

Содержание

Предисловие	6
Авторы	8
Сокращения, схемы химиотерапии, клинические исследования	10
Глава 1. Новое в лечении лимфомы Ходжкина <i>Я. Оки, А. Юнес</i>	17
Глава 2. Перспективные средства лечения периферических Т-клеточных лимфом <i>Э. Московитц, С. Горвиц</i>	27
Глава 3. Индолентные лимфомы: роль новых терапевтических средств <i>С. Смит, Дж. Свитенхэм</i>	41
Глава 4. Лимфома из клеток мантийной зоны: новые подходы и возможности лечения <i>А. Гой</i>	59
Глава 5. Новые подходы к лечению агрессивных В-клеточных лимфом <i>К. Данливи, К. Грант, У. Уилсон</i>	87
Глава 6. Аутотрансплантация стволовых кроветворных клеток при лимфомах <i>Ф. Бирман</i>	103
Глава 7. Аллогенная трансплантация стволовых кроветворных клеток при лимфомах <i>С. Маккиннон, Р. Чакраврти</i>	129
Глава 8. Интенсифицированная терапия «спасения» без трансплантации стволовых кроветворных клеток при агрессивных лимфомах <i>С. Фаруки, М. Крамп</i>	149
Международные и торговые названия лекарственных средств	167
Предметный указатель	172

Индолентные лимфомы — разнородная группа лимфоидных опухолей, сходных по симптоматике и течению. Обычно эти опухоли чувствительны к цитостатикам и выживаемость измеряется годами, но рецидивы неизбежны, а ремиссии со временем укорачиваются. Даже при генерализованном процессе лечение может быть отложено до появления клинической симптоматики или значительного роста опухолевых образований (учитывая данные проспективных рандомизированных исследований и возможность спонтанных ремиссий у некоторых больных) [1, 2]. Наши знания о течении болезни и лечебные рекомендации относятся к эре химиотерапии, для которой характерны рецидивы, прогрессирующее угнетение кроветворения и выживаемость менее 10 лет. Перспективы улучшило появление моноклональных антител, которые повысили эффективность лечения за счет удлинения ремиссии, уменьшения частоты осложнений и улучшения общей выживаемости [3—5]. Кроме моноклональных антител терапевтический арсенал дополнили низкомолекулярные и иммуномодулирующие средства, которые продолжают изучаться. Появление новых средств потребовало пересмотра наших представлений о течении болезни и об оптимальной тактике ведения индолентных лимфом [6]. Вопросы выбора оптимального лечебного подхода, места выжидательной тактики на ранних этапах и определения основных путей достижения успеха в лечении индолентных лимфом стали предметом бурных дискуссий [7—9]. Очень важным представляется дизайн соответствующих проспективных исследований, посвященных решению этих за-

дач и внедрению новых препаратов в сегодняшние стандарты лечения.

Не введенное в классификацию ВОЗ [10] понятие «индолентные лимфомы» включает несколько типов В-клеточных лимфом: фолликулярные, из клеток маргинальной зоны, из малых лимфоцитов (ЛМЛ/ХЛЛ) и макроглобулинемию Вальденстрема. Свойственное им доброкачественное течение возможно и при некоторых вариантах лимфомы Ходжкина и ПТКЛ, но так как эти болезни редки и резко отличаются по биологии и лечению, их следует рассматривать отдельно. Напротив, фолликулярная лимфома — типичный представитель индолентных лимфом, что подтверждается ее распространенностью (30% всех лимфом, 20 000 новых случаев ежегодно в США) [11] и большим объемом клинических данных, определяющих их лечение в наши дни. Настоящий обзор посвящен в основном фолликулярной лимфоме, с освещением данных об активности новых препаратов и при других вариантах лимфом этой группы. Первая часть главы посвящена роли ритуксимаба в лечении фолликулярной и других индолентных лимфом, в частности его эффективности в индукции и поддержке. Далее мы рассмотрим иные моноклональные антитела, включая иммуноконъюгаты и антитела следующего поколения к CD20 и другим поверхностным антигенам клеток лимфом. Наконец, мы обсудим новые низкомолекулярные и иммуномодулирующие средства. По ходу обсуждения мы осветим основные положения и спорные вопросы, рекомендации по лечению индолентных лимфом и будущие перспективы.

■ Ритуксимаб — моноклональные антитела для лечения индолентных лимфом

Изучение моноклональных антител при лечении лимфом продолжается более 30 лет [12—14]. Помимо специфического связывания с антигенами В-лимфоцитов, ведущего к удалению опухолевых клеток иммунной системой, моноклональные антитела могут быть носителями цитостатиков и радиоизотопов, усиливающих их противоопухолевое действие. Хотя механизм действия ритуксимаба изучен не до конца, он может служить образцом направленной противоопухолевой терапии [15]. Ритуксимаб — химерные антитела с человеческим Fc-фрагментом, способные индуцировать антителозависимую клеточную цитотоксичность и опосредованный комплементом цитолиз. Связывание ритуксимаба с CD20 ведет к апоптозу и приводит к перемещению CD20 в липидные рафты [15—17]. В 1997 г. FDA одобрило монотерапию ритуксимабом для лечения рецидивов и резистентных индолентных В-клеточных лимфом. Регистративное исследование показало, что у половины больных после 4 введений препарата достигалась ремиссия длительностью 1 год почти без развития побочных эффектов [18].

Позднее была доказана активность ритуксимаба в монотерапии, в сочетании с химиотерапией и в поддержке. В проспективных исследованиях монотерапия ритуксимабом при впервые выявленной фолликулярной лимфоме обеспечивала 70—80% ремиссий (30—50% полных) [19—22]; выживаемость без прогрессирования составляла в среднем 18—26 мес. Ритуксимаб обладает синергизмом с цитостатиками, что стимулировало проведение сравнений химиотерапии с химиоиммунотерапией как в первой линии лечения, так и при рецидивах и

резистентных формах лимфом (табл. 3.1) [23—26]. В этих исследованиях ритуксимаб неизменно повышал выживаемость без прогрессирования и бессобытийную выживаемость. Если выбор оптимальных схем химиотерапии остается предметом дискуссий, то необходимость включения ритуксимаба в схемы первой линии лечения индолентных лимфом убедительно доказана.

Роль ритуксимаба в поддерживающей терапии более спорна. При назначении с поддерживающей целью после стандартного курса ритуксимаба (4 введения) в первой линии лечения или при рецидивах он увеличивает безрецидивную выживаемость и выживаемость без прогрессирования [27, 28]. Однако в двух исследованиях общая выживаемость, качество жизни и время до следующей линии химиотерапии были одинаковы, независимо от поддержки ритуксимабом, что говорит о правомочности его повторного назначения лишь при начале прогрессирования. Аналогично, поддержка ритуксимабом после первой линии химиоиммунотерапии удлинляет ремиссии, но не общую выживаемость [29]. Увеличение общей выживаемости у больных с рецидивами и резистентными лимфомами, которым поддержку ритуксимабом начинали сразу после химиотерапии, показано в метаанализе и проспективном исследовании (в последнем случае статистические различия были на грани достоверности — $P = 0,07$) [30, 31]. На практике большинство больных получают ритуксимаб в первой линии лечения, в поддержке и, часто, при рецидивах [32]. Все эти леченные значительными дозами ритуксимаба

Таблица 3.1. Проспективные исследования химиоиммунотерапии при индолентных лимфомах

Автор, год [ссылка]	Лечение	Число больных	ПР, %	ОЭ, %	ВБП/БРВ	ОВ
Первая линия лечения						
Marcus, 2008 [23]	CVP × 8	159	10	57	15 мес	77%
	CVP-R × 8	162	41 ^a	81	34 мес ^a	83% ^a
Hiddeman, 2005 [24]	CHOP × 6—8 → IFN/АутоТСКК	205	17	90	32 мес	84%
	CHOP-R × 6—8 → IFN/АутоТСКК	222	20	96 ^a	НН ^a	90% ^a
Рецидивы/резистентность						
Forstpointer, 2004 [25]	FCM × 4 ± MR	31	23	71	21 мес	3,8 года
	FCM-R × 4 ± MR	37	41	95 ^a	НН ^a	НН ^a
Van Oers, 2006 [26]	CHOP × 6 ± MR	234	16	72	20 мес	72%
	CHOP-R × 6 ± MR	231	30 ^a	85 ^a	33 мес ^a	83%

С — циклофосфамид; F — флударабин; IFN — интерферон; M — митоксантрон; P — преднизолон; R — ритуксимаб; V(O) — винкристин; АутоТСКК — аутотрансплантация стволовых клеточных клеток; ВБП/БРВ — выживаемость без прогрессирования/безрецидивная выживаемость; НН — не наблюдались; ОВ — общая выживаемость; ОЭ — общая эффективность; ПР — полная ремиссия.

^a Различия статистически достоверны.

больные редко включаются в сравнительные клинические исследования. Поддержка ритуксимабом повышает риск развития инфекционных осложнений [29—31]. Непостоянство данных об увеличении выживаемости, инфекционные осложнения, отсутствие единства в понимании клинического преимущества (кроме удлинения ремиссий) ставят под сомнение целесообразность поддержки ритуксимабом у всех больных. Необходима индивидуализация лечения в зависимости от характеристик заболевания, данных проспективных исследований. Рекомендации Национальной онкологической сети США (NCCN) разделяют эту точку зрения, рекомендуя поддержку ритуксимабом после первой линии химиоиммунотерапии при большой массе опухоли и в качестве варианта — после второй линии лечения [33]. Важно отметить, что в большинстве исследований широкое использование ритук-

симаба в индукции, при рецидивах и в поддержке отдавало, но не предупреждало развитие рецидивов, что выводит на первый план изучение механизмов устойчивости к ритуксимабу.

Подробно изучая действие ритуксимаба, Ardeshtna с соавт. решили выяснить, приносит ли он пользу в монотерапии бессимптомной фолликулярной лимфомы и может ли отсрочить необходимость в химиотерапии [34]. Рандомизация осуществлялась на группы наблюдения и индукционной терапии ритуксимабом (с поддержкой или без); оценивались время до начала лучевой или химиотерапии и качество жизни. Предварительный анализ показал, что медиана времени до смены терапии в группе наблюдения равнялась 33 мес, а при лечении ритуксимабом не была достигнута даже через 48 мес. Хотя цели исследования были достигнуты, участвующим центрам было рекомендовано не начинать мо-

нотерапию ритуксимабом до начала прогрессирования. Поэтому показанная возможность отсрочки химиотерапии вполне ожидаема. Так как различий в общей выживаемости между группами не обнаружено, а данных о качестве жизни пока нет, неясно, приносит ли пользу назначение ритуксимаба больным с бессимптомным течением лимфомы по сравнению с его применением при начале прогрессирования болезни.

Подводя итоги, отметим, что химиоиммунотерапия сегодня служит стандартом первой линии лечения индолентных лимфом, повышая выживаемость по сравнению с химиотерапией. Поддержка ритуксимабом после химиоиммунотерапии в первой линии лечения показана при большой массе опухоли (удлиняя ремиссии по данным проспективных рандомизированных исследований). При монотерапии ритуксимабом в первой линии лечения и рецидивах поддержка им удлиняет ремиссии, но не улучшает выживаемость и качество жизни [27, 28]. Несомненно, ритуксимаб улучшил результаты лечения больных индолентными лимфомами и обоснованно породил немало надежд, но исследования механизмов устойчивости к нему далеки от завершения [35].

■ Моноклональные антитела: иммуноконъюгаты, новое поколение антител к CD20, новые мишени

Имуноконъюгаты, доставляющие в опухолевые клетки радиоизотопы или токсины, антитела к CD20 нового поколения, антитела, направленные против других (не CD20) антигенов, — основные группы новых моноклональных антител. Подтверждение их эффективности при устойчивости к ритуксимабу — важная цель клинических исследований последнего времени.

Имуноконъюгаты

Радиоиммунотерапия (РИТ) активно изучается и используется в США при рецидивах и резистентной фолликулярной лимфоме. Моноклональные антитела, конъюгированные с ^{131}I (тозитумомаб) и ^{90}Y (ибритумомаб-тиуксетан), позволяют доставить к опухолевым клеткам достаточную для их гибели дозу облучения. ^{90}Y -ибритумомаб тиуксетан можно применять и при консолидации ремиссии после первой линии терапии фолликулярной лимфомы. Эффективность лечения ^{131}I -тозитумомабом рецидивов и резистентных лимфом — 83% с временем до начала прогрессирования 9,4 мес [36]. В регистрационном исследовании ^{131}I -тозитумомаба при рецидивах, резистентных формах и трансформации индолентных В-клеточных лимфом общая эффективность составила 65%, а медиана длительности ремиссии — 6,5 мес против 3,4 мес при химиотерапии [37], что привело к одобрению этого препарата. В рандомизированном исследовании [38] ^{90}Y -ибритумомаб тиуксетан сравнивали с монотерапией ритуксимабом при рецидивах и резистентных лимфомах (79% — фолликулярная лимфома). Общая эффективность была выше при РИТ (80% против 56% при терапии ритуксимабом, $P = 0,002$), но длительность ремиссий и время до начала прогрессирования не различались. В эти исследования не вошли больные, получавшие раньше моноклональные антитела. В следующем исследовании у 57 больных с устойчивостью к ритуксимабу эффективность ^{90}Y -ибритумомаба тиуксетана составила 74% с временем до начала прогрессирования 6,8 мес [39].

■ Классификация агрессивных В-клеточных лимфом

Правильный подход к лечению во многом зависит от того, как используемая классификация отражает биологию болезни. Разработанная Национальным институтом рака Рабочая классификация, применявшаяся в США до начала 1990-х гг., делила лимфомы по их течению и морфологии и не имела биологической основы [1]. Напротив, использовавшаяся в Европе Кильская классификация впервые опиралась на биологию болезни [2]. Тем не менее лишь в 1994 г. клинико-биологические данные были впервые внедрены в классификацию REAL (Пересмотренную Европейско-американскую классификацию лимфоидных опухолей) [3]. Позже был получен ряд важных генетических и биологических данных, вошедших в диагностические критерии классификации ВОЗ [4]. Эта эволюция классификаций, ставшая прямым следствием понимания молекулярных основ патогенеза лимфом, включая специфические генетические поломки, привела к открытию механизмов их развития и началу клинических исследований направленной терапии [5, 6].

Один из главных результатов этих достижений — классификация диффузных В-крупноклеточных лимфом (ДБККЛ). Их клиническая и биологическая неоднородность признавалась уже давно, но классификация затруднялась большим перекрестом морфологических и патогенетических признаков [7]. Поэтому тактика лечения зависела от таких показателей, как стадия, возраст и международный прогностический индекс (МПИ) [8]. Профиль экспрессии генов и мутационный анализ позволили выделить новые подтипы ДБККЛ. При сохранении об-

щего гистологического определения болезни как опухоли из крупных лимфоидных В-клеток с диффузным типом роста ДБККЛ делят на несколько типов, исходящих из В-клеток разных стадий дифференцировки со своими молекулярными и клиническими особенностями [4]. Эти биологические различия необходимо учитывать при планировании лечения и обсуждении новых средств. Данный обзор посвящен главным образом ДБККЛ; обсуждение успехов в ее лечении будет идти с учетом трех выделенных молекулярных подтипов.

■ Молекулярные нарушения при ДБККЛ из клеток герминативного центра и активированных В-клеток

Классификация ВОЗ выделяет 4 большие группы ДБККЛ, которые дополнительно делят на основании молекулярных, морфологических или клинических данных. Самая большая из них — ДБККЛ неуточненные, которые по профилю экспрессии генов дополнительно делят на А-ДБККЛ и Г-ДБККЛ (рис. 5.1, А на цветной вклейке) [9, 10]. В ранних исследованиях проводилось сравнение экспрессии генов при ДБККЛ с фолликулярными лимфомами, ХЛЛ, лейкозными и лимфомными клеточными линиями, а также нормальными лимфоцитами при их активации в разных условиях. ДБККЛ была свойственна непостоянная, но достоверно повышенная экспрессия генов, связанных с пролиферацией [12]. К ним относятся гены, управляющие митотическим циклом, контрольными точками и ген *MYC*. Еще один характерный для ДБККЛ профиль генов типичен для клеток лимфоузла и отражает, скорее всего,

сохраняющуюся популяцию неопухолевых клеток. Гены, отличающие клетки герминативного центра от клеток других стадий дифференцировки, экспрессируются при ДБККЛ также по-разному и независимо от генов других профилей, что позволяет использовать их для определения типа болезни [11, 13]. Характерные для Г-ДБККЛ гены включают маркеры дифференцировки (CD10 и Bcl-6), которые наряду с многими другими могут подвергаться мутации или транслокации (рис. 5.1, А на цветной вклейке) [14]. Напротив, гены, типичные для А-ДБККЛ, не экспрессируются клетками герминативного центра в норме, но индуцируются активацией периферических В-лимфоцитов *in vitro* через циклин D2 и CD44. В характерный для этого типа болезни профиль генов входит, в частности, ген *IRF4* (MUM1), который временно экспрессируется при активации лимфоцитов и необходим для опосредованной В-клеточным рецептором пролиферации [15, 16]. Важным признаком А-ДБККЛ служит рост экспрессии Bcl-2 более чем в 30 раз при активации периферических В-лимфоцитов [17]. При большинстве А-ДБККЛ экспрессия Bcl-2 выше, чем при Г-ДБККЛ, более чем в 4 раза [11].

Эти данные говорят о происхождении Г-ДБККЛ и А-ДБККЛ из В-клеток разных стадий дифференцировки. Первые происходят, по-видимому, из герминативных, а вторые — из постгерминативных В-клеток с нарушенной дифференцировкой в плазматические клетки. Генетическое исследование показало, что патогенез этих типов болезни различен. Для Г-ДБККЛ специфичны 2 события: транслокация t(14;18), затрагивающая ген *BCL2*, и амплификация гена *REL* (кодирующего фактор транскрипции c-Rel) на хромосоме 2p. Часты также амплификации кластера проонкогенной микро-РНК *mir-17-92*, делеции гена — супрессора

опухолевого роста *PTEN* и аномалии *BCL6* [10, 18—20]. При А-ДБККЛ часты амплификации онкогена *SP1B*, делеции гена — супрессора опухолевого роста *INK4A/ARF* и трисомия по 3-й хромосоме. При большинстве А-ДБККЛ постоянно активирован сигнальный путь NFκB [21—23]. Причинами служат аномалии вышележащих белков CARD11, Bcl-10 или A20, активирующих киназу IκB и путь NFκB [21—23]. Так, в 10% случаев А-ДБККЛ обнаруживаются мутации сигнального адаптерного белка CARD11, ведущие к непрерывной активации NFκB (рис. 5.2 на цветной вклейке) [22]. При большинстве А-ДБККЛ активация NFκB происходит без дефектов CARD11 и Bcl-10. Причиной могут быть постоянные сигналы от В-клеточного рецептора [24]. С помощью РНК-интерференции Staudt с соавт. показали, что ингибирование тирозинкиназы Btk, компонента сигнального пути В-клеточного рецептора, достоверно подавляет рост клеток А-ДБККЛ, но не Г-ДБККЛ *in vitro*. Кроме того, короткие шпилькообразные РНК, ингибирующие Btk, не работали в клеточных линиях с мутациями CARD11, так как кодируемый этим геном белок располагается в сигнальном пути ниже Btk. Для подтверждения участия в патогенезе А-ДБККЛ сигнального пути В-клеточного рецептора были секвенированы соответствующие гены в клеточных линиях и биоптатах [24]. В двух клеточных линиях 21% биоптатов при А-ДБККЛ и 3% биоптатов при Г-ДБККЛ обнаружены миссенс-мутации *CD79B* [24]. Можно думать, что при значительной части А-ДБККЛ резко повышен В-кле-

точный ответ на антигены, приводя к избыточной активации NF κ B.

Сигналы от В-клеточного рецептора активируют также сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR, влияющий на апоптоз, пролиферацию и метаболизм (рис. 5.2, А на цветной вклейке). Хотя онкогенная активация сигнального пути PI3K может быть следствием активирующих мутаций p110a и p85a и инактивирующих мутаций гена *PTEN*, они редки при лимфоидных опухолях, где важную роль играют постоянная активация В-клеточного рецептора и секреция цитокинов и ростовых факторов (CD30, CD40, BAFF, RANK) микроокружением [25, 26].

Недавно была показана зависимость А-ДБККЛ от MYD88 (адаптерного белка, участвующего в передаче сигнала от Toll-подобных рецепторов и рецепторов ИЛ-1) и онкогенных мутаций кодирующего этот белок гена [27]. РНК-интерференция показала, что для выживания опухолевых клеток при А-ДБККЛ необходимы MYD88 и связанные с рецептором ИЛ-1 киназы IRAK1 и IRAK4. Анализ биоптатов показал, что 29% приобретенных мутаций MYD88 имеют активирующий характер. Мутация L265P способствует жизнеспособности клеток за счет сборки комплекса IRAK1 и IRAK4, ведущей к активации NF κ B, активации STAT3 через JAK и секреции ИЛ-6, ИЛ-10 и интерферона β . Все это говорит о решающей роли сигнального пути MYD88 в патогенезе А-ДБККЛ и целесообразности разработки ингибиторов этого пути. Полученные данные позволяют предложить ряд стратегий использования активации сигнального пути В-клеточного рецептора при А-ДБККЛ (рис. 5.2, А на цветной вклейке).

Если молекулярная классификация отражает биологически разные типы

ДБККЛ, она должна быть прогностически значима. Анализ связи молекулярных типов с ответом на схему СНОР в первой линии лечения ДБККЛ показал достоверные различия 5-летней общей выживаемости (59% при Г-ДБККЛ и 31% при А-ДБККЛ), независимо от МПИ [11, 13]. Так как этот анализ проводился до появления ритуксимаба, повторный был проведен по 233 биоптатам больных, получавших схему R-СНОР [10]. Как и в предыдущем случае, 3-летняя общая выживаемость составила 84 и 56% ($P < 0,001$) при Г-ДБККЛ и А-ДБККЛ соответственно, превосходя результаты лечения до использования ритуксимаба (рис. 5.1, Б на цветной вклейке). В этом анализе была обнаружена прогностическая неблагоприятность профиля генов стромальный-2 и благоприятность профиля стромальный-1 (рис. 5.1, А на цветной вклейке). Последнему была свойственна гистиоцитарная инфильтрация и отложение внеклеточного матрикса, а первому — повышенная плотность сосудов в опухоли. Хотя профиль стромальный-2 позволяет предполагать эффективность ингибиторов ангиогенеза, активация этих генов может не иметь связи с опухолью и объясняться худшими условиями кровоснабжения.

Важно отметить, что клиническую значимость выделения А-ДБККЛ и Г-ДБККЛ еще предстоит оценить. Но это деление важно для разработки целенаправленной терапии. Наиболее практичный метод выявления этих типов не установлен. Хотя исследование профиля экспрессии генов на замороженных срезах остается «золотым стандартом», его сложно применять на практике. Разработаны иммуногистохимические модели с разной степенью воспроизводимости, успешно отличав-

шие в клинических исследованиях Г-ДБККЛ от А-ДБККЛ [28—30]. Недавние достижения в определении профиля экспрессии генов в парафиновых блоках могут стать новым стандартом благодаря способности выявлять характерные для А-ДБККЛ и Г-ДБККЛ профили генов.

Новые подходы к лечению ДБККЛ из клеток герминативного центра

Хотя Г-ДБККЛ прогностически благоприятнее А-ДБККЛ, до 30% больных не вылечиваются химиотерапией первой линии. Устойчивость к лечению может быть связана с влиянием Vcl-6 на пролиферацию и жизнеспособность клеток [31, 32]. Vcl-6 влияет на развитие В-лимфоцитов в герминативных центрах, выход из них требует приостановки его транскрипции. Vcl-6 подавляет экспрессию белков, отвечающих за активацию, дифференцировку и приостановку митотического цикла (p21CIP1 и p27KIP1), и белков, реагирующих на повреждение ДНК (p53 и ATR) [31]. Хромосомные транслокации при Г-ДБККЛ соединяют кодирующую последовательность Vcl-6 с гетерологичными промоторами, вызывая его нерегулируемую экспрессию; описаны также различные мутации гена *BCL6*. Эти аномалии Vcl-6 усиливают его ингибирующее влияние на апоптоз и способствуют пролиферации, что приводит к неэффективности лечения (31, 33—36).

Таким образом, Vcl-6 может быть важной мишенью для воздействия при Г-ДБККЛ. Опыты *in vitro* показали эффективность ингибиторов ВТВ-домена Vcl-6 [20, 37]. Изучается возможность воздействия на другие домены Vcl-6 или использования ингибиторов гистондеацетилаз для снятия репрессии p53 и белков — ингибиторов клеточного цикла. Поэтому представляет интерес наблюдение о влиянии ингибиторов топоизомеразы II на уровень Vcl-6. Показано, что это-

позид снижает экспрессию Vcl-6 посредством убиквитинирования с последующей протеосомальной деградацией и, возможно, подавления трансляции [38]. Это может частично объяснить наблюдавшуюся *in vitro* активацию сигнального пути p53—p21 и киназы Chk2 при длительном действии на опухолевые клетки этопозида и малых доз доксорубина; в клеточных линиях с гиперэкспрессией Vcl-6 данный эффект отсутствовал [39, 40]. Не исключено, что ингибирование топоизомеразы II может оказаться при Г-ДБККЛ особенно важным. Немецкая группа по изучению лимфом высокой степени злокачественности показала, что у молодых нелеченных больных, в отличие от пожилых, добавление этопозида к СНОР (СНОЕР) достоверно повышает бессобытийную выживаемость [41, 42]. Повышенная частота Г-ДБККЛ у молодых может объяснить, почему этопозид улучшал результаты лечения лишь в возрасте до 60 лет [9, 41, 42]. Любопытно, что добавление ритуксимаба к СНОЕР (R-СНОЕР) нивелировало это улучшение [43]. Возможно, это объясняется общим улучшением прогноза при обоих типах ДБККЛ при добавлении ритуксимаба и никак не связано с Vcl-6.

Связь ингибирования топоизомеразы II и ингибирования Vcl-6 позволяет думать, что схемы с включением этих препаратов могут быть более активны при Г-ДБККЛ даже при использовании ритуксимаба. Любопытно, что схема DA-EPOCH-R, где топоизомераза II ингибируется несколькими путями, показала очень высокую эффективность при Г-ДБККЛ сразу в нескольких исследованиях, а в недавнем многоцент-

ровом исследовании бессобытийная выживаемость при Г-ДБККЛ достигла 100% при медиане длительности наблюдения 5 лет [44—46].

Новые подходы к лечению ДБККЛ из активированных В-клеток

Как обсуждалось выше, прогностически менее благоприятным А-ДБККЛ свойственна постоянная активация NFκB и генов, способствующих выживанию и пролиферации опухолевых клеток. Чтобы оценить возможности воздействия на NFκB, Dunleavy с соавт. предприняли пробное исследование для проверки повышения чувстви-

тельности А-ДБККЛ к химиотерапии при ингибировании этого сигнального пути (рис. 5.3, А на цветной вклейке и 5.3, Б) [47, 48]. По данным *in vitro*, ингибитор протеасом бортезомиб блокирует деградацию фосфорилированного IκBα и активность NFκB в клеточных линиях А-ДБККЛ, поэтому в исследованиях [49—51] бортезомиб добавляли к схеме DA-EPOCH у больных с рецидивами и резистентными формами ДБККЛ. Молекулярные варианты ДБККЛ определялись в биоптатах опухолей по данным иммуногистохимии и профиля экспрессии генов (рис. 5.3, А на цветной вклейке). Пока-



Тип	Всего	Полные ремиссии	Частичные ремиссии	Без ответа	P
А-ДБККЛ	12	5 (41,7%)	5 (41,7%)	2 (17%)	0,0004
Г-ДБККЛ	15	1 (6,5%)	1 (6,5%)	13 (87%)	

Б

Рисунок 5.3. Б. Результаты лечения по схеме DA-EPOCH-В 27 больных с впервые выявленными Г-ДБККЛ и А-ДБККЛ. Медиана общей выживаемости у этих больных равнялась 3,4 и 10,8 мес соответственно ($p = 0,0026$). Частота ответов на терапию при А-ДБККЛ также была достоверно выше. А-ДБККЛ — диффузные В-крупноклеточные лимфомы из активированных В-клеток; Г-ДБККЛ — диффузные В-крупноклеточные лимфомы из клеток герминативного центра.