

Городская больница №31,
Санкт-Петербург

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АГРЕССИВНЫХ ЛИМФОМ

Э.И.Подольцева

Несмотря на трудности в лечении пациентов с агрессивной лимфомой, новые подходы возлагают надежды на существенное улучшение терапевтического ответа у этих больных. Наиболее значительные успехи в лечении диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы были получены при применении анти-CD-20 иммунотерапии.

К агрессивным лимфомам, согласно REAL (Revised European – American Lymphoma) классификации, относятся: диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, периферическая Т-клеточная лимфома, анапластическая крупноклеточная лимфома и лимфобластная лимфома. Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома – наиболее частый вариант лимфом у взрослых и составляет 30–40% всех неходжкинских лимфом (НХЛ), 80% агрессивных лимфом [11,40].

Прогностические факторы агрессивных лимфом

Прогностическая модель исхода агрессивных НХЛ разработана Международным проектом прогностических факторов НХЛ (International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project) с использованием пяти характеристик у первичных больных до начала терапии: возраст > 60 лет; III или IV стадия заболевания (прогрессирующая); вовлечение в патологический процесс более чем одной экстранодальной зоны; общесоматический статус ECOG>2; повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ). В результате чего пациенты распределяются в четыре категории:

I категория – больные низкого риска с 0–1 неблагоприятным признаком;

II категория – больные низкого – промежуточного риска с двумя неблагоприятными признаками;

III категория – больные высокого – промежуточного риска с тремя неблагоприятными характеристиками;

IV категория – пациенты высокого риска с четырьмя или пятью неблагоприятными признаками [44].

Анализ исхода больных в пределах этих групп риска показал, что группы различаются как по полному ответу, так и по свободной от рецидива и общей выживаемости. Так, у пациентов низкой группы риска уровень 5-летней выживаемости составил 73%, а в группе высокого риска – всего 26%. Последующие исследования подтвердили состоятельность интернационального прогностического индекса (ИПИ) для прогнозирования клинического исхода больных с диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой. Ответ на стандартную химиотерапию пациентов категории высокого риска – неадекватный, современные используемые для лечения химиотерапевтические режимы уже исчерпали свои возможности. В настоящее время таким пациентам плохого риска (несмотря на достигнутый полный ответ) в качестве интенсификации лечения проводится агрессивная высокодозная химиотерапия с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток костного мозга или периферической крови уже в первой ремиссии. Однако абсолютных показаний к выполнению высокодозной терапии в этой группе больных нет, так как в результате проведенных проспективных исследований были получены противоречивые результаты.

Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома – заболевание чрезвычайно вариабельное по клиническим проявлениям. Отбор пациентов с гомогенными клиническими характеристиками, с целью выполнения адекватной терапевтической тактики, является важной задачей клиницистов. Генное профилирование позволило разделить диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому на три основных подтипа заболевания, которые различаются по экспрессии сотен генов и их ответу на химиотерапию, содержащую антрацикли-

ны [1]. Первый подтип диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы с клетками по генной экспрессии, близкими к нормальным В-клеткам герминального центра. 60% пациентов имеют благоприятный прогноз с 5-летней выживаемостью. Второй подтип диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы с клетками, подобными активированным нормальным В-клеткам, экспрессируют гены, индуцированные митогенами и ассоциированные с активацией BCL-2 (без транслокации). Пациенты с этим подтипом имеют плохой прогноз с 35% 5-летней выживаемостью. Клетки третьего подтипа не экспрессируют в высокой концентрации ни один из указанных выше генов, однако, пациенты также имеют плохой прогноз с 5-летней 39% выживаемостью [41]. Другой вариант генного профиля определяется группой из 17 генов и используется в комбинации с ИПИ для более корректного прогнозирования. Так, ретроспективный анализ с применением генного профилирования группы пациентов с диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой высокого риска позволил выделить категорию больных с длительной общей выживаемостью после выполненной стандартной химиотерапии [41], а также идентифицировать пациентов с очень плохим прогнозом (15% 5-летняя выживаемость), у которых химиотерапия с включением антрациклинов оказалась неэффективной. Таким образом, совершенствование индивидуального прогнозирования может способствовать выбору адекватного лечения и, следовательно, повышению его эффективности.

Современные аспекты лечения агрессивных неходжкинских лимфом

С 1976 г. стандартной терапией для всех агрессивных НХЛ является режим СНОР (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизолон), который проводится 21-дневными циклами. Общая выживаемость больных при этом составляет 40–50% [7,29] (табл. 1). Антрациклины оказались фундаментальным компонентом химиотерапии агрессивных лимфом, дающим преимущество СНОР перед другими режимами, такими как хлорамбуцил или СОР (циклофосфамид, винкристин и преднизолон). У пациентов с локализованным заболеванием и нормальным уровнем ЛДГ первичная терапия тремя курсами СНОР с последующей лучевой терапией пораженных участков является такой же успешной, как и длительное лечение СНОР (от 6 до 8 курсов) [31]. Клинический исход оказался значительно хуже у больных с диссеминированным заболеванием, повышенными уровнями ЛДГ и β_2 -микроглобулина в крови, а также с другими факторами риска, описанными выше. В рандомизированных исследованиях с включением больных высокого риска и заменой антрациклина (доксорубицина) в СНОР режиме митоксантроном (СНОР) или эпирубицином были получены результаты, свидетельствующие о преимуществе СНОР [34,46].

