

О.В. Пономарева
О.В. Юрченко

Институт экспериментальной
патологии, онкологии
и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого НАН
Украины, Киев, Украина

НЕХОДЖКИНСКИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЛИМФОМЫ ИЗ КЛЕТОК МАРГИНАЛЬНОЙ ЗОНЫ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Ключевые слова:

неходжкинские индолентные В-клеточные лимфомы, лимфомы из клеток маргинальной зоны, диагностика, химиотерапия, таргетная терапия, лучевая терапия, антибиотикотерапия.

Представлены принципы лечебной тактики у пациентов с неходжкинскими индолентными В-клеточными лимфомами. Обобщены результаты клинических исследований, в которых изучали различные режимы (с использованием химио-, таргетной, лучевой терапии, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток) лечения пациентов с этой патологией. Обобщены и проанализированы данные о морфологических, иммунофенотипических и молекулярно-биологических особенностях группы лимфом из клеток маргинальной зоны, в зависимости от первичной анатомической локализации заболевания, а также об особенностях их лечения.

Развитие лимфоидной системы — строго регулируемый процесс, который характеризуется экспрессией ряда поверхностных и интрацеллюлярных белков, перестройкой генов рецепторов антигена, соматическими гипермутациями и сайтами класспереключения. Дисрегуляция этого процесса может привести к иммунологической недостаточности, аутоиммунным заболеваниям или малигнизации лимфоидных клеток (возникновению лимфом).

Индолентные В-клеточные лимфомы — группа злокачественных неходжкинских лимфом (НХЛ), являются зрелыми периферическими В-клеточными опухолями, что исключает заболевания, связанные с агрессивным клиническим течением. Несмотря на различия исходных клеток, молекулярно-биологических особенностей, клинической картины и клинического течения, индолентные лимфомы (ИЛ) имеют общие черты, в том числе доминирующую локализацию в основных лимфоидных органах, склонность к инфильтрации костного мозга (КМ), лейкоцитарной манифестации и торпидному клиническому течению в целом.

Классификация лимфом оказалась проблемой и для патологов, и для практикующих врачей. На протяжении многих лет существовал ряд классификаций, что до сих пор приводит к значительной путанице и трудностям в сравнении результатов различных клинических испытаний. В этой статье используется классификация лимфом Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), основанная на исходной клетке и патофизиологии лимфомы [1]. Классификация ВОЗ не включает термин «индолентные лимфомы». Это клинический, а не патоморфологический термин, определяющий те лимфомы, которые имеют тенденцию расти и распространяться медленно и сопровождаются рядом общих симптомов. Частота ИЛ по классификации ВОЗ приведена в табл. 1. В группу ИЛ включают лимфомы низкой

степени злокачественности и некоторые НХЛ промежуточной степени злокачественности в соответствии с Рабочей формулировкой. Лимфому из клеток мантии ранее классифицировали как лимфому низкой степени злокачественности и включили в этот раздел, однако в настоящее время эту подформу считают более агрессивной.

Таблица 1
Частота встречаемости (%) ИЛ среди всех НХЛ в соответствии с классификацией ВОЗ

Фолликулярная лимфома (ФЛ)	22,1
Экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны (ЭЛКМЗ), мукозоассоциированная	7,6
Лимфома из малых лимфоцитов/хроническая лимфоидная лейкемия (ЛМЛ/ХЛЛ)	6,7
Лимфома из клеток мантии	6,0
Лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки (ЛКМЗС)	1,8
Лимфоплазмочитарная лимфома	1,2
Нодулярная В-клеточная лимфома маргинальной зоны (\pm моноцитоподобные В клетки) (НВКЛМЗ)	1,0

Стадирование. В настоящее время используют классификацию стадий НХЛ по Ann-Arbor (табл. 2). Для стадирования применяют рентгенологические и морфологические методы. По мере внедрения новых технологий происходит естественная замена менее информативных методов более информативными и специфичными. Так, например, лимфангиографию заменила компьютерная томография (КТ). Появление новых диагностических возможностей, к примеру, предоставляемых позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ), приводит к их внедрению как в первичную диагностику и стадирование, так и в оценку ответа на лечение и подтверждение факта рецидива. По мере накопления массива данных уточняются показания к применению тех или иных методов исследования. Так, ПЭТ включена в пересмотренные Руководящие принципы для агрессивных лимфом [2]. Однако для ИЛ уточнение показаний к ПЭТ продолжается, так как существует значительная неоднородность поглощения радиофармпрепаратов в зависимо-

сти от гистологической формы лимфомы [3]. Пока недостаточно данных, чтобы рекомендовать ПЭТ для стандартного обследования и мониторинга процесса у пациентов с ИЛ, но, безусловно, этот метод имеет значительную ценность как источник дополнительной информации для подтверждения или опровержения факта рецидива у больных ИЛ.

Таблица 2

Стадирование лимфом по Ann-Arbor

Стадия	Критерии
I	Вовлечение одной группы лимфатических узлов (ЛУ) – I или локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани – I E
II	Вовлечение ≥ 2 групп ЛУ по одну сторону диафрагмы – II или локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани с вовлечением ≥ 1 группы ЛУ по ту же сторону диафрагмы – II E
III	Вовлечение групп ЛУ по обе стороны диафрагмы с/без локализованного поражения экстралимфатического органа или ткани – III E, селезенки – III S, или того и другого – III S + E
IV	Диффузное или диссеминированное поражение экстралимфатического органа или ткани с/без вовлечения ЛУ

Принципы лечения. Для большинства случаев лечебная тактика при ИЛ — сохранить лучшее качество жизни пациентов, приступая к специфическому лечению только тогда, когда появляются симптомы заболевания. Любое изменение такого подхода требует доказательств улучшения выживаемости в сравнении с приведенным выше лечебным алгоритмом или определения критериев, которые характеризуют пациентов с достаточно высокой степенью риска, чтобы инициировать раннее начало терапии. Существует много доступных методов лечения, но в сущности отсутствует консенсус по оптимальной 1-й линии терапии или лечению при рецидиве. Несмотря на недостаточное количество данных, демонстрирующих какие-либо преимущества раннего начала терапии, пациенты нередко начинают лечение в кратчайшие сроки после установления диагноза. Не существует четких инструкций по ограничению объема лечения для пациентов с ИЛ, а также недостаточно данных, касающихся оптимальной последовательности лечебных подходов. Поэтому выбор лечения остается эмпирическим и всегда должен учитывать цель терапии и информированный выбор пациента. Решения, касающиеся выбора терапии, вероятно, станут еще более осложняться тем, что в настоящее время изучаются (в доклинических и клинических исследованиях) многие новые противоопухолевые агенты. Зачисление пациентов в программы клинических испытаний должно, безусловно, проводиться со строжайшим соблюдением всех критериев, однако это направление научно-исследовательской деятельности следует поощрять, пока не создан четкий терапевтический алгоритм, приводящий к излечению большинства пациентов. Кроме того, клинические испытания дают бесценный материал для дальнейших трансляционных исследований, которые позволят выделить дополнительные критерии индивидуализации терапевтических подходов к лечению пациентов с индолентными НХЛ.

Варианты лечения при НХЛ низкой степени злокачественности включают: опцию «наблюдать и ждать», лекарственную монотерапию — химиотерапию (ХТ) или терапию МкАТ (в первую очередь, ритуксимабом), их сочетание — химиоиммунотерапию (ХИТ), а также использование аутологичной или аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) (табл. 3). Пациенты, оставленные под наблюдением, должны строго следовать диагностическому алгоритму: осмотр каждые 3 мес, физическое обследование и анализы крови, в том числе определение уровня лактатдегидрогеназы. Особое внимание следует обращать на любые изменения в симптомах, которые могут быть признаками прогрессирования заболевания; такое подозрение является показанием к повторной биопсии и анализу морфологического материала. Целесообразность повторения рутинной КТ остается неясной.

Таблица 3

Варианты лечебной тактики у пациентов с ИЛ

Распространенные стадии заболевания
Наблюдение и ожидание
Терапия алкилирующими агентами
Терапия аналогами пурина
Комбинированная ХТ
МкАТ: неконъюгированные конъюгированные: радиоиммуноконъюгаты и иммунотоксины
ХТ + МкАТ (ХИТ)
Высокодозная ХТ + аутологичная/аллогенная трансплантация ГСК
Аллогенная трансплантация со снижением интенсивности кондиционирования
Паллиативная лучевая терапия (ЛТ)
Локализованные стадии заболевания
Радиотерапия
Наблюдение и ожидание

Из-за отсутствия четко определенного алгоритма лечения большинства больных ИЛ, права пациента должны предполагать возможность включения его в клинические испытания. Это гарантирует оптимальный подход к лечению и предоставляет возможность формировать дизайн последующих испытаний, дающих надежду на излечение. Информацию о доступных клинических испытаниях можно найти на сайте www.clinicaltrials.gov.

