иммунную реакцию сразу на несколько эпитопов одного антигена, что нивелирует вероятность уклонения опухоли от иммунного ответа при конформационных изменениях эпитопа. Проведенные исследования I и II фазы показали чрезвычайно высокую эффективность антиидиотипических вакцин у больных индолентными лимфомами. Применение вакцин при рецидивах лимфомы способствовало достижению объективных ответов у 22% больных. Вместе с тем, при медиане наблюдения в 48 мес. 70% пациентов оставались без признаков прогрессирования заболевания. При проведении вакцинотерапии после индукционной химиотерапии медиана времени до прогрессирования составила 9 лет, а общая 10-летняя выживаемость 95%. Вместе с тем, результаты 3 фазы клинических исследований были разочаровывающими. В исследовании А. Freedman с соавторами [20] антиидиотипическая вакцина в сочетании с Г-КСФ назначалась первичным больным или больным после рецидива заболевания при условии достижения у них стабилизации или регресса после 4 недель еженедельной терапии ритуксимабом. Анализ показал ухудшение общей выживаемости в группе вакцин, хотя при учете международного прогностического индекса (IPI) различия переставали быть достоверными. Самые плохие результаты были получены при использовании вакцин в качестве 2 линии терапии. В другом исследовании [10], где вакцины назначались только больным при достижении первого полного регресса за-

болевания длительностью более 6 мес., было выявлено увеличение времени до прогрессирования с 30,6 до 44,2 мес. Антиидиотипические вакцины, таким образом, не могут пока считаться стандартной терапией; их изучение продолжается. Вместе с тем, ведутся исследования по упрощению процедуры их изготовления. В качестве альтернативного подхода предложены липосомальные вакцины, которые могут быть относительно просто и быстро получены из опухолевых клеток и в структуру которых, как правило, включается ИЛ-2. Первые клинические испытания у больных после достижения первой ремиссии на фоне стандартной терапии НХЛ показали удовлетворительную переносимость лечения. Из 10 больных у 5 был индуцирован иммунный ответ; 6 пациентов оставались в состоянии ремиссии после 50 мес. наблюдения [35].

В настоящее время изучаются и другие типы вакцин при НХЛ. В частности, это ДНК-вакцины и вакцины на основе дендритных клеток [36]. К клеточным технологиям также могут быть отнесены различные способы индукции Т-клеточного иммунного ответа с помощью гд Т-клеток (НК-Т клеток) или генетически модифицированных Т-лимфоцитов (CAR-Т лимфоциты) [10], однако эти способы терапии находятся на ранней стадии клинических исследований.

МАЛЫЕ МОЛЕКУЛЫ Ингибиторы протеасом

Сигнальный путь, включающий в себя убиквитин и протеасомы, участвует в контроле за составом и функцией многих внутриклеточных белков; к их числу относятся ядерный фактор NFκB, c-Fos, c-Jun, N-Myc, p53, и индуцируемый гипоксией фактор 1 (HIF-1). Установлена важная роль этих белков в развитии опухолевого процесса, в том числе при лимфопролиферативных заболеваниях. Ингибиторы протеасом подавляют активность 20S субъединицы. Предполагают 3 возможных пути реализации их противоопухолевого действия: накопление в клетке белков, регулирующих клеточный цикл, модуляция содержания про- и противоапоптотических белков (например, *bax* и *bik*), и ингибирование NFκB путем увеличения концентрации его природного ингибитора IκB [19]. Первый из зарегистрированных ингибиторов – **бортезомиб (PS-341; Велкейд, Амилан-ФС, Миланфор)**, оказался эффективен при резистентных лимфомах мантийной зоны и Т-клеточных лимфомах. Исследования II фазы показали, что частота объективных ответов на лечение составляет 31% и 67% соответственно, а медиана времени до прогрессирования при лимфомах мантийной зоны 9,6 мес.; при достижении полного регресса показатель увеличивался до 15,6 мес. [15]. При ЛГР препарат оказался неэффективен [31]. В настоящее время проводится большое число клинических исследований II-III фазы по оценке бортезомиба в различных сочетаниях с химиотерапией или таргетными препаратами в лечении различных НХЛ [11]. Учитывая наличие нескольких механизмов резистентности к бортезомибу, таких как

активация шаперонов или Akt-пути, были разработаны новые ингибиторы, в частности, **NPI-0052 (salinosporamide A)** и **карфилзомиб (PR-171)**. Их исследования при рефрактерных НХЛ в настоящее время продолжаются.

