

Индукционная терапия лимфомы из клеток зоны мантии

Ю.Ю. Лорие, В.И. Воробьев

РЕФЕРАТ

Induction therapy of mantle cell lymphoma

Yu.Yu. Lorie, V.I. Vorobyev

SUMMARY

MCL is malignant B-cell tumor characterized by chromosomal translocation t(11;14)(q13;q32) and affecting predominantly in middle-aged and elderly men. The clinical course of the disease, as well as morphological appearance, varies from indolent nodular and small cell to highly-aggressive diffuse blastoid or pleomorphic lymphoma. Up to 80 % of cases are aggressive lymphomas (including large cell variants in 20 %) which respond to R-CHOP treatment but chemoresistant relapse occurs within 2 years in 70 % of patients. Overall survival had raised from 2.7 years in 1975–1986 to 4.8 years in 2006 due to rituximab and intensive treatment strategies. CHOP therapy even combined with rituximab is less effective than intensive induction therapy including high-dose Ara-C and/or consolidation with autoSCT in the first complete response. HDT is clearly beneficial in terms of CR, TTF, and possible increase in OS has been reported for several groups, including the only randomized trial. Several types of intensive inductions are discussed including R-HyperCVAD/R-HMA, R-MaxiCHOP/R-HDAra-C, R-DHAP, R-HST and less toxic R-CHOP or R-VAD-C with autoSCT. Main used types of conditioning are reviewed. Addition of rituximab increases CR % after induction therapy, MR % after high-dose consolidation and in vivo purges transplant. Molecular relapses are curable with rituximab in 92 % of cases but eventual late clinical relapses occur after median time 3.7 years. Absent or rare relapses after 5–6 years of follow-up in several trials showed the promise for cure with autoSCT in patients < 65 y.o., but older and unfit patients with aggressive MCL are in need of low-toxic effective therapy combined with target biological medications as a part of induction and maintenance, with consolidating RT or RIT. Original prognostic system for stratifying patients in clinical trials MIPI was reproduced in several retrospective and prospective studies, have shown the clinical usefulness in defining three risk groups and now is evaluated in high-dose therapy selections. New data concerning the definition of indolent variants, including extranodal and local tumors, with highly mutated *IgVH*, low Ki-67, and absence of nuclear SOX11 expression, would be useful in defining this group of patients relative to chemosensitivity, FFS and OS.

Keywords: mantle cell lymphoma, prognostic factors, management, high-dose therapy, rituximab, autoSCT, alloSCT.

Hematology Research Center, Moscow

Контакты: lorie@mail.ru

Принято в печать: 30 марта 2011 г.

Лимфома из клеток зоны мантии (ЛКЗМ) — В-клеточная опухоль, выявляемая преимущественно у мужчин среднего и пожилого возраста и цитогенетически характеризующаяся транслокацией t(11;14)(q13;q32). Клинико-морфологические проявления заболевания гетерогенны в широких пределах, и до 80 % случаев составляют агрессивные лимфомы, включая бластоидный вариант у 20 % пациентов. Общая выживаемость пациентов увеличилась с 2,7 года в 1975–1986 гг. до 4,8 года в 2006 г., что связано с введением в клиническую практику ритуксимаба и интенсивной полихимиотерапии, включающей высокие дозы цитарабина или аутологичную трансплантацию стволовых кроветворных клеток (аутоТСКК) в первой ремиссии. Высокодозная терапия более эффективна в отношении индукции ремиссий, полных ремиссий, времени, свободного от неудач лечения, и, возможно, общей выживаемости. Рассмотрены основные схемы интенсивной индукционной терапии R-HyperCVAD/R-HMA, R-MaxiCHOP/R-HDAra-C, R-DHAP, R-HST и менее токсичные режимы R-CHOP или R-VAD-C с последующей аутоТСКК, а также режимы кондиционирования и роль ритуксимаба на разных этапах лечения. Отсутствие рецидивов после аутоТСКК через 5–6 лет наблюдения у пациентов моложе 65 лет может свидетельствовать о выздоровлении ряда больных, но пожилым пациентам с агрессивной ЛКЗМ требуется не токсичная, но эффективная терапия, комбинированная с препаратами биологического действия в индукции и поддерживающей терапии, консолидирующая лучевая терапия. Оригинальные прогностические системы для стратификации больных ЛКЗМ в клинических исследованиях широко используются и апробируются в группах, получающих высокодозную терапию. Приведены новые данные о хронических нодальных и экстранодальных формах ЛКЗМ, характеризующихся мутированными генами *IgVH*, низким Ki-67 и отсутствием ядерной экспрессии SOX11, которые позволят ретроспективно проанализировать эту группу пациентов в отношении химиочувствительности, времени, свободного от неудач лечения, и общей выживаемости.

Ключевые слова

лимфома из клеток зоны мантии, прогноз, лечение, высокодозная терапия, ритуксимаб, аутоТСК, аллоТСК.

ВВЕДЕНИЕ

Лимфома из клеток зоны мантии (ЛКЗМ) — редкая, обычно генерализованная В-клеточная опухоль, выявляемая преимущественно у пожилых мужчин (60–70 %). Заболе-

ваемость составляет 3–4 случая на 100 000 населения, т. е. до 6 % от числа неходжкинских лимфом, и возрастает в США за последние 15 лет за счет генерализованных стадий и пациентов старше 60 лет [1]. ЛКЗМ характеризуется патогенетической

транслокацией t(11;14)(q13;q32) [2] или ее редкими вариантами t(2;11)(p11;q13) и t(11;22)(q13;q11) [3, 4], приводящими к перестройке протоонкогена *BCL1* (B-cell lymphoma-1, 11q13) в локусах генов тяжелых или легких цепей иммуноглобулинов. Транслокация впервые описана Е.В. Флейшман и Е.Л. Пригожиной (1977) как цитогенетическое нарушение, свойственное лимфатическим опухолям и не встречающееся при других гемобластозах [5]. Появившиеся позднее описания этого цитогенетического нарушения при мнимых острых и хронических лимфоидных лейкозах, крупноклеточных, фолликулярных, маргинальных и лимфоплазмочитарных лимфомах лишь подчеркивают клинико-морфологическое многообразие ЛКЗМ [6].

Предполагается, что нормальным клеточным аналогом ЛКЗМ служит наивная CD5-позитивная В-клетка мантии вторичного фолликула лимфоузла [7]. В то же время экспрессия маркеров герминативного центра у 50 % больных и мутации генов *IgVH* (вариабельный регион тяжелых цепей иммуноглобулинов) — у 30–40 % свидетельствуют о возникновении ряда случаев заболевания на уровне антигензависимой стадии дифференцировки и возможном существовании нескольких биологических форм болезни [8].

Имунофенотип ЛКЗМ более «зрелый», чем при хроническом В-клеточном лимфолейкозе, и в большинстве случаев характеризуется интенсивной экспрессией CD5, CD43, CD20, CD22, FMC7, поверхностных иммуноглобулинов. Значимая экспрессия CD23 выявляется в 20 % случаев и связывается с хроническим клиническим течением, как и отсутствующая в 10 % случаев экспрессия CD5 [9]. При крупноклеточных вариантах опухоли пролиферативный индекс (ПИ) Ki-67 может повышаться до 90 %, пролиферация более 30 % считается фактором неблагоприятного прогноза [10].

При диагностике ЛКЗМ может выявляться морфологическая картина всех переходных вариантов — от нодулярной мелкоклеточной до диффузной бластной или плеоморфной опухоли. В большинстве случаев определяется так называемый классический гистологический вариант — нодулярно-диффузный рост мономорфных клеток типа пролимфоцитов. Помимо классического выделяют мелкоклеточный, бластоидный и плеоморфный цитологические типы и мантийный, фолликулярный, нодулярный и диффузный типы роста [11]. Объединение клинико-морфологических вариантов в одну нозологическую форму на основании типичного патогенетического хромосомного нарушения сделано в 1992 г. [12], двумя десятилетиями позже первого гистологического описания опухоли [13, 14].

Клиническая картина также разнообразна и в половине случаев соответствует генерализованной лимфатической опухоли, поражающей лимфоузлы, селезенку, костный мозг и ЖКТ. Уже на момент первичного обращения у большинства пациентов диагностируют III–IV стадию заболевания, при использовании высокочувствительных методов диагностики у 97 % больных выявляют опухолевые клетки в крови [15].

Отличительная особенность клинического течения ЛКЗМ — частое поражение ЖКТ в виде множественного лимфоматозного полипоза, впервые описанного J. Briquet в 1835 г. у 41-летнего больного с генерализованной лимфаденопатией, поражением печени, селезенки и миндалин. При вскрытии выявлено поражение ЖКТ на всем протяжении многочисленными мелкими полиповидными образованиями, представляющими собой разрастания ги-

перпластической лимфоидной ткани в слизистой оболочке и подслизистой основе [16]. Поражение ЖКТ редко бывает тотальным, у 50 % больных имеются эзофагогастродуоденальные поражения и у 60 % — колоректальные [17]. Высокая частота желудочно-кишечных поражений диктует определенную тактику эндоскопических исследований: инициальное проведение слепых биопсий визуально не измененной слизистой оболочки для морфологического исключения поражения и множественные биопсии в месте прежнего расположения опухоли при контрольных обследованиях. Такой подход позволил J. Romaguera и соавт. выявить среди 60 больных поражение ЖКТ у 88 % при колоноскопии и у 43 % при эзофагогастродуоденоскопии, но на изменение лечения это повлияло только в 4 % случаев [18].

Несмотря на то что в большинстве случаев при диагностике выявляется нодулярно-диффузный рост клеток типа пролимфоцитов, что сопоставимо с морфологической картиной хронической лимфатической опухоли, ЛКЗМ относят к группе агрессивных лимфом. Основанием для этого служит низкая эффективность монотерапии и курсовой терапии алкилирующими препаратами, антрациклинсодержащими режимами, а также короткие безрецидивная (БРВ) и общая выживаемость (ОВ), составившие в первых исследованиях 10 и 37 мес. соответственно [19, 20].

Прогрессирующее клиническое течение объяснимо особенностями патогенеза опухоли. Реципрокный обмен участков 11q13 (гены *CCND1*, *PRADI*, *BCL1*) и 14q32 (генов *IgH* — тяжелых цепей иммуноглобулинов) происходит в предшественниках В-лимфопоэза при перестройке генов *IgH* [21]. Транслокация приводит к перемещению гена *CCND1* в область энхансера (от англ. *enhancer* — усилитель; участок ДНК, связывающийся с транскрипционными факторами для увеличения уровня транскрипции определенного гена или группы генов) конституционально гиперэкспрессированных в В-лимфоцитах генов *IgH* и повышенной продукции ядерного белка циклина D1. В отличие от других *IgH*-транслокаций при мелкоклеточных лимфомах, в результате которых перестраивается и гиперэкспрессируется протоонкоген с антиапоптозными свойствами, например *BCL2* при t(14;18)(q32;q21), циклины группы D индуцируют переход клетки в фазу синтеза ДНК (S-фазу). Конституционально высокое количество циклина D1, не подвергающееся адекватному клеточному клиренсу, приводит к многократным повторным входам клетки в S-фазу цикла, что объясняет высокую генетическую нестабильность ЛКЗМ и многочисленные, определяемые уже в дебюте болезни, типичные вторичные хромосомные нарушения, к которым относятся делеции проапоптозных генов *ATM* и *TP53* [del(11q23), del(17p13)] и ингибиторов комплексов циклина D1 [22].

Исследования экспрессии генов при ЛКЗМ показали нарушение генетической регуляции основных клеточных процессов — контроля клеточного цикла, репарации ДНК и апоптоза [23], что объясняет высокую частоту бластной трансформации исходно мелкоклеточных вариантов, которую диагностируют в течение 5 лет у 35 % больных и в 70 % вскрытий [24, 25]. У 20 % больных при первичном обследовании диагностируют бластоидный или крупноклеточный вариант заболевания [26, 27]. Клинически такие случаи характеризуются высокоагрессивным течением и ПИ > 30 %, худшим ответом на индукционную терапию и отдаленным прогнозом, в т. ч. и после инициальной высококодозной терапии [28].

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА

Клинико-морфологическая гетерогенность и существование в пределах одной нозологической формы трех прогностических подтипов — хронического, агрессивного и высокоагрессивного — затрудняет стратификацию пациентов в клинических исследованиях.

Созданный в 2008 г. E. Hoster и германской группой исследования лимфом (German Lymphoma Study Group, GLSG) индекс MIPI (международный прогностический индекс ЛКЗМ) был основан на анализе более 450 больных ЛКЗМ. Применение уже известных прогностических систем IPI (международный прогностический индекс агрессивных лимфом) и FLIPI (международный прогностический индекс фолликулярных лимфом) не позволяло статистически значимо выделять группы риска: IPI не учитывал две группы промежуточного риска, составляющие более $\frac{2}{3}$ выборки, а FLIPI — группы промежуточного и низкого риска, т. е. вся выборка расценивалась как группа высокого риска, но характеризовалась удовлетворительной выживаемостью [29]. Кроме того, отмечена малая применимость этих индексов к ЛКЗМ по ряду определяющих критериев, которые не имеют при ЛКЗМ никакой прогностической значимости в многовариантном анализе, например число пораженных нодальных и экстранодальных областей.

Исследуемая группа состояла из 455 первичных больных с генерализованными стадиями (III–IV), участвовавшими в 3 исследованиях, одно из которых предусматривало аутологичную трансплантацию стволовых кроветворных клеток (аутоТСКК) и ограничивалось пациентами моложе 65 лет. Более 80 % больных получали терапию по схеме R-CHOP. Из анализа исключены тяжелые больные со статусом по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) > 2 баллов и пациенты с сопутствующей соматической патологией, что обусловлено критериями включения и исключения в проводимых исследованиях. Независимое прогностическое влияние на ОВ имели возраст, общее состояние, активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и уровень лейкоцитов крови. Интегральный индекс¹, определяемый в соответствии с относительными рисками каждого из независимых факторов прогноза, выделяет группы низкого (MIPI < 5,7, 44 % больных), промежуточного (5,7 < MIPI < 6,2, 35 % больных) и высокого риска (MIPI > 6,2, 21 % больных). Разработаны модификации индекса: упрощенный индекс (sMIPI) и комбинированный биологический индекс (MIPI_b), учитывающий ПИ [29].

В исследовании группы GOELAMS² (2009) выявлено независимое прогностическое влияние ПИ Ki-67 > 26 %, статуса ECOG > 1 балла, наличия В-симптомов и активности ЛДГ выше нормы на ОВ у 113 пациентов до 75 лет, получавших лечение по схеме VAD-C³ с ритуксимабом или без него, а также с последующей высокодозной консолидацией мелфаланом 140 мг/м², тотальным облучением тела (TOT) 8 Гр и аутоТСКК у пациентов до 61 года (43 %). Риск определялся суммой факторов: 0 — низкий риск (медиана ОВ 112 мес.), 1–2 фактора — промежуточный риск (медиана ОВ 44 мес.), 3–4 — высокий риск (медиана ОВ 11 мес.). Полученные различия в выживаемости были статистически высокозначимыми ($p < 0,0001$) [30]. Данная прогностическая система получила название «индекс GOELAMS». Она представляется более простой и при-

¹ MIPI рассчитывают по формуле: $[0,03535 \times \text{возраст (годы)}] + 0,6978$ (если ECOG > 1) + $[1,367 \times \log_{10}(\text{ЛДГ/ВГН ЛДГ})] + [0,9393 \times \log_{10}(\text{лейкоциты})]$. ВГН — верхняя граница нормы.

² GOELAMS — Groupe Ouest Est d'Etude des Leucemies et Autres Maladies du Sang — восточно-западная группа исследования лейкозов и других гемобластозов.

³ VAD-C — винкристин, доксорубин, дексаметазон, хлорамбуцил (CHOP-подобный курс).

менимой, но полученные данные пока не воспроизведены в других исследованиях (табл. 1).

Таблица 1. Прогностические индексы общей выживаемости больных лимфомой из клеток зоны мантии: MIPI, sMIPI, MIPI_b и GOELAMS

Показатель	Прогностический индекс			
	MIPI	GOELAMS		
Число больных	455	113		
Медиана наблюдения	32 мес.	62 мес.		
Факторы, влияющие на ОВ	Возраст ECOG ЛДГ Лейкоцитоз	Ki-67 > 26 % ECOG ЛДГ В-симптомы		
Низкий риск	MIPI < 5,7 — 44 % ОВ 60 % (5 лет)	0 факторов — 29 % Медиана ОВ 112 мес.		
Промежуточный риск	5,7 < MIPI < 6,2 — 35 % Медиана ОВ 51 мес.	1–2 фактора — 57 % Медиана ОВ 44 мес.		
Высокий риск	MIPI > 6,2 — 21 % Медиана ОВ 29 мес.	3–4 фактора — 14 % Медиана ОВ 11 мес.		
Упрощенный MIPI (sMIPI)				
Баллы	Возраст, лет	ECOG, баллы	ЛДГ/ВГН ЛДГ	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$
0	< 50	1–2	< 0,67	< 6,7
1	50–59		0,67–0,99	6,7–9,9
2	60–69	3–4	1,0–1,49	10–14,9
3	> 70		> 1,5	> 15
0–3 балла для каждого из независимых прогностических факторов до максимальной суммы 11.				
Низкий риск — 0–3 балла, промежуточный — 4–5 баллов, высокий — 6–11 баллов.				
MIPI _b — комбинированный биологический индекс MIPI, учитывающий ПИ Ki-67				
$0,03535 \times \text{возраст (годы)}$ $+ 0,6978$ (если ECOG > 1) $+ 1,367 \times \log_{10}(\text{ЛДГ/ВГН ЛДГ})$ $+ 0,9393 \times \log_{10}(\text{число лейкоцитов})$ $+ 0,02142 \times \text{Ki-67 (\%)}$				
Низкий риск — < 5,7 Промежуточный риск — 5,7–6,5 Высокий риск — > 6,5				

Сокращение: ВГН — верхняя граница нормы.