Когда приступать к терапии. За исключением пациентов, включенных в клинические исследования, оценивающих влияние ранней терапии, выжидательная тактика является методом выбора при лечении больных с бессимптомными локализованными стадиями заболевания до тех пор, пока не проявятся явные симптомы болезни, требующие инициации терапии. Этот подход основан на демонстрации отсутствия разницы в выживаемости в группах больных, лечение которых было начато немедленно после установления диагноза, и пациентов, терапия которых была инициирована только после прогрессирования [4]. Результаты 3 рандомизированных исследований, выполненных до «эры ритуксимаба», подтверждают отсутствие преимуществ раннего начала терапии [5–7]. В Национальном институте рака США

группу из 104 вновь выявленных больных с ФЛ, лечение которым было отсрочено, сравнивали с группой пациентов, терапия которым была начата немедленно после обращения (ХТ по схеме ProMACE-MOPP с последующим тотальным облучением ЛУ). Обновленные данные анализа отдаленных результатов производили на протяжении достаточно длительного периода, но между двумя группами на момент последнего анализа не было выявлено никакого различия в общей выживаемости (ОВ) [5]. В исследовании GELF в основную группу включили 193 пациента, которые не имели симптомов, требующих немедленного начала лечения (табл. 4). В основной группе лечение было отсрочено, а в 2 группах контроля пациенты получали либо преднимустин (200 мг/м²/сут в течение 5 дней в месяц на протяжении 18 мес), либо интерферон-альфа (IFN- α) (5 МЕ/сут в течение 3 мес, затем по 5 МЕ 3 раза в неделю в течение 15 мес). Медиана ОВ не была достигнута, однако показатель ОВ был практически одинаковым во всех трех группах [6]. Британская национальная группа по исследованию лимфом (British National Lymphoma Investigation — BNLI) сравнивала результаты лечения 309 пациентов с ИЛ в бессимптомной поздней стадии. Из них 158 больных были рандомизированы на получение немедленной терапии (хлорамбуцил перорально 10 мг/сут, непрерывно), 151 — на отложенное лечение до прогрессирования заболевания (см. табл. 4). В обеих группах была разрешена локальная ЛТ «симптоматических» ЛУ. Не было выявлено никакой разницы в ОВ или в причинноспецифической выживаемости между двумя группами при среднем сроке наблюдения 16 лет [7]. Метаанализ более чем 2000 пациентов с ЛМЛ/ХЛЛ в ранних стадиях не выявил различий в выживаемости между пациентами, получившими раннее лечение с использованием алкилирующих агентов, и больными с отложенной терапией [8].

Таблица 4

Критерии для отложенного лечения	
Гroupe d'Étude des Lymphomes Folliculaires (GELF) [6]	
Наличие всех следующих:	
Максимальный диаметр поражения < 7 см	
Меньше чем 3 сайта пораженных ЛУ	
Отсутствие системных В-симптомов	
Никаких клинически значимых экссудатов	
Нет риска развития локальных компрессионных синдромов	
Селезенка < 16 см на КТ	
Нет циркулирующих клеток лимфомы или признаков неадекватного функционирования КМ (Hb < 10 г/л, лейкоциты < 1,5×10 ⁹ /л или тромбоциты < 100×10 ⁹ /л)	
BNLI [7]	
Отсутствие всех следующих:	
В-симптомов или зуда	
Быстрое генерализованное прогрессирование заболевания	
Признаки неадекватного функционирования КМ (Hb < 10 г/л, лейкоциты < 3,0×10 ⁹ /л или тромбоциты < 100×10 ⁹ /л)	
Вовлечение в процесс жизненно важных органов	
Инфильтрация почек	
Очаги поражения в костях	

Основной вопрос для клинических исследований — возможно ли идентифицировать те клиниче-

ские или молекулярные факторы риска, которые позволяют выделить пациентов — кандидатов на раннюю терапию. Прогностические факторы для оценки выживаемости были, в частности, разработаны в результате профилирования экспрессии генов [9]. Результаты этого исследования показывают, что молекулярные детерминанты биологической неоднородности присутствуют уже в материале диагностических биопсий ЛУ, а не являются более поздним приобретением вследствие вторичных генетических изменений. К числу независимых прогностических маркеров относятся и определенные характеристики клеток иммунной системы в микроокружении опухоли [10–12]. Будущие рекомендации по лечению, вероятно, будут основаны на клинических системах стадирования, генетическом профиле клеток ИЛ и особенностях иммунного ответа, но пока эти факторы не помогают решить вопрос, кто из пациентов должен получать немедленную терапию.

Мало какие из имеющихся данных позволяют предположить, что есть основания для изменения существующей практики «наблюдать и ждать» для «бессимптомных» пациентов с малым объемом опухолевых масс, но публикации последних лет показывают, что в США эта практика становится гораздо менее распространенной [13]. National Lymphocare Study — проспективное наблюдательное исследование, предназначенное для оценки манифестации, прогноза, лечения и клинических исходов у впервые выявленных пациентов с ФЛ. Лечащий врач определяет тактику в соответствии с клиническим суждением, позволяющим «наблюдать и ждать»; регистрируются данные о гистологии, стадии, лечении и ответе на него, рецидиве и смерти. Из 1493 пациентов, включенных в исследование в 237 центрах, 26% перешли к активной терапии в среднем через 2,8 мес после установления диагноза, в первое контрольное посещение; только в 19% случаев продолжали «наблюдать и ждать» на момент 6-месячного визита к врачу (табл. 5). Это наблюдение резко контрастирует с данными исследования BNLI, демонстрирующими, что (с учетом смертей, не связанных с основным заболеванием) 19% пациентов в целом и 40% из тех, кто старше 70 лет, рандомизированных в группы выжидательной тактики, до сих пор не требуют терапии — в течение 10 лет [7].

Таблица 5

Обзор существующей в США практики лечения пациентов с ФЛ [13]

Лечебная тактика	Частота использования, %
«Наблюдать и ждать»	19
Монотерапия ритуксимабом (R)	13
ХТ + ритуксимаб, их них:	51
R-CHOP	59
R-CVP	19
R + флударабин	11
R + другие цитостатики	11
Только ХТ	4
Только ЛТ	5

R-CHOP — ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон; R-CVP — ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин, преднизолон.

Подходы к лекарственной терапии. Лечение показано пациентам с В-симптомами болезни; массивной лимфаденопатией и/или спленомегалией; с риском локальной компрессии опухолевыми массами; признаками неадекватного функционирования КМ; быстрым прогрессированием заболевания. При наличии этих признаков возможно применение многочисленных методов лечения (см. табл. 5). Для пациентов с впервые диагностированными патологическими процессами, а нередко и для врачей, обсуждение и выбор оптимальной тактики лечения (от выжидательной — на первый взгляд, абсолютно безопасной, до трансплантации ГСК, сопряженной со значительным числом побочных эффектов и высокой смертностью), является чрезвычайно сложной задачей. Иногда требуются немало времени и ряд консультаций для пересмотра существующих подходов к лечению. Оценку ответа на лечение в случае ИЛ осуществляют в соответствии с данными повторного обследования [2]. В зависимости от подхода к лечению используют: рестадирирование после 2–3 циклов терапии (может быть полезно для коррекции лечения с целью достижения полного ответа (полной регрессии — ПР)), рестадирирование после завершения терапии. В настоящее время лечебные подходы при ИЛ находятся в стадии разработки, однако есть основания полагать, что неудача в достижении ПР не имеет столь же грозных последствий для больных с ИЛ, как в случаях агрессивных лимфом, и что частичная регрессия (ЧР) может быть адекватным ответом на терапию для уменьшения выраженности симптомов заболевания.

Оптимальной терапией 1-й линии является лечение в рамках рандомизированных клинических испытаний. Для пациентов, которые не подлежат включению в исследование или отказываются от участия в нем, существуют данные, демонстрирующие более высокий уровень общего ответа (ОО), большую продолжительность ремиссии, и возможно, улучшение выживаемости в случае применения ХИТ. Данные исследования [13] показывают, что в настоящее время ХИТ является врачом выбором в США (см. табл. 5). Нет данных рандомизированных исследований, демонстрирующих преимущества антрациклинсодержащих режимов; схеме R-СНОР-R в значительной степени отдают предпочтение по сравнению с R-CVP или режимам на основе флударабина. Многие исследователи высказываются в пользу ХТ-режимов на основе алкилирующих агентов в сравнении с флударабинсодержащими режимами при лечении ФЛ; такая точка зрения основана на сложности получения ГСК для последующего использования в аутологичных трансплантациях у пациентов, ранее леченных флударабином [14]. Существует мнение, что более агрессивную терапию 1-й линии следует предлагать пациентам, опухолевый процесс у которых прогрессировал в течение первого года после установления диагноза [6]. Пациенты пожило-

го возраста или больные с тяжелым соматическим статусом остаются кандидатами на монотерапию хлорамбуцилом. Монотерапия МкАТ подходит для больных, которые решили избежать ХТ; такая опция основана на результатах клинических испытаний, посвященных пролонгированной или поддерживающей терапии ритуксимабом. Хотя данные некоторых рандомизированных исследований свидетельствуют о преимуществах в выживаемости при использовании IFN- α в комбинации с ХТ, такое сочетание связано со значительным числом дополнительных побочных эффектов и редко используется в мировой практике. Оптимальные результаты отмечают при использовании радиоиммунотерапии в начале заболевания. Не существует никаких указаний относительно применения высокодозной ХТ и трансплантации ГСК в первой ремиссии при ФЛ, за исключением проведения клинических испытаний.

Выбор момента начала лечения связан с прогностическим индексом FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index — Международный прогностический индекс для фолликулярных лимфом), однако тактика терапии не определяется им. FLIPI был разработан для разделения больных ФЛ на подгруппы с благоприятным, промежуточным и плохим прогнозом. Он базируется на результатах ретроспективного анализа данных, полученных в процессе наблюдения 4167 пациентов с индолентными НХЛ продолжительностью > 5 лет. Модель индекса FLIPI включает 5 параметров: наличие ≥ 5 групп ЛУ или других локусов поражения; уровень лактатдегидрогеназы, превышающий норму; возраст ≤ 60 *versus* > 60 лет; стадия по Ann-Arbor III–IV; уровень Hb < 12 г/л. Хотя FLIPI был первоначально разработан на основе анализа результатов наблюдения больных, получающих ХТ, в настоящее время возможность его применения продемонстрирована также для пациентов с ИЛ, получающих ХИТ (табл. 6).