Другие попытки улучшения эффективности химиотерапии включали разработку новых интенсивных стандартных режимов – m-BACOD [21], ProMACE-CytaBOM [27] и MACOP-B [39] (табл.2) с добавлением таких препара-

Таблица 1

Рандомизированное сравнение результатов лечения режимами второй и третьей линии по сравнению с СНОР

Режимы	Количество циклов СНОР	Продолжительность проспективного наблюдения (годы)	Выживаемость (%)	p	Ссылка
СНОР (n=174) m-BACOD (n=151)	≥ 8	6	5-летняя: 48 49	0,50	[15]
СНОР (n=225) MACOP-B (n=218) m-BACOD (n=223) ProMACE-CytaBOM (n=223)	8	5	3-летняя: 54 50 52 50	0,90	[12]
СНОР (n=76) ProMACE-CytaBOM (n=72)	≥6	6	5-летняя: 42 42	Нет дан.	[32]
СНОР (n=193) MACOP-B (n=181)	≥ 8	8	5-летняя: 59 60	Нет дан.	[20]
СНОР (n=40) EPOCH (n=38)	≥6	4	4-летняя: 71 42	Нет дан.	[22]
СНОР (n=226) PACE-BOM (n=223)	≥ 6*	NS	8-летняя: 49 59	0,009	[26]

Примечание: *14-дневный цикл. СНОР – циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизолон; m-BACOD – метотрексат, блеомицин, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и дексаметазон; MACOP-B – метотрексат, блеомицин, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизолон; ProMACE-CytaBOM – цитарабин, блеомицин, метотрексат, циклофосфамид, доксорубицин, этопозид, лейковорин и преднизолон; EPOCH – этопозид, преднизолон, винкристин, циклофосфамид, доксорубицин; PACE-BOM – преднизолон, доксорубицин, циклофосфамид, этопозид, блеомицин, винкристин, метотрексат.

тов, как блеомицин и метотрексат, не обладающих перекрестной резистентностью. В то же время, большинство этих режимов требовало редукции доз циклофосфамида и доксорубина с целью снижения токсичности протокола. Результаты первых исследований казались обнадеживающими, однако, большая часть включенных в эти исследования пациентов имели благоприятный ИПИ, это были лица молодого возраста со II стадией заболевания. В дальнейшем рандомизированные исследования показали лишь незначительное преимущество интенсивной терапии над СНОР в качестве первой линии химиотерапии (табл. 1). В большом сравнительном исследовании III фазы, проведенном SWOG (South Western Oncology Group), изучено 674 больных со II и IV стадией заболевания, промежуточного и высокого риска эффективность СНОР сравнивалась с результатами лечения тремя интенсивными режимами. Данные этого исследования показали, что 8 циклов химиотерапии СНОР позволяют достичь 54% 3-летней свободной от рецидива выживаемости, что сопоставимо с результатами лечения режимами третьей генерации [12].

Метаанализ данных 5 сравнительных исследований лечения режимами третьей генерации (MACOP-B, m-BACOD, ProMACE-CytaBOM) и СНОР с включением 1982 больных подтвердил отсутствие преимуществ режимов третьей генерации в полученных результатах по общей и свободной от рецидива выживаемости [30].

Итак, данные выполненных исследований продемонстрировали неспособность интенсивных режимов продублировать статистически достоверное улучшение ре-

зультатов лечения по сравнению с СНОР. Между тем применение этих режимов повышало частоту фатальных, угрожающих жизни токсических осложнений. В связи с этим исследование результатов интенсификации доз препаратов в составе режима СНОР продолжается до настоящего времени. Интенсификация достигается как за счет прямого повышения доз препаратов, так и учащением курсов СНОР, в частности, каждые две недели (СНОР-14, вместо СНОР-21) [19]. Интенсифицированные курсы СНОР сопровождаются поддержкой ростовыми факторами для уменьшения продолжительности эпизодов глубокой нейтропении. Установлено, что СНОР-14 является менее токсичным режимом, чем СНОР с интенсификацией доз, в то же время, сравнение СНОР-14 со стандартным режимом СНОР-21 не выявило различий ни в токсичности, ни в свободной от рецидива или общей выживаемости [18]. Добавление этопозид к СНОР (СНОЕР) в 21- или 14-дневном режимах привело к некоторому улучшению результатов лечения у лиц моложе 60 лет. Так, при СНОЕР полный ответ был получен в 89% случаев, в то время как при лечении СНОР – в 82% ($p=0,02$). Свободная от рецидива выживаемость при проспективном наблюдении в 49 мес в первом случае составила 73%, во втором – 63% ($p=0,014$) [35]. Таким образом, СНОЕР имеет преимущество по сравнению с СНОР в выборе лечения этой возрастной категории больных.