Критика MIPI основана на нерепрезентативности представленной выборки 455 больных, из которых только 18 % получили высокодозную консолидацию, отсутствию прогностической значимости при цитарабинсодержащей индукционной терапии и при определении прогноза в группах старше и моложе 65 лет как формальной границы возможности проведения высокодозной индукции и/или аутоТСКК [31, 32].

Прогностическое значение ПИ Ki-67 показано в ретроспективных исследованиях 1990-х годов [33] и подтверждено в многоцентровом исследовании [34]. M. Tiemann и соавт. исследовали прогностическую значимость ПИ у 304 больных ЛКЗМ, получавших лечение с 1972 г., преимущественно CHOP-подобные курсы. Пограничные значения определены на основании референсных как 10 и 40 % [35, 36]. Полученные статистически значимые различия в ОВ больных с ПИ < 10 (42 мес.), 10–30 (30 мес.) и более 40 % (15 мес.) сохраняются и при терапии R-CHOP, применение которой существенно увеличило ОВ во всех Ki-67-группах: 112, 59 и 35 мес. при ПИ < 10, 10–30 и > 40 % соответственно. Случаи мелкоклеточных опухолей с высокой пролиферацией также характеризовались худшим прогнозом [37].

При более интенсивных вариантах индукции без консолидации аутоТСКК, например R-HyperCVAD/R-HMA, ПИ не оказывает статистически значимого влияния на ОВ. ПИ Ki-67 на уровне 20 % позволяет статистически значимо выделять группы по 5-летней выживаемости, свободной от неудач лечения (ВСНЛ). При анализе данных 71 больного, включая 12 пациентов с бластоидным вариантом опухоли, 5-летняя ВСНЛ составила 29 и 53 % в группах высокого и низкого риска соответственно ($p < 0,0003$). В группе больных с классическим гистологическим вариантом опухоли различия в 5-летней ВСНЛ были еще более выражены — 14 и 58 % у больных с высоким и низким ПИ соответственно. Различий в 5-летней ОВ при границе ПИ

5, 10, 15 и 20 % не получено: при ПИ 20 % 5-летняя ОВ составила 51,4 % в группе высокого риска и 64,3 % — в группе низкого ($p = 0,19$) [38].

Исследование ПИ при более интенсивной инициальной терапии проведено R. Schaffel и соавт. Прогностическое значение ПИ определялось у 88 больных ЛКЗМ, 78 % из которых получали интенсивную индукцию СНОР-ICE и 73 % — консолидацию BEAM и аутоТСКК. Границы ПИ 30 и 50 % статистически значимо определяли группы пациентов с более низкой 5-летней БРВ (< 36 мес.) и ОВ (60 мес.) при большем, чем в исследовании MIPI, времени наблюдения (4,8 года) [31].

Таким образом, граница прогностической значимости ПИ и степень его влияния на выживаемость обусловлены интенсивностью проводимой терапии и медианой наблюдения.

Гипермутированные гены *IgVH*, первичная экстра-нодальная локализация опухоли и отсутствие ядерной экспрессии белка SOX11 определяют группу ЛКМЗ с хроническим течением. Транскрипционный фактор SOX11 (SRY (sex determining region Y)-box 11) необходим для развития нервной ткани и тканевого ремоделирования в эмбриогенезе [39]. Его ядерная экспрессия выявляется в 90 % случаев ЛКЗМ, а также волосатоклеточного лейкоза, лимфомы Беркитта и лимфобластных лимфом [40].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ РИТУКСИМАБА И ВЫСОКИХ ДОЗ ЦИТАРАБИНА

В течение последних 30 лет отмечено двукратное увеличение ОВ больных с 2,7 года в 1975–1986 гг. до 4,8 года в исследованиях GLSG 1996–2004 гг., связанное с введением в клиническую практику терапевтических моноклональных антител и широкого применения интенсивной инициальной терапии и высокодозной консолидации [41].

Включение ритуксимаба в схему СНОР существенно увеличило число ремиссий и полных ремиссий (ПР), но не повлияло на выживаемость без прогрессирования (ВБП) и ОВ. В исследовании O.M. Howard и соавт., включившем 40 больных со II–IV стадией ЛКЗМ, было получено высокое число ремиссий — 96 % (ПР 48 %), но показано отсутствие статистически значимых различий в продолжительности частичной ремиссии (ЧР; 14,7 мес.), неподтвержденной ПР (16,2 мес.) и ПР (18,8 мес.). Молекулярные ремиссии по данным полимеразной цепной реакции (ПЦР), полученные у 36 % пациентов, не отличались большей ВБП (16,5 vs 18,8 мес.), средняя продолжительность ответа составила 16,6 мес. Тем не менее была отмечена возможность очистки костного мозга и крови ритуксимабом у $\frac{1}{3}$ больных, что позволяло осуществлять сбор клеток CD34+ для высокодозной консолидации [42].

В рандомизированном исследовании GLSG G. Lenz и соавт., сравнивая эффективность схем R-СНОР и СНОР у 122 первичных больных ЛКЗМ, выявили статистически значимое увеличение количества ремиссий (94 vs 75 %), ПР (34 vs 7 %) и ВСНЛ (21 vs 14 мес.) при отсутствии различий в ОВ [43].

По аналогии с тактикой терапии рецидивов и резистентных форм агрессивных лимфом [44] рациональным решением была оценка возможности и эффективности высокодозной консолидации и аутоТСКК. Первые исследования ограничивались небольшим числом пациентов на разных этапах болезни (первичные больные, рецидив, рефрактерность), что объясняет неидентичные результаты [45–47]. Так, в исследовании D.A. Stewart (1994) ПР после антрациклинсодержащей терапии была получена только у

4 из 14 больных ЛКЗМ, а 5-летние ОВ и ВСНЛ составили 23 и 8 % соответственно. В группе высокого ИР 5-летняя ВСНЛ равнялась 0 % [45].

В 1994–1997 гг. в M.D. Anderson Cancer Center проведено исследование высокодозной индукционной терапии Hyper-CVAD/НМА с консолидирующей ауто- или аллоТСКК у 45 пациентов моложе 65 лет с агрессивной диффузной генерализованной ЛКЗМ (25 — первичные, 20 — с рецидивом). Схема Hyper-CVAD/НМА, применяемая в лечении детских и взрослых лимфобластных лейкозов [48, 49], включает два чередующихся курса: антрациклинсодержащий Hyper-CVAD, не отличающийся статистически значимо большей эффективностью, чем СНОР, по результатам исследования юго-западной онкологической группы (South West Oncology Group, SWOG) 2001 г. [50], и высокие дозы метотрексата (1 г/м²) и цитарабина (12 г/м²). После выполнения 4 блоков (8 курсов) химиотерапии полный ответ был достигнут у 38 % больных, частичный — у 55,5 %. 34 больным, достигшим ремиссии, выполнены аутологичные (26) и аллогенные (8) трансплантации стволовых клеток крови или костного мозга (ТКМ). Тромбоцитопения IV степени определялась у 85 % больных после курса НМА, нейтропения IV степени — после всех курсов. У 1 пациента лечение было прекращено по причине токсичности, еще у 3 — снижены дозы винкристина, доксорубина, циклофосфида, метотрексата и цитарабина на 20–30 %. У первичных больных 3-летние бессобытийная выживаемость (БСВ) и ОВ составили по сравнению с историческим контролем 72 vs 28 и 92 vs 56 % соответственно [51].

Снижение дозы цитарабина до 4 г/м²/курс без ТСКК у 25 больных старше 65 лет позволило получить сопоставимое число ремиссий (92 %) и ПР (68 %), но полная программа лечения (8 курсов) не была выполнена у 44 % больных в связи с высокой, в т. ч. негематологической, токсичностью; смертность в период индукции составила 8 %, а ВСНЛ — 15 мес. [52].

