

ЛЕЧЕНИЕ ИНДОЛЕНТНЫХ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ

И.В. Поддубная

Разнообразные варианты индолентных неходжкинских лимфом (НХЛ) представлены медленно прогрессирующими опухолями, обладающими своеобразными клиническими особенностями. Опухоли характеризуются благоприятным прогнозом, однако, различаются клинически и требуют различных терапевтических подходов.

Разнообразные варианты индолентных неходжкинских лимфом (НХЛ) представлены медленно прогрессирующими опухолями, обладающими своеобразными клиническими особенностями. Индолентными лимфомами считаются **В-клеточные** – лимфоцитарная, фолликулярная (I–II типы), маргинальной зоны (селезенки, нодальные, экстранодальные – MALT) и **T-клеточные** – грибовидный микоз, ангиоиммунобластная; анапластическая крупноклеточная лимфома. Опухоли характеризуются благоприятным прогнозом, однако, различаются клинически и требуют различных терапевтических подходов.

В-клеточные индолентные НХЛ

Лимфоцитарная лимфома. Морфологически и иммунофенотипически идентична хроническому лимфолейкозу (ХЛЛ), но отличается от последнего отсутствием лейкемического поражения костного мозга. Опухоль состоит преимущественно из зрелых В-лимфоцитов, всегда растет диффузно, нарушая архитектуру фолликулов; чаще возникает у лиц среднего и пожилого возраста: большинство больных старше 50 лет (средний возраст – 65 лет); соотношение мужчины/женщины равно 2:1. Пятилетняя актуальная выживаемость равна 51%, а выживаемость, свободная от неудач лечения, – 25%. Это указывает на менее благоприятный прогноз, чем при ХЛЛ, для которого медиана выживаемости равна 7 годам. Заболевание долго протекает бессимптомно, несмотря на тенденцию к ранней диссеминации, при которой присоединяются слабость, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия. Симптомы интоксикации, в отличие от склонности к развитию аутоиммунных процессов, редки.

Большинство опухолевых В-лимфоцитов экспрессируют пан-В-клеточные антигены CD19, CD22, CD20 и поверхностные иммуноглобулины, которые отражают зрелоклеточный этап дифференцировки и представлены иммуноглобулинами М или М и Д. Экспрессия CD20 и CD22 значительно слабее, чем при лимфоме зоны мантии и фолликулярной. CD38 экспрессируется почти в 50% случаев, ассоциируясь с отсутствием признаков соматических гипермутаций вариабельного региона тяжелых цепей иммуноглобулинов, и является показателем неблагоприятного прогноза.

Поражение костного мозга при лимфоцитарной лимфоме может быть нодулярным, интерстициальным или диффузным. Нодулярный и интерстициальный характер поражения костного мозга ассоциируется с более благоприятным прогнозом. Как и фолликулярная НХЛ, но значительно реже, лимфоцитарная лимфома может трансформироваться в диффузную крупноклеточную НХЛ; при лимфоцитарной лимфоме возможно также развитие крупноклеточной лимфомы из В-клеток, не являющихся опухолевой основой лимфоцитарной лимфомы (с частотой 10–15%), или появление клеток, напоминающих клетки Reed-Sternberg`а лимфомы Ходжкина (синдром Рихтера).

Заболевание сопровождается гипогаммаглобулинемией и отчетливыми нарушениями клеточного иммунитета, клиническими проявлениями которых являются развитие инфекций и аутоиммунных осложнений (гемолитическая анемия и тромбоцитопеническая пурпура, реже – красноклеточная аплазия и аутоиммунная нейтропения).

Схожесть лимфоцитарной лимфомы и ХЛЛ обуславливает одинаковую лечебную тактику. Не более 2% больных с истинно локализованными стадиями эффек-

тивно лечатся с использованием лучевой терапии или монотерапии алкилатами. Пуриновые антиметаболиты (флударабин, кладрибин, пентостатин) более эффективны. Большую роль играет сопутствующая терапия: при развитии аутоиммунной анемии и тромбоцитопении – использование кортикостероидов, при возникновении инфекционных осложнений вследствие иммунодефицита – применение антибиотиков и иммуноглобулинов.

Фолликулярная лимфома – это моноклональная опухоль из зрелых В-лимфоидных клеток, происходящих из фолликулярного центра лимфатических узлов.