Эффективность лечения СНОР режима сравнивалась также с результатами лечения стандартной высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ГСК)

Таблица 2
Режимы полихимиотерапии

Препараты	Доза	Способ введения	Время введения
m-BACOD:			
блеомицин	4 мг/м ²	в/в	День 1-й
доксорубин	45 мг/м ²	в/в	День 1-й
циклофосфамид	600 мг/м ²	в/в	День 1-й
винкристин	1 мг/м ²	в/в	День 1-й
дексаметазон	6 мг/м ²	Перорально	День 1-5-й
метотрексат	200 мг/м ²	в/в (40-60 мин)	Дни 8-й и 15-й
MACOP-B:			
метотрексат	400 мг/м ²	100 мг/м ² болюсно за 20 мин+ 300 мг/м ² – 2-часовая инфузия	Недели 2, 6, 10-я
доксорубин	50 мг/м ²	в/в	Недели 1, 3, 5, 7, 9, 11-я
циклофосфамид	350 мг/м ²	в/в	Недели 1, 3, 5, 7, 9, 11-я
винкристин	1,4 мг/м ²	в/в	Недели 2, 4, 6, 8, 10, 12-я
блеомицин	10 мг/м ² + 100 мг гидрокортизона	в/в	Недели 4, 8, 12-я
преднизолон	75 мг	Перорально	Ежедневно со снижением дозы после 15-го дня
ProMACE-CytaBOM:			
циклофосфамид	650 мг/м ²	в/в	День 1-й
доксорубин	25 мг/м ²	в/в	День 1-й
этопозид	120 мг/м ²	в/в	День 1-й
цитарабин	300 мг/м ²	в/в	День 8-й
блеомицин	5 ед./м ²	в/в	День 8-й
винкристин	1,4 мг/м ²	в/в	День 8-й
метотрексат	120 мг/м ²	в/в	День 8-й
лейковорин	25 мг/м ²	Перорально	Каждые 6 ч 4 дозы, начиная через 24 ч после введения метотрексата
преднизолон	60 мг/м ²	Перорально	Ежедневно, дни 1-14-й, циклы повторять каждые 21 день

при агрессивной лимфоме [47]. В этом исследовании пациенты, достигшие полного ответа после первых трех курсов первой линии химиотерапии СНОР, получали следующие три курса. Пациенты же, частично ответившие на лечение тремя курсами СНОР, были рандомизированы. Часть из них в дальнейшем получила 5 курсов СНОР, другая – высокодозную химиотерапию циклофосфамидом в дозе по 60 мг/кг/сут в течение двух дней, а также тотальное облучение тела (TOT) 800 сГр с последующей аутологичной трансплантацией ГСК. 34 больным была проведена высокодозная химиотерапия и трансплантация, а 35 пациентам – 8 курсов СНОР. При этом значительных отличий в ответе на терапию, 4-летнюю свободную от рецидива, безсобытийную и общую выживаемость получено не было [47]. Результаты этого исследования, а также других представлены в табл. 3.

Данные различных рандомизированных исследований по изучению эффективности высокодозной химиотерапии с трансплантацией ГСК в сравнении со стандартной химиотерапией, проведенные после различных индукционных режимов, к настоящему времени не позволили сделать окончательный вывод о преимуществе одного из них. Одни исследования свидетельствуют о более высоких результатах лечения трансплантацией ГСК [51], другие – не выявили преимущества этого метода лечения [17]. В последующем наибольшее преимущество высокодозной химиотерапии с трансплантацией было установлено у лиц с высоким риском, согласно ИПИ [14,49]. Таким образом, данные по использованию высокодозной химиотерапии в лечении агрессивных лимфом противоречивы. Несмотря на некоторые обнадеживающие результаты, преимущество применения этого метода лечения в период первого полного или частичного ответа остается недоказанным.

Впервые применение высокодозной химиотерапии с трансплантацией в качестве второй линии лечения па-

циентов с агрессивной лимфомой было изучено T.Philip и соавт. [36]. Исследование определило высокодозную терапию с последующей аутотрансплантацией ГСК терапией выбора у пациентов с агрессивной лимфомой моложе 60 лет в первом химиочувствительном рецидиве. В исследовании сравнивалась стандартная терапия ДНАР (дексаметазон, цисплатин, цитарабин) с высокодозным режимом ВЕАС (кармустин, этопозид, цитарабин и циклофосфамид) с аутотрансплантацией ГСК у больных, предварительно получивших химиотерапию с доксорубицином и имевшим полный ответ продолжительностью не менее 4 нед. Пациенты получали два цикла ДНАР и лучевую терапию на пораженные области или высокодозную химиотерапию с аутотрансплантацией. В течение 63-месячного периода проспективного наблюдения общий ответ был зарегистрирован в 84% случаев после трансплантации и у 44% больных после стандартной химиотерапии. Пятилетняя общая выживаемость составила 45% против 32% соответственно. Ретроспективный анализ полученных результатов относительно групп риска, согласно ИПИ, выявил достоверную корреляцию ИПИ больных в рецидиве с 5-летней общей выживаемостью [4].

