

Mantle cell lymphoma: program therapy for untreated patients under 65 years

V.I. Vorobyev¹, S.K. Kravchenko¹, E.G. Gemdzhyan¹, Yu.Yu. Loriye², A.U. Magomedova¹, A.L. Melikyan¹, Ya.K. Mangasarova¹, D.S. Marin¹, Ye.I. Dubrovin¹, T.N. Obukhova¹, S.A. Makhinya¹, V.A. Zherebtsova³, M.A. Vernyuk⁴, N.G. Tyurina⁴, and V.G. Savchenko¹

ABSTRACT

Background: Mantle cell lymphoma (MCL) is aggressive B-cell neoplasm which is diagnosed predominantly among older men. The use of high-dose Ara-C (12 g/m² per course), autoSCT, and rituximab at all stages of therapy is the most effective approach but it is feasible only in patients under 60–65 years. High efficacy of gemcitabine and oxaliplatin-based regimens and irinotecan in relapsed or refractory MCL justifies their use in first-line therapy.

Objective: Assessment of toxicity and efficacy of R-DA-EPOCH/R-GIDIOX- and R-DA-EPOCH/R-HD-Met-Ara-C regimens in primary MCL patients selected for autoSCT.

Patients and Methods: Since May 2008, 41 untreated MCL pts (median age: 54 years [29–64], M/F: 73%/27%, MIPI_v: 29.3% low, 36.6% intermediate, 34.1% high risk) have been enrolled. After first R-EPOCH course (W. Wilson, 2003) completed, the patients were stratified according to toxicity emerged into 2 therapeutic groups: R-DA-EPOCH/R-HD-Met-AraC or R-DA-EPOCH/R-GIDIOX. In absence of grade 4 hematological toxicity for more than 3 days, serious infectious complications, or signs of renal failure, the pts received the R-HD-Met-Ara-C (R, 375 mg/m²

on Day 0; methotrexate, 1000 mg/m² for 24 hours, Day 1; cytarabine, 3000 mg/m² q 12 hrs on Days 2–3) regimen. When any of the above complications was present, the pts received the R-GIDIOX (R, 375 mg/m² on Day 0; gemcitabine, 800 mg/m² on Days 1 and 4; oxaliplatin, 120 mg/m² on Day 2; irinotecan, 100 mg/m² on Day 3; dexamethasone, 10 mg/m² IV on Days 1–5; ifosfamide, 1000 mg/m² on Days 1–5) regimen. Then, these regimens were reversed into either R-DA-EPOCH/R-HD-Met-Ara-C or R-DA-EPOCH/R-GIDIOX. Depending on the time until the complete response was achieved, pts received 6 to 8 therapeutic courses and autoSCT (BEAM-R) with in vivo purging using rituximab. Pts with residual tumor after autoSCT underwent local irradiation. R-maintenance was performed every 3 months for 3 years. Since Nov. 2011, all pts had received intrathecal CNS prophylaxis (including the patients who had undergone autoSCT during the year preceding Nov. 2011). The protocol was approved by the local ethics committee. Pts were analyzed using the intention-to-treat model. Toxicity assessment was performed for 124 R-DA-EPOCH, 87 R-HD-Met-Ara-C, and 51 R-GIDIOX courses.

Results: The median follow-up was 22 months (range 4–60). By April 2013, 35 patients had undergone autoSCT: 21 and 14 from R-HD-Met-Ara-C- and R-GIDIOX arm, respectively. One patient died from acute renal failure and septic shock at the induction stage after first HD-Met-AraC course. R-maintenance therapy was completed in 5 patients. In all patients who had received R-HD-Met-Ara-C, CR was achieved. In the R-GIDIOX arm, OR rate was 93%: 12 CR, 2 PR, and 1 case of disease progression after 5 courses. The most common non-hematological R-GIDIOX toxicity was related to the liver with elevated aminotransferases up to Grades 1–2 and 3–4 in 64.7% and 7.8% of cases, respectively, with no clinical manifestations. The sources of stem cells was PB in 27 out of 31 patients, and in 4 cases of harvest failure after 3 R-GIDIOX and 1 HD-Met-AraC BM was used. Hematological toxicity of R-GIDIOX course included grade 4 leukopenia in 74.5% (medium duration: 5 days, range: 1–13) and grade 4 thrombocytopenia in 39.2%. The estimated 5-years OS for the R-GIDIOX and R-HD-Met-AraC groups was 93 ± 7% and 79 ± 12%, respectively. The estimated 5-years EFS for the R-GIDIOX and R-HD-Met-AraC groups was 59 ± 19% and 74 ± 12%, respectively.