Добавление ритуксимаба к схеме Hyper-CVAD/НМА позволило J. Romaguera и соавт. увеличить число ПР с 38 до 89 % у пациентов моложе 65 лет и до 84 % у 32 пожилых больных из 97, включенных в это исследование. Токсичность терапии не позволила полностью провести лечение (6 курсов) у 29 % больных. Смертность в период индукции составила 8 %. При 97 % ремиссий и 87 % ПР после 8 лет наблюдения медиана ВСНЛ равнялась 4,6 года, медиана ОВ не достигнута. 8-летние ВСНЛ и ОВ составили у пожилых пациентов 16 и 33 %, у больных моложе 65 лет — 46 и 68 % соответственно. У пациентов моложе 65 лет не зарегистрировано рецидивов после 5-го года наблюдения, что предполагает возможность излечения ряда больных методом интенсивной индукционной иммунохимиотерапии без трансплантации. У 5 пациентов развились вторичные опухоли: миелодиспластический синдром (МДС) и острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) [32].

Результаты исследования J. Romaguera не воспроизведены в сходных испытаниях групп SWOG и GISEL, определявших эффективность, токсичность, ВСНЛ и ОВ терапии R-HyperCVAD/R-НМА: у 59 и 32 пациентов с ЛКЗМ соответственно подтверждена высокая токсичность, 30 % пациентов не смогли получить полный курс терапии [53, 54]. Общее число ремиссий, ПР, ВБП и ОВ при медиане наблюдения 2 года также были существенно ниже (табл. 2).

В небольшом ретроспективном исследовании J. McQuade и соавт. сравнивали отдаленные результаты терапии 43 больных ЛКЗМ, которым проводили терапию

Таблица 2. Исследования эффективности высоких доз цитарабина, ритуксимаба и аутоТСКК при лимфоме зоны мантии

Исследование	Схема	Курсовая доза цитарабина, число курсов	Число больных	ЧР + ПР, %	ПР, %	Медиана наблюдения, мес.	ВБП, %	ОВ, %
Lefrere [62]	СНОР-DHAP + аутоТСКК	4 г/м ² , 4	28	89	82	71	51	81
Romaguera [52]	HyperCVAD/HMA	12 г/м ² , 3–4	25	92	68	17	15	НИ
de Guibert [63]	R-DHAP + аутоТСКК	4 г/м ² , 4	24	96	92	36	65	69
Delarue [64]	R-DHAP + аутоТСКК	4 г/м ² , 4	60	95	61	67	83	75
Romaguera [33]	R-HyperCVAD/R-HMA	12 г/м ² , 3–4	97	97	87	120	55	НД
Erner [53]	R-HyperCVAD/R-HMA	12 г/м ² , 3–4	49	88	58	24	63	76
Merli [54]	R-HyperCVAD/R-HMA	12 г/м ² , 3–4	32	53	50	24	75	93
Andersen [58] (NLG)	R-MaxiСНОР + аутоТСКК	Без цитарабина	41	78	27	48	18	55
Geisler [59]	R-MaxiСНОР/R-HDAra-C + аутоТСКК	8–12 г/м ² , 3–4	160	96	54	60	56	69
van't Veer [66]	R-СНОРAra-C + аутоТСКК	16 г/м ² , 1	87	72	29	48	36 ± 7	79 ± 7
Magni [67]	R-HDS + 2 аутоТСКК	24 г/м ² , 1	28	100	100	120	50	71,4

Сокращения: НД — не достигнуто; НИ — не исследовалось.

R-HyperCVAD ($n = 17$), R-HyperCVAD с последующей поддерживающей терапией ритуксимабом ($n = 11$) и R-HyperCVAD + аутоТСКК ($n = 15$). Средняя ВБП по всей группе составила 3,9 года: у пациентов в группе только R-HyperCVAD — 2,1 года, в группе R-HyperCVAD + R — 3,9 года, в группе R-HyperCVAD + аутоТСКК медиана не достигнута. 5-летняя ВБП составила 0, 33 и 33 %. 3-летняя ОВ у всех больных равнялась 84 %, без значимых различий между подгруппами. Только у 1 из 8 больных, получавших HyperCVAD и аутоТСКК, диагностирован рецидив после 2 лет [55].

Причину высокой токсичности схемы HyperCVAD/HMA С. Geisler видит в использовании метотрексата [56], ссылаясь на другое исследование CALGB, предусматривавшее индукцию высокими дозами метотрексата и курсом СНОР [57]. Инициальная доза метотрексата 3 г/м² у первых 20 из 78 больных привела к выраженной транзиторной почечной недостаточности, в дальнейшем она была снижена до 300 мг/м². Частота ПР составила 67 % в группе высоких доз метотрексата и 78 % в группе сниженных доз, но различий в ОВ и ВСНЛ не получено. Таким образом, метотрексат в большей степени связан с токсичностью терапии, чем эффективностью.

В 2 последовательных исследованиях С. Geisler и Nordic Lymphoma Group (NLG) 201 больному проведена терапия MaxiСНОР (доксорубин 75 мг/м², циклофосфамид 1200 мг/м²) или R-MaxiСНОР/R-HDAra-C с консолидацией BEAM и аутоТСКК [58, 59]. Курсовая доза цитарабина составляла 12 г/м². Только 3 % из 160 больных, получавших R-MaxiСНОР/R-HDAra-C, не выполнили план лечения. Средний возраст пациентов составлял 56 лет, участники были преимущественно мужчины (70 %), включая 20 % больных с бластоидным вариантом и 40 % — с ПИ Ki-67 > 30 %. После 6 курсов химиотерапии получено 54,4 % ПР, 41,9 % ЧР. После высокодозной консолидации BEAM и аутоТСКК у 89,7 % пациентов достигнуты ПР. Использовалась *in vivo* очистка трансплантата двумя введениями ритуксимаба во время сбора стволовых клеток крови. При медиане наблюдения 4 года 65,9 % больных сохраняют ремиссию. Как и в исследовании J. Romaguera, в группе молодых пациентов не зарегистрировано рецидивов после 5 лет наблюдения. При медиане наблюдения 4 года только у 2 из 160 больных зарегистрированы вторичные ОМЛ.

В последовательных исследованиях NLG, позволяющих оценить роль высокодозных схем, включающих цитарабин и ритуксимаб в индукции ремиссии и консолидации аутоТСКК, показано существенное увеличение 4-летней БСВ в группе пациентов, получавших ритуксимаб и высокие дозы цитарабина, — 63 vs 18 % в первом исследовании

MaxiСНОР с последующей аутоТСКК [59]. Подтверждены данные M. Ladetto [60] о возможности купирования молекулярного рецидива ритуксимабом: при молекулярном контроле ремиссии рецидив в среднем через 1,5 года после окончания лечения выявлен у 36 из 74 больных, 26 из них получили 4 еженедельных введения ритуксимаба, у 92 % получены повторные молекулярные ремиссии продолжительностью в среднем 1,5 года, клинический рецидив развивался в среднем через 3,7 года [61]. Медиана ВБП составила 18 мес., если молекулярный рецидив выявлялся в течение первого года, и 60 мес. — если позже. У пациентов без зарегистрированных в течение 5 лет молекулярных рецидивов в дальнейшем их не выявляли (медиана ВБП не достигнута). Помимо молекулярного статуса на БСВ статистически значимо влияли ПИ Ki-67, IPI 0–2 vs 3–5, гистологический диффузный тип роста опухоли, полная vs неполная ремиссия; бластоидный вариант — на границе статистической значимости ($p = 0,069$) [62].

M. V. van't Veer и соавт. исследовали эффективность высоких доз цитарабина (16 г/м²) после 4 курсов СНОР и отметили двукратное увеличение числа ПР после 1 курса — с 16 до 29 % [66]. Более высокие дозы цитарабина 24 г/м² применялись в исследовании A. M. Gianni и соавт. в качестве последовательной высокодозной терапии перед тандемной трансплантацией у 28 больных ЛКЗМ, средний возраст — 48,5 года. В результате терапии получено 100 % ПР, медиана 10-летней БРВ составила 50 %, ОВ — 71,4 %. Очистка трансплантатов от возможной примеси опухолевых клеток осуществлялась ритуксимабом до сбора и в момент трансплантаций (всего 6 введений) [67].

Эффективность более низких курсовых доз цитарабина (4 г/м²) была показана в нескольких небольших исследованиях [62–64], в т. ч. и по использованию курсов DHAP после 3–4 курсов СНОР и последующей аутоТСКК после TOT, медиана ОВ больных составила 81 мес. [64] (см. табл. 1).

Более высокая эффективность цитарабинсодержащей инициальной терапии и консолидации аутоТСКК в первой ремиссии по сравнению с поддерживающей терапией продемонстрирована в рандомизированных и проспективных исследованиях.

В 1996–2004 гг. M. Dreyling и соавт. сравнивали эффективность поддерживающей терапии интерфероном- α и аутоТСКК у пациентов, достигших ремиссии после терапии первой линии СНОР с ритуксимабом или без него [70]. 75 из 144 больных проведена аутоТСКК, 69 пациентов получали поддерживающую терапию интерфероном- α . Анализ отдаленных результатов свидетельствует, что в группе аутоТСКК получены более продолжительные ремиссии (3,7 vs 1,6 года; $p = 0,0004$), максимально эти различия

Таблица 3. Рандомизированные исследования высокодозной терапии и аутоТСКК

Исследование	Схема лечения	Число больных	ПР, %	Медиана наблюдения, мес.	ВБП, %	ОВ, %
Dreyling [69]	СНОР + интерферон	122	28	73	25	65
	СНОР + аутоТСКК		81		54	90
Gressin [70]	(R)VAD + С × 4 + аутоТСКК	49	89	36	62	81
	(R)VAD + С × 6–8	33	88		6	47
Hermine [71]	R-СНОР + аутоТСКК	391	63	27	48	79*
	R-СНОР/R-DHAP + аутоТСКК		65		НД	80*

Сокращение: НД — не достигнуто.

* Медиана наблюдения 36 мес.

выражены у пациентов с ПР (4,5 vs 1,6 года). Основным оцениваемым показателем в этом исследовании была ВБП, но при медиане наблюдения 6,1 года отмечена тенденция к увеличению ОВ в группе аутоТСКК — 7,5 vs 5,4 года в группе поддерживающей терапии ($p = 0,075$) [69].

В 1996–2005 гг. французская группа GOELAMS исследовала эффективность высокодозной консолидации у 113 пациентов с ЛКЗМ, 78 из которых были моложе 65 лет (табл. 3). После 4 курсов индукционной терапии VAD-С (винкристин, доксорубин, дексаметазон и хлорамбуцил) с ритуксимабом или без него ремиссии и ПР достигнуты у 73 и 46 % соответственно. 48 пациентам моложе 65 лет проведена аутоТСКК, 33 пациента продолжили получать VAD-С ± R до 6–8 курсов. В результате терапии первой линии ПР были достигнуты у 89 % больных в группе аутоТСКК и у 88 % — после стандартной химиотерапии. У 27 % больных, не ответивших на лечение, медиана ОВ составила 10 мес. При медиане наблюдения 3 года были получены статистически значимые различия в ВБП и ОВ между пациентами, получавшими аутоТСКК и стандартную терапию: 62 vs 6 ($p < 0,0001$) и 81 vs 47 % ($p < 0,0001$) соответственно. Использование ритуксимаба в этом исследовании не увеличило число ремиссий и ПР, но имелась тенденция к большей ВБП у тех, кто получал ритуксимаб [70].

Продолжается рандомизированное исследование европейской группы по изучению ЛКЗМ, включившее 391 больного и сравнивающее эффективность схем R-СНОР и R-СНОР/R-DHAP с последующей аутоТСКК у пациентов моложе 65 лет с II–IV стадией ЛКЗМ. Число ПР и неподтвержденных ПР было статистически значимо выше в группе R-DHAP — 39 vs 26 ($p = 0,012$) и 60 vs 41 % ($p = 0,0003$). Трансплантации проведены 72 и 73 % больных в каждой группе, число ремиссий и ПР после аутоТСКК было практически одинаковым (97 vs 97 и 63 vs 65 % соответственно). При времени наблюдения 27 мес. ВСНЛ в группе R-DHAP была существенно выше (не достигнута vs 49 мес.; $p = 0,0384$), что, вероятно, было обусловлено меньшим числом рецидивов после ПР (10 vs 20 %). Смертность, связанная с лечением, составила 3 и 4 %, различий в 3-летней ОВ не отмечено (79 vs 80 %) [71].

В группе R-СНОР/R-DHAP получено статистически значимо больше молекулярных ремиссий (73 vs 32 %; $p < 0,0001$). При медиане наблюдения 24 мес. молекулярные ремиссии были более длительны (89 vs 74 %; $p = 0,0017$) в обеих группах исследования. Сохранение молекулярной ремиссии в течение года ассоциировалось с более длительной БРВ [72].

ВЫБОР РЕЖИМА КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

При ЛКЗМ в большинстве трансплантационных исследований использовали в качестве кондиционирования (высокодозной консолидации) TOT 12–14 Гр со снижением дозы над легкими до 8 Гр в комбинации с цитостатическими препаратами (циклофосфамид, этопозид, мелфалан)

или высокодозные схемы полихимиотерапии BEAM(С). На сегодня не существует ни одного проспективного рандомизированного исследования различных режимов кондиционирования, но отмечается четкая тенденция перехода от TOT к использованию только иммунополихимиотерапии [61].

По данным EBMT (Европейский регистр трансплантации стволовых клеток крови и костного мозга) 2010, включающего 418 пациентов с ЛКЗМ, получивших аутоТСКК в первой ПР (283 больных) или ЧР (135 больных), 152 (36,5 %) пациентам выполнено TOT, из остальных 266 пациентов 92 % проводилось кондиционирование по схеме BEAM. У больных в ПР выбор режима кондиционирования не оказывал какого-либо влияния на БСВ и ОВ. Различия были выявлены при выборе режима кондиционирования у пациентов с ЧР, у которых при проведении TOT риск рецидива был статистически ниже, чем при терапии по схеме BEAM, и имелась тенденция к увеличению ВБП с 33 до 60 мес. ($p = 0,123$). Также отмечена тенденция к удлинению БСВ у тех пациентов с ЧР, кому перед аутоТСКК проводилось лечение с использованием высоких доз цитарабина и ритуксимаба (52 vs 27 мес.; $p = 0,0891$) [73].

Другой ретроспективный анализ данных 73 пациентов, выполненный в 7 французских клиниках с 1990 по 2008 г., не выявил каких-либо различий в ОВ и БСВ между группой пациентов, которым выполнялось TOT (с циклофосфамидом или мелфаланом), и теми, кому проводилось кондиционирование по схеме BEAM.

При анализе поздних осложнений не отмечено существенного роста солидных опухолей, вторичных ОМЛ/МДС и лучевых пневмонитов в группах пациентов, получавших кондиционирование TOT [74].

АЛЛОГЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

аллоТСКК или аллоТКМ имеют существенные преимущества перед аутологичной трансплантацией: отсутствие возможной контаминации трансплантата и реакции трансплантат против лимфомы, что позволяет преодолеть химиорезистентность опухоли. При ЛКЗМ, учитывая возраст пациентов и отсутствие необходимости использовать высокодозное химиотерапевтическое воздействие, применяют в основном режимы кондиционирования пониженной интенсивности (немиелоаблятивные режимы, мини-аллоТСКК).

I. Khoufi и соавт. применяли мини-аллоТКМ у 18 пациентов с рецидивами или резистентным течением ЛКЗМ, средний возраст 56,5 года (диапазон 46–64 года). У пациентов перед трансплантацией было в среднем три линии полихимиотерапии (диапазон 1–10). У 13 пациентов кондиционирование включало флударабин 30 мг/м² в 1–3-й день, циклофосфамид 750 мг/м² в 1–3-й день и высокие дозы ритуксимаба; у 5 пациентов — цисплатин 25 мг/м² в 1–4-й день, флударабин 30 мг/м² в 1–2-й день и цитарабин 1000 мг/м² в 1–2-й день. Для профилактики

реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) применяли такролимус и метотрексат. У 14 из 18 пациентов был использован костный мозг от родственного донора.

Приживление трансплантата произошло у всех пациентов, у одной пациентки восстановилось собственное кроветворение. В среднем Т-клеточный химеризм, определяемый в периферической крови на 21-й день, составлял 55 % и достигал 100 % к 90-му дню после трансплантации. Через 100 дней после мини-аллоТКМ смертность составила 0 %.

ПР была достигнута у всех 17 пациентов. Предполагаемая 3-летняя выживаемость при медиане наблюдения 26 мес. равнялась 85,5 %, ВВП — 82 %. Умерло 3 пациента: один умер из-за инфекционных осложнений через 19 мес. после трансплантации, второй пациент скончался вследствие РТПХ через 17 мес., третья смерть не была связана с лечением [75].

К 2009 г. данное исследование включало 35 пациентов. 6-летние ОВ и БСВ составили 53 и 46 % соответственно. Исследователи делают акцент на достижении плато на кривых БСВ и ОВ для 9 пациентов между 63 и 110 мес. наблюдения [76]. Необходимо отметить, что ОВ и БСВ при выполнении аллоТКМ у пациентов с рецидивами и резистентным течением ЛКЗМ значительно лучше, чем при использовании аутоТСКК.

При анализе 70 мини-аллоТКМ у пациентов с рецидивами или резистентным течением ЛКЗМ, проведенном G. Cook и соавт., результаты оказались значительно хуже. У 57 пациентов режимы кондиционирования включали алемтузумаб. Смертность, не связанная с прогрессивной болезнью, составила 18 % в течение 1 года и 21 % в течение 5 лет после ТКМ. Риск рецидива в течение 5 лет равнялся 65 %. 5-летняя ОВ составила 37 %, а БСВ — 14 %. Из 15 пациентов, которым в связи с рецидивом были перелиты донорские лимфоциты, у 11 была вновь достигнута ПР. Острая РТПХ развилась в 10 % случаев, хроническая — в 61 % [77].

аллоТКМ — единственная возможность излечения, особенно в случае рецидива лимфомы, но она сопряжена с высоким риском смерти от лечения (до 20–30 %) уже в течение первого года. Острая РТПХ развивается в 10 % случаев, хроническая — в 60 % и служит одной из основных причин смертности. Риск рецидива достигает 65 %, в связи с чем пациенты нуждаются в применении терапии донорскими лимфоцитами, что в большинстве случаев позволяет купировать рецидив.

В небольшом исследовании S. Lachance и соавт., включившем 33 первичных пациента, определялась роль аллогенной трансплантации в первой линии терапии. При использовании аллоТСКК в первой линии терапии после аутоТСКК при медиане наблюдения 42 мес. 60 % пациентов сохраняют ремиссию. Лучшие результаты получены при применении немиелоаблятивного кондиционирования флударабином и циклофосфамидом. Смертность, связанная с лечением, составила 28 % [78]. Только при аутоТСКК зарегистрировано 33 % рецидивов, и различия в эффективности методов не были статистически значимы.

Учитывая значительную токсичность и умеренную эффективность, метод резервируется для терапии первого и последующих химиочувствительных рецидивов у молодых пациентов при условии имеющегося донора.

МИНИМАЛЬНАЯ ОСТАТОЧНАЯ БОЛЕЗНЬ

Изучение минимальной остаточной болезни (МОБ) необходимо для контроля за лечением: более раннее достиже-

ние молекулярной ремиссии совпадает с более длительной БСВ и ОВ. Купирование молекулярного рецидива после иммунохимиотерапии в большинстве случаев возможно путем добавления 4 введений ритуксимаба, реципиентам аллоТКМ в этой ситуации необходимы трансфузии донорских лимфоцитов.

Основными методами определения МОБ считаются флюоресцентная гибридизация *in situ* (FISH), количественная и качественная ПЦР, проточная цитофлуориметрия.

Метод FISH прост, доступен, но характеризуется низкой чувствительностью (до 10^{-3}). Чувствительность проточной цитофлуориметрии и ОТ-ПЦР (ПЦР с обратной транскрипцией) существенно выше — до 10^{-4-6} . При сравнении чувствительности 4-цветной проточной цитофлуориметрии и ОТ-ПЦР с пациент-специфичным праймером (VDJ-регион IgH) было выявлено, что она сравнима на первых этапах терапии, но в дальнейшем чувствительность ОТ-ПЦР становилась выше [79]. Поскольку в 11q13 имеется несколько кластеров транслокации t(11;14)(q13;q32), она обнаруживается методом ПЦР только в 50–55 % случаев [80]. Отсутствие признаков МОБ в крови и костном мозге недостаточно для констатации достижения или сохранения ПР, но позволяет провести сбор стволовых клеток крови, дальнейшую интенсификацию терапии и аутоТСКК [42].

Роль позитронно-эмиссионной томографии в лечении ЛКЗМ окончательно неясна, что связано с ложноотрицательными результатами в случаях опухолей с низкой пролиферативной активностью, не накапливающих радиофармпрепарат. Особо часто ложноотрицательные результаты регистрировались при диагностике вовлечения ЖКТ. Чувствительность метода составила 67 % [81].

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования профиля экспрессии генов при ЛКЗМ выявили конкретные механизмы нарушения регуляции главных клеточных процессов: контроля клеточного цикла, репарации ДНК и апоптоза, но патогенетическая терапия опухоли не разработана. Клинические испытания препаратов биологического действия, влияющих на соответствующие молекулярные клеточные мишени при ЛКЗМ: флавопиридола (Альвоцидид), сиролимуса, бортезомиба, ингибиторов деацетилирования гистонов и ангиогенеза — показали нестандартный профиль токсичности этих лекарственных средств и умеренную эффективность в виде ЧР и стабилизации у 20–60 % больных с рецидивом болезни или рефрактерностью [85].

Напротив, высокодозная терапия и аутоТСКК при ЛКЗМ в течение последних 15 лет превратились из метода с сомнительными результатами в наиболее эффективный в отношении индукции ремиссий, ПР, ВВП, БРВ и ОВ по сравнению со стандартной терапией лимфом (R-СНОР), что доказано в рандомизированных исследованиях.

Современные прогностические системы выделяют группы риска при использовании стандартной химиотерапии, но, возможно, теряют свою значимость при интенсивной индукционной иммунохимиотерапии и аутоТСКК. Так, МIP1 не определяет характер предстоящего лечения и используются для стратификации клинических исследований и характеристики выборки.

Благодаря введению ритуксимаба и цитарабина в схемы индукционной и консолидирующей терапии и постепенному отказу от курсов R-СНОР или СНОР-подобных в индукции ремиссии, особенно у молодых больных, сформулирована стратегия интенсивной терапии:

индукционная иммунохимиотерапия позволяет получить высокое число ПР. Цель высокодозной консолидации — молекулярная ремиссия [82], достижение которой связано с большей БРВ. Контроль МОБ должен быть частым в течение первого года после трансплантации. Молекулярные рецидивы более чем в 90 % случаев курабельны путем 4 введений ритуксимаба, но в среднем через 4 года заканчиваются клиническим рецидивом. Пациенты с бластондным и плеоморфным вариантами опухоли считаются кандидатами для более интенсивной индукционной терапии с последующей аутоТСКК у молодых пациентов и поддерживающей терапией — у пожилых. В случаях с ПИ > 20 % в дебюте заболевания целесообразно выполнение ПЭТ после окончания лечения.

Тактика «оттягивания» первого рецидива связана с химиорезистентностью и низкой ОВ больных после развития рецидива, составившей, по данным S. Dietrich и соавт., 23 мес. в выборке 52 больных, 40 % из которых при рецидиве получили аллоТСКК [83]. Плато на кривой выживаемости, отмеченное несколькими группами, возможно связанное с тем, что ряд пациентов получали ритуксимаб для лечения молекулярного рецидива, свидетельствует о возможности излечения части молодых больных методом интенсивной иммунохимиотерапии и аутоТСКК.

Ожидаются отдаленные результаты умеренно интенсивной индукционной терапии R-СНОР/R-DНАР с последующей аутоТСКК и поддерживающей терапией ритуксимабом, (исследование GOELAMS), определяющие возможность снижения доз цитостатиков за счет поддерживающей терапии препаратами биологического действия. Эта схема лечения менее токсична, чем предлагаемые курсы НурерСВАД/НМА и МахiСНОР/НДАга-С, но также мало применима у пожилых пациентов с агрессивными формами ЛКЗМ.

Бендамустин, продемонстрировавший высокую активность при рецидиве ЛКЗМ, позволяет получить до 40 % полных ответов в комбинации с ритуксимабом, медиана ВБП составила 54 мес. [84]. Результаты исследования эффективности схемы R-ВАС (ритуксимаб, бендамустин, цитарабин), выполнимой у большинства пожилых пациентов с агрессивными формами опухоли, ожидаются летом 2012 г. Метрономная терапия RT-РЕРС (ритуксимаб, талидомид, преднизолон, этопозид, прокарбазин, циклофосфамид) может быть выбором для пациентов, которым не показана интенсивная терапия [82]. По аналогии с ритуксимабом в продолжающемся исследовании NLG анализируется эффективность поддерживающей терапии леналидомидом. Возможно, и другие препараты биологического действия, имеющие невысокую эффективность в индукционной и терапии второй линии, рациональнее также применять в качестве поддерживающего лечения [85].

ЛИТЕРАТУРА

1. Zhou Y., Wang H., Fang W. et al. Incidence trends of mantle cell lymphoma in the United States between 1992 and 2004. *Cancer* 2008; 113: 791–8.
2. Banks P., Chan J., Cleary M.L. et al. Mantle cell lymphoma: a proposal for unification of morphologic, immunologic, and molecular data. *Am. J. Surg. Pathol.* 1992; 16: 637–40.
3. Komatsu H., Yoshida K., Seto M. et al. Over-expression of PRAD1 in a mantle zone lymphoma patient with a t(11;22)(q13;q11) translocation. *Br. J. Haematol* 1993; 85: 427–9.
4. Wlodarska I., Meeus P., Stul M. et al. Variant t(2;11)(p11;q13) associated with the IgK-CCND1 rearrangement is a recurrent translocation in leukemic small-cell B-non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia* 2004; 18: 1705–10.
5. Fleischman E.W., Prigogina E.L. Karyotype peculiarities of malignant lymphomas. *Hum. Gen.* 1977; 35: 269–79.
6. Mitelman F., Johansson B., Mertens F. Mitelman Database of Chromosome Aberrations and Gene Fusions in Cancer (2010). <http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman>.

7. Perez-Galan P., Dreyling M., Wiestner A. Mantle cell lymphoma: biology, pathogenesis, and the molecular basis of treatment in the genomic era. *Blood* 2011; 117(1): 26–38.
8. Orchard J., Garand R., Davis Z. et al. A subset of t(11;14) lymphoma with mantle cell features displays mutated IgVH genes and includes patients with good prognosis, nonnodal disease. *Blood* 2003; 101(12): 4975–81.
9. Gao J., Peterson L., Nelson B. et al. Immunophenotypic variations in mantle cell lymphoma. *Am. J. Clin. Pathol.* 2009; 132(5): 699–706.
10. Tiemann M., Schrader C., Klapper W. et al. Histopathology, cell proliferation indices and clinical outcome in 304 patients with mantle cell lymphoma (MCL): a clinicopathological study from the European MCL Network. *Br. J. Haematol.* 2005; 131(1): 29–38.
11. Ghilmini M., Zucca E. How I treat mantle cell lymphoma. *Blood* 2009; 114(8): 1469–76.
12. Banks P.M., Chan J., Cleary M.L. et al. Mantle cell lymphoma. A proposal for unification of morphologic, immunologic, and molecular data. *Am. J. Surg. Pathol.* 1992; 16: 637–40.
13. Gerard-Marchant R., Hamlin I., Lennert K. et al. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. *Lancet* 1974; 2: 406.
14. Berard C.W., Dorfman R.F. Histopathology of malignant lymphomas. *Clin. Hematol.* 1974; 3: 39.
15. Ferrer A., Salaverria I., Bosch F. Leukemic involvement is a common feature in mantle cell lymphoma. *Cancer* 2007; 109(12): 2473–80.
16. Cruveilhier J. Maladies de l'estomac et des intestines. In: Anatomie Pathologique du Corps Humain. Ed. by J. Cruveilhier. Vol. 2. Paris: J.B. Bailliere, 1835–1842: 1–6.
17. Iwamura M., Okada H., Kawahara Y. et al. Endoscopic features and prognoses of mantle cell lymphoma with gastrointestinal involvement. *W. J. Gastroenterol.* 2010; 16(37): 4661–9.
18. Romaguera J.E., Medeiros L.J., Hagemeister F.B. et al. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer* 2003; 97: 586–91.
19. Brittinger G., Bartels H., Common H. et al.; Kiel Lymphoma Study Group. Clinical and prognostic relevance of the Kiel classification of non-Hodgkin lymphomas: Results of a prospective multicenter study by the Kiel Lymphoma Study Group. *Hematol. Oncol.* 1984; 2: 269–306.
20. Meusers P., Engelhard M., Bartels H. et al. Multicentre randomized therapeutic trial for advanced centrocytic lymphoma: Anthracycline does not improve the prognosis. *Hematol. Oncol.* 1989; 7(5): 365–80.
21. Tsujimoto Y., Yunis J., Onorato-Showe L. et al. Molecular cloning of the chromosomal breakpoint of B-cell lymphomas and leukemias with the t(11;14) chromosome translocation. *Science* 1984; 224: 1403.
22. Espinet B., Salaverria I., Bea S. et al. Incidence and prognostic impact of secondary cytogenetic aberrations in a series of 145 patients with mantle cell lymphoma. *Genes Chromos. Cancer.* 2010; 49(5): 439–51.
23. Perez-Galan P., Dreyling M., Wiestner A. Mantle cell lymphoma: biology, pathogenesis, and the molecular basis of treatment in the genomic era. *Blood* 2011; 117: 26–38.
24. Kaleem Z., Wakoff A.R., Smith R.S., Hess J.L. Blastic transformation of mantle cell lymphoma. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1996; 120: 577–80.
25. Raty R., Franssila K., Jansson S.-E. et al. Predictive factors for blastoid transformation in the common variant of mantle cell lymphoma. *Eur. J. Cancer* 2003; 39: 321–9.
26. Argatoff L., Connors J., Klasa R. et al. Mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study of 80 cases. *Blood* 1997; 89: 2067–78.
27. Bernard M., Gressin R., Lefrere F. et al. Blastic variant of mantle cell lymphoma: a rare but highly aggressive subtype. *Leukemia* 2001; 15: 1785–91.
28. Romaguera J.E., Fayad L., Rodriguez M.A. et al. Blastoid mantle cell lymphoma (MCL): 5-yr failure-free survival (FFS) rate of 50%, without failures after 2.5 years following treatment with rituximab (R)-hyperCVAD alternating with R-methotrexate/cytarabine (M/A). *Blood* 2006; 108: abstr. 2749.
29. Hoster E., Dreyling M., Klapper W. et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111: 558–65.
30. Gressin R., Caulet-Maugendre S., Deconinck E. et al. Evaluation of the (R) VAD+C regimen for the treatment of newly diagnosed mantle cell lymphoma. Combined results of two prospective phase II trials from the French GOELAMS group. *Haematologica* 2010. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 20220059.
31. Schaffel R., Hedvat C.V., Teruya-Feldstein O. et al. Prognostic impact of proliferative index determined by quantitative image analysis and the International Prognostic Index in patients with mantle cell lymphoma. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 133–9.
32. Romaguera J., Fayad L., Feng L. et al. Ten-year follow-up after intense chemoimmunotherapy with Rituximab-HyperCVAD alternating with Rituximab-high dose methotrexate/cytarabine (R-MA) and without stem cell transplantation in patients with untreated aggressive mantle cell lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2010; 150(2): 200–8.
33. Lardelli P., Bookman M.A., Sundeen J. et al. Lymphocytic lymphoma of intermediate differentiation. Morphologic and immunophenotypic spectrum and clinical correlations. *Am. J. Surg. Pathol.* 1990; 14: 752–63.
34. Tiemann M., Schrader C., Klapper W. et al. Histopathology, cell proliferation indices and clinical outcome in 304 patients with mantle cell lymphoma (MCL): a clinicopathological study from the European MCL Network. *Br. J. Haematol.* 2005; 131: 29–38.

35. *Gertes J., Lemke H., Baisch H. et al.* Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J. Immunol.* 1994; 133: 1710–5.
36. *Velders G.A., Kluijn-Nelemans J.C., De Boer C.J. et al.* Mantle-cell lymphoma: a population-based clinical study. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 1269–74.
37. *Determann O., Hoster E., Ott G. et al.* Ki-67 predicts outcome in advanced-stage mantle cell lymphoma patients treated with anti-CD20 immunochemotherapy: results from randomized trials of the European MCL Network and the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2008; 111: 2385–7.
38. *Garcia M., Romaguera J.E., Inamdar K.V. et al.* Proliferation predicts failure-free survival in mantle cell lymphoma patients treated with rituximab plus hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *Cancer* 2009; 115: 1041–8.
39. *Fernandez V., Salamero O., Espinet B. et al.* Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma. *Cancer Res.* 2010; 70(4): 1408–18.
40. *Xu W., Li J.Y.* SOX11 expression in mantle cell lymphoma. *Leuk. Lymphoma* 2010; 51(11): 1962–7. [Epub 2010 Oct 4.] PMID:20919851.
41. *Herrmann A., Hoster E., Zwingers T. et al.* Improvement of overall survival in advanced stage mantle cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 27: 511–8.
42. *Howard O.M., Gribben J.G., Neuberg D.S. et al.* Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle cell lymphoma: molecular complete responses are not predictive of progression-free survival. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 1288–94.
43. *Lenz G., Dreyling M., Hoster E. et al.* Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 1984–92.
44. *Philip T., Guglielmi C., Hagenbeek A. et al.* Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1540–5.
45. *Stewart D.A., Vose J.M., Weisenberger D.D. et al.* The role of high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for mantle cell lymphoma. *Ann. Oncol.* 1995; 6: 263–6.
46. *Freedman A.S., Neuberg D., Gribben J.G. et al.* High-dose chemoradiotherapy and anti-B-cell monoclonal antibody-purged autologous bone marrow transplantation in mantle cell lymphoma: no evidence for long-term remission. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 13–8.
47. *Blay J.-Y., Sebban C., Surbiquet C. et al.* High-dose chemotherapy with hematopoietic stem cell transplantation in patients with mantle cell or diffuse centrocytic non-Hodgkin's lymphomas: a single center experience on 18 patients. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 21: 51–4.
48. *Bowman W.P., Shuster J.J., Cook B. et al.* Improved survival for children with B-cell acute lymphoblastic leukemia and stage IV small noncleaved-cell lymphoma: A Pediatric Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 1252–61.
49. *Kantarjian H., O'Brien S., Beran M. et al.* Update of the program in newly-diagnosed adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1995; 86(Suppl. 1): abstr. 173a.
50. *Gaynor E.R., Unger J.M., Miller T.P. et al.* Infusional CHOP chemotherapy (CVAD) with or without chemosensitizers offers no advantage over standard CHOP therapy in the treatment of lymphoma: A Southwest Oncology Group Study. *Clin. Oncol.* 2001; 19: 750–5.
51. *Khouri I., Romaguera J., Kantarjian H. et al.* Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem-cell transplantation: an active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 3803–9.
52. *Romaguera J.E., Khouri I.F., Kantarjian H.M. et al.* Untreated aggressive mantle cell lymphoma: results with intensive chemotherapy without stem cell transplant in elderly patients. *Leuk. Lymphoma* 2000; 39: 77–85.
53. *Epnor E.M., Unger J., Miller T. et al.* A multicenter trial of hyper-CVAD-rituxin in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma. *Blood* 2007; 110: 121a, abstr. 387.
54. *Merli F., Luminari S., Ilariucci F. et al.* Rituximab plus Hypercvad alternating with high dose methotrexate and cytarabine for patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: a multicenter trial from GISEL. *Blood* 2008; 112: 1048–9, abstr. 3050.
55. *McQuade J., Ahmadi T., Porter D.* Prolongation of progression free survival in mantle cell lymphoma after RHCVD: ASCT consolidation or rituximab maintenance. *Blood* 2009; 114: abstr. 3570.
56. *Geisler C.* Front-line therapy of MCL. *Hematologica* 2010; 95: 1241–3.
57. *Damon L.E., Johnson J.L., Niedzwiecki D. et al.* Immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation for untreated patients with mantle-cell lymphoma: CALGB 59909. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(36): 6101–8.
58. *Andersen N.S., Pedersen L., Elonen E. et al.* Primary treatment with autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: outcome related to remission pretransplant. *Eur. J. Haematol.* 2003; 71: 73–80.
59. *Geisler C.H., Kolstad A., Laurell A. et al.* Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood* 2008; 112: 2687–93.
60. *Ladetto M., Magni M., Pagliano G. et al.* Rituximab induces effective clearance of minimal residual disease in molecular relapses of mantle cell lymphoma. *Biol. Bi. Marr. Transplant.* 2006; 12: 1270–6.
61. *Andersen N.S., Pedersen L.B., Laurell A. et al.* Pre-emptive treatment with rituximab of molecular relapse after autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(26): 4365–70.
62. *Lefrere F., Delmer A., Levy V. et al.* Sequential chemotherapy regimens followed by high-dose therapy with stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: an update of a prospective study. *Haematologica* 2004; 89: 1275–6.
63. *de Guibert S., Jaccard A., Bernard M. et al.* Rituximab and DHAP followed by intensive therapy with autologous stem-cell transplantation as first-line therapy for mantle cell lymphoma. *Haematologica* 2006; 91: 425–6.
64. *Delarue R., Haioun C., Ribrag V. et al.* RCHOP and RDHAP followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) in mantle cell lymphoma (MCL): final results of a phase II study from the GELA. *Blood* 2008; 112: 218, abstr. 581.
65. *Geisler C.H., Kolstad A., Laurell A. et al.* Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood* 2008; 112: 2687–93.
66. *van't Veer M.B., de Jong D., MacKenzie M. et al.* High-dose Ara-C and BEAM with autograft rescue in R-CHOP responsive mantle cell lymphoma patients. *Br. J. Haematol.* 2009; 144(4): 524–30.
67. *Magni M., Di Nicola M., Carlo-Stella C. et al.* High-dose sequential chemotherapy and in vivo rituximab-purged stem cell autografting in mantle cell lymphoma: a 10-year update of the R-HDS regimen. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 43: 509–11.
68. *Dreyling M., Lenz G., Hoster E. et al.* Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs event-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood* 2005; 105: 2677–84.
69. *Dreyling M.H., Hoster E., Van Hoof A. et al.* Early consolidation with myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission in mantle cell lymphoma: long term follow up of a randomized trial of the European MCL Network. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2008; 112: 769.
70. *Gressin R., Caulet-Maugendre S., Deconinck E. et al.* Evaluation of the (R)VAD+C regimen for the treatment of newly diagnosed mantle cell lymphoma. Combined results of two prospective phase II trials from the French GOELAMS group. *Haematologica* 2010; 95(8): 1350–7. [Epub 2010 Mar 10.]
71. *Hermine O., Hoster E., Walewski J. et al.* Alternating courses of 3x CHOP and 3x DHAP plus rituximab followed by a high dose ARA-C containing myeloablative regimen and autologous stem cell transplantation (ASCT) is superior to 6 courses CHOP plus rituximab followed by myeloablative radiochemotherapy and ASCT in mantle cell lymphoma: results of the MCL younger trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network (MCL net). *Blood* 2010; 116: abstr. 110.
72. *Pott C., Hoster E., Beldjord K. et al.* R-CHOP/R-DHAP compared to R-CHOP induction followed by high dose therapy with autologous stem cell transplantation induces higher rates of molecular remission in MCL: results of the MCL younger intergroup trial of the European MCL Network. *Blood* 2010; 116: abstr. 965.
73. *Rubio M., Boumendil A., Luan J.J. et al.* Is there still a place for Total Body Irradiation (TBI) in the conditioning regimen of autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma? A retrospective study from the Lymphoma Working Party of the EBMT. *Blood* 2010; 116: abstr. 688.
74. *Peterlin P., Leux C., Gastinne T. et al.* Autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: Total Body Irradiation (TBI) plus cyclophosphamide (or melphalan) is not superior to BEAM, a single institution experience. *Blood* 2010; 116: abstr. 3563.
75. *Khouri I., Lee M., Saliba R. et al.* Nonablative allogeneic stem-cell transplantation for advanced/recurrent mantle-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 4407–12.
76. *Tam C.S., Bassett R., Ledesma C. et al.* Mature results of the M.D. Anderson Cancer Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. *Blood* 2009; 113: 4144–52.
77. *Cook G., Smith G., Kirkland K. et al.* Outcome following Reduced-Intensity Allogeneic Stem Cell Transplantation (RIC AlloSCT) for relapsed and refractory mantle cell lymphoma (MCL): a study of the British society for blood and marrow transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2010; 16(10): 1419–27. [Epub 2010 Apr 24.]
78. *Lachance S., Mollucon-Chabrot C., Busque L. et al.* First line allogeneic stem cell transplantation in Mantle Cell Lymphoma (MCL). *Blood* 2010; 116: abstr. 3366.
79. *Bottcher S., Ritgen M., Buske S. et al.* Minimal residual disease detection in mantle cell lymphoma: methods and significance of four-color flow cytometry compared to consensus IGH-polymerase chain reaction at initial staging and for follow-up examinations. *Haematologica* 2008; 93(4): 551–9.
80. *Codet R., Mihalova M., Krskova L. et al.* Mantle cell lymphoma: improved diagnostics using a combined approach of immunohistochemistry and identification of t(11;14)(q13;q32) by polymerase chain reaction and fluorescence in situ hybridization. *Virchows Arch.* 2003; 442: 538–47.

81. Gill S., Wolf M., Prince H. et al. [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning for staging, response assessment, and disease surveillance in patients with mantle cell lymphoma. *Clin. Lymphoma Myeloma* 2008; 8(3): 159–65.

82. Rodriguez J., Gutierrez A., Obrador-Hevia A. et al. Therapeutic concepts in mantle cell lymphoma. *Eur. J. Haematol.* 2010; 85(5): 371–86.

83. Dietrich S., Tievesch B., Rieger M. et al. Patterns and outcome of relapse after autologous stem cell transplantation for mantle cell lymphoma. *Cancer* 2010; DOI: 10.1002/cncr.25756.

84. Rummel M.J., Niederle N., Maschmeyer G. et al. Bendamustine plus rituximab is superior in respect of progression free survival and CR rate when compared to CHOP plus rituximab as first-line treatment of patients with advanced follicular, indolent, and mantle cell lymphomas: final results of a randomized phase III study of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009; 114: abstr. 405.

85. Goy A., Kahl B. Mantle cell lymphoma: The promise of new treatment options. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2010 Dec 16. PMID: 21168343.