Терапия больных с диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой в рецидиве, проводившаяся с использованием ритуксимаба (R) в комбинации с агрессивной химиотерапией (ДНАР-R, ЕРОСН-R) без трансплантации ГСК, позволила получить общий ответ в 40% случаев после лечения ДНАР-R, а после ЕРОСН-R – у 64% пациентов [50]. В настоящее время применение этих режимов у больных с диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой до высокодозной терапии с аутотрансплантацией ГСК находится в стадии изучения.

Аллогенная трансплантация также является одним из вариантов лечения агрессивных НХЛ [23]. В сравнении с результатами лечения аутологичной трансплантацией

Таблица 3

Высокодозная химиотерапия ГСК в лечении пациентов с НХЛ в первой ремиссии

Режимы (в сравнительных исследованиях)	Число пациентов	Статус перед трансплантацией	Выживаемость	Ссылка
Индукция СНОР, затем высокодозный с АГСК против стандартного IEAC	464	Первый полный ответ	59% против 52% свободная от рецидива, период наблюдения 28 мес	[17]
Высокодозный с АГСК против стандартного	60 66	Первый полный или частичный ответ	5-летняя безсобытийная 64% против 24%	[5]
Индукция СНОР + высокодозный АГСК против СНОР	34 35	Первый частичный ответ	4-летняя свободная от рецидива 60% против 72%	[47]
Высокодозный с АГСК против МАСОР-В	48 50	Смешанный ответ	84% против 48% свободная от рецидива медиана проспективного наблюдения – 55 мес	[14]

Примечание. АГСК – аутотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток; СНОР – циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон; IEAC – ифосфамид, этопозид, аспарагиназа, цитарабин; МАСОР-В – метотрексат, блеомицин, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон.

частота рецидивов после аллогенной трансплантации существенно снижается [45]. Опубликованы также успешные результаты лечения аллогенной трансплантацией пациентов с агрессивной лимфомой, выполненной в рецидиве после аутологичной трансплантации [28]. Однако, как известно, при аллогенной трансплантации ГСК с применением стандартных (миелоаблативных) режимов кондиционирования повышается частота угрожающих жизни осложнений в остром посттрансплантационном периоде. В последнее время активно исследуются терапевтические возможности аллогенной трансплантации с немиелоаблативными режимами кондиционирования, в основе которых используется флударабин фосфат. При этом варианте аллогенной трансплантации снижается летальность от токсичности режимов кондиционирования и создаются условия для развития реакции «трансплантат против лимфомы» [3].

В последние 20 лет значительные успехи в лечении агрессивных лимфом получены при добавлении к СНОР моноклональных анти-CD20 антител – ритуксимаба. Пер-

вые данные о преимуществе такого лечения были получены в рандомизированном исследовании у пожилых больных с диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой, в котором 297 пациентов получали СНОР-R. Пациентам, получавшим ритуксимаб, моноклональные антитела вводились в дозе 375 мг/м² в первый день каждого из 8 циклов СНОР. Исследование показало, что добавление иммунотерапии улучшает безсобытийную и общую выживаемость у больных как высокого, так и низкого риска без повышения токсичности режима [8]. У 33 больных, достигших стабильной ремиссии, медиана общей выживаемости при проспективном наблюдении 62 мес составила 88%, при этом свободная от рецидива выживаемость равнялась 81%. Такая изумительная способность иммунотерапии к существенному улучшению результатов лечения химиотерапией с достижением длительных стабильных ремиссий привела к тому, что в настоящее время СНОР-R является стандартной первой линией химиотерапии диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы. Как было установлено, улучшение ре-

Таблица 4
Радиоиммунотерапия при агрессивной лимфоме

Режим	Диагноз	Число больных	Ответ	Комментарии	Ссылка
Стандартная РИТ ⁹⁰ Y-ibritumomab tiuxetan	Диффузная крупноклеточная В-лимфома Фолликулярная НХЛ (рецидивирующая)	12	58% ОО 33% ПО		[16]
⁹⁰ Y-ibritumomab tiuxetan	Диффузная крупноклеточная В-лимфома Фолликулярная НХЛ (рецидивирующая)	15	53% ОО 13% ПО		[2]
¹³¹ I-tositumomab	Трансформированная фолликулярная НХЛ (рецидивирующая)	7	80% ОО 0% ПО		[9]
РИТ как консолидация СНОР, затем ¹³¹ I-tositumomab	Диффузная крупноклеточная В-лимфома	3	100% ОО	Без дополнительной токсичности	[25]
РИТ и АТГСК ¹³¹ I-tositumomab+ высокодозный ВЕАМ, АТГСК	Фолликулярная (n=4), диффузная крупноклеточная В-лимфома (n=14), лимфома мантийной зоны (n=5)	23	66% ОО 57% ПО		[48]
⁹⁰ Y-ibritumomab tiuxetan + высокодозный ВЕАМ, АТГСК	Диффузная крупноклеточная В-лимфома (n=6), лимфома мантийной зоны (n=6)	12		54% 2-летняя свободная от прогрессии выживаемость	[51]
⁹⁰ Y-ibritumomab tiuxetan + высокодозный СЕ, АТГСК	Диффузная крупноклеточная В-лимфома, лимфома мантийной зоны	18		У 17 больных сохраняется полная ремиссия, максимальный период наблюдения 24 мес	[33]

Примечание. РИТ – радиоиммунотерапия; СНОР – циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон; НХЛ – неходжкинская лимфома; АТГСК – аутотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ВЕАМ – кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан; СЕ – циклофосфамид, этопозид; ОО – общий ответ; ПО – полный ответ.

зультатов лечения обусловлено субпопуляцией больных с гиперэкспрессией BCL-2 протеина лимфочными клетками, на которые преимущественно и воздействует ритуксимаб, стимулируя их апоптоз. Поэтому добавление ритуксимаба к СНОР является безуспешным примерно у 50% больных [8].

Поиск более эффективных методов лечения агрессивных лимфом продолжается. Одной из возможностей улучшения результатов лечения является использование в режимах химиотерапии моноклональных антител, связанных с радиоизотопами, воздействующими на радиочувствительные опухолевые клетки. Такое лечение, в частности, стали использовать при диссеминированных вариантах заболевания. В связи с этим в настоящее время исследуются различные моноклональные антитела и изотопы. Из них 2 меченых моноклональных антитела, ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan (Zevalin) и ^{131}I -tositumomab (Bexxar) уже начали применяться в лечении НХЛ низкой степени злокачественности. Использование радиомеченых моноклональных антител изучается и в лечении агрессивных лимфом как в виде монотерапии, так и в сочетании со стандартной полихимиотерапией, а также в режимах высокодозной химиотерапии с аутотрансплантацией ГСК. К настоящему времени опубликованы первые данные радиоиммунотерапии (РИТ) пациентов с агрессивной лимфомой (табл. 4).

Особый интерес представляют результаты применения РИТ в комбинации со стандартными режимами высокодозной химиотерапии и аутотрансплантацией ГСК. Ретроспективный анализ РИТ с контрольной группой, получавшей стандартную миелоаблативную терапию ТОТ, этопозидом, циклофосфамидом с аутотрансплантацией, показал достоверно более высокую 2-летнюю общую и свободную от рецидива выживаемость в группе с РИТ: 83% против 53% и 68% против 36% соответственно [37]. Исследовалось также применение ^{131}I -tositumomab в комбинации с высокодозной химиотерапией ВЕАМ (BCNU, этопозид, адриамицин, мелфалан) [48]. При этом установлено, что добавление РИТ за 12 дней до трансплантации не увеличивает продолжительности иммуносупрессии, отмечены высокий уровень полного ответа без задержки восстановления гемопоэза. Другие исследования [33,38] также выявили обнадеживающие результаты сочетания РИТ со стандартными режимами кондиционирования и аутотрансплантацией ГСК у пациентов с агрессивной лимфомой (табл. 4). При этом не отмечены желудочно-кишечная, кардиальная, почечная, легочная или печеночная токсичность. Необходимы проспективные рандомизированные исследования по сравнению результатов высокодозной химиотерапии в сочетании с РИТ в режимах кондиционирования при трансплантации и стандартных режимов высокодозной химиотерапии с целью установления роли радиомеченых антител в результатах лечения больных агрессивной лимфомой этим методом.

Т-клеточные лимфомы

Т-клеточные лимфомы составляют 12–15% всех лимфом [11,40], при этом на долю периферических Т-клеточных лимфом приходится 4–7%, а анапластической крупноклеточной лимфомы – 2–3%. Это наиболее сложные в плане описания и классификации Т-клеточные лимфомы из-за их гетерогенности и трудностей в отличии опухолевых от нормальных клеток [42]. Пациенты с Т-клеточными лимфомами получают обычно то же лечение, что и больные с диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой. Больные с анапластической крупноклеточной лимфомой имеют лучший прогноз, чем пациенты с диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой. При периферической же Т-клеточной лимфоме прогноз намного хуже и требует новых подходов в лечении этого заболевания.

Т-клеточная лейкемия взрослых – редкое злокачественное новообразование (<1% всех лимфом), причиной которого является ретровирус: человеческий Т-клеточный лимфотропный вирус-1. Это агрессивная лейкемия с медианой выживаемости 9 мес. В настоящее время не существует режимов химиотерапии, успешных в индукции длительной свободной от рецидива выживаемости при этой патологии.

Больные с периферическими Т-клеточными лимфомами, включая синдром Сезари, реагируют на терапию кладрибином (аналог пуринов) в 13–47% случаев и флюдарабин фосфатом (19%). Уровень ответа на лечение флюдарабин фосфатом повышается до 51% при добавлении интерферона [13] и до 80% при добавлении циклофосамида [43]. Обнадеживающие результаты получены также при терапии алемтузумабом (кампас, мабкампас) [10]. Для лечения кожных форм синдрома Сезари и более индолентной кожной Т-клеточной лимфомы – грибовидного микоза – применяются ретиноиды [24], а также денилейкин дифитокс (анти ИЛ-2 моноклональные антитела, связанные с дифтерийным токсином), одни, или в комбинации продуцирующие временный ответ. В настоящее время не существует «золотого стандарта» в лечении периферических Т-клеточных лимфом. Базисная терапия СНОР остается стандартом для нежных форм периферических Т-клеточных лимфом с медианой общей выживаемости 11–34 мес [52]. Исследуются новые подходы в лечении, такие как вакцины Т-клеточных рецепторов, требующие значительного усовершенствования до их внедрения в клиническую практику.

Заключение

Несмотря на трудности в лечении пациентов с агрессивной лимфомой, новые подходы возлагают надежды на существенное улучшение терапевтического ответа у этих больных. Наиболее значительные успехи в лечении диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы были получены при применении анти-CD-20 иммунотерапии. Этот подход четко продемонстрировал синергизм с традиционной химиотерапией, такой как СНОР. В настоящее время исследователи

пытаются определить оптимальный режим такого лечения, найти лучший путь к комбинации анти-CD-20 иммунотерапии со стандартными и новыми вариантами лечения. Полученные успехи в моноклональной терапии анти-CD-20 антителами больных с диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой, чувствительность злокачественных клеток этих лимфо-

к облучению обеспечивают корректное обоснование для РИТ в случаях с высоким уровнем рецидива после аутотрансплантации ГСК со стандартным режимом кондиционирования. РИТ может также быть дополнительным фактором, способствующим уменьшению риска рецидива у пациентов, отобранных для этого метода лечения.

Литература

1. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE. et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling // Nature. – 2000. – Vol.403. – P.503-511.
2. Bartlett NL, Witzig TE, Beck TM. et al. ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxitan (Zevalin) radioimmunotherapy for transformed B-CLL non-Hodgkin's lymphoma // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 2002. – Vol.21. – P.14a (Abstr. 51).
3. Bertz H, Illerhaus G, Veelken H. and Finke J. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for patients with relapsed or refractory lymphomas: comparison of high-dose conventional conditioning versus fludarabine-based reduced-intensity regimens // Ann. Oncol. – 2002. – Vol.13. – P.135-139.
4. Blay J, Gomez F, Sebban C. et al. The International Prognostic Index correlates to survival in patients with aggressive lymphoma in relapse: analysis of the PARMA trial. Parma Group // Blood. – 1998. – Vol.92. – P.3562-3568.
5. Bouabdallah R, Coso D, Costello R. et al. Role of high-dose therapy and initial response in survival of poor-risk patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a retrospective series on 126 patients from a single center // Bone Marrow Transplan. – 2000. – Vol.25. – P.35-40.
6. Cohen BJ, Moskowitz C, Straus D. et al. Cyclophosphamide/fludarabine (CF) is active in the treatment of mantle cell lymphoma // Leuk. Lymphoma. – 2001. – Vol.42. – P.1015-1022.
7. Coiffier B. Fourteen years of high-dose CHOP (ACVB regimen): preliminary conclusions about the treatment of aggressive-lymphoma patients. Hamilton Fairley Award Lecture, European Society for Medical Oncology Meeting, Lisbon, November 21, 1994 // Ann. Oncol. – 1995. – Vol.6. – P.211-217.
8. Coiffier B. Rituximab in combination with CHOP improves survival in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma // Semin. Oncol. – 2002. – Vol.29. – P.18-22.
9. Davies AJ, Radford JA, Britton K. et al. A phase II study of Bexxar (tositumomab and 1-131 tositumomab) for patients at 1st or 2nd recurrence of B-cell non Hodgkin's lymphoma // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 2001. – Vol.20. – P.286a (Abstr. 1142).
10. Dearden CE, Matutes E. and Catovsky D. Alemtuzumab in T-cell malignancies // Med. Oncol. – 2002. – Vol.19. – S.27-32.
11. Edwards BK, Howe HL, Ries LA. et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973–1999, featuring implications of age and aging on U.S. cancer burden // Cancer. – 2002. – Vol.94. – P.2766-2792.
12. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S. et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma // J.V. Engl J. Med. – 1993. – Vol.328. – P.1002-1006.
13. Foss FM, Ildre D.C., Limmoila IR. et al. Phase II trial of fludarabine phosphate and interferon alfa-2a in advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome // J. Clin. Oncol. – 1994. – Vol.12. – P.2051-2059.
14. Gianni AM, Bregni M, Siena S. et al. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MA-COP-B in aggressive B-cell lymphoma // New Engl. J. Med. – 1997. – Vol.336. – P.1290-1297.
15. Gordon LI, Harrington D, Andersen J. et al. Comparison of a second-generation combination chemotherapeutic regimen (m-BACOD) with a standard regimen (CHOP) for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma // New Engl. J. Med. – 1992. – Vol.327. – P.1342-1349.
16. Gordon LI, Witzig TE, Emmanouilides C. et al. ⁹⁰Y ibritumomab (Zevalin) in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: analysis of response and toxicity // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 2002. – Vol.21. – P.266a (Abstr. 1061).
17. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C. et al. Comparison of autologous bone marrow transplantation with sequential chemotherapy for intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma in first complete remission: a study of 464 patients. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte // J. Clin. Oncol. – 1994. – Vol.12. – P.2543-2551.
18. Hotta T, Shimakura Y, Ishizuka N. et al. Randomized phase III study of standard CHOP (s-CHOP) versus biweekly CHOP (Bi-CHOP) in aggressive non-Hodgkin's Lymphoma (NHL): Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG9809 // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 2003. – Vol.22. – P.565 (Abstr. 2271).
19. Itoh K, Ohtsu T, Fukuda H. et al. Randomized phase II study of biweekly CHOP and dose-escalated CHOP with prophylactic use of lenograstim (glycosylated G-CSF) in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study 9505 // Ann. Oncol. – 2002. – Vol.13. – P.1347-1355.
20. Jerkeman M, Anderson H, Cavallin-Stabl E. et al. CHOP versus MACOP-B in aggressive lymphoma—a Nordic Lymphoma Group randomized trial // Ann. Oncol. – 1999. – Vol.10. – P.1079-1086.

21. Kaplan L.D., Straus D.J., Testa M.A. et al. Low-dose compared with standard-dose m-BACOD chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma associated with human immunodeficiency virus infection. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group // *TV. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol.336. – P.1641-1648.
22. Khaled H.M., Zekri Z.K., Mokhtar N. et al. A randomized EPOCH vs. CHOP front-line therapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma patients: long-term results // *Ann. Oncol.* – 1999. – Vol.10. – P.1489-1492.
23. Labar B., Bogdanic V., Nemet D. et al. Allogeneic stem cell transplantation in treatment of aggressive lymphomas: case series // *Croat. Med. J.* – 2002. – Vol.43. – P.565-568.
24. Lain T., Talpur R. and Dwic M. Long-term control of mycosis fungoides of the hands with topical bexarotene // *Int. J. Dermatol.* – 2003. – Vol.42. – P.238-241.
25. Leonard J., Coleman M., Kostakoglu L. et al. Bexxar (iodine 1-131 tositumomab and tositumomab) can be administered safely in sequential combination with chemotherapy in initial treatment of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) // *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol.20. – P.287a (Abstr. 1146).
26. Linch D.C., Smith P., Hancock B.W. et al. A randomized British National Lymphoma Investigation trial of CHOP vs. a weekly multi-agent regimen (PACEBOM) in patients with histologically aggressive non-Hodgkin's lymphoma // *Ann. Oncol.* – 2002. – Vol.11(Suppl. 1). – P.87-90.
27. Longo D.L., DeVita Vol.T.J., Duffey P.L. et al. Superiority of ProMACE-CytaBOM over ProMACE-MOPP in the treatment of advanced diffuse aggressive lymphoma: results of a prospective randomized trial published erratum appears in *J. Clin. Oncol.* – 1991. – Apr. – Vol.9(4). – P.710. // *J. Clin. Oncol.* – 1991. – Vol.9. – P.25-38.
28. Martinez C., Carreras E., Rovira M. et al. Patients with mantle-cell lymphoma relapsing after autologous stem cell transplantation may be rescued by allogeneic transplantation // *Bone Marrow Transplant.* – 2000. – Vol.26. – P.677-679.
29. McKelvey E.M., Gottlieb J.A., Wilson et al. Hydroxyldaunomycin (Adria-mycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma // *Cancer.* – 1976. – Vol.38. – P. 1484-1493.
30. Messori A., Vaiani M., Trippoli S. et al. Survival in patients with intermediate or high grade non-Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of randomized studies comparing third generation regimens with CHOP // *Brit. J. Cancer.* – 2001. – V.M. – P.303-307.
31. Miller T.P., Dahlberg S., Cassady J.R. et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate-and high-grade non-Hodgkin's lymphoma // *New Engl. J. Med.* – 1998. – Vol.339. – P.21-26.
32. Montserrat E., Garcia-Conde J., Vinolas N. et al. CHOP vs. ProMACE-CytaBOM in the treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphomas: long-term results of a multicenter randomized trial. (PETHEMA: Spanish Cooperative Group for the Study of Hematological Malignancies Treatment, Spanish Society of Hematology) // *Europ. J. Haematol.* – 1996. – Vol.57. – P.377-383.
33. Nademanee A., Molina A., Forman S. et al. A phase I/II trial of high-dose radioimmunotherapy (RIT) with Zevalin in combination with high-dose etoposide (VP-16) and cyclophosphamide (CY) followed by autologous stem cell transplant (ASCT) in patients with poor-risk or relapsed B-cell non-Hodgkin's lymphoma (NHL) // *Blood.* – 2002. – Vol.100. – P.182a (Abstr. 679).
34. Osby E., Hagberg H., Kvaloy S. et al. CHOP is superior to CNOP in elderly patients with aggressive lymphoma while outcome is unaffected by filgrastim treatment: results of a Nordic Lymphoma Group randomized trial // *Blood.* – 2003. – Vol.101. – P.3840-3848.
35. Pfreundschub M., Truemper L., Schmits R. et al. 2-weekly vs. 3-weekly CHOP with and without etoposide in young patients with low-risk (low LDH) aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Results of the completed NHL-B-1 Trial of the DSH-NHL // *Blood.* – 2002. – Vol.100. – P.92a (Abstr.340).
36. Philip T., Guglielmi C., Hagenbeek A. et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma // *New Engl J. Med.* – 1995. – Vol.333. – P.1540-1545.
37. Press O.W., Eary J.F., Gooley T. et al. A phase II trial of iodine-131-tositumomab (anti-CD20), etoposide, cyclophosphamide, and autologous stem cell transplantation for relapsed B-cell lymphoma // *Blood.* – 2000. – Vol.96. – P.2934-2942.
38. Raubitscheck A., Nademanee A., Molina A. et al. High dose radiotherapy/ chemotherapy and autologous stem cell transplantation (ASCT) for poor risk and relapsed CD20 + non-Hodgkin's lymphoma (NHL): early feasibility report // *Blood.* – 2000. – Vol.96. – P.374b (Abstr. 5372).
39. Resegotti L., Vitolo U., Bertini M. et al. MACOP-B for advanced stage large cell lymphoma (DLCL). More is better? Italian Multiregional Cooperative Study Group (IMCSGL) // *Leukemia.* – 1991. – Vol.5(Suppl. 1). – P.86-89.
40. Ries L.A., Eisner M.P., Kosary C.L. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2000. – Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2003.
41. Rosenwald A., Wright G., Chan W.C. et al. «The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma // *New Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P.1937-1947.
42. Rudiger T., Weisenburger D.D., Anderson J.R. et al. Peripheral T-cell lymphoma (excluding anaplastic large-cell lymphoma): results from the Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project // *Ann. Oncol.* – 2002. – Vol.13. – P.140-149.

43. *Scarisbrick JJ, Child FJ, Clift A. et al.* A trial of fludarabine and cyclophosphamide combination chemotherapy in the treatment of advanced refractory primary cutaneous T-cell lymphoma // *Brit. J. Dermatol.* – 2001. – Vol.144. – P.1010-1015.
44. *Shipp MA, Harrington DP, Armitage JP. et al.* A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma // *New Engl. J. Med.* – 1993. – Vol.329. – P.987-994.
45. *Smith SM, Grinblatt D. and van Besien K.* Autologous and allogeneic transplantation for aggressive NHL // *Cytotherapy.* – 2002. – Vol.4. – P.223-240.
46. *Sonneveld P, de Ridder M, van der Lelie H. et al.* Comparison of doxorubicin and mitoxantrone in the treatment of elderly patients with advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma using CHOP versus CNOP chemotherapy // *Clin. Oncol.* – 1995. – Vol.13. – P.2530-2539.
47. *Verdonck LF, van Putten WL, Hagenbeek A. et al.* Comparison of CHOP chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for slowly responding patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma // *New Engl. J. Med.* – 1995. – Vol.332. – P.1045-1051.
48. *Vose J, Bierman PJ, Lynch JC. et al.* Radioimmunotherapy with Bexxar combined with high-dose chemotherapy (HDC) followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) for refractory non-Hodgkin's lymphoma (NHL): synergistic results with no added toxicity // *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol.20. – P.6a (Abstr. 19).
49. *Wheeler C, Strawderman M, Ayash L. et al.* Prognostic factors for treatment outcome in autotransplantation of intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma with cyclophosphamide, carmustine, and etoposide // *J. Clin. Oncol.* – 1993. – Vol.11. – P.1085-1091.
50. *Wilson WH, Gutierrez M, O'Connor P. et al.* The role of rituximab and chemotherapy in aggressive B-cell lymphoma: a preliminary report of dose-adjusted EPOCH-R // *Semin. Oncol.* – 2002. – Vol.29. – P.41-47.
51. *Winter JN, Inwards D, Erwin W. et al.* Zevalin dose-escalation followed by high-dose BEAM and autologous peripheral blood progenitor cell (PBPC) transplant in non-Hodgkin's lymphoma: early outcome results // *Blood.* – 2002. – Vol.100. – P.411a (Abstr.1597).
52. *Zaja F, Russo D, Silvestri F. et al.* Retrospective analysis of 23 cases with peripheral T-cell lymphoma, unspecified: clinical characteristics and out-come // *Haematologica.* – 1997. – Vol.82. – P.171-177.

Поступила в редакцию 17.08.2004 г.