Мантийноклеточная лимфома: программное лечение первичных больных в возрасте до 65 лет

В.И. Воробьев¹, С.К. Кравченко¹, Э.Г. Гемдзян¹, Ю.Ю. Лорие², А.У. Магомедова¹, А.Л. Меликян¹, Я.К. Мангасарова¹, Д.С. Марин¹, Е.И. Дубровин¹, Т.Н. Обухова¹, С.А. Махinya¹, В.А. Жеребцова³, М.А. Вернюк⁴, Н.Г. Тюрина⁴, В.Г. Савченко¹

РЕФЕРАТ

Введение. Лимфома из клеток мантийной зоны (ЛКМЗ) — это агрессивная В-клеточная опухоль, которая диагностируется преимущественно у мужчин старшей возрастной группы. Использование высоких доз цитарабина (12 г/м² на курс), аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) и ритуксимаба на всех этапах терапии является наиболее эффективным лечебным подходом у пациентов моложе 65 лет. Уменьшение дозы цитарабина до 4 г/м² на курс значительно ухудшает показатели выживаемости без прогрессирования. Высокая эффективность гемцитабин/оксалиплатин-содержащих режимов и иринотекана в лечении рецидивов ЛКМЗ допускает их использование в первой линии терапии.

Цель. Оценить эффективность и токсичность схем терапии R-EPOCH/R-GIDIOX и R-EPOCH/R-HD-Met-AraC у первичных пациентов с ЛКМЗ, рекрутируемых для выполнения аутоТГСК.

Пациенты и методы. С мая 2008 г. в исследование включен 41 пациент с цитогенетически доказанной ЛКМЗ. Медиана возраста 54 года (диапазон 29–64 года), мужчин — 73%, женщин — 27%. MIPI_v: 29,3% — низкого, 36,6% — промежуточного и 34,1% — высокого риска. После первого курса по схеме R-EPOCH в зависимости от развившейся токсичности пациенты были разделены на две группы. При отсутствии гематологической токсичности IV степени более 3 дней, серьезных инфекционных осложнений или признаков почечной недостаточности пациентам в дальнейшем проводилась терапия по схеме R-HD-Met-AraC (ритуксимаб 375 мг/м² в 0-й день, метотрексат 1000 мг/м² в течение 24 ч в 1-й день, цитарабин 3000 мг/м² 2 раза в сутки во 2–3-й день). При развитии одного из перечисленных выше осложнений пациентам после первого курса R-EPOCH проводился курс полихимиотерапии (ПХТ) по схеме R-GIDIOX (ритуксимаб 375 мг/м² в 0-й день, гемцитабин 800 мг/м² в 1-й и 4-й дни, оксалиплатин 120 мг/м² во 2-й день, иринотекан 100 мг/м² в 3-й день, дексаметазон 10 мг/м² в/в в 1–5-й день, ифосфамид 1000 мг/м² в 1–5-й день). В дальнейшем данные курсы ПХТ чередовались: пациенты получали лечение по схеме R-EPOCH/R-HD-Met-AraC или R-EPOCH/R-GIDIOX соответственно. В зависимости от времени достижения полной ремиссии (ПР) проводилось 6–8 курсов терапии и выполнялась аутоТГСК (BEAM-R). С це-

¹ ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ
125167, Новый Зыковский пр., д. 4а, Москва, Российская Федерация

² Московский онкологический диспансер № 3

105264, ул. Верхняя Первомайская, д. 29, Москва, Российская Федерация

³ ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами президента РФ»
121359, ул. Маршала Тимошенко, д. 15, Москва, Российская Федерация

⁴ МНИОИ им. П.А. Герцена
125284, 2 Боткинский пр., д. 3, Москва, Российская Федерация

Conclusions: The HD-Met-Ara-C regimen is highly toxic, and it can be used only in 2/3 of patients under 65 years. The R-GIDIOX regimen is less toxic than HD-Met-Ara-C and equally effective with regard to the response induction and mobilizing necessary amount of autologous stem cells, so it can be recommended for the patients in whom Ara-C and methotrexate in high doses carry the high risk of life-threatening consequences.

Keywords: Mantle cell lymphoma, treatment, autoSCT, maintenance therapy.