Таблица 6
Прогнозирование выживаемости на основании индекса FLIPI [29]

Прогноз	Число факторов	5-летняя выживаемость, %	10-летняя выживаемость, %
Благоприятный	0–1	90,0	70,7
Промежуточный	2	77,6	51,0
Плохой	3–5	52,5	35,5

Алкилирующие агенты хлорамбуцил и циклофосфамид (с преднизолоном или без него), режимы CVP или СНОР и другие комбинации цитостатиков на основе алкилатов были стандартом терапии при ИЛ в течение десятилетий. Монотерапия алкилирующими агентами в разных дозах и схемах способна индуцировать у больных индолентными НХЛ уровень ОО 50–75% [13, 15]. Схема CVP по сравнению с монотерапией хлорамбуцилом несколько более активна: показатели ОО и ПР немного превышают таковые при монотерапии, хотя и являются сопоставимыми; выше уровень выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБПЗ), но преиму-

щества в ОВ не отмечено [16, 17]. Включение в ХТ-режим антрациклинов не улучшало значений ОО и продолжительности ремиссии [18, 19], но его использование приводит к снижению риска морфологической трансформации [5, 20].

Аналоги пурина хорошо изучены при лечении различных типов ИЛ. Монотерапия флударабином вызывает 65–84% ОО, в том числе 37–47% ПР у ранее не получавших лечения пациентов с ИЛ [21]. В рандомизированном исследовании [22] из 381 ранее не получавшего лечения пациента с ИЛ уровень ПР был выше у больных, получавших флударабин, чем у пациентов, получавших СVP. Флударабин в комбинации с другими цитостатиками обеспечивает более высокие показатели ответа. Так, в исследовании [23] сочетанием флударабина и циклофосфида индуцировано 89% ПР. В исследовании [24] использование комбинации флударабина и митоксантрона приводило к 91% ОО, 43% — ПР и 63% — 2-летней ВБПЗ. Частота ПР была выше при применении флударабина и митоксантрона (68%), чем при использовании режима СНОР (42%) в рандомизированном исследовании [25]. Применение ХТ-режимов на основе алкилирующих агентов или производных пурина варьирует в разных странах, предполагая приоритетность личных предпочтений врача, базирующихся на собственном опыте, и отсутствие изменений в клинической практике на основе результатов опубликованных исследований. При ЛМЛ/ХЛЛ применение флударабина связано с более высоким уровнем ОО и большей продолжительностью ремиссии, чем использование хлорамбуцила [26], но не выявлено различий в ОВ пациентов. Использование в рандомизированных исследованиях флударабина в комбинации с циклофосфамидом связано с более высоким показателем ответа на лечение и более продолжительной ВБПЗ по сравнению с флударабином в режиме монокимиотерапии [27]. Высокие показатели ответа были получены при применении флударабина, циклофосфида и ритуксимаба [28].

Биологическая терапия. IFN- α утвержден FDA (Food and Drug Administration) (США) для лечения пациентов с ИЛ в поздних стадиях в комбинации с антрациклинсодержащей ХТ на основании результатов клинических исследований, демонстрирующих улучшение выживаемости [29, 30], и результатов метаанализа данных III фазы исследований [31]. Однако его применение ограничено в связи с профилем токсичности, нивелирующим любые потенциальные выгоды от использования этого препарата. В исследовании SWOG [32] 571 пациент с ИЛ в III и IV стадиях был протестирован по схеме ProMACE-MOPP; 279 ответивших на лечение пациентов были рандомизированы на 24 мес наблюдения в сравнении с лечением IFN- α . Статистически значимых различий в ВБПЗ или ОВ в течение 4 лет между группой наблюдения и группой, получавшей лечение IFN- α , не отмечали.

Терапия МкАТ. МкАТ являются наиболее интересными агентами, применяемыми в лечении ИЛ, данные клинических исследований указывают, что их использование может привести к улучшению выживаемости больных [33, 34]. Наиболее широко применяют ритуксимаб — химерическое неконъюгированное антитело против CD20-антигена. После исследований фазы I [37] ритуксимаб в дозе 375 мг/м²/нед в течение 4 нед был выбран для основного исследования фазы II [38]. В группе пациентов с рецидивом ИЛ отмечали 48% ОО (при ФЛ — 60%); медиана ВБПЗ для ответивших на лечение — 13 мес. Более низкий уровень реагирования наблюдали при химиорезистентных формах НХЛ [38], массивном поражении [39], терминальной стадии заболевания [40]. Частота ОО у ранее не получавших лечение пациентов с малым объемом опухолевых масс составила 73% [41]. Некоторые из этих пациентов не нуждались в дальнейшем лечении и не имели никаких признаков минимальной остаточной болезни после 7 лет наблюдения (по результатам полимеразной цепной реакции) [42]. Пролонгированное использование в течение 8 нед вместо 4 нед повлекло за собой улучшение показателя частоты ОО и увеличение продолжительности безрецидивного периода [43]. При повторном лечении регистрировали сопоставимую или большую продолжительность ответа [44]. Ритуксимаб лицензирован в США FDA [35], в Европе — EMEA (European Medicines Agency) [36] для лечения пациентов с рецидивирующей или резистентной CD20-положительной НХЛ низкой степени злокачественности; для 1-й линии лечения CD20-положительных ИЛ в сочетании с ХТ по схеме СVP; для лечения больных с CD20-положительными НХЛ низкой степени злокачественности со стабилизацией заболевания после достижения ПР или ЧР после 1-й линии лечения с ХТ схеме СVP.

Многочисленные исследования в 1-й линии терапии и при рецидивирующем/рефрактерном течении болезни были посвящены выяснению потенциальных преимуществ повышения дозы или продолжительности лечения ритуксимабом [45–49], все они показали увеличение времени до прогрессирования заболевания у пациентов, получавших ритуксимаб более продолжительно, в поддерживающем режиме (табл. 7). В рандомизированном исследовании E1496 Eastern Cooperative Oncology Group и Cancer and Leukemia Group В сравнивали режимы СVP и СVP с ритуксимабом в качестве поддерживающей терапии у пациентов с распространенными стадиями ФЛ. Было показано, что добавление ритуксимаба после завершения ХТ позволило значительно улучшить ОВ [45], что привело к разрешению FDA на поддерживающую терапию ритуксимабом у пациентов, ответивших на ХТ в режиме СVP. В настоящее время сложно корректно интерпретировать роль поддерживающей терапии ритуксимабом или рекомендовать конкретный режим, так

как исследования были проведены в разнородной популяции больных: как пациентов, ранее не получавших ритуксимаб, так и больных, ранее леченных в режиме монотерапии ритуксимабом или ХИТ.

ХИТ. В исследование фазы II [50] были включены 40 пациентов с ИЛ, которые получили 6 инфузий ритуксимаба (375 мг/м²) в сочетании с 6 циклами ХТ СНОР (режим R-СНОР). ОО составил 95%, при этом ПР — 55%; у пациентов с массивным поражением ЛУ (Bulky Disease) ОО — 45%. В исследовании фазы II [51] из 40 пациентов с ИЛ ритуксимаб в комбинации с флударабином индуцировал ОО 90% и ПР — 80% в равной степени у больных, ранее нелеченных, и у получавших лечение. В целом, результаты значительного количества рандомизированных исследований показывают убедительные преимущества использования ритуксимаба с ХТ по сравнению с применением только ХТ (табл. 8) [47, 52–55]. Во всех исследованиях продемонстрировано увеличение времени без прогрессирования заболевания. Более поздние данные, полученные в процессе последующего наблюдения больных, позволили отметить более высокие показатели ОВ у пациентов, получавших ХИТ, по сравнению с применением только ХТ. Метаанализ этих исследований показывает, что ОВ, показатели ОО (включая ПР), контроля за заболеванием значительно лучше у тех больных ФЛ и лимфомой из кле-

ток мантии, которые получали ХИТ, по сравнению с получавшими ХТ [56]. Данные Германской группы по изучению ИЛ (GLSG) также демонстрируют, что добавление ритуксимаба приводит к повышению выживаемости больных ФЛ [57]. Последний независимый анализ оценки клинических преимуществ, предоставляемых ритуксимабом, по отношению к его стоимости позволил прийти к выводу, что применение этого препарата в высшей степени экономически эффективно [58].