Ингибиторы гистоновых деацетилаз

Гистоны представляют собой белки, связывающиеся с ДНК и в этом комплексе составляющие хроматин. В норме баланс между связанными и несвязанными с гистонами участками ДНК поддерживается гистоновыми ацетилазами и деацетилазами. Гиперэкспрессия последних наблюдается при многих опухолевых заболеваниях, в том числе и при лимфомах [15]. К настоящему времени создано несколько ингибиторов гистоновых деацетилаз (ГДА). Часть из них (**vorinostat (SAHA), panobinostat (LBH589)**) ингибируют ГДА I и II классов, тогда как другие (**etinostat (SNDX-275, MS-275)**) преимущественно ингибируют ГДА I типа. Вориностат оказался весьма эффективным при резистентных Т-клеточных лимфомах кожи, где эффективность его составила 32%, а время до прогрессирования 4,9 мес. Препарат был зарегистрирован в США в качестве 3 линии терапии этого заболевания [15]. Другой ингибитор, **MGCD0103**, активен в отношении 1,2,3 и 11 изоформ ГДА. Исследования II фазы показали, что его активность в отношении резистентных НХЛ составляет 23,5%; при резистентных формах ЛПР, в том числе после трансплантации костного мозга – 38% [31]. Данный класс препаратов интенсивно изучается в настоящее время. Другими его представителями, только начинающими клинические испытания, являются **depsipeptide** (естественный ингибитор ГДА), **pyroxamide** и **LBH589** (производные гидроксамовой кислоты) [15].

Иммуномодуляторы

К этому классу препаратов относятся **талидомид** и **леналидомид**. Первый препарат ранее изучался как снотворное средство, но был исключен из практики в связи с тератогенными эффектами. Препарат обладает способностью ингибировать продукцию фактора некроза опухолей, а также модулировать активность Т-клеток и секрецию еще целого ряда цитокинов. К настоящему времени он зарегистрирован для лечения миеломной болезни. Вместе с тем, его применение при НХЛ по 200 мг ежедневно per os с последующим повышением доз до 400 мг в сочетании с еженедельным введением ритуксимаба (4 введения по 375 мг/м²) оказалось эффективным у резистентных больных лимфомой мантийной зоны [15]. Частота объективных ответов на лечение составила 81%, медиана времени до прогрессирования – 20,4 мес., 3-летняя выживаемость – 75%.

Леналидомид показал сходную активность при индолентных НХЛ. Кроме того, при резистентных формах ЛПР частота объективных ответов составила около 13-25% [48]. Изучение этой группы препаратов в настоящее время продолжается.

mTOR

Мишень для рифампицина млекопитающих (mTOR) представляет собой серин-треониновую киназу, участвующую в регуляции пролиферации, апоптоза и роста клеток [15]. Для лимфом мантийной зоны характерна активация циклина D1 из-за транслокации, а ингибирование mTOR приводит к подавлению активности киназы p70S6 и, соответственно, синтеза циклина D1. Результатом этого взаимодействия является арест клеточного цикла и гибель клетки. К настоящему времени создано несколько препаратов этого класса: **темзиролимус (Torisel), эверолимус (Certican®), дефоролимус (AP23573)** [15]. Наиболее изученным при мантийных лимфомах является темзиролимус. В исследовании III фазы он оказался более эффективным, чем терапия по выбору врача: время до прогрессирования увеличилось с 1,9 до 4,8 мес., частота объективных ответов с 2 до 22%, общая выживаемость с 5,8 до 10,9 мес. Остальные препараты во II фазе клинических исследований показали сходную частоту объективных ответов, их изучение продолжено.

BCL-2 ингибиторы

Роль гиперэкспрессии антиапоптотического семейства генов Bcl-2 (Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1) хорошо известна при различных злокачественных процессах. При лимфопротеративных заболеваниях изменения генов этого семейства наблюдаются в большинстве фолликулярных лимфом и примерно в 1/4 агрессивных лимфом. Разрабатывается несколько ингибиторов этих генов. Это олигонуклеотиды (**oblimersen sodium (G3,139, Genasense)**) и низкомолекулярные ингибиторы продуктов этих генов, (**ABT-263, obatoclox mesylate (GX15-070), Gossypol, AT-101**) [15]. Облитмерсен, антисмысловый нуклеотид к bcl-2, ингибирует исключительно этот белок. Препарат дольше всех других в данной группе изучается в клинических исследованиях. По результатам отдельных исследований II фазы можно говорить о высокой эффективности внутривенных инфузий препарата в сочетании с ритуксимабом у больных рецидивирующими/рефрактерными НХЛ. Частота объективных ответов на лечение составляет 28% при средней длительности 12 мес. При фолликулярной лимфоме эффективность составила 60% [39]. Другие ингибиторы, обладающие более широким спектром активности в отношении членов семейства bcl-2, лишь начинают в настоящее время клинические исследования [11].

Ингибиторы циклин-зависимых киназ

Изменения в сигнальном пути, связанном с геном ретинобластомы, и, соответственно, с работой циклин-зависимых киназ (ЦЗК), наблюдаются во многих злокачественных опухолях, в том числе и при лимфомах. Первый из препаратов-ингибиторов ЦЗК, который вошел в клиническую практику – это **flavopiridol** (Alvocidib, L86-8275/HMR1275) – флавоноид растительного происхождения. Его механизм действия заключается в ингибировании ЦЗК

1 и 2. Также предполагается, что препарат обладает ангиогенными свойствами [42]. Его использование в сочетании с флударабином и ритуксимабом показало безопасность и потенциальную эффективность при индолентных НХЛ: у 82% больных достигнут объективный ответ на лечение, медиана времени до прогрессирования составила 25,6 мес. [29]. Другой препарат этой группы, **UCN-01 (7-Hydroxystaurosporine)**, проходит в настоящее время клинические исследования при НХЛ [11].

Протеинкиназа С

Протеинкиназа С представляет собой семейство из 12 серин-треонининовых киназ, играющих одну из ключевых ролей в туморогенезе. Вместе с тем, конкретные механизмы её работы до сих пор недостаточно изучены. В настоящее время создано 2 ингибитора протеинкиназы этой группы: **энзастатин** и **бриостатин 1 (В-1)**. По данным исследований II фазы, первый препарат показал умеренную активность при диффузной крупноклеточной лимфоме и при лимфомах мантимальной зоны в монотерапии, тогда как второй агент оказался эффективен лишь в сочетании с флударабином у больных индолентными лимфомами. Изучение этой группы препаратов продолжается [15].

Малые молекулы, таким образом, представляют собой мощный инструмент, позволяющий воздействовать на многие жизненно важные для опухолевой клетки процессы. Особенности их мишеней и механизма действия предполагают возможность эффективного сочетания со стандартной терапией и новыми изучаемыми лекарственными средствами, что, потенциально, должно улучшить результаты лечения.

Представленные основные направления развития таргетной терапии включают в себя множество новых лекарственных средств, описать которые не позволяет формат этой статьи. Несколько препаратов находятся на ранних стадиях клинических исследований [11]. При НХЛ изучаются **гелданамицин (17-аллиламино-17-деметоксигелдамицин, 17-ААГ)** - ингибитор белков теплового шока [20], **малитузумаб (IMMU-115, hLL1)** - моноклональное антитело к CD74, **HC122 (CHIR-12.12)** - человеческое антитело к CD40, **люмиликсимаб (IDEC-152)** - химерное антитело к CD23, конъюгаты антител к CD 19 с радиоизотопом (⁹⁰Y-В4), с ауристатином (**hBU12-vcMMAE**), бивалентные антитела к CD19 и CD3 (**BiTE, Blnatumomab (MT103)**), CAR- Т-лимфоциты к CD19 [9], антитела к CD20 **обинутузумаб (GA-101, RO5072759)**, **окрелизумаб, PRO131921** и **AME-133**.

Некоторые из этих препаратов, как и моноклональные антитела **TNX-650** к ИЛ-13 [51], исследуются при ЛГР. Другие лекарства и целые классы препаратов находятся на стадии доклинической разработки. Можно утверждать, что именно таргетная терапия сделала существенный прорыв в лечении лимфопрлиферативных заболеваний. Ритуксимаб, ⁹⁰Y-ибритумомаб, ¹³¹I-тозитумомаб, денейлейкин дифитокс, бортезомиб, талидомид, леналидомид, темзиролимус сегодня являются стандартными при терапии отдельных видов лимфом. Перспективным представляется использование клеточных технологий, моноклональных антител к CD22 или CD30 и ингибиторов BCL-2. Таргетная терапия сегодня не может заменить стандартные режимы химиотерапии, но позволяет существенно повысить эффективность лечения при использовании комбинированных подходов.

Список литературы

1. *Advani R., Burington B., Shi X. et al.* Evaluation of a gene signature to predict single agent dacetuzumab (SGN-40) activity in patients with DLBCL // *J.Clin.Oncol.* – 2009. – Vol.27. – suppl; abstr 11063. – 15s.
2. *Advani R., Forero-Torres A., Furman R.R. et al.* Phase I study of the humanized anti-CD40 monoclonal antibody dacetuzumab in refractory or recurrent non-Hodgkin's lymphoma // *J.Clin.Oncol.* – 2009. – Vol.27. – №26. – P.4371-4377.
3. *Ansell S.M., Horwitz S.M., Engert A. et al.* Phase I/II study of an anti-CD30 monoclonal antibody (MDX-060) in Hodgkin's lymphoma and anaplastic large-cell lymphoma // *J.Clin.Oncol.* – 2007. – Vol.25. – №19. – P.2764-2769.
4. *Aviles A., Nambo M.J., Neri N. et al.* Dose dense (CEOP-14) vs dose dense and rituximab (CEOP-14 +R) in high-risk diffuse large cell lymphoma // *Med.Oncol.* – 2007. – Vol.24. – №1. – P.85-89.
5. *Bello C., Sotomayor E.M.* Monoclonal antibodies for B-cell lymphomas: rituximab and beyond // *Hematology.Am.Soc.Hematol.Educ.Program.* – 2007. – P.233-242.
6. *Bernstein S.H., Burack W.R.* The incidence, natural history, biology, and treatment of transformed lymphomas // *Hematology. Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* – 2009. – P.532-541.
7. *Bhat S.A., Czuczman M.S.* Novel antibodies in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma // *Neth. J. Med.* – 2009. – Vol.67. – №8. – P.311-321.
8. *Boland A., Bagust A., Hockenbull J. et al.* Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma // *Health. Technol.Assess.* – 2009. – Vol.13. – suppl 2. – P.41-48.
9. *Bollard C.M., Gottschalk S., Leen A.M. et al.* Complete responses of relapsed lymphoma following genetic modification of tumor-antigen presenting cells and T-lymphocyte transfer // *Blood.* – 2007. – Vol.110. – №8. – P.2838-2845.
10. *Cartellieri M., Bachmann M., Feldmann A. et al.* Chimeric antigen receptor-engineered T cells for immunotherapy of cancer // *J.Biomed.Biotechnol.* – 2010. – Vol.2010. – P.956304.
11. *ClinicalTrials.gov (site).* URL: <http://www.clinicaltrials.gov> (access date 22.07.2010).

12. Cragg MS, Glennie MJ. Antibody specificity controls in vivo effector mechanisms of anti-CD20 reagents // *Blood*. – 2004. – Vol.103. – №7. – P.2738-2743.
13. d'Amore F, Radford J, Relander T. et al. Phase II trial of zanolimumab (HuMax-CD4) in relapsed or refractory non-cutaneous peripheral T cell lymphoma // *Br.J.Haematol*. – 2010 (Epub ahead of print) URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20629661> (access date 22.07.2010).
14. Decaudin D, Levy R, Lokiec F. et al. Radioimmunotherapy of refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma with 90Y-labelled antiferritin antibody // *Anticancer Drugs*. – 2007. – Vol.18. – №6. – P.725-731
15. Delmonte A, Ghielmini M, Sessa C. Beyond monoclonal antibodies: new therapeutic agents in non-Hodgkin's lymphomas // *Oncologist*. – 2009. – Vol.14. – №5. – P.511-525.
16. Dunleavy K, White T, Grant N. et al. Phase 1 Study of Combination Rituximab with Apolizumab in Relapsed/Refractory B-cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia // *J.Clin.Oncol*. – 2005. – Vol.23. – №16S. – Abstr.6607.
17. Duwic M, Reddy SA, Pinter-Brown L. et al. A phase II study of SGN-30 in cutaneous anaplastic large cell lymphoma and related lymphoproliferative disorders // *Clin.Cancer Res*. – 2009. – Vol.15. – №19. – P.6217-6224.
18. Eichenauer DA, Engert A, Schulz H. Expanded use of rituximab in the management of non-Hodgkin lymphoma // *Onco.Targets.Ther*. – 2009. – Vol.2. – P.189-197.
19. Fisher RL, Miller TP, O'Connor OA. Diffuse aggressive lymphoma. // *Hematology. Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. – 2004. – P.221-236.
20. Freedman A, Neelapu SS, Nichols C. et al. Placebo-controlled phase III trial of patient-specific immunotherapy with mitumprotimut-T and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after rituximab in patients with follicular lymphoma // *J.Clin.Oncol*. – 2009. – Vol.27. – №18. – P.3036-3043.
21. Gao G, Liang X, Jiang J. et al. A systematic review and meta-analysis of immunochemotherapy with rituximab for B-cell non-Hodgkin's lymphoma // *Acta Oncol*. – 2010. – Vol.49. – №1. – P.3-12.
22. Goldenberg DM, Rossi EA, Stein R. et al. Properties and structure-function relationships of veltuzumab (hA20), a humanized anti-CD20 monoclonal antibody // *Blood*. – 2009. – Vol.113. – №5. – P.1062-1070.
23. Gregory SA, Hobloch K, Gisselbrecht C. et al. Harnessing the energy: development of radioimmunotherapy for patients with non-Hodgkin's lymphoma // *Oncologist*. – 2009. – Vol.14 Suppl 2. – P.4-16.
24. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA. et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma // *J.Clin.Oncol*. – 2006. – Vol.24. – №19. – P.3121-3127.
25. Klimm B, Schnell R, Diehl V. et al. Current treatment and immunotherapy of Hodgkin's lymphoma // *Haematologica*. – 2005. – Vol.90. – №12. – P.1680-1692.
26. Kreitman RJ. Immunotoxins for targeted cancer therapy // *AAPS.J*. – 2006. – Vol.8. – №3. – P.E532-E551
27. Leonard JP, Coleman M, Ketas JC. et al. Epratuzumab, a humanized anti-CD22 antibody, in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: phase I/II clinical trial results // *Clin.Cancer Res*. – 2004. – Vol.10. – №16. – P.5327-5334.
28. Leonard JP, Schuster SJ, Emmanouilides C. et al. Durable complete responses from therapy with combined epratuzumab and rituximab: final results from an international multicenter, phase 2 study in recurrent, indolent, non-Hodgkin lymphoma // *Cancer*. – 2008. – Vol.113. – №10. – P.2714-2723.
29. Lin T.S, Blum KA, Fischer DB. et al. Flavopiridol, fludarabine, and rituximab in mantle cell lymphoma and indolent B-cell lymphoproliferative disorders // *J.Clin.Oncol*. – 2010. – Vol.28. – №3. – P.418-423
30. Maloney DG. Follicular NHL: from antibodies and vaccines to graft-versus-lymphoma effects // *Hematology. Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. – 2007. – P.226-232.
31. Mandler JH, Friedberg JW. Salvage therapy in Hodgkin's lymphoma // *Oncologist*. – 2009. – Vol.14. – №4. – P.425-432.
32. Micallef IN, Maurer MJ, Nikcevic DA. et al. A phase II study of epratuzumab and rituximab in combination with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone chemotherapy (ER-CHOP) in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. // *J.Clin.Oncol*. – 2008. – Vol.26. – №May 20 suppl. – abstr 8500.
33. Morschhauser F, Kraeber-Bodere F, Wegener WA. et al. High Rates of Durable Responses With Anti-CD22 Fractionated Radioimmunotherapy: Results of a Multicenter, Phase I/II Study in Non-Hodgkin's Lymphoma // *J.Clin.Oncol*. – 12-7-2010. –
34. Morschhauser F, Marlton P, Vitolo U. et al. Results of a phase I/II study of ocrelizumab, a fully humanized anti-CD20 mAb, in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma // *Ann.Oncol*. – Epub ahead of print. – 15.02.2010 URL: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/early/2010/02/14/annonc.mdq027.full.pdf> (access date 22.07.2010)
35. Neelapu SS, Baskar S, Gause BL. et al. Human autologous tumor-specific T-cell responses induced by liposomal delivery of a lymphoma antigen // *Clin.Cancer Res*. – 2004. – Vol.10. – №24. – P.8309-8317.
36. Neelapu SS, Kwak LW. Vaccine therapy for B-cell lymphomas: next-generation strategies // *Hematology. Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. – 2007. – P.243-249.
37. Oflazoglu E, Audoly LP. Evolution of anti-CD20 monoclonal antibody therapeutics in oncology // *MAbs*. – 2010. – Vol.2. – №1. – P.14-19.
38. Prince HM, Duwic M, Martin A. et al. Phase III placebo-controlled trial of denileukin diftitox for patients with cutaneous T-cell lymphoma // *J.Clin.Oncol*. – 2010. – Vol.28. – №11. – P.1870-1877.

39. Pro B., Leber B., Smith M. et al. Phase II multicenter study of oblimersen sodium, a Bcl-2 antisense oligonucleotide, in combination with rituximab in patients with recurrent B-cell non-Hodgkin lymphoma // *Br.J.Haematol.* – 2008. – Vol.143. – №3. – P.355-360.
40. Rider DA., Havenith CE., de RR. et al. A human CD4 monoclonal antibody for the treatment of T-cell lymphoma combines inhibition of T-cell signaling by a dual mechanism with potent Fc-dependent effector activity // *Cancer Res.* – 2007. – Vol.67. – №20. – P.9945-9953.
41. Schnell R., Dietlein M., Staak J.O. et al. Treatment of refractory Hodgkin's lymphoma patients with an iodine-131-labeled murine anti-CD30 monoclonal antibody // *J.Clin.Oncol.* – 2005. – Vol.23. – №21. – P.4669-4678.
42. Senderowicz A.M. Small molecule modulators of cyclin-dependent kinases for cancer therapy // *Oncogene.* – 27.12.2000. – Vol.19. – №56. – P.6600-6606.
43. Smith S.M., Bartlett N., Johnson J.L. et al. Galiximab, an anti-CD80 primatized monoclonal antibody, in relapsed Hodgkin lymphoma: Final results of CALGB 50602 // *J.Clin.Oncol.* – 2010. – Vol.28. – №15s. – suppl; abstr 8039.
44. Stopeck A.T., Unger J.M., Rimsza L.M. et al. A phase II trial of single agent bevacizumab in patients with relapsed, aggressive non-Hodgkin lymphoma: Southwest oncology group study S0108 // *Leuk.Lymphoma.* – 2009. – Vol.50. – №5. – P.728-735.
45. Vabdat A.M., Reiners K.S., Simbadri V.L. et al. TNF-alpha-converting enzyme (TACE/ADAM17)-dependent loss of CD30 induced by proteasome inhibition through reactive oxygen species // *Leukemia.* – 2010. – Vol.24. – №1. – P.51-57.
46. Vidal L., Gafter-Gvili A., Leibovici L. et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: systematic review and meta-analysis of randomized trials // *J.Natl.Cancer Inst.* – 2009. – Vol.101. – №4. – P.248-255.
47. Vriesendorp H.M., Quadri S.M. Radiolabeled immunoglobulin therapy in patients with Hodgkin's disease // *Cancer Biother.Radiopharm.* – 2000. – Vol.15. – №5. – P.431-445.
48. Younes A. Novel treatment strategies for patients with relapsed classical Hodgkin lymphoma // *Hematology. Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* – 2009. – P.507-519.
49. Zhang M., Yao Z., Garmestani K. et al. Preclinical evaluation of an anti-CD25 monoclonal antibody, 7G7/B6, armed with the beta-emitter, yttrium-90, as a radioimmunotherapeutic agent for treating lymphoma // *Cancer Biother.Radiopharm.* – 2009. – Vol.24. – №3. – P.303-309.
50. Zhang M., Yao Z., Patel H. et al. Effective therapy of murine models of human leukemia and lymphoma with radiolabeled anti-CD30 antibody, HeFi-1 // *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* – 2007. – Vol.104. – №20. – P.8444-8448.
51. Zhang M.M., Gopal A.K. Radioimmunotherapy-based conditioning regimens for stem cell transplantation // *Semin.Hematol.* – 2008. – Vol.45. – №2. – P.118-125.