

**ИТОГИ ДЕСЯТИЛЕТНЕГО ОПЫТА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ Фолликулярной ЛИМФОМой**Е.С. Нестерова, С.К. Кравченко, Э.Г. Гемджян, А.У. Магомедова, И.Б. Капланская,  
А.М. Ковригина, Е.А. Барях, А.М. Кременецкая

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

**Резюме.** Представлены данные ретроспективно-проспективного анализа результатов терапии 82 больных фолликулярной лимфомой, получавших лечение в период с апреля 2001 г. по май 2011 г. в Гематологическом научном центре (Москва). Индукционные курсы проводили по программам R-CHOP, R-CVP, R-F(M)C. Анализ летальности позволил выделить две сравнимые группы пациентов: 1-я — с генерализованным поражением без "bulky" ("bulky" — конгломерат лимфатических узлов размером более 7 см), 2-я — с генерализованным поражением и с "bulky" преимущественно в забрюшинном пространстве. Приведены сравнительные данные общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости этих групп: 5-летняя ОВ в группе с генерализованным поражением без "bulky" составила 98%, с генерализованным поражением и с "bulky" — 50%, 5-летняя БСВ — 58 и 42% соответственно. На основании проведенного клинико-статистического анализа выделена совокупность возможных факторов неблагоприятного прогноза течения опухоли. Предложен алгоритм лечения пациентов из группы высокого риска.

**Ключевые слова:** фолликулярная лимфома, bulky, R-CVP, R-CHOP, R-FMC

**RESULTS OF THE 10-YEAR EXPERIENCE GAINED IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH FOLLICULAR LYMPHOMA**E.S.Nesterova, S.K.Kravchenko, E.G.Gemdzhyan, A.U.Magomedova, I.B.Kaplanskaya, E.A.Baryakh, A.M.Kovrigina,  
A.M.Kremenetskaya

Hematology Research Center, Moscow

**S u m m a r y.** A retrospective and prospective analysis of the therapy of 82 patients with follicular lymphomas was carried out. Induction courses were carried out by the R-CHOP, R-CVP, and R-F(M)C protocols. Analysis of mortality suggested distributing the patients into 2 groups: 1) with generalized involvement without bulky and 2) with generalized involvement with bulky formations in the retroperitoneal space. 5-year Total Survival (TS) in group 1 was 98%, TS in group 2 was 50%. 5-year event-free survival was 58 and 42%, respectively. Based on the clinical statistical analysis, the authors distinguished the sum of probable unfavorable prognostic factors. An algorithm for therapy of high-risk patients was suggested.

**Key words:** follicular lymphoma, bulky lymphoma, R-CVP, R-CHOP, R-FMC

Фолликулярная лимфома (ФЛ) (по классификации ВОЗ, 2008) [1] представляет собой группу лимфоидных опухолей, субстратом которых являются В-лимфоидные клетки центра фолликула (герминативного центра) — центроциты и центробласты, имеющие тенденцию к нодулярному росту.

Заболевание впервые было описано в 1925 г. N. Brill и соавт. [2] (2 случая под названием "генерализованная фолликулярная гиперплазия лимфатических узлов и селезенки"), хотя упоминалось и раньше M. Becker (1901), C. Foix, A. Roemmele (1912), E. Kettle (1920), E. de Jong (1921) [3]. D. Symmers в 1927 г. описал еще 3 случая, назвав заболевание "гигантской фолликулярной аденопатией" (цит по [4]).

Выделяют фолликулярный, фолликулярно-диффузный и диффузный характер пролиферации опухоли. В зависимости от доли центробластов в гистологическом препарате биоптата опухолевого лимфатического узла выделяют следующие типы (градации) ФЛ: 1—2-й цитологический тип — менее 150 центро-

бластов на площади среза, равной 1,6 мм<sup>2</sup> (10 полей зрения большого увеличения (объектив ×40) площадью 0,159 мм<sup>2</sup>); 3-й цитологический тип — более 150 центробластов на площади среза, равной 1,6 мм<sup>2</sup>; 3А тип — преобладают центробласты, однако встречаются зрелые клетки (центроциты); 3В тип — центробласты образуют опухолевые нодулы.

Морфологическая зрелость опухоли коррелирует с общей выживаемостью (ОВ) больных. Так, при зрелоклеточной ФЛ (1-й цитологический тип) 97% больных переживают 5 лет, 85% — 10 лет, 22% — 20 лет без лечения [5]. При 1—2-м цитологических типах ФЛ 10-летняя ОВ составляет 65% без лечения. ФЛ из цитологически крупных клеток (3-й цитологический тип) отражает стадию трансформации в диффузную В-крупноклеточную лимфому (В-ККЛ) [1].