Радиоиммуноконъюгаты. Конъюгаты радиоизотопов с МкАТ были разработаны для улучшения эффективности терапии МкАТ. Тоситумомаб — продукт присоединения ¹³¹I к анти-CD20 МкАТ — хорошо изучен в терапии многократно предварительно леченных и первичных пациентов с ИЛ [59–61]. Лучшие результаты отмечают у пациентов с ФЛ, ранее не получавших лечения (ОО — 95%, ПР — 75%). ПР достигнута после одного курса лечения тоситумомабом и подтверждена полимеразной цепной реакцией, произведенной с целью выявления минимальной остаточной болезни [60]. Медиана ВБПЗ составляла 6,1 года, 40% пациентов оставались в фазе ремиссии от 4,3 до 7,7 года. Ни одного случая миелодиспластического синдрома после лечения тоситумомабом не зарегистрировали. Исследование SWOG [62] было посвящено изучению результатов ХИТ с 6 циклами ХТ СНОР с после-

Таблица 7

Исследования терапии ритуксимабом при индолентной НХЛ [45–49]

Исследование	Линия терапии	Клеточные формы, включенные в исследование	Сравниваемые режимы
ECOG	1-я линия	ФЛ, ЛМЛ	CVP против CVP с поддерживающим ритуксимабом
SAKK	1-я линия, рефрактерные, рецидивирующие	ФЛ, лимфома из клеток мантии	Ритуксимаб (разная длительность применения)
EORTC	Рефрактерные, рецидивирующие	ФЛ	СНОР против R-СНОР
GLSG	Рефрактерные, рецидивирующие	ФЛ, лимфома из клеток мантии	FCM против R-FCM
LYM-5	Рефрактерные, рецидивирующие	ФЛ, ЛМЛ	Ритуксимаб (поддерживающая терапия против возобновления лечения при прогрессировании болезни)

СНОР — циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон; R-СНОР — ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон; FCM — флударабин, циклофосфамид, митоксантрон; R-FCM — ритуксимаб, флударабин, циклофосфамид, митоксантрон. ECOG — Восточная кооперативная группа исследования рака; SAKK — Швейцарская общая рабочая группа для клинических исследований рака; EORTC — Европейская организация по исследованию и лечению рака; GLSG — Германская группа по изучению индолентных лимфом; LYM-5 — Лимфома 5 исследование.

Таблица 8

Рандомизированные исследования эффективности ХИТ в сравнении с ХТ

Исследование	Лечение (количество больных)	Медиана наблюдения, мес	ОО, %	ПР, %	Время до прогрессирования, мес	ОВ, %
M39021 [52]	CVP (159) R-CVP (162)	53	57	10	15	77
			81	41	34	83
					p < 0,0001	p = 0,029
GLSG [53]	СНОР (205) R-СНОР (223)	18	90	17	29	90
			96	20	Не определено	95
					p < 0,001	p = 0,016
M39023 [54]	MCP R-MCP	47	75	25	26	74
			92	50	Не определено	87
					p < 0,0001	p = 0,0096
FL2000 [55]	СНVP-IFN R-СНVP-IFN	42	73	63	46	84
			84	79	67	91
					p < 0,0001	p = 0,029

CVP — циклофосфамид, винкристин, преднизолон; R-CVP — ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин, преднизолон; СНОР — циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон; R-СНОР — ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон; MCP — митоксантрон, хлорамбуцил, преднизолон; R-MCP — ритуксимаб, митоксантрон, хлорамбуцил, преднизолон; СНVP-IFN — циклофосфамид, доксорубин, тенипозид, преднизолон, IFN-α; R-СНVP-IFN — ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, тенипозид, преднизолон, IFN-α.

дующим лечением тоситумомабом длительностью от 4 до 8 нед. В исследование были включены 90 пациентов с ФЛ в поздних стадиях, ранее не получавших лечения. Частота ОО составила 91%, в том числе 69% ПР при среднем сроке наблюдения 5,1 года, 5-летняя ОВ — 87%, ВВПЗ — 67%. Эти результаты значительно лучше, чем результаты терапии только СНОР при проведении предыдущих исследований SWOG.

Ибритумомаб тиуксетан является ^{90}Y -меченным анти-CD20 МкАТ и индуцирует 74% ОО, в том числе 15% ПР (на материале наблюдения 57 пациентов с ФЛ, рефрактерных к ритуксимабу) [63]. Токсичность, в первую очередь гематологическая, достигает максимума к 7–9-й неделе и удерживается приблизительно от 1 до 4 нед. Риск гематологической токсичности повышается по мере эскалации дозы и в зависимости от степени изначального вовлечения КМ [64]. Приемлемый профиль безопасности отмечают при рецидивирующем течении ИЛ у пациентов с менее чем 25% вовлечением КМ в опухолевый процесс, с достаточным резервом КМ, уровнем тромбоцитов $> 100 \times 10^9/\text{л}$ и нейтрофилов $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$.

Высокодозная ХТ в качестве консолидации первой ремиссии. Роль высокодозной ХТ и аутологичной трансплантации ГСК в лечении пациентов с ФЛ во время первой ремиссии была рассмотрена во II фазу испытаний [65, 66] и в 3 рандомизированных исследованиях фазы III [67–69]. Германская группа по изучению ИЛ проанализировала результаты лечения 307 ранее не получавших терапию пациентов в возрасте до 60 лет [67]. Пациенты, которые ответили на индукционную ХТ 2 циклами СНОР или МСР, были рандомизированы на группы аутологичной трансплантации ГСК или терапии IFN- α . Среди 240 подлежащих оценке больных 5-летняя ВВПЗ составляла 64,7% в группе аутологичных трансплантаций ГСК и 33,3% — в группе IFN- α ($p < 0,0001$). Острая токсичность была выше в группе аутологичных трансплантаций ГСК, но ранняя смертность была низкой (2,5%) в обеих группах. Необходимо более продолжительное наблюдение для определения влияния аутологичной трансплантации ГСК на ОВ. В исследовании GOELAMS (Groupe Ouest Est des Leucemies Aigues et des Maladies du Sang) 172 вновь выявленных пациентов с первичной ФЛ были рандомизированы либо в группу терапии в режиме СНVP — IFN, либо в группу с применением высокодозной ХТ с последующей трансплантацией аутологичных ГСК [68]. У пациентов, получавших высокодозную ХТ, был более высокий уровень ОО, чем у пациентов, получавших СНVP — IFN (81 против 69%; $p = 0,045$), медиана ВВПЗ к 45 мес не достигнута, но это не привело к лучшей ОВ из-за значительного числа вторичных злокачественных новообразований после трансплантации. Подгруппы пациентов со значительно большей бессобытийной выживаемостью могут быть определены с помощью

FLIPI. В исследование GELF-94 были включены 401 пациент с ФЛ в поздних стадиях, ранее не получавший лечения и рандомизированный на получение СНVP-IFN по сравнению с 4 курсами СНОР с последующей высокодозной терапией с тотальным облучением и аутологичной трансплантацией ГСК. Уровень ОО был одинаков в обеих группах (79 и 78% соответственно), 87% пациентов подошли для аутологичной трансплантации ГСК. Анализ после среднего периода наблюдения 7,5 года не выявил различий между двумя группами в ОВ ($p = 0,53$) или ВВПЗ ($p = 0,11$). Таким образом, долгосрочное наблюдение не выявило статистически значимого преимущества в пользу 1-й линии высокодозной ХТ с аутологичной трансплантацией ГСК у пациентов с ФЛ. В свете этих результатов аутологичную трансплантацию ГСК следует использовать для достижения первой ремиссии только в условиях клинических испытаний.

Таким образом, в настоящее время в распоряжении клиницистов имеется значительное число терапевтических опций для лечения пациентов с индолентными НХЛ: химиотерапевтические препараты (алкилирующие агенты, аналоги пурина, алкалоиды барвинка, антрациклины), МкАТ (ритуксимаб) и их конъюгаты с радиоизотопами (тоситумомаб, ибритумомаб), препараты биологической терапии (IFN- α). Часть из включенных в современные рекомендации по ХТ при индолентных НХЛ препаратов в Украине представлена в том числе препаратами компании «Тева Украина»: Флударабин-Тева (флударабина фосфат), Винкристин-Тева.

НХЛ из клеток маргинальной зоны (НХЛКМЗ). Общие принципы и режимы терапии практически одинаковы для разных подгрупп ИЛ (см. табл. 1), однако НХЛКМЗ имеют определенные этиопатогенетические и клинические особенности, обуславливающие некоторые отличия в их диагностике и схемах лечения. Поэтому мы сочли целесообразным дополнительное рассмотрение этой подгруппы НХЛ. Злокачественным НХЛКМЗ свойственны 3 особенности: выраженный тканевый тропизм, связь с антигенной стимуляцией и сравнительно благоприятный прогноз. Такие лимфомы могут возникать из любых субпопуляций клеток маргинальной зоны (классические клетки памяти, которые не являются истинными клетками маргинальной зоны, но, отвечая на инфицирование определенными возбудителями, сохраняют тропизм к ней; классические В-клетки, развивающиеся по Т-независимому пути; В-клетки альтернативной диверсификации Т-независимого пути), поэтому эта группа лимфом довольно многочисленна. Основной отличительный признак В-клеток маргинальной зоны — сильная экспрессия поверхностных IgM и отсутствие или слабая экспрессия IgD. Несмотря на общее происхождение из В-клеток маргинальной зоны, существуют клинические и молекулярно-биологические различия лимфом в зависимости от первичной анатомии-

ческой локализации болезни. В данную группу заболеваний входят НВКЛМЗ, ЛКМЗС, многочисленные ЭЛКМЗ, возникающие из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками [70].

Патогенез лимфом данной подгруппы часто связывают с хроническими инфекциями *Helicobacter pylori*, *Hepatitis C virus*, *Campylobacter jejuni*, *Chlamydia psittaci*, *Borrelia burgdorferi* [71]. К инициированной патогенным агентом антигенной стимуляции и лимфоидной гиперплазии присоединяются изменения в геноме лимфоцитов (хромосомные транслокации, инициирующие постоянную активацию определенных сигнальных путей). Это может приводить к развитию злокачественного процесса, который первоначально имел черты воспаления и лимфоидной пролиферации [72]. Высокую частоту развития лимфом этой подгруппы связывают с аутоиммунным или хроническим воспалительным процессом, в результате которых длительная постоянная стимуляция Т-лимфоцитов вызывает активацию В-лимфоцитов. Последние интенсивно пролиферируют, что повышает вероятность появления клеток с «поломками» ДНК, которые и будут исходными для развития лимфом. НХЛКМЗ, как правило, характеризуются локальным типом роста, часто диссеминируют в том же органе, где первоначально появились.

Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны MALT-типа — это опухоль, развивающаяся из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (mucosa-associated lymphoid tissue — MALT). MALT-лимфомы составляют около 7–8% всех НХЛ, будучи третьим наиболее распространенным гистологическим вариантом (после диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (ДКВЛ) и ФЛ), и являются наиболее частыми (50–70%) среди НХЛКМЗ. MALT-лимфомы относятся к экстранодальным ИЛ с благоприятным течением. Наиболее важным показателем является анатомическая локализация опухоли, что оказывает существенное влияние на выбор терапии и прогноз заболевания. Принципиально различают 2 варианта: MALT-лимфомы с вовлечением желудка и нежелудочной локализации. MALT-лимфомы желудка примерно в 90% случаев ассоциированы с инфицированностью *Helicobacter pylori*, причем примерно у ½ больных происходит эрадикация болезни после антихеликобактерной терапии [73, 74]. MALT-лимфомы нежелудочной локализации (слюнные железы, легкие, кожа, щитовидная железа, молочная железа и др.) составляют примерно 70% всех MALT-лимфом и также ассоциируются с различными инфекционными агентами — *Campylobacter jejuni* (иммунопролиферативная болезнь тонкой кишки), *Borrelia burgdorferi* (кожная форма), *Chlamydia psittaci* (MALT-лимфома конъюнктивы).

Морфологические особенности. ЭЛКМЗ MALT-типа состоят из морфологически гетерогенных малых В-клеток. Клеточные инфильтраты при лим-

фоме MALT-типа располагаются вокруг реактивных фолликулов, снаружи от мантийной зоны. При MALT-лимфомах описан своеобразный феномен колонизации реактивных фолликулов — внедрение опухолевых клеток (ОК) в светлые центры размножения [75]. На поздних стадиях заболевания происходит слияние инфильтратов с образованием больших фокусов поражения и исчезновением фолликулов. Лимфомы маргинальной зоны MALT-типа часто бывают мультифокальными. Субстрат опухоли представлен В-клетками с довольно обширной цитоплазмой, которые имеют ядро слегка неправильной формы с дисперсным хроматином и неопределяемыми ядрышками. Клетки по морфологическому строению напоминают центроциты. Появление патологических клеток со значительно выраженной и светлоокрашенной цитоплазмой придает им более моноцитоподобный вид. У трети больных MALT-лимфомой желудка и щитовидной железы выявляют клетки с плазматической дифференцировкой [76]. Однако, если в гистологическом препарате появляются солидные пролифераты, состоящие из крупных ОК, опухоль следует диагностировать как ДКВЛ. Для MALT-лимфом характерно формирование так называемых лимфоэпителиальных поражений, которые возникают за счет инвазии ОК эпителиальных структур с последующим их разрушением. Моноцитоподобные клетки также отмечают вокруг синусов. Выявление диффузного лимфоидного инфильтрата в собственной пластинке слизистой оболочки и множественных лимфоэпителиальных поражений позволяет диагностировать MALT-лимфому.

Иммунофенотипические особенности. ОК ЭЛКМЗ MALT-типа экспрессируют на поверхностных мембранах иммуноглобулины IgM, реже IgA или IgG класса при отсутствии IgD, а также дифференцировочные В-клеточные антигены CD20, CD79a, PAX-5. Почти в половине случаев тот же тип иммуноглобулина отмечают и в цитоплазме. Не определяется экспрессия CD5, CD10, CD11, CD23-антигенов и циклина D1 [77]. Это дает возможность отличить их от сходных по цитоморфологическим признакам клеток при ЛМЛ и лимфоме из клеток мантии (CD5⁺), а также при ФЛ (cIg⁻, CD10⁺, CD11c⁻). Часто выявляют экспрессию CD43, что отличает ЭЛКМЗ MALT-типа от ЛКМЗС, при которой в большинстве случаев экспрессия данного маркера отсутствует. Отмечают экспрессию антигенов CD21 и CD35, которые ассоциированы с клетками маргинальной зоны, выявляют фолликулярные дендритные клетки колонизированных фолликулов. Следует подчеркнуть, что на сегодня не обнаружено клеточных маркеров, которые были бы специфичны только для данной нозологической формы лимфомы. Определение моноклональности при MALT-лимфомах по экспрессии одного типа легких цепей Ig дает возможность дифференцировать данную нозологическую

форму с поликлональными реактивными процессами. Лимфоэпителиальные повреждения легко выявить иммуногистохимическим методом при использовании антител к панцитокератину.

Иммунофенотип злокачественных клеток — *sIgM⁺* (реже *sIgG⁺* и *sIgA⁺*); *CD5⁻*; *CD10⁻*; *CD19⁺*; *CD20⁺*; *CD21⁺*; *CD22⁺*; *CD23⁻*; *CD35⁺*; *CD79a⁺*; *CD43^{+/−}*; циклин *D1⁻*.

Молекулярно-биологические особенности. При ЭЛКМЗ MALT-типа описаны несколько типов цитогенетических аномалий. Наличие в клетках соматических мутаций в области генов варибельных участков Ig указывает на происхождение ОК из клеток зародышевых центров лимфоидных фолликулов на поздних этапах дифференцировки. В 30–50% случаев зрелоклеточных MALT-лимфом проявляется транслокация *t(11;18)(q21;q21)*, которая является высокоспецифичной, ее редко выявляют при других нозологических формах лимфом [78, 79]. Транслокация приводит к образованию и экспрессии химерного сливного продукта *AIP2/MLT/MALT1*. *AIP2* (Apoptosis inhibitor-2) кодирует белок, принадлежащий к семейству IAP (Inhibitor of apoptosis proteins). Белки семейства IAP через ряд посредников ингибируют активированные каспазы. Сохраняющийся при транслокации фрагмент белка *MLT* играет важную роль в субклеточной локализации и стабильности химерного продукта (*AIP2-MLT* локализуется в цитоплазме и длительно остается стабильным) [80, 81]. Таким образом, упомянутая транслокация приводит к появлению стабильного химерного белка, который оказывает антиапоптотическое действие, что ассоциировано с более агрессивным течением заболевания. Больные с транслокацией *t(11;18)(q21;q21)* чаще имеют распространенные стадии заболевания, в основном негативны по инфицированию *Helicobacter pylori* и, соответственно, не отвечают на антихеликобактерную терапию.

Транслокация *t(1;14)(p22;q32)* приводит к дисрегуляции гена *Bcl-10* и также ассоциируется с неблагоприятным течением заболевания. Ядерная экспрессия белка *Bcl-10* в MALT-лимфомах желудка указывает на возможную резистентность опухоли к противоопухолевой терапии [83]. При помощи FISH-анализа в некоторых случаях определяется транслокация *t(3;14)(q27;q32)*, связанная с реаранжировкой или амплификацией гена *Bcl-6* [85]. Транслокация *t(3;14)(p14.1;q32)*, связанная с геном *FOXPI1*, встречается значительно реже [82]. Ее присутствие связывают с возможностью трансформации MALT-лимфомы в ДКВЛ. При MALT-лимфомах нежелудочной локализации, в отличие от аналогичных лимфом желудка, определяется транслокация *t(14;18)(q32;q21)*. В 60–85% ЭЛКМЗ MALT-типа выявлена трисомия 3 с частым вовлечением 3q21–23 и 3q25–29 локусов [84]. В большинстве случаев наличие в злокачественных клетках небольшого числа хромосомных нарушений ассоциировано с индолентным течением забо-

левания. Однако присутствие в ОК гипердиплоидного кариотипа и делеций 17p связано с агрессивным характером болезни.

Вторичные генетические нарушения при MALT-лимфомах связаны с инактивацией *p53*, что может быть следствием трансформации в крупноклеточную лимфому, а также с инактивацией гена *p16* вследствие делеции или гиперметилирования его промоторной области. Инактивация *p16* может вызывать значительную пролиферацию в результате невозможности блокирования комплексов циклина D1 с циклинзависимыми киназами [86].

Предполагаемый нормальный клеточный аналог — пост-герминальная В-клетка маргинальной зоны.

Особенности лечения. Инфекция *Helicobacter pylori* ассоциируется с 92% случаев MALT-лимфомы желудка. Связь этих заболеваний статистически подтверждена крупномасштабными эпидемиологическими исследованиями [87], что привело к клиническим испытаниям антибиотикотерапии в попытке лечения больных MALT-лимфомой желудка. Использование комбинации антибиотиков и блокатора гистаминовых рецепторов для эрадикации *Helicobacter pylori* сопровождается развитием ПР у около 70% пациентов с локализованной MALT-лимфомой желудка, при этом у некоторых больных устанавливают полные молекулярные ремиссии. Ответ на лечение может сохраняться до 18 мес после завершения антибиотикотерапии. В группе из 158 пациентов с MALT-лимфомой желудка у 54 был установлен диагноз распространенной формы заболевания, но лечение антибиотиками привело к ПР у 74%, независимо от того, локальная или распространенная форма болезни была первоначально диагностирована. 5- и 10-летняя ОВ была равна 86 и 80% соответственно, а медиана ВБПЗ составила 5,6 года [88]. Важность этого результата заключается в предположении, что результат может быть улучшен путем искоренения фактора, который «управляет» процессом пролиферации злокачественных клеток, хотя подобные факторы для других ИЛ до сих пор не идентифицированы.

Прогноз также хорош для неастроинтестинальных MALT-лимфом (ОО — 79%, ПР — 21%) у пациентов, получающих лечение с использованием различных подходов, включая местную ЛТ, терапию IFN- α и/или ХТ [89].

Алгоритм мониторинга и лечения MALT-лимфомы желудка. Мониторинг следует осуществлять в соответствии с руководящими принципами, описанными в данной статье, на основании международного опыта. Морфология представляет собой наиболее эффективный инструмент для оценки регрессии лимфомы, так как полимеразная цепная реакция может оставаться положительной на протяжении многих лет после терапии при отсутствии каких-либо признаков рецидива заболевания [90]. Для пациентов с желудочной MALT-лимфомой диагноз, как правило, устанавливают по материалу эндоскопической биоп-

сии. Образец ткани желудка должен быть проверен на наличие *Helicobacter pylori*. Стадирование требует КТ и биопсии КМ. Лечение антибиотиками целесообразно только в случае, если лимфома ограничивается желудком и инфицирование *Helicobacter pylori* будет подтверждено. Если лимфома является более распространенной и поражает окружающие ЛУ, может быть добавлена ЛТ. Эндоскопию с биопсией следует повторить через 3 мес после лечения. Для распространенных стадий заболевания ХТ может быть показана в тех случаях, когда есть причины для ее проведения (в том числе желудочное кровотечение, поражение или сдавление жизненно важных органов, большие размеры опухоли, устойчивый рост лимфомы, В-симптомы) или когда возможно включение в клиническое исследование. Для стадии III и IV алгоритм лечения похож на тот, который используют для терапии при ФЛ.

Эндоскопию следует повторить через 3 мес. Если ни признаки лимфомы, ни *Helicobacter pylori* не будут выявлены, дальнейшего лечения не требуется. Если *Helicobacter pylori* элиминирована, но признаки лимфомы сохраняются, то через еще 3 мес наблюдения предлагается ЛТ на область желудка, особенно если симптомы его поражения клинически значимы. Если признаки лимфомы отсутствуют, но *Helicobacter pylori* продолжают выявлять, должен быть проведен еще один курс антибиотикотерапии другими антибактериальными препаратами. Если и признаки лимфомы и *Helicobacter pylori* по-прежнему присутствуют, может быть проведен второй курс антибиотиков в том случае, если объем опухолевого поражения не увеличивается. Если опухоль растет, то предполагается проведение ЛТ области желудка и окружающих тканей.

Дальнейшее эндоскопическое обследование и биопсия должны быть выполнены через 6 мес, последующие действия врач производит по вышеописанному алгоритму. Эндоскопия и биопсия должны быть повторены еще раз, хотя точные сроки в различных рекомендациях не указываются. Если объем поражения желудка лимфомой не уменьшился и ЛТ не проводили, дальнейшая тактика ведения такого пациента соответствует таковой при ФЛ. Если больной получал антибиотики, рассматривается вопрос назначения ЛТ.

Итак, для локализованного поражения с выявленным *Helicobacter pylori* требуется лечение с помощью антибиотиков. Если признаки лимфомы ликвидированы, более в лечении нет необходимости. Если лимфома рецидивирует после лечения антибиотиками, должна быть проведена ЛТ. Если лимфома рецидивирует после ЛТ, таких пациентов надо лечить с помощью ХТ в соответствии с алгоритмом лечения при ФЛ. Если процесс распространяется за пределы желудка, проводят ХТ в соответствии с алгоритмом лечения при ФЛ.

НВКЛМЗ. Ранее (в REAL классификации) НВКЛМЗ идентифицировали как моноцитотидные В-клеточные лимфомы. По определению классифика-

ций ВОЗ опухолей лимфоидных тканей (2001, 2008) [1, 91, 92], термин нодулярные (нодальные) лимфомы используется для случаев лимфом из клеток маргинальной зоны с первичным вовлечением в патологический процесс ЛУ, исключая любые случаи экстранодального поражения. Хотя НВКЛМЗ имеют сходные гистологические и иммуногистохимические особенности с ЭЛКМЗ и MALT-лимфомами, клинические проявления, выживаемость и прогноз заболевания указывают, что нодальные лимфомы представляют собой отдельную нозологическую форму [93–95].

Морфологические особенности. В опухолевый процесс при НВКЛМЗ вовлечены маргинальная зона и интерфолликулярные области ЛУ, которые инфильтрируются В-клетками маргинальной зоны (центроцитоподобными), моноцитотидными В-клетками или малыми В-лимфоцитами, среди которых располагаются центробласты или иммунобластоподобные клетки [96]. Опухоль представлена клетками среднего размера с овальными или неправильной формы ядрами, имеющими нежную структуру хроматина и неопределяемые ядрышки. Описано 2 морфологических типа инфильтрации, один из которых соответствует НВКЛМЗ, а другой напоминает В-клеточную лимфому маргинальной зоны селезенки [97]. В некоторых случаях отмечают присутствие плазматических клеток.

Иммунофенотипические особенности ОК идентичны таковым ЭЛКМЗ MALT-типа: CD5⁻; CD10⁻; CD19⁺; CD20⁺; CD22⁺; CD23⁻; CD43⁻; циклин D1⁻. В части случаев — IgD-позитивные и CD43-негативные и, таким образом, напоминают В-клеточную лимфому маргинальной зоны селезенки. В отличие от реактивных моноцитотидных В-клеток в клетках НВКЛМЗ наблюдается положительная реакция при выявлении bcl-2.

Иммунофенотип злокачественных клеток — SIg⁺; CD5⁻; CD10⁻; CD11c^{+/-}; CD19⁺; CD20⁺; CD21⁺; CD22⁺; CD23⁻; CD35⁺; CD43^{+/-}; bcl-2⁺.

Молекулярно-биологические особенности. Наличие признаков соматической гипермутации предполагает происхождение ОК из постфолликулярных клеток, которые прошли активацию антигеном. Учитывая эти данные, а также иммунофенотипические характеристики ОК, можно предположить происхождение лимфомы из В-клеток памяти [98]. Транслокация t(11;18)(q21;q21), ассоциированная с ЭЛКМЗ MALT-типа, не выявляется при НВКЛМЗ, что свидетельствует об их биологических отличиях [99]. Генетические особенности НВКЛМЗ изучены недостаточно. Отмечают трисомию 3, трисомию 18, структурные аномалии хромосомы 1 и хромосомы 17.

Предполагаемый нормальный клеточный аналог — В-клетка маргинальной зоны лимфоидного фолликула или же В-клетки памяти.

Лечение и прогноз. Больные НВКЛМЗ имеют более низкую 5-летнюю выживаемость и более короткий безрецидивный период, чем пациенты с MALT-лимфомами [100]. У 20% больных выяв-

ляют трансформацию опухоли в ДКВЛ, что значительно ухудшает прогноз [95].

ЛКМЗС составляет менее 1% опухолей лимфоидной системы. Опубликовано лишь небольшое число работ, в которых представлены всесторонние данные по исследованию этой нозологической формы. Хотя эти лимфомы хорошо изучены гистологически, их гистогенез остается до конца не выясненным [101]. Более того, биологические маркеры и иммунофенотипический профиль ОК не являются специфическими.

Клиническое проявление заболевания характеризуется индолентным течением, спленомегалией, частым вовлечением КМ и периферической крови. Однако у некоторых пациентов заболевание может протекать более агрессивно, что обычно ассоциировано с молекулярными перестройками в ОК, а именно, наличием немутированных генов тяжелых цепей Ig и 7q делеции [102]. Примерно в 30% случаев ЛКМЗС ассоциируются с вирусом гепатита С, причем противовирусная терапия оказывает стойкое противоопухолевое действие, в связи с чем в настоящее время больным рекомендуется проведение исследований по выявлению маркеров гепатита С, и при их обнаружении назначают соответствующее лечение. Добавление к морфологическим и клиническим исследованиям иммунофенотипирования и молекулярных характеристик делает диагностику ЛКМЗС более точной.

Морфологические особенности. ЛКМЗС представляет собой В-клеточную опухоль, состоящую из малых лимфоцитов; характеризуется наличием нодулярных инфильтратов в белой пульпе селезенки, которые окружают реактивно измененные фолликулы, а также сглаживают или замещают мантийную зону [103, 104]. Перифолликулярные инфильтраты представлены лимфоцитами малых или средних размеров, имеющими широкую светлую цитоплазму и ядра, содержащие диффузный хроматин, что по морфологическим признакам соответствует клеткам маргинальной зоны. В небольшом количестве выявляют большие трансформированные бластные клетки. При рано диагностированных случаях наблюдают в основном вовлечение в опухолевый процесс маргинальной зоны селезенки и присутствие остаточных клеток мантии [105]. Впоследствии появляется типичный бифазный характер ОК в белой пульпе, при котором определяется периферическая зона более крупных клеток, напоминающих клетки маргинальной зоны, а центральную зону окружают малые лимфоциты, что приводит к стиранию зоны мантии [103]. В красной пульпе селезенки также отмечают диффузные пролифераты из малых и средних клеток и выявляют скопления из малых лимфоцитов, заполняющих синусы селезенки. В лимфоидных скоплениях могут присутствовать эпителиоидные гистиоциты. В редких случаях может наблюдаться плазмцитоподобная дифференцировка, плазматические клетки могут также определяться в центре фолликулов белой пульпы.

Иммунофенотипические особенности. На поверхности и в цитоплазме ОК определяется экспрессия

IgM. Иммунофенотип аналогичен НВКЛМЗ: CD5⁻; CD10⁻; CD19⁺; CD20⁺; CD22⁺; CD23⁻; CD43⁻; циклин D1⁻. Особенно выражена экспрессия CD22-антигена. В 75% случаев выявляют антиген CD79b [104].

Иммунофенотип злокачественных клеток — SIgM⁺; cyt IgM⁺; CD5⁻; CD10⁻; CD19⁺; CD20⁺; CD22⁺; CD23⁻; CD79b^{+/-}.

Молекулярно-генетические особенности изучены недостаточно. У большинства больных ЛКМЗС определяются мутации генов тяжелых и легких цепей Ig и соматические гипермутации. Часто выявляют различные нарушения длинного плеча хромосомы 7, примерно у 50% больных. В локусе 7q22 располагается ген циклинзависимой киназы 6 (CDK6); предполагают, что именно данный ген имеет значение в патогенезе ЛКМЗС [106]. Также у больных определяется трисомия хромосомы 3, хромосомы 12 и хромосомы 18. Кроме того, хромосомные aberrации 17q могут приводить к утрате p53, что обычно ассоциируется с агрессивным течением заболевания [107]. У 20% больных выявляют транслокацию t(11;14)(q13;q32), значение которой пока не установлено.

Предполагаемый нормальный клеточный аналог — постгерминальная В-клетка неизвестной стадии дифференцировки.

Принципы лечения. При этом заболевании консенсуса по оптимальным терапевтическим подходам не достигнуто. Большинство исследований демонстрируют лучшие результаты для тех пациентов, которые перенесли удаление селезенки, предполагая, что спленэктомия может быть методом выбора в 1-й линии лечения [108]. Однако спленэктомия может быть отложена до появления симптомов или цитопении и, вероятно, хирургического лечения может быть достаточно для коррекции проявлений цитопении, улучшения качества жизни и увеличения выживаемости (со средними значениями от 9 до 13 лет) [57]. Целесообразность альтернативных подходов, включая ХТ, ЛТ или ХИТ, является предметом перспективных клинических испытаний. Неблагоприятные прогностические факторы включают гемолитическую анемию, аутоиммунную тромбоцитопению, наличие М-компонента в сыворотке крови, повышенное содержание β₂-микроглобулина, уровень лейкоцитов >20×10⁹/л, лимфоцитов >9×10⁹/л, гиперэкспрессию p53 на ОК [57, 108]. Прогрессирование в ДКВЛ зарегистрировано редко.

Заключение. Значительное число терапевтических опций предполагает расширение возможностей клиницистов в увеличении продолжительности жизни пациентов с индолентными НХЛ, в том числе с лимфомами из клеток маргинальной зоны. Совместная работа специалистов в области молекулярной биологии, патоморфологии, диагностической и терапевтической радиологии, а также лекарственной терапии злокачественных новообразований позволяет надеяться не только на улучшение выживаемости, но и сохранение качества жизни больных с этой патологией.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ
ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues/ Ed: *ES Jaffe, NL Harris, H Stein, JW Vardiman*, Lyon: IARC Press; 2001.
2. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, *et al.* *J Clin Oncol* 2007; **25**:579.
3. Karam M, Novak L, Cyriac J, *et al.* *Cancer* 2006; **107**: 175.
4. Hoppe RT, Kushlan P, Kaplan HS, *et al.* *Blood* 1981; **58**: 592.
5. Young RC, Longo DL, Glatstein E, *et al.* *Semin Hematol* 1988; **25**: 11.
6. Brice P, Bastion Y, Lepage E, *et al.* *J Clin Oncol* 1997; **15**: 1110.
7. Ardeshtna KM, Smith P, Norton A, *et al.* *Lancet* 2003; **362**: 516.
8. CLL Trialists' Collaborative Group. *J Natl Cancer Inst* 1999; **91**: 861.
9. Dave SS, Wright G, Tan B, *et al.* *N Engl J Med* 2004; **351**: 2159.
10. Farinha P, Masoudi H, Skinnider BF, *et al.* *Blood* 2005; **106**: 2169.
11. Lee AM, Clear AJ, Calaminici M, *et al.* *J Clin Oncol* 2006; **24** (31): 5052–59.
12. Carreras J, Lopez-Guillermo A, Fox BC, *et al.* *Blood* 2006; **108**: 2957.
13. Friedberg JW, Huang J, Dillon H, *et al.* *J Clin Oncol* 2006; **24**: 7527a.
14. Ketterer N, Salles G, Moullet I, *et al.* *Br J Haematol* 1998; **103**: 235.
15. Gallagher CJ, Gregory WM, Jones AE, *et al.* Follicular lymphoma: Prognostic factors for response and survival. *J Clin Oncol* 1986; **4**: 1470.
16. Bagley Jr CM, Devita Jr VT, Berard CW, Canellos GP. *Ann Intern Med* 1972; **76**: 227.
17. Lister TA, Cullen MH, Beard ME, *et al.* *Br Med J* 1978; **1**: 533.
18. Dana BW, Dahlberg S, Nathwani BN, *et al.* *J Clin Oncol* 1993; **11**: 644.
19. Peterson BA, Petroni GR, Frizzera G, *et al.* *J Clin Oncol* 2003; **21**: 5.
20. Al-Tourah AJG, Hoskins PJ, Klasa RJ, *et al.* *Proc ASCO* 2006; **24**: 7510.
21. Zinzani PL, Magagnoli M, Moretti L, *et al.* *J Clin Oncol* 2000; **18**: 773.
22. Hagenbeck A, Eghbali H, Monfardini S, *et al.* *J Clin Oncol* 2006; **24**: 1590.
23. Hochster HS, Oken MM, Winter JN, *et al.* *J Clin Oncol* 2000; **18** (5): 987–987.
24. Velasquez WS, Lew D, Grogan TM, *et al.* *J Clin Oncol* 2003; **21**: 1996.
25. Zinzani PL, Pulsoni A, Perrotti A, *et al.* *J Clin Oncol* 2004; **22**: 2654.
26. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, *et al.* *N Engl J Med* 2000; **343**: 1750.
27. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, *et al.* *Blood* 2006; **107**: 885.
28. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, *et al.* *J Clin Oncol* 2005; **23**: 4079.
29. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, *et al.* *Blood* 2004; **104**: 1258.
30. Smalley RV, Weller E, Hawkins MJ, *et al.* *Leukemia* 2001; **15**: 1118.
31. Rohatiner AZ, Gregory WM, Peterson B, *et al.* *J Clin Oncol* 2005; **23**: 2215.
32. Fisher RI, Dana BW, LeBlanc M, *et al.* *J Clin Oncol* 2000; **18**: 2010.
33. Fisher RI, LeBlanc M, Press OW, *et al.* *J Clin Oncol* 2005; **23**: 8447.
34. Hiddemann W, Hoster E, Buske C, *et al.* *Blood* 2006; **108**: 147a.
35. www.fda.gov/cder/foi/label/2006/103705s5230-s5231lbl.pdf
36. www.emea.europa.int/humandocs/Humans/EPAR/mabthera/mabthera.htm
37. Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, Bodkin DJ, *et al.* *J Clin Oncol* 1997; **15**: 3266.
38. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, *et al.* *J Clin Oncol* 1998; **16**: 2825.
39. Davis TA, White CA, Grillo-Lopez AJ, *et al.* *J Clin Oncol* 1999; **17**: 1851.
40. McLaughlin P, Hagemester FB, Grillo-Lopez AJ. *Semin Oncol* 1999; **26**: 79.
41. Colombat P, Salles G, Brousse N, *et al.* *Blood* 2001; **97**: 101.
42. Colombat P, Brousse N, Morschhauser F, *et al.* *Blood* 2006; **108**: 147a.
43. Piro LD, White CA, Grillo-Lopez AJ, *et al.* *Ann Oncol* 1999; **10**: 655.
44. Davis TA, Grillo-Lopez AJ, White CA, *et al.* *J Clin Oncol* 2000; **18**: 3135.
45. Hochster HS, Weller E, Gasgoyne R, *et al.* *Blood* 2005; **106a**: 349.
46. Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB, *et al.* *Blood* 2004; **103**: 4416.
47. van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, *et al.* *Blood* 2006; **108**: 3295.
48. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, *et al.* *Blood* 2006; **108**: 4003.
49. Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, *et al.* *J Clin Oncol* 2005; **23**: 1088–95.
50. Czuczman MS, Grillo-Lopez AJ, White CA, *et al.* *J Clin Oncol* 1999; **17**: 268.
51. Czuczman MS, Koryzna A, Mohr A, *et al.* *J Clin Oncol* 2005; **23**: 694.
52. Marcus R, Imrie K, Belch A, *et al.* *Blood* 2005; **105**: 1417.
53. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, *et al.* *Blood* 2005; **106**: 3725.
54. Herold M, Haas A, Srock S, *et al.* *Blood* 2006; **108**: 147a.
55. Foussard C, Mounier N, van Hoof A, *et al.* *J Clin Oncol* 2006; **24**: 7508a.
56. Schulz H, Bohlius J, Skoetz N, *et al.* *Blood* 2006; **108**: 781a.
57. Hiddemann W, Hoster E, Buske C, *et al.* *Blood* 2006; **108**: 147a.
58. Lewis G, Marcus RE, Proctor SJG, *et al.* *Blood* 2006; **108**: 107a.
59. Fisher RI, Kaminski MS, Wahl RL, *et al.* *J Clin Oncol* 2005; **23**: 7565.
60. Kaminski MS, Tuck M, Estes J, *et al.* *N Engl J Med* 2005; **352**: 441.
61. Kaminski MS, Radford JA, Gregory SA, *et al.* *J Clin Oncol* 2005; **23**: 7985.
62. Press OW, Unger JM, Brazziel RM, *et al.* *J Clin Oncol* 2006; **24**: 4143.
63. Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, *et al.* *J Clin Oncol* 2002; **20**: 3262.
64. Witzig TE, White CA, Gordon LI, *et al.* *J Clin Oncol* 2003; **21**: 1263.
65. Freedman AS, Gribben JG, Neuberg D, *et al.* *Blood* 1996; **88**: 2780.
66. Horning SJ, Negrin RS, Hoppe RT, *et al.* *Blood* 2001; **97**: 404.
67. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, *et al.* *Blood* 2004; **104**: 2667.
68. Deconinck E, Foussard C, Milpied N, *et al.* *Blood* 2005; **105**: 3817.
69. Sebban C, Mounier N, Brousse N, *et al.* *Blood* 2006; **108**: 2540.
70. Поддубная ИВ, Москаленко ОА, Балакирева ЮН. *Совр онкол*, 2006; **8** (1); 36–48.
71. Ferreri AJ, Zucca E. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; **63** (3): 245–56.
72. Kahl B, Yang D. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008: 359–64.
73. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon M R, Isaacson PG. *Lancet* 1991; **338** (8776): 1175–6.
74. Dallenbach FE, Coupland SE, Stein H. *Pathologie* 2000; **21** (2): 162–77.

75. Isaacson PG, Wotherspoon AC, Diss T, Pan LX. *Am J Surg Pathol* 1991; 15 (9): 819–28.
76. Кокосадзе НВ, Пробатова НА, Павловская АИ и др. *Арх патол* 2003; 65 (5), 6–11.
77. Chen CC, Raikow RB, Sonmez-Alpan E, Swerdlow SH. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2000; 8 (1): 1–11.
78. Auer IA, Gascoyne RD, Connors JM, *et al.* *Ann Oncol* 1997; 8: 979–85.
79. Ott G, Katzenberger T, Greiner A, *et al.* *Cancer Res* 1997; 57: 3944–8.
80. Dierlamm J, Baens M, Woarsrf I, *et al.* *Blood* 1999; 93: 3601–9.
81. Morgan JA, Yin Y, Borowsky AD, *et al.* *Cancer Res* 1999; 59: 6205–13.
82. Streubel B, Vinatzer U, Lamprecht A, *et al.* *Leukemia* 2005; 19: 652–8.
83. Ye H, Dogan A, Karran L, *et al.* *Am J Pathol* 2000; 157 (4): 1147–54.
84. Dierlamm J, Rosenberg C, Stul M, *et al.* *Leukemia* 1997; 11: 747–58.
85. Dierlamm J, Pittaluga S, Stul M, *et al.* *Br J Haematol* 1997; 98: 719–25.
86. Neumeister P, Hoefler G, Beham-Schmid C, *et al.* *Gastroenterology* 1997; 112: 1871–5.
87. Parsonnet J. *Infect Dis Clin North Am* 1998; 12: 185.
88. Thieblemont C, Berger F, Dumontet C, *et al.* *Blood* 2000; 95: 802.
89. Zinzani PL, Magagnoli M, Galieni P, *et al.* *J Clin Oncol* 1999; 17: 1254.
90. Savio A, Franzin G, Wotherspoon AC, *et al.* *Blood* 1996; 87: 1255.
91. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, *et al.* Lyon: WHO Press, 2008;
92. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, *et al.* *Ann Oncol* 1999; 10 (12): 1419–32.
93. Ortiz-Hidalgo C, Wright DH. *Histopathology* 1992; 21: 555–61.
94. Nathwani BN, Anderson JR, Armitage JO, *et al.* *J Clin Oncol* 1999; 17: 2486–92.
95. Berger F, Felman P, Thieblemont C, *et al.* *Blood* 2000; 95: 1950–6.
96. Nizze H, Cogliatti C, Schilling C, *et al.* *Histopathology* 1991; 18: 403–14.
97. Campo E, Miquel R, Krenacs L, *et al.* *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 59–68.
98. Klein U, Goossens X, Fischer M, *et al.* *Immunol Rev.* 1998; 162: 261–80.
99. Dierlamm J, Wlodarska I, Michaux L, *et al.* *Hematol Oncol* 2000; 18: 1–13.
100. Nathwani BN, Drachenberg MR, Hernandez AM, *et al.* *Semin Hematol* 1999; 36 (2): 128–38.
101. Mollejo M, Camacho FI, Algara P, *et al.* *Hematol Oncol* 2005; 23 (3–4): 108–18.
102. Ott MM, Müller-Hermelink HK. *Pathologie* 2008; 29 (2): 143–7.
103. Isaacson PG, Matutes E, Burke M, Catovsky D. *Blood* 1994; 84: 3828–34.
104. Mollejo M, Menarguer J, Lloret E, *et al.* *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 1146–57.
105. Schmid C, Kirkham N, Diss T, *et al.* *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 455–66.
106. Corcoran VV, Mould SJ, Orchard JA, *et al.* *Oncogene* 1999; 18: 6271–7.
107. Gruszka-Westwood AM, Hamoudi RA, Matutes T, *et al.* *Blood*, 2001; 97: 3552–8.
108. Thieblemont C, Felman P, Callet-Bauchu E, *et al.* *Lancet Oncol* 2003; 4: 95.

NON-HODGKIN'S MALIGNANT MARGINAL ZONE LYMPHOMA: DIAGNOSIS AND TREATMENT

O.V. Ponomarova, O.V. Yurchenko

Summary. *The principles of therapeutic tactics in patients with indolent non-Hodgkin's B-cell lymphomas are presented. The results of clinical trials that studied different regimens (with usable chemotherapy, target, radiation therapy, hematopoietic stem cells transplantation) of treatment of patients with this disease are summarized. Data on morphological, immunophenotypic and molecular-biological characteristics of the marginal zone lymphoma depending from the primary anatomical localization of the disease, and the nature of their treatment are analyzed.*

Key words: indolent non-Hodgkin's B-cell marginal zone lymphoma, diagnosis, chemotherapy, target therapy, radiation therapy, antibiotic therapy.

Адрес для переписки:

Пономарева О.В.
03022, Киев, ул. Васильковская, 45
Институт экспериментальной патологии,
онкологии и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины
E-mail: pola59@rambler.ru

Получено: 20.08.2013

Информация о лекарственном средстве.

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников.

Флударабин-Тева

Р.с. МЗ Украины № UA/10804/01/01. Состав. 1 мл концентрата содержит 25 мг флударабина фосфата. **Форма выпуска.** Концентрат для приготовления раствора для инъекций или инфузий. 25 мг/мл по 2 мл во флаконах № 1. **Код АТС.** L01B B05. **Фармакотерапевтическая группа.** Антинеопластические средства. Антиметаболиты. Структурные аналоги пурина. **Показания.** Лечение В-клеточного хронического лимфолейкоза у пациентов с достаточным клеточным резервом костного мозга. **Побочное действие.** Миелосупрессия (нейтропения, тромбоцитопения и анемия), инфекционные заболевания, включая пневмонию, лихорадку, тошноту, рвоту и диарею; а также стоматит, недомогание, анорексия, отеки, озноб, периферическая невропатия, нарушения зрения и сыпь на коже и др. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к флударабину, почечная недостаточность, декомпенсированная гемолитическая анемия; период беременности и кормления грудью.

Винкристин-Тева

Р.с. МЗ Украины № UA/6278/01/01. Состав. 1 мл раствора для инъекций содержит 1 мг винкристина сульфата. **Форма выпуска.** Раствор для инъекций

1 мг/мл по 1 мл или по 2 мл, или по 5 мл во флаконах № 1. **Код АТС.** L01CA02. **Фармакотерапевтическая группа.** Антинеопластические средства. **Показания.** Острые лейкозы; лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы, рабдомиосаркомы, нейробластомы, опухоль Вильмса, остеогенные саркомы, саркома Юинга, рак молочной железы, рак шейки матки, мелкоклеточный рак легких. **Побочное действие.** Возможны судороги, запор, боль в животе, рвота, полиурия и дизурия, гранулоцитопения, анемия и тромбоцитопения, острый приступ одышки, бронхоспазм, уменьшение массы тела, лихорадка, головная боль, алопеция, аменорея, азооспермия и др. **Противопоказания.** Период беременности и кормления грудью, неврологические заболевания в анамнезе, демиелинизирующая форма синдрома Шарко – Мари. **Производитель.** Тева Фарма Б.В. Адрес: ул. Свенсвег 5, 2031 ОА Харлем, Нидерланды. Тева Фармацевтикал Индастриз Лтд.; ул. ХаШикма 64, а/я 353. 44102 Кфар-Саба, Израиль.

ООО «Тева УКРАИНА»:

ул. Физкультуры, 30-В, Киев, 03680 • www.teva.ua

Полная информация о применении лекарственного средства и полный перечень побочных реакций содержится в инструкции для медицинского применения препарата. Перед применением обязательно ознакомьтесь с инструкцией.