Фолликулярная лимфома – наиболее часто встречающийся среди индолентных НХЛ вариант; занимает второе место среди всех НХЛ после диффузной В-крупноклеточной лимфомы; составляет 30–40% всех лимфоидных опухолей взрослых. Заболеваемость фолликулярной лимфомой увеличивается во всем мире менее интенсивно, отчетливо уступая по темпу прироста диффузной В-крупноклеточной опухоли.

Фолликулярная лимфома развивается преимущественно у взрослых. Средний возраст заболевших составляет 60 лет; заболеваемость среди лиц моложе 30 лет низкая; возникновение у детей – редкость. Женщины заболевают несколько чаще: соотношение мужчины/женщины равно 1:1,7.

Заболевание дебютирует с увеличения одной или чаще нескольких групп периферических лимфатических узлов (преимущественно шейных, затем паховых и подмышечных). Лимфатические узлы при пальпации безболезненные, мягкоэластической консистенции. Нередко больные отмечают, что увеличение лимфатических узлов возникло давно, был период практически полной их регрессии с последующим повторным увеличением; чаще всего именно факт повторного увеличения размеров лимфатических узлов и/или появление новых является поводом обращения к врачу. У большинства пациентов других жалоб на этот момент нет. Спленомегалия развивается нечасто, но постепенное увеличение селезенки может сопровождаться появлением и нарастанием неприятных ощущений в левом подреберье (боль, чувство тяжести). Общие симптомы (лихорадка, похудание, потливость) встречаются редко (10–15%), и основные клинические проявления обусловлены локальными симптомами в области расположения основных опухолевых масс (например, боли в спине или животе с нарушением функции кишечника при увеличении абдоминальных или забрюшинных лимфатических узлов).

Несмотря на то, что основным клиническим проявлением является увеличение лимфатических узлов, заболевание имеет тенденцию к раннему гематогенному распространению.

У 2/3 (65%) пациентов болезнь диагностируется в распространенной (IV) стадии; значительно реже (19%) констатируется наличие III стадии; еще реже заболевание удается выявить на начальных этапах процесса: в I стадии – в 6% случаев, во II стадии – в 10% случаев. Прогноз благоприятный; 5-летняя выживаемость равна 70%,

10-летняя – 15%. Несмотря на благоприятный прогноз болезни в целом, установлено отчетливое негативное влияние факторов риска на длительность жизни пациентов.

Морфологически фолликулярная лимфома состоит либо из преимущественно мелких В-лимфоидных клеток с извитым ядром (центроциты), либо из их сочетания с крупными клетками (центробласты). Опухоль чаще имеет склонность к узловому (нодальному) росту (75%), хотя может иметь место диффузный и смешанный характер её распространения (25–75%). Клеточный компонент опухоли представлен также нормальными и реактивными Т-клетками, фолликулярными дендритическими клетками. Прогноз существенно ухудшается при увеличении в опухолевой ткани количества крупных клеток. Это легло в основу морфологического выделения **трёх типов** фолликулярной НХЛ: **I тип** – опухоль состоит преимущественно из мелких клеток (количество центробластов менее 5 в поле зрения); **II тип** – смешанное представительство мелких и крупных клеток (6–15 в поле зрения); **III тип** – преобладание в опухолевой ткани крупных клеток (>15 центробластов в поле зрения).

Фолликулярная лимфома парадоксально не похожа на другие злокачественные опухоли: при большинстве неоплазий интенсификация терапии способствует увеличению эффективности. При фолликулярной лимфоме регрессии опухолевых масс можно добиться весьма неинтенсивными режимами, но болезнь не теряет присущих ей биологических черт. По данным Стенфордского исследования, на протяжении последних 40 лет все попытки совершенствовать терапевтические программы не увенчались успехом и не позволили разрешить две основные проблемы: достижение полных и продолжительных ремиссий и уменьшение склонности к рецидивированию.

На исход болезни и эффективность терапии несомненное влияние оказывает состав опухолевого субстрата. Признано, что I–II типы фолликулярной лимфомы, будучи индолентными, обычно не излечиваются, а III тип более агрессивен и, в то же время, более чувствителен к терапии, используемой для лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Курбельность II типа остается предметом научных дискуссий ибо, с одной стороны, большинство исследований показывает уменьшение выживаемости больных при II типе, а с другой стороны, в некоторых работах подчеркивается возможность эффективного лечения II типа фолликулярной лимфомы в отличие от I типа. Эти выводы были сделаны при сравнительном анализе эффективности стандартной химиотерапии и антрациклинсодержащих схем лекарственного лечения разных типов фолликулярной лимфомы.

Терапевтические подходы разнятся в зависимости от распространенности заболевания: I–II стадии в сравнении с III–IV стадиями.

Лечение I–II стадий НХЛ

Распространённость опухолевого процесса является одной из основных характеристик болезни, оказываю-

щих влияние на её течение. Начальные (I–II) стадии обладают более благоприятным прогнозом независимо от морфоиммунологического варианта НХЛ. Именно поэтому при I–II стадиях НХЛ апробированы и оценены попытки применения всех видов локальной терапии. В настоящее время показания к использованию хирургического метода ограничены: давно отказались от выполнения расширенной лимфаденэктомии; хирургическое лечение как компонент комбинированной терапии применяется только при первичных НХЛ желудочно-кишечного тракта.

Большой исторический опыт использования **лучевой терапии** в качестве самостоятельного метода лечения I–IIA стадий доказывает его высокую общую эффективность, находящуюся в прямой зависимости от степени злокачественности опухоли: при НХЛ низкой степени злокачественности (индолентных) 5-летняя выживаемость составляет 60–100%, в то время как при опухолях высокой степени злокачественности даже 2-летняя выживаемость равна 40–60%. Анализ отдаленных результатов показал, что при I–II стадиях фолликулярной лимфомы использование только лучевой терапии в виде облучения всех очагов поражения (средняя очаговая суммарная доза 35 Гр) обеспечивает высокую общую (15,7 лет) и безрецидивную выживаемость (6,6 лет), но в последующем у 93% больных отмечается развитие рецидивов в необлученных зонах. Риск развития ранних рецидивов (в первые 2 года) неодинаков в разных клинических ситуациях и значительно выше у больных старше 50 лет, при наличии опухолей более 2 см в диаметре, IIA стадии с экстранодальными проявлениями болезни. Развитие раннего рецидива в 2 раза сокращает выживаемость больных (6,1 года по сравнению с 13,5 годами при возникновении рецидива болезни более чем через 2 года).

Развитие ранних рецидивов с высоким риском поражения необлученных органов и тканей послужили обоснованием использования комбинированного химиолучевого метода лечения начальных I–IIA стадий НХЛ. При этом оказалось, что комбинированная терапия высокоэффективна **при любом морфологическом** варианте НХЛ: частота полных регрессий (ПР) превышает 90%, 5–7-летняя безрецидивная выживаемость составляет 63–82%. Результаты несколько лучше при I стадии и опухолях низкой степени злокачественности.

Мнение об адекватном ведении больных с начальными стадиями НХЛ в последние годы изменилось. При сохранении представления о целесообразности сочетания лучевой и химиотерапии варианты химиолучевого лечения стали определяться в соответствии с международным прогностическим индексом (МПИ).

Таким образом, при I–IIA стадиях НХЛ и благоприятном прогнозе (МПИ=0,1) нивелируется ведущее значение других факторов, учитывающихся при выборе лечебной тактики, и основным терапевтическим мероприятием является комбинированная (химиолучевая) терапия.

Комбинированное лечение всегда следует начинать с химиотерапии, которая приводит к полным ремиссиям

не менее чем у 70% больных уже к моменту начала лучевого этапа лечения. Несмотря на это, лучевую терапию обязательно включают в комплекс лечебных мероприятий, так как она дает более стойкие местные лечебные результаты. Комбинированное химиолучевое лечение осуществляется или в виде «сэндвича» (2–3 цикла полихимиотерапии → лучевая терапия → 2–3 цикла полихимиотерапии) или после завершения всей программы химиотерапии. Выбор метода химиолучевой терапии зависит от морфоиммунологического варианта НХЛ и прогностического индекса.

При I стадии индолентных НХЛ до и после лучевой терапии проводится по 2 цикла полихимиотерапии по схеме COP. Альтернативным вариантом лечения этой группы больных могут быть 3 цикла полихимиотерапии с последующей лучевой терапией без дополнительной химиотерапии после облучения, если к моменту начала лучевой терапии была достигнута полная ремиссия.

Облучению подлежат только исходные зоны поражения (традиционный режим гамма-терапии – 2 Гр/сут до суммарной очаговой дозы 32–36 Гр). Профилактическое облучение всех групп лимфатических узлов нецелесообразно. Частота рецидивов составляет 18–30%, в течение первого года они возникают менее чем у 1/3 больных.

Лечение III–IV стадий НХЛ

Комбинированная химиолучевая терапия III стадии не превосходит по результатам одну химиотерапию, а при IV стадии малоэффективна, так как облучение отдельных доступных зон носит паллиативный характер. Основным методом лечения распространенных (III–IV) стадий НХЛ является химиотерапия.

Выжидательная тактика остается признанной, но у ограниченного числа больных. При отсутствии противопоказаний целесообразно начинать терапию сразу же после постановки диагноза, а не при появлении симптомов болезни (слабость, повышение температуры тела, похудание, увеличение или появление новых опухолевых масс и т.д.).

У пожилых больных ограниченные опухолевые проявления в сочетании с удовлетворительным общим состоянием позволяют при распространенном процессе с успехом использовать гормонотерапию или монохимиотерапию в качестве самостоятельного метода лечения. Основными гормональными препаратами являются преднизолон и его аналоги, в том числе метилпреднизолон (медрол для приема внутрь), которые назначаются короткими курсами (7–14 дней в дозе 30–40 мг/м²) с быстрой (за 3–4 дня) отменой и повторением лечения каждые 3–4 нед. Гормонотерапия оказывает быстрый противоопухолевый эффект в 20–80% случаев и уменьшает выраженность общих симптомов. Отсутствие миелосупрессии позволяет рекомендовать гормонотерапию при умеренном угнетении нормального кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения), а также при присоединении аутоиммунных осложнений.

При медленно прогрессирующих опухолях в течение длительного времени может с успехом использоваться монокимиотерапия, преимущественно алкилирующими препаратами. При умеренном увеличении лимфатических узлов и лимфоидной инфильтрации костного мозга, не сопровождающейся анемией и тромбоцитопенией, монокимиотерапия эффективна более чем у 80% больных; частота ПР варьирует от 25% до 60%. Препаратом **первой линии** является хлорамбуцил (лейкеран).

Лейкеран назначается в дозе 6 мг/м² (суточная доза 10 мг) ежедневно или 5 дней в неделю до суммарной дозы 400–500 мг. Получило признание использование лейкерана непрерывно в течение 6 нед (при приеме 5 дней в неделю по 10 мг суммарная доза составит 300 мг) с последующим чередованием 2-недельного курса лечения (с применением тех же доз) и 2-недельных интервалов до суммарной дозы 500 мг. Для ускорения наступления противоопухолевого эффекта суточная доза лейкерана может быть увеличена до 20 мг в первую неделю лечения и до 15 мг – во вторую неделю с последующим переходом на продолжительное использование стандартных доз. Возможна интенсификация лечения лейкераном за счет увеличения суточной дозы до 16 мг/м² (25–30 мг/сут) в виде коротких 5-дневных циклов, повторяющихся ежемесячно. Такая терапия может осуществляться длительно: в течение 1–2 лет в виде самостоятельного метода или в сочетании с преднизолоном. Подобные курсы лечения лейкераном сохраняют эффективность и при развитии рецидива болезни после ремиссии продолжительностью не менее одного года.

При лечении дробными дозами химиопрепаратов противоопухолевое действие проявляется медленно, через 2–3 нед от начала лечения, а сроки полученных ремиссий, как правило, невелики, исчисляются месяцами или даже неделями.

I тип фолликулярной НХЛ при наличии таких клинических проявлений, как большие размеры опухолевых масс, сдавление жизненно важных органов с нарушением их функции, тенденция к быстрому увеличению опухолевых образований, выраженная лимфоидная инфильтрация костного мозга (>50%) и II тип фолликулярной лимфомы, независимо от выраженности клинических проявлений, являются показанием к проведению полихимиотерапии в качестве первой линии лечения. Наибольшее распространение получили схемы LVPP, COP, CVP; схемам COP и CVP следует отдавать предпочтение при исходной тромбоцитопении.

Общая тенденция лечения лимфом низкой степени злокачественности в последнее время заключается в интенсификации первой линии терапии. Это основано на возможности достижения у большего числа больных полных и более продолжительных ремиссий. Поэтому наибольшее распространение в качестве первой линии терапии получила схема СНОР и её варианты. Перспективным считается использование флударабина, кладрибина, митоксантрона в сочетании с алкилатами. Следует помнить, что использование флударабина оказывает не-

редко быстрый противоопухолевый эффект, но значительно повышает риск развития инфекций (бактериальных, грибковых, вирусных, в частности герпетических) и гемолитической анемии, что отрицательно сказывается на качестве жизни пожилых больных.

Большой мировой опыт убеждает в целесообразности применения флударабина в комбинации с митоксантроном (FM) или циклофосфаном (FC) в первой линии терапии распространенных фолликулярных лимфом: двукратно увеличивается частота ПР и на 20–25% – 5-летняя выживаемость.

В последнее время в схемах полихимиотерапии индолентных лимфом все шире стал использоваться митоксантрон (новантрон). В качестве первой линии терапии больных с благоприятным прогнозом наибольшее распространение получила комбинация MCP (митоксантрон 14 мг/м² однократно в 1-й день, лейкеран 6 мг/м² с 1-го по 10-й день и преднизолон 25 мг/м² с 1-го по 10-й день), которая все чаще заменяет схему COP. При наличии неблагоприятных факторов прогноза на первом этапе индукционной терапии используются комбинации MAP (митоксантрон, цитарабин, преднизолон), OPEN (винкристин, преднизолон, этопозид, новантрон), NOPP (новантрон, винкристин, натулан, преднизолон), MVLP (митоксантрон, тенипозид, лейкеран, преднизолон).

Особое значение при фолликулярной лимфоме приобретает использование моноклональных антител (МКА). Со времени первых исследований в области иммунологии П. Эрлиха (1900 г.) до разработки технологии получения МКА (Kohler, Milstein, 1975 г.) прошло более семи десятилетий, и только в 1984 г. после идентификации Nadler CD20 (1980 г.) появилась реальная возможность антиидиотипической терапии МКА В-клеточных НХЛ. Последующее развитие этого направления позволило создать МКА, объектом воздействия которых являются многие характерные для В-клеточных НХЛ низкой степени злокачественности кластеры дифференцировки. Первым анти-CD20 МКА стал ритуксимаб (мабтера), который был зарегистрирован в США в конце 1997 г. как первое МКА для лечения рака.

Терапия анти-CD20 МКА – это лечебное воздействие, обладающее уникальным механизмом действия, включающим прямую индукцию апоптоза, усиление комплемент- и антителозависимой цитотоксичности, тумороспецифичность и способность снижать токсичность лечебного средства относительно клеток «хозяина». Исходными показаниями к использованию мабтеры при фолликулярной лимфоме были следующие: монотерапия рефрактерных опухолей и рецидива болезни при неблагоприятном прогнозе (большие опухолевые массы, развитие рецидива после аллогенной трансплантации костного мозга). Эффективность составила 48% [ПР – 4%, частичные регрессии (ЧР) – 44%], медиана безрецидивного периода – почти год (11,8 мес) (результаты III фазы исследования). Davis (1999 г.) также подтвердил целесообразность и безопасность повторного использования мабтеры при развитии рецидива заболевания после ра-

нее проведенной успешной терапии МКА: почти у половины больных (44%) вновь удастся добиться успеха (ПР – 11%, ЧР – 33%, медиана ПР – 4,8 мес). Интересно, что 3 больных в этом исследовании сохранили чувствительность к мабтере при повторном (втором и третьем) использовании для лечения рецидивов без увеличения побочных эффектов. Лечебная доза составляет 375 мг/м²; препарат вводится в виде 4–6-часовой в/в инфузии с помощью инфузомата в качестве монотерапии 1 раз в неделю на протяжении не менее 4 нед.

В настоящее время представляется обоснованным интерес к комбинированному использованию мабтеры в сочетании с полихимиотерапией в первой линии терапии III–IV стадий фолликулярной лимфомы. Мабтера вводится в первый день каждого лечебного цикла в дозе 375 мг/м². Выразительны результаты применения схемы R-СНОР (с добавлением ритуксимаба к стандартному режиму СНОР): после 6 циклов ПР достигнуты у всех (100%) больных, медиана времени до прогрессирования составила 82 мес; лечение было безопасным, у пожилых больных не отмечено увеличения частоты инфекционных осложнений.