Опухолевые клетки ФЛ экспрессируют В-клеточные антигены CD19<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD22<sup>+</sup>, CD79a<sup>+</sup>, поверхностные иммуноглобулины, антигены герминативного центра — CD10<sup>+</sup>, BCL-2<sup>+</sup> в центре фолликула. Маркер Ki-67 определяет пролиферирующий клеточный пул, свидетельствующий об агрессивном характере опухоли [6—11].

Ключевой механизм патогенеза ФЛ заключается в активации гена *BCL-2*, что приводит к гиперэкспрессии одноименного антиапоптотического белка.

Клетки фолликулярной лимфомы избегают гибели в результате генетической поломки, например транс-

**Для корреспонденции:**

Кравченко Сергей Кириллович, канд. мед. наук, доцент, заведующий отделением химиотерапии и интенсивной терапии гематологических заболеваний с функциональной биохимической группой. ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России  
Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4а.  
Телефон: +7 (495) 613-24-46  
E-mail: krav@blood.ru

локации t(14;18)(q32;q21) встречается у 90% больных ФЛ [1], в результате которой участок хромосомы 18, содержащий ген *BCL-2*, переносится на хромосому 14 или варианты транслокации t(2;18)(p12;q21) или t(18;22)(q21;q11). В результате происходит активация функции гена *BCL-2* и как следствие — гиперэкспрессия антиапоптотического белка *BCL-2*. Таким образом, опухолевая клетка приобретает "бессмертие".

Более чем у 90% больных на момент диагностики ФЛ, кроме маркерных транслокаций, выявляются вторичные хромосомные aberrации, роль которых в развитии опухоли не изучена, однако известно, что делеции 11q, 1p, 10q, 13q, 6q и 17p, трисомии 5, 7 и 12, полиплоидия, множественные хромосомные аномалии прогностически неблагоприятны [9].

ФЛ встречается в 20—30% случаев всех неходжкинских лимфом в США и Западной Европе [10]; составляет 70% случаев всех зрелоклеточных лимфом в Европе и Северной Америке [11].

Медиана возраста для женщин 54 года, для мужчин — 52 года. Соотношение мужчин и женщин — 1:1,5.

В связи с вариабельностью течения ФЛ и отсутствием надежных прогностических стандартизованных критериев в лечении заболевания окончательное решение в выборе тактики терапии в каждом конкретном случае принимает врач.

После выявления заболевания и установления диагноза возможна тактика наблюдения.

В качестве терапевтических подходов применимы лучевая терапия, иммунотерапия интерфероном, моноклональными антителами, радиоиммунотерапия, полихимиотерапия (ПХТ), трансплантация костного мозга (ТКМ) и стволовых клеток периферической крови (ТСКК).

При локальном процессе эффективно облучение вовлеченных зон в суммарной дозе 36 Гр. Большая масса опухоли является показанием к проведению системной химиотерапии (применяется по принципам лечения распространенных стадий), которая имеет преимущество перед лучевой терапией. Наиболее распространенными режимами ПХТ являются: монотерапия хлорбутином или циклофосфаном, полихимиотерапия курсами *CVP*, *СНОР*, *FMC*.

В выборе тактики лечения необходимо учитывать распространенность процесса (стадии I—II или III—IV), наличие или отсутствие симптомов интоксикации, количество экстранодальных очагов поражения, возраст (до 60 лет и старше), общее состояние и наличие сопутствующих заболеваний [12], морфологические особенности (градация, характер роста), а также учитываются факторы неблагоприятного прогноза.

Международный прогностический индекс (МПИ) включает в качестве неблагоприятных 5 признаков: возраст старше 60 лет, повышение содержания лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в 2 раза и более, 2—4-я степень общего состояния больного (по ECOG) [13], III—IV стадия болезни, наличие более одного экстранодального очага и/или вовлечение костного мозга. Он не применим к зрелоклеточным ФЛ, так как большинство больных пришлось бы необосно-

ванно отнести к группе высокого риска (и лишь 10—15% — к группе низкого риска).

В 2004 г. Ph. Solar-Celigny и соавт. [12] предложили упрощенную прогностическую модель — международный прогностический индекс ФЛ (FLIPI). Проанализировав 12 признаков (пол, возраст, В-симптомы, лимфоцитопению, тромбоцитопению, анемию, повышение содержания ЛДГ, стадию по Ann-Arbor, число пораженных нодальных и экстранодальных областей, поражение костного мозга, поражение селезенки), установили, что прогностически значимыми из этой группы являются 5 признаков: возраст старше 60 лет, III—IV стадия по Ann-Arbor, концентрация гемоглобина менее 120 г/л, число нодальных областей более 4 и повышение содержания ЛДГ. По количеству неблагоприятных признаков формируются три прогностические группы: низкого риска (0—1 признаков неблагоприятного прогноза), промежуточного риска (2 признака) и высокого риска (3 признака и более). В каждом конкретном случае врач самостоятельно принимает решение, использовать ли FLIPI при выборе тактики терапии или ориентироваться на другие клинические и лабораторные характеристики опухоли.

Тактика терапии на протяжении последних 10—15 лет основывалась на чередовании режимов химиотерапии, содержащих антрациклиновые антибиотики, алкилирующие агенты, винкоалкалоиды, глюкокортикоидные гормоны и аналоги пуринов.

Выбор лечения и время начала терапии определяют индивидуально для каждого больного. Принимают во внимание тот факт, что даже при распространенных стадиях заболевания до 25% случаев ФЛ имеют тенденцию к временной спонтанной регрессии размеров лимфатических узлов при волнообразном течении заболевания (при ФЛ с преимущественным увеличением селезенки после спленэктомии сокращение опухоли, а также при ФЛ с забрюшинной локализацией без наличия опухолевых конгломератов).

Как правило, химиотерапевтическими режимами в качестве 1-й линии терапии являются курсы по программе *R-CVP* или *R-СНОР* [14—16], а при недостаточной эффективности курсов или рецидиве ФЛ применяют флударабинсодержащие курсы — *R-FMC* [16—18]. Подобная тактика терапии, основанная на чередовании курсов лечения, включающих противоопухолевые препараты, не обладающие перекрестной резистентностью, нашла свое отражение в критериях Европейского сообщества медицинской онкологии (ESMO). Учитывая высокий риск развития угнетения кроветворения после флударабинсодержащих курсов и рецидивирующее течение ФЛ, применение данных курсов терапии в 1-й линии нельзя считать целесообразным [19].

Сочетание различных режимов ПХТ с ритуксимабом способствует увеличению доли ремиссий заболевания, ОВ и бессобытийной выживаемости (БСВ) [20—25].

Проведение монотерапии ритуксимабом или монохимиотерапии (например, мелфаланом), а также радиоиммунотерапия — радиоиммуноконъюга-

ты — антитела к CD20, меченные иттрием (Y-90-ibritumomab tiuxetan) и йодом (I-131-tositumomab) — применимы у больных из группы низкого риска (по FLIPI) либо у больных, у которых более интенсивное лечение сопряжено с высоким риском осложнений.

Проведенный Р. Baldo и соавт. [26] метаанализ подтверждает ограниченное преимущество поддерживающей терапии интерфероном  $\alpha$ , применение которого ограничивает токсичность препарата.

Радиоиммунотерапия, применяемая в качестве поддерживающей терапии (после проведения химиотерапии), отражается увеличением беспрогрессивной выживаемости (БПВ), а преимущество радиоиммунотерапии перед ритуксимабом не доказано.

Миелоаблативная химиолучевая терапия с последующей ауто-ТСКК характеризуется увеличением БПВ (применение такого метода лечения в качестве терапии 1-й линии нуждается в подтверждающих исследованиях).

Во время рецидива ФЛ выбор химиотерапии зависит от времени наступления рецидива и эффективности ранее проведенных курсов. При ранних рецидивах (продолжительность ремиссий менее 12 мес) показана химиотерапия, включающая препараты, не обладающие перекрестной резистентностью к ранее проведенным курсам, например, флударабин после СНОР. Ритуксимаб включают в терапию только в том случае, если ранее проведенное лечение, включающее мабтеру, обеспечило продолжительность ремиссии более 12 мес.

Поддерживающая терапия ритуксимабом, назначаемая после достижения 2-й ремиссии, увеличивает (при постоянно рецидивирующем течении заболевания) БПВ и, вероятно, ОВ. Препарат не обладает высокой токсичностью. У 40% больных ФЛ рецидивы развиваются в течение первых 3 лет после проведения ПХТ, ввиду этого целесообразно проводить поддерживающую терапию ритуксимабом не менее 2 лет после окончания химиотерапии [15]. Миелоаблативные режимы химиотерапии с последующей ауто-ТСКК увеличивают БПВ и ОВ. При применении ритуксимаба показания к проведению высокодозной терапии с ауто-ТСКК нуждаются в уточнении. В рецидиве ФЛ в качестве варианта лечения может обсуждаться применение радиоиммунотерапии (в качестве консолидации) с последующей алло-ТКМ (предпочтение следует отдавать режимам кондиционирования в редуцированных дозах).

Высокодозная химиотерапия с ауто-ТСКК или алло-ТСКК эффективна при прогностически неблагоприятных формах ФЛ в период 2-й ремиссии и последующих ремиссиях заболевания [27—36]. Опыта проведения ауто-ТСКК в 1-й ремиссии в России и за рубежом пока нет.

Сравнительные результаты применения R-СНОР с ауто-ТСКК и высокодозной терапии с ауто-ТСКК неоднозначны. По данным М. Ladetto и соавт. [30], 4-летняя ОВ больных с прогностически неблагоприятными факторами после R-СНОР и ауто-ТСКК (при возникновении 1-го рецидива) и после проведения последовательной высокодозной химиотерапии с по-

следующей ауто-ТСКК составляет (в обоих случаях) около 80%; при этом 4-летняя БПВ составляет 31 и 68% соответственно [31]. Н. Schouten и соавт. [22] и С. Sebban и соавт. [34] показали значимые преимущества последовательной высокодозной химиотерапии с последующей ауто-ТСКК, заключающиеся в существенном увеличении ОВ (55% против 26%; 72% против 31%) в сравнении со стандартными курсами ПХТ.

Возможно комбинирование высокодозной химиотерапии с моноклональными антителами к антигенам лимфомы с целью дополнительного "очищения" трансплантата [19].

Таким образом, современные стратегии терапии ФЛ основаны на применении в качестве терапии первой линии курсов R-СНОР, что позволяет достичь 6-летней ОВ, равной 57%. Высокодозная химиотерапия с ауто-ТСКК наиболее эффективна в период 2-й ремиссии, по мере прогрессирования заболевания (т.е. в 3-й и последующих ремиссиях) ее эффективность снижается (12-летняя ОВ в 1-м рецидиве равна 65%, во 2-м — 50%, а в последующих — всего 30% [35]).

Высокодозная терапия высокотоксична. В связи с этим актуален выбор прогностических критериев, позволяющих обосновать целесообразность проведения высокодозных режимов.

М. Kornacker и соавт. [36] доказали, что значимым фактором неблагоприятного прогноза является время развития рецидива после химиотерапии: чем это время короче, тем хуже прогноз для ОВ. Эти данные легли в основу идеи интенсификации терапии в 1-й линии: формирование тактики лечения ФЛ в зависимости от ответа на терапию R-СНОР и интенсификация химиотерапии при применении высокодозных режимов с ауто-ТСКК, в случаях малой эффективности индукционных курсов, а также при быстром развитии рецидива.

Варианты консолидирующей высокодозной химиотерапии различны: применяют курсы НАМ, Dexam-BEAM, ESHAP, DMAP, TBI [29, 35, 37—41] и другие в сочетании с моноклональными антителами. Режимы терапии по программе DMAP широко используют в качестве миелоаблативной терапии во 2-й линии [22, 33, 42, 43], что позволяет выполнить сбор CD34<sup>+</sup>-клеток периферической крови в достаточном количестве после достижения ремиссии опухоли (частичной или полной).

Таким образом, выявление прогностических факторов ФЛ позволит определить наиболее эффективные режимы терапии.

Целью данной работы является проведение ретроспективно-проспективного анализа результатов лечения больных в Гематологическом научном центре (ГНЦ, Москва) в период с апреля 2001 г. по май 2011 г. для выявления возможных критериев прогноза течения опухоли.

#### Материалы и методы

В анализ включены 82 больных — 34 (41%) мужчины и 48 (59%) женщин в возрасте от 27 до 83 лет (медиана возраста 53 года). По критериям FLIPI [12] всех больных разделили на три группы: в 1-й группе риска — 28 (34%)



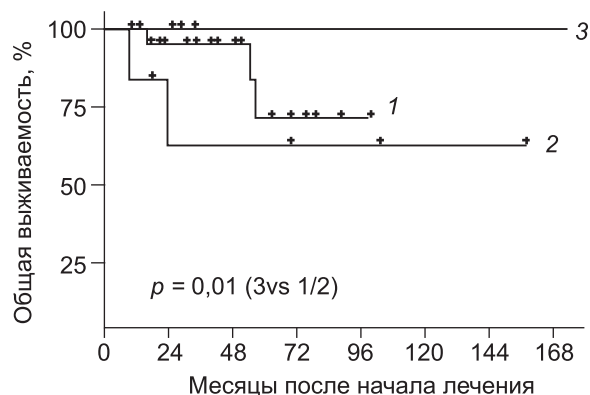


Рис. 1. Общая выживаемость после курсов R-CVP (1), R-CHOP (2), R-FMC (3).

Здесь и на рис. 2, 3 по оси абсцисс – время после начала лечения, в мес.

больных, во 2-й — 15 (18%), в 3-й — 39 (48%). У 14 (17%) больных был 1-й цитологический тип ФЛ, у 40 (49%) — 2-й, у 28 (34%) — 3А/В тип. Индукционные курсы проводили по программам R-CHOP, R-CVP, R-FMC.

Большинству больных назначали в качестве индукционной терапии антрациклинсодержащие курсы: R-CHOP ( $n = 32$ ) и CHOP ( $n = 9$ ). Флударабинсодержащие курсы терапии провели 13 больным (по программе FMC — у 1 больного, R-FMC — у 12), курсы CVP — у 3 больных, R-CVP — у 3, непрограммные курсы — у 15 больных; под наблюдением без терапии находилось 7 больных (медиана наблюдения составила 35 мес). В 1-м рецидиве после R-CVP больным назначали R-CHOP, во 2-м рецидиве — R-FMC; в 1-м рецидиве после R-CHOP назначали R-FMC, во 2-м рецидиве и последующих проводили сдерживающее непрограммное лечение.

При статистической обработке данных использовали метод кросстабуляции (для категориальных показателей; точный критерий Фишера), анализ выживаемости (методом Каплана—Мейера; логранговый и Вилкоксона критерии) и многофакторный регрессионный анализ (с использованием модели пропорциональных рисков Кокса). ОВ рассчитывали от начала лечения до летального исхода (от любой причины); БСВ рассчитывали от даты начала лечения до рецидива, прогрессии заболевания или летального исхода (от любой причины). В обоих случаях для цензурированных данных время отсчитывали от начала

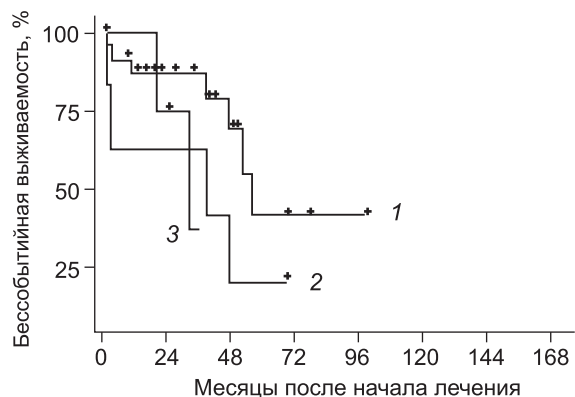


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость после курсов R-CVP (1), R-CHOP (2), R-FMC (3).

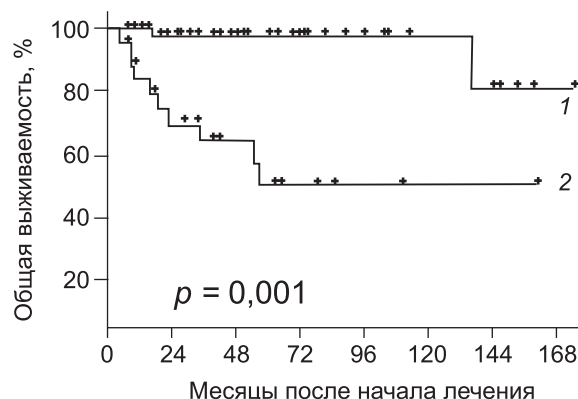


Рис. 3. Общая выживаемость в группе с генерализованным поражением без "bulky" (1), с генерализованным поражением и с "bulky" в забрюшинном пространстве (2).

лечения до даты последней достоверной информации о событийном статусе пациента. Медиана обозначена через Me, относительный риск — через OR. Результаты считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

5-Летняя ОВ больных (по результатам лечения по программам R-CVP, R-CHOP и R-FMC) составила 71%, 63% и 99% соответственно; при этом ОВ на программе R-FMC статистически значимо ( $p = 0,05$ ) отличалась от ОВ как на программе R-CVP, так и на программе R-CHOP (рис. 1).

#### Результаты и обсуждение

Учитывая высокую эффективность проводимых флударабинсодержащих курсов, характеристики группы больных, леченых на программе R-FMC, были детально проанализированы. В группе, получавших в качестве индукционной терапии лечение по программе R-FMC ( $n = 13$ ) имелось преимущественно генерализованное поражение без "bulky" — у 10 больных, генерализованное поражение с "bulky" — у 1, генерализованное поражение и "bulky" в сочетании с очагами одной или нескольких экстранодальных локализаций — у 2. По критериям FLIPI [12] в группу низкого риска было включено 4 больных, среднего риска — 2, высокого риска — 7; у 10 больных выявлена ФЛ 2-го цитологического типа, у 2—1-го и у 1—3-го типа. Тип пролиферации опухоли: нодулярный — у 5, нодулярно-диффузный — у 5 и диффузный — у 3 больных. 5-Летняя БСВ по результатам лечения курсами R-CVP составила 42% (Me 56 мес), R-CHOP — 21% (Me 39 мес), 3-летняя БСВ по результатам терапии по программе R-FMC составила 38% (Me 32 мес); значимого различия между кривыми нет, однако, БСВ и ОВ на программе R-CVP выше чем на на программе R-CHOP (рис. 2).

Больным ФЛ 1-го и 2-го цитологических типов в качестве индукционной терапии назначали курсы R-CHOP и R-FMC с равной частотой; больным 3-го цитологического типа — антрациклинсодержащие курсы. У 21 больного (1/4 больных) был летальный исход (Me 24 мес), это были преимущественно (80%) больные со стадией III—IV по индексу FLIPI. Из них 10 больных умерли в первые 4 года от установления диагноза (Me 47 мес) в результате прогрессии опухоли в забрюшинном пространстве (в половине

случаев это были "bulky") Отметим, что летальность (вследствие прогрессии опухоли) не была связана с цитологическим типом опухоли: в половине случаев это был 2-й цитологический, в другой половине — 3А/В тип. 5-Летняя ОВ в группе с генерализованным поражением без "bulky" составила 98%, с генерализованным поражением и "bulky" — 50% (Ме 56 мес), различия статистически значимы ( $p = 0,01$ ; **рис. 3**).

Вероятность летального исхода в группе с "bulky" примерно в 7 раз выше чем в группе без "bulky" (ОР 6,7; 95% ДИ: 4,3—8,4;  $p = 0,01$ ), и все летальные исходы в группе с "bulky" произошли в течение первых 4 лет от окончания лечения (среднее время до летального исхода равно 42 мес). 5-Летняя БСВ составила для группы с "bulky" 58% (Ме 72 мес), без "bulky" — 42% (Ме 48 мес;  $p = 0,05$ ).

Полученные результаты указывают на то, что сочетание наличия "bulky" (в забрюшинном пространстве) со стадией III (по индексу FLIPI) является прогностическим фактором неблагоприятного прогноза. Можно предположить, что эта группа больных нуждается в интенсификации лечения на более ранних стадиях.

Косвенно о неблагоприятности фактора "bulky" говорит и практически 100% ОВ в группе больных (с распространенным процессом, получавшим индукционный курс R-FMC), где у большинства (около 80%) "bulky" не отмечено. Заметим, что в другой подгруппе с "bulky" (20%) у  $\frac{2}{3}$  больных "bulky" сочетались с экстранодальными очагами (легкие и поджелудочная железа) [44]; последнее обстоятельство побуждает нас высказать осторожное (нуждающееся в специальном исследовании) предположение о возможной ассоциированности наличия экстранодальных поражений с благоприятным исходом.

Особенности течения опухолевого процесса при наличии "bulky" по-видимому не вполне объясняются лишь забрюшинной её локализацией (и наличием здесь "барьера" для проникновения лекарственных препаратов), но требуют привлечения биологических характеристик опухоли (гистологических, молекулярных и иммунофенотипических).

Наш анализ летальности больных ФЛ показал, что около 20% больных имеющих прогностически неблагоприятные факторы, погибает от прогрессии заболевания в течение первых двух лет.

В качестве факторов неблагоприятного прогноза нами (на исследуемом материале) выявлены следующие признаки: "bulky" в брюшной полости и забрюшинном пространстве; быстрое (в течение 1—3 мес) увеличение объема опухоли (при наличии маркера пролиферативной активности опухоли Ki-67); В-симптомы (лихорадка, потливость), не связанные с инфекцией; признаки трансформации в диффузную В-крупноклеточную лимфому (выражающиеся в преобладании крупных атипических клеток в отпечатках биоптата и самом биоптате опухоли, нодулярно-диффузном и диффузном характере пролиферации опухоли в биоптате); отсутствие ответа на индукционные курсы либо уменьшение размеров опухоли менее чем 50% (возможно, связанная с недостаточной эффективностью инициальной терапии по программе

R-СНОР); и, наконец, быстрое увеличение размеров опухоли в межкурсовом перерыве (после кратковременного эффекта в результате ПХТ); полученные результаты статистически значимы ( $p \leq 0,05$ ) или близки к значимости (два последних признака).

Совершенствование алгоритма терапии мы связываем с более ранним применением высокодозной терапии (и интенсификацией химиотерапии после 1-й ремиссии) с последующей ауто-ТСКК. Выбор сроков начала высокодозной терапии зависит от ответа на курс R-СНОР в каждом конкретном случае.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2008.
2. Brill N., Baehr G., Rosenthal N. Generalized giant follicle hyperplasia of lymph nodes and spleen. A hitherto undescribed type. Am. J. Med. 1952; 13(5): 570—4.
3. Meyer O. O. Follicular lymphoblastoma: a report of six cases. Blood 1948; 3(8): 921—33.
4. Symmers D. Follicular lymphadenopathy with splenomegaly: a newly recognized disease of the lymphatic system. Archives of Pathology, Chicago, 1927; 3: 816—20.
5. Advani R., Rosenberg S.A., Horning S.J. Stage I and II follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of no initial therapy. J. Clin. Oncol. 2004; 22(8): 1454—9.
6. Li J., Hu R., Liao A.J., Shi H.Y., Yan W., Liu Z.G. Ki-67 proliferative index in non-Hodgkin's lymphoma and its clinical significance. J. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi 2011; 19(4): 935—9.
7. Broyde A., Boycov O., Strenov Y., Okon E., Shpilberg O., Bairey O. Role and prognostic significance of the Ki-67 index in non-Hodgkin's lymphoma. Am. J. Hematol. 2009; 84(6): 338—43.
8. Martin A.R., Weisenburger D.D., Chan W.C. Prognostic value of cellular proliferation and histologic grade in follicular lymphoma. Blood 1995; 85(12): 3671—8.
9. Viardot A., Moller P., Hogel J. Clinicopathologic correlations of genomic gains and losses in follicular lymphoma. J. Clin. Oncol. 2002; 20(23): 4523—30.
10. Morton L.M., Wang S.S., Devesa S.S. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992—2001. Blood 2006; 107(1): 265—76.
11. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Blood 1997; 89(11): 3909—18.
12. Solal-Céligny P., Roy P., Colombat P. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood 2004; 104(5): 1258—65.
13. Pinto H.A., McCaskill-Stevens W., Wolfe P., Marcus A.C. Physician perspectives on increasing minorities in cancer clinical trials: an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Initiative. Ann. Epidemiol. 2000; 10(8, suppl): S78—S84.
14. Siddhartha G., Vijay P. R-CHOP versus R-CVP in the treatment of follicular lymphoma: a meta-analysis and critical appraisal of current literature. J. Hematol. Oncol. 2009; 2: 14.
15. Hainsworth J.D., Litchy S., Morrissey L.H., Andrews M.B., Grimaldi M., McCarty M., Greco F.A. Rituximab plus short-duration chemotherapy as first-line treatment for follicular non-Hodgkin's lymphoma: a phase II trial of the minnie pearl cancer research network. J. Clin. Oncol. 2005; 23(7): 1500—6.
16. Forstpointner R., Dreyling M., Repp R., Hermann S., Hänel A., Metzner B., et al.; German Low-Grade Lymphoma Study Group. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood 2004; 104(10): 3064—71.