¹ Hematology Research Center, RF Ministry of Health

125167, Novyy Zykovskiy pr., d. 4a, Moscow, Russian Federation

² Moscow Oncology Clinic № 3

105264, ul. Verkhnyaya Pervomayskaya, d. 29, Moscow, Russian Federation

³ Central Clinical Hospital with Polyclinic, RF Presidential Executive Office

121359, ul. Marshala Timoshenko, d. 15, Moscow, Russian Federation

⁴ P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute

125284, 2 Bolkinskiy pr., d.3, Moscow, Russian Federation

V.I. Vorobyev, MD, hematologist, Department of chemotherapy

for hematological disorders and intensive care

morela@mail.ru

S.K. Kravchenko, MD, PhD, Assistant professor, Head of Department of

chemotherapy for hematological disorders and intensive care

E.G. Gemdzhyan, Chief scientific worker, Laboratory of biostatistics

Yu.Yu. Loriye, MD, PhD, hematologist

A.U. Magomedova, MD, PhD, DSci, Leading scientific worker, Department

of chemotherapy for hematological disorders and intensive care

A.L. Melikyan, MD, PhD, DSci, Head of Outpatient department

Ya.K. Mangasarova, MD, PhD, hematologist, Department of chemotherapy for

hematological disorders and intensive care

D.S. Marin, MD, hematologist, Department of chemotherapy

for hematological disorders and intensive therapy

Ye.I. Dubrovin, MD, resident physician, Department of chemotherapy for

hematological disorders and intensive therapy

T.N. Obukhova, MD, PhD, Leading scientific worker, Cariology laboratory

S.A. Makhinya, MD, Head of Endoscopy department

V.A. Zherebtsova, MD, PhD, Head of Hematology department

M.A. Vernyuk, MD, PhD, Chief scientific worker, Department of chemotherapy

for lymphomas and bone marrow transplantation

N.G. Tyurina, MD, PhD, Head of Department of chemotherapy for lymphomas

and bone marrow transplantation

V.G. Savchenko, MD, PhD, DSci, Prof., Academician of RAMS,

Director-General of FSU Hematology Research Center, RF MH

Correspondence should be sent to V.I. Vorobyev

125167, Novyy Zykovskiy pr., d. 4a, Moscow, Russian Federation

Tel: +7(495)6122123

Корреспондентский адрес:

В.И. Воробьев

125167, Новый Зыковский пр., д. 4а, Москва, Российская Федерация

Tel: +7(495)6122123

Принято в печать: 19 мая 2013 г.

лью «очистки» непосредственно перед сбором гемопоэтических стволовых клеток и перед аутоТГСК вводили ритуксимаб в дозе 375 мг/м². Пациентам с резидуальной опухолью после аутоТГСК проводилась локальная лучевая терапия, в дальнейшем — поддерживающая терапия ритуксимабом в дозе 375 мг/м² 1 раз в 3 мес. в течение 3 лет. Протокол одобрен местным этическим комитетом. Оценка бессобытийной и общей выживаемости проводилась от момента начала терапии. Эффективность терапии оценивалась согласно критериям В. Cheson (2007). С ноября 2011 г. всем пациентам проводится профилактика нейролейкоза (включая больных, которым аутоТГСК была выполнена после ноября 2010 г.). Проанализирована токсичность 124 курсов R-EPOCH, 87 курсов R-HD-Met-AraC и 51 курса R-GIDIOX.

Результаты. Медиана наблюдения составила 22 мес. (диапазон 4–60 мес.). К апрелю 2013 г. 35 пациентам выполнена аутоТГСК: 21 — из группы R-HD-Met-AraC и 14 — из группы R-GIDIOX. Вследствие развития острой почечной недостаточности и септического шока 1 больной умер на этапе индукции после первого курса по схеме R-HD-Met-AraC. Поддерживающая терапия ритуксимабом завершена у 5 больных. У всех пациентов, получивших высокодозную индукцию по схеме R-EPOCH/R-HD-Met-AraC, достигнута ПР заболевания. В группе R-EPOCH/R-GIDIOX противоопухолевый ответ достигнут в 93% случаев: ПР — у 12 из 15 пациентов, ЧР — у 2 из 15, прогрессирование заболевания — у 1 из 15. Основной негематологической токсичностью курсов R-GIDIOX стала печеночная недостаточность; повышение активности аминотрансфераз до I–II и III–IV степени наблюдалось в 64,7 и 7,8% случаев соответственно, но без клинических проявлений. У 27 из 31 больного использованы стволовые клетки периферической крови, в 4 случаях выполнены эксфузии костного мозга. Гематологическая токсичность курсов R-GIDIOX: лейкопения IV степени — 74,5% случаев (медиана продолжительности 5 дней, диапазон 1–13 дней), тромбоцитопения IV степени — 39,2%. Ожидаемая 5-летняя общая выживаемость в группах R-GIDIOX и R-HD-Met-AraC составила 93 ± 7 и 79% ± 12% соответственно; бессобытийная выживаемость — 59% ± 19 и 74% ± 12% соответственно.