Сочетание мабтеры с флударабином также весьма эффективно. Добавление мабтеры в первый день трехдневного курса лечения флударабином (25 мг/м² в/в ежедневно) обеспечило 90% общую эффективность с высоким числом ПР (80%) и длительность ремиссии более 15 мес.

Убедительны результаты рандомизированного сравнения комбинаций СОР и R-СОР (ритуксимаб + СОР) у больных старше 18 лет при III–IV стадиях и I–III типах фолликулярной лимфомы. Использование 8 циклов R-СОР (при условии достижения после 4 циклов частичной или полной ремиссии) обусловило статистически значимое увеличение общей эффективности (80,9% и 57,2% соответственно, $p < 0,0001$), частоты ПР и неподтвержденных ПР (40,7% и 10,0% соответственно, $p < 0,0001$) по сравнению с режимом СОР. Время до неудач терапии составило 26 мес при R-СОР и 7 мес – при СОР ($p < 0,0001$).

Все авторы подчеркивают постепенное нарастание эффекта и после прекращения использования мабтеры.

Таким образом, современные данные позволяют утверждать, что в первой линии терапии фолликулярной лимфомы схемы с мабтерой становятся новым стандартом:

1) R-СОР более эффективен, чем СОР, у больных любого возраста и положительно влияет на общую выживаемость и время до прогрессирования;

2) R-СНОР имеет преимущества перед СНОР по времени до прогрессирования и, возможно, общей выживаемости.

Сложность достижения первой ПР и её сохранения на протяжении относительно продолжительного периода времени является основной терапевтической проблемой при фолликулярной лимфоме. Наиболее важным биологическим агентом в современной терапии НХЛ низкой степени злокачественности на этом этапе оказания помощи является рекомбинантный **интерферон-альфа**

(альфа-IFN), который активно изучается в течение последних 20 лет. Не все аспекты его применения изучены в равной степени, но на многие вопросы позволили ответить итоги шести многоцентровых рандомизированных исследований, начатых в 1985–1988 гг. (медиана наблюдений составила 6 лет).

Предварительные результаты GELF-группы (1993 г.) показали бесперспективность индукционной терапии альфа-IFN при диссеминированной фолликулярной НХЛ с благоприятным прогнозом, так как эффективность оказалась равной монотерапии алкилатами. Позднее была продемонстрирована целесообразность использования альфа-IFN в качестве поддерживающей терапии при фолликулярной НХЛ с неблагоприятным прогнозом (симптомы интоксикации, большие опухолевые массы, экстранодальные очаги поражения): длительное применение альфа-IFN в дозе 3–5 млн. МЕ 3 раза в неделю в течение 18–24 мес достоверно увеличивало медиану безрецидивной выживаемости на 17 мес и оказывало положительное влияние на общую выживаемость больных, чувствительных к индукционной химиотерапии.

Именно результативность индукционной терапии является одним из основных факторов, определяющих эффективность альфа-IFN. Поддерживающая терапия подразумевает начало введения альфа-IFN после достижения полной ремиссии, поскольку использование его при частичной ремиссии не сдерживает прогрессирования болезни (длительность безрецидивного периода и частота рецидивов в этом случае не зависят от применения альфа-IFN).

Метаанализ результатов применения альфа-IFN 136 центрами Европы убедительно показал, что при НХЛ низкой степени злокачественности использование его должно стать стандартным методом **поддерживающей терапии**; результаты применения достоверно лучше при использовании препарата на фоне ПР; доза альфа-IFN в поддерживающем режиме не должна быть меньше 9 млн. МЕ в неделю при трехкратном введении (результаты ухудшаются в 2 раза при снижении суммарной недельной дозы); длительность лечения должна быть не менее 18 мес. Соблюдение этих принципов улучшает 5-летнюю выживаемость на 20% (70% против 50% без поддерживающей терапии альфа-IFN). Продemonстрирована также хорошая переносимость поддерживающей терапии: 87% больных продолжали лечение в течение первых 6 мес, 80% – в течение 12 мес, 78% – в течение 18 мес.

Новые возможности в поддержании ремиссии открываются при использовании мабтеры. Изучаются различные варианты поддерживающей терапии. Применение препарата в дозе 375 мг/м² каждые 2 мес (4 раза) привело к увеличению бессобытийной выживаемости с 13,6 мес до 22,4 мес ($p < 0,05$). Изучается также эффективность поддерживающего использования мабтеры в виде 4 еженедельных инфузий каждые 6 мес в течение 2 лет.

Предварительные данные показали, что использование такого поддерживающего режима будет бесспорно перспективным. Мабтера в монорежиме (4 введения у 60

Эффективность мабтеры в монотерапии рецидивов и рефрактерных форм фолликулярной лимфомы

Эффективность	Частота	
Общий эффект:	48%	
ПР	22%	
ЧР	26%	
Стабилизация	26%	
Прогрессирование	26%	
Длительность ремиссии:		(медиана – 9 мес)
ПР	1,5–18 мес*	(медиана – 5,8 мес)
ЧР	1,5–10 мес*	
Лечение рецидивов:		
Общий эффект	58%	
ПР	29%	
ЧР	29%	

больных) привела к успеху у 47% пациентов (7% полных ремиссий); повторная оценка эффективности после завершения первого этапа поддерживающей терапии (через 6 мес) продемонстрировала значительное улучшение результатов: общая эффективность повысилась до 65%, а частота ПР – до 27%.

Возможности **повторного** лечения фолликулярной лимфомы неординаковы: лечение I рецидива уступает по эффективности терапии первичных больных (длительность ремиссии в 3 раза меньше, а выживаемость в 2 раза короче); после индукционной терапии лейкераном или СVP результативность терапии I рецидива на 20% выше, чем последующих, а длительность ремиссии в 2 раза больше.

Обсуждается целесообразность использования пуриновых производных в качестве терапии второй линии (в частности, наибольший опыт накоплен в отношении флудары). Перспективность применения флударабина при III–IV стадиях НХЛ низкой степени злокачественности не вызывает сомнений. Эффективность препарата неодинакова при применении на разных этапах болезни: при рецидиве заболевания и у рефрактерных к первой линии терапии пациентов она составляет 40% (30–71%) при частоте полных ремиссий – 11% (4–12%); использование же препарата в качестве первой линии у нелеченных больных более результативно: общая эффективность составляет 59% (44–87%) при двукратном увеличении частоты ПР – 22% (9–50%).

Обнадешивающими можно считать предварительные данные об использовании у рефрактерных больных сочетания флударабина и митоксантрона: при результативности выше 90% полные ремиссии отмечены в 56–67% больных. Комбинация FMD (флудара 25 мг/м² 3 дня, митоксантрон 10 мг/м² в I-й день, дексаметазон 5 дней) позволяет достичь ПР у 43–47% больных, ЧР – у 29–47% пациентов; следует подчеркнуть, что при достижении ПР в 82% случаев обнаружены молекулярные ремиссии и в 84% ПР сохранялись в течение 2 лет. Неблагоприятным фактором является наличие больших опухолевых масс. С учетом спектра токсичности флудары, ей следует отдавать предпочтение при лечении больных моложе 60 лет. У больных с высоким риском раннего прогрессирова-

ния (наличие одновременно более 3 неблагоприятных факторов прогноза) полихимиотерапия с включением флудары может привести к элиминации опухолевого клона с t(14; 18).

Применение мабтеры при рецидиве и рефрактерном варианте фолликулярной лимфомы апробировано и в нашей стране. Российский многоцентровой опыт монотерапии мабтерой представлен результатами ее использования у 67 больных (данные РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва; НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург; РНЦ, Москва).

Лечение проведено в группе интенсивно предлеченных больных в возрасте от 21 года до 72 лет (средний возраст составил 53,5 года). Длительность заболевания колебалась от 8 мес до 11 лет, и за этот период больные неоднократно получали различные варианты химиотерапии. В соответствии с МПИ 88% больных были отнесены в группу низкого и низкого/промежуточного риска. Монотерапия мабтерой оказалась эффективной почти у половины (48%) больных с достижением ПР в 22% случаев (таблица).

Следует подчеркнуть, что пожилые больные (>60 лет) также оказались чувствительными к монотерапии мабтерой. Использование ее у 35 пациентов с рецидивами или рефрактерными формами болезни оказалось эффективным без усиления токсичности.

Главные принципы лечения фолликулярной лимфомы лежат в основе терапевтических программ при других вариантах индолентных лимфом. Особенности их лечения будут освещены нами в последующих публикациях.

Поступила в редакцию 06.08.2004 г.