17. Tomás J.F., Montalbán C., De Sevilla A.F., Martínez-López J., Díaz N., Canales M., et al. Frontline treatment of follicular lymphoma with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab followed by rituximab maintenance: toxicities overcome its high antilymphoma effect. Results from a Spanish Cooperative Trial (LNHF-03). *Leuk. Lymphoma*. 2011; 52 (3): 409—16.
18. Czuczman M.S., Koryzna A., Mohr A., Stewart C., Donohue K., Blumenson L., et al. Rituximab in combination with fludarabine chemotherapy in low-grade or follicular lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (4): 694—704.
19. Gyan E., Foussard C., Bertrand P., Michenet P., Le Gouill S., Berthou C., et al. High-dose therapy followed by autologous purged stem cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by the GOELAMS with final results after a median follow-up of 9 years. *Blood* 2009; 113(5): 995—1001.
20. van Oers M.H., Van Glabbeke M., Giurgea L., Klasa R., Marcus R.E., Wolf M., et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(17): 2853—8.
21. Salles G., Seymour J.F., Offner F., López-Guillermo A., Belada D., Xerri L., et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377(9759): 42—51.
22. Schouten H.C., Qian W., Kvaloy S., Porcellini A., Hagberg H., Johnson H.E., et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21(21): 3918—27.
23. Reddy N., Greer J.P., Goodman S., Engelhardt B., Oluwole O., Jagasia M.H., Savani B.N. Long-term outcome after SCT in patients with recurrent follicular lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47(10): 1318—20.
24. Hainsworth J.D., Litchy S., Morrissey L.H., Andrews M.B., Grimaldi M., McCarty M., Greco F.A. Rituximab plus short-duration chemotherapy as first-line treatment for follicular non-Hodgkin's lymphoma: a phase II trial of the minnie pearl cancer research network. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (7): 1500—6.
25. Vose J.M., Bierman P.J., Loberiza F.R., Lynch J.C., Bociek G.R., Weisenburger D.D., Armitage J.O. Long-term outcomes of autologous stem cell transplantation for follicular non-Hodgkin lymphoma: effect of histological grade and Follicular International Prognostic Index. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2008; 14(1): 36—42.
26. Baldo P., Rupolo M., Compagnoni A., Lazzarini R., Bearz A., Cannizzaro R., et al. Interferon-alpha for maintenance of follicular lymphoma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; (1): CD004629.
27. Barr P. M., Lazarus H. M. Follicular non-Hodgkin lymphoma: long-term results of stem-cell transplantation. *Curr. Opin. Oncol.* 2008; 20(5): 502—8.
28. Heinzlmann F., Ottinger H., Engelhard M., Soekler M., Bamberg M., Weinmann M., et al. Advanced-stage III/IV follicular lymphoma: treatment strategies for individual patients. *Strahlenther Onkol.* 2010; 186(5): 247—54.
29. Espigado I., Rios E., Marin-Niebla A., Carmona M., Parody R., Pérez-Hurtado J.M., et al. High rate of long-term survival for high-risk lymphoma patients treated with hematopoietic stem cell transplantation as consolidation or salvage therapy. *Transplant. Proc.* 2008; 40(9): 3104—5.
30. Ladetto M., De Marco F., Benedetti F., Vitolo U., Patti C., Rambaldi A., et al; Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO); Intergruppo Italiano Linfomi (IIL). Prospective, multicenter randomized GITMO/IIL trial comparing intensive (R-HDS) versus conventional (CHOP-R) chemoimmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis: the superior disease control of R-HDS does not translate into an overall survival advantage. *Blood* 2008; 111(8): 4004—13.
31. Le Gouill S., De Guibert S., Planche L., Brice P., Dupuis J., Cartron G., et al; GELA and GOELAMS. Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naive and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. *Haematologica* 2011; 96(8): 1128—35.
32. Montoto S., Canals C., Rohatiner A.Z., Taghipour G., Sureda A., Schmitz N., et al.; EBMT Lymphoma Working Party. Long-term follow-up of high-dose treatment with autologous haematopoietic progenitor cell support in 693 patients with follicular lymphoma: an EBMT registry study. *Leukemia*. 2007; 21(11): 2324—31.
33. Schmidt C., Fetscher S., Görg C., Kornek P., Nusch A., Kegel T., et al. Treatment of indolent lymphoma in Germany - results of a representative population-based survey. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011; 11(2): 204—11.
34. Sebban C., Brice P., Delarue R., Haioun C., Souleau B., Mounier N., et al. Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: a GELA study. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (21): 3614—20.
35. Philip T., Guglielmi C., Hagenbeek A., Somers R., Van der Lelie H., Bron D., 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(23): 1540—5.
36. Kornacker M., Stumm J., Pott C., Dietrich S., Süßmilch S., Hensel M., et al. Characteristics of relapse after autologous stem-cell transplantation for follicular lymphoma: a long-term follow-up. *Ann. Oncol.* 2009; 20(4): 722—8.
37. Rohatiner A.Z., Nadler L., Davies A.J., Apostolidis J., Neuberg D., Matthews J., et al. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission: long-term follow-up. *J. Clin. Oncol* 2007; 25(18): 2554—9.
38. Armitage J.O., Antman K.H., Frei E. Pharmacologic strategies for high-dose chemotherapy. Armitage J.O., Antman K.H., eds. *High-dose Cancer Therapy: Pharmacology, Hemaopoietins, Stem cells*. Lippincott Williams and Wilkins; 1995: 744—56.
39. Laglands K., Anderson J.S., Parker A.C., Anthony R.S. Polymerase-chain reaction analysis of tumor contamination in peripheral blood stem cell harvest. *Int. J. Cell Cloning* 1992; 10: 95—8.
40. Brugger W., Bross K.J., Glatt M., Weber F., Mertelsmann R., Kanz L. Mobilization of tumor cells and hematopoietic progenitor cells into peripheral blood of patients with solid tumors. *Blood* 1994; 83 (3): 636—40.
41. Hill B.T., Baserga R. The cell cycle and its significance for cancer treatment. *Cancer Treat. Rev.* 1975; 2(3): 159—75.
42. Pavone V., Gaudio F., Guarini A., Perrone T., Zonno A., Curci P., Liso V. Mobilization of peripheral blood stem cells with high-dose cyclophosphamide or the DHAP regimen plus G-CSF in non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2002; 29(4): 285—90.
43. Olivieri A., Offidani L., Ciniero L., Cantori I., Ombrosi L., Mancini S., et al. DHAP regimen plus G-CSF as salvage therapy and priming for peripheral blood progenitor cell collection in patients with poor prognosis lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 1995; 16(1): 85—93.
44. Nesterova E., Kravchenko S., Gemdjian E., Magomedova A., Vorobyev V., Baryach E., et al. Follicular lymphoma treatment. 10 years follow up. One center experience *Haematologica*. 17<sup>th</sup> Congress of the European Hematology Association Amsterdam. The Netherlands. *J. Eur. Hematol. Ass.* 2012; 97(1): 673—4.
45. Покровская О.С., Менделеева Л.П., Урнова Е.С., Гапонова Т.В., Гальцева И.В., Кузьмина Л.А. и др. Роль полной и очень хорошей частичной ремиссии в сохранении выживаемости без признаков прогрессии после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой. *Гематология и трансфузиология*. 2012; 3 (приложение): 72.

Поступила 19.04.12