Заключение. Схема R-HD-Met-AraC высокотоксична, и ее использование возможно только у 2/3 пациентов моложе 65 лет. Схема ПХТ R-GIDIOX менее токсична, чем R-HD-Met-AraC, а ее эффективность сравнима по частоте достижения ПР и мобилизации необходимого количества аутоТГСК. Это позволяет рекомендовать применение гемцитабин/оксалиплатин-содержащих режимов в тех случаях, когда использование высоких доз метотрексата и цитарабина сопряжено с высоким риском угрожающих жизни осложнений.

Ключевые слова:

лимфома из клеток мантийной зоны, лечение, аутоТГСК, поддерживающая терапия.

ВВЕДЕНИЕ

Лимфома из клеток мантийной зоны (ЛКМЗ) — это довольно редкая В-клеточная опухоль. Она составляет около 5% всех неходжкинских лимфом и диагностируется преимущественно у мужчин старшей возрастной группы [1–2]. Опухоль характеризуется патогенетической транслокацией t(11;14)(q13;q32) или ее редкими вариантами t(2;11)(p11;q13) и t(11;22)(q13;q11) [3–5], приводящими к перестройке про-тоонкогена *CCND1* в локусах генов

иммуноглобулинов. В результате развивается гиперэкспрессия ядерного белка-регулятора клеточного цикла циклина D1, что приводит к многократным повторным входам опухолевых клеток в S-фазу. Ядерная гиперэкспрессия циклина D1, экспрессия CD5, CD19, CD20, FMC7, отсутствие экспрессии CD10 и CD23, обнаружение t(11;14)(q13;q32) служат основными критериями диагноза ЛКМЗ [6].

Несмотря на наличие четких иммунологических и генетических

критериев диагностики, клиническая картина заболевания вариабельна. В 90 % случаев заболевание можно характеризовать как агрессивно протекающую лимфому с вовлечением различных групп лимфоузлов, селезенки, костного мозга, периферической крови, ЖКТ, печени, орбиты и других органов и тканей. Одним из маркеров, позволяющих верифицировать эту группу больных, является ядерная гиперэкспрессия белка SOX11. Транскрипционный фактор нервной ткани SOX11 индуцирует гиперэкспрессию PAX-5, что, в свою очередь, ингибирует экспрессию BLIMP-1 и дальнейшую плазматическую дифференцировку В-клеток [7]. Гиперэкспрессия SOX11 не выявляется при других зрелоклеточных лимфомах [8], что позволяет рассматривать данный механизм как один из патогенетических в развитии ЛКМЗ.

В 10 % случаев ЛКМЗ характеризуется индолентным течением, что соотносится с отсутствием гиперэкспрессии SOX11, наличием гипермутированных генов IgVH, спленомегалии и лейкоцитоза [9]. В таких случаях, как правило, отсутствуют значимое увеличение размеров лимфоузлов и экстранодальные поражения, возможно использование тактики «watch and wait» — «наблюдай и жди».

Медиана возраста пациентов ко времени установления диагноза составляет 60–70 лет, что ограничивает возможности химиотерапии у половины пациентов [10]. (R)СНОР-подобные курсы эффективны в достижении общего ответа, однако полные ремиссии (ПР) достигаются только в 1/3 случаев [11, 12], медиана бессобытийной выживаемости составляет 16–20 мес.

Общей тенденцией в последние два десятилетия служит максимально возможная интенсификация индукционной терапии, включение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) в первую линию терапии и использование анти-CD20 моноклональных антител на всех этапах лечения [13–17].

Основной высокоэффективной индукционной терапией стало чередование СНОР-подобных режимов с высокими дозами цитарабина и/или метотрексата [13, 14, 17, 18]. В ряде случаев средние дозы цитарабина комбинировались с препаратами платины — схема DNAP [15, 19].

Такой подход позволил увеличить продолжительность жизни больных и уменьшить количество рецидивов заболевания: медиана общей выживаемости (ОВ) достигла 10 лет и более, а медиана бессобытийной выживаемости (БСВ) — более 7 лет. Однако, несмотря на кардинальные изменения прогноза для пациентов моложе 65 лет, стабилизации заболевания (плато на кривой БСВ) достичь не удается [13–19]. Поддерживающая терапия ритуксимабом после стандартной полихимиотерапии (ПХТ) у пожилых пациентов позволила увеличить не только показатели БСВ, но и ОВ [6]. Однако данных об эффективности поддерживающей терапии после высокодозной индукционной ПХТ и аутоТГСК нет.

Наиболее важными прогностическими моделями остаются индекс MIPi (Mantle cell lymphoma international prognostic index — международный прогностический индекс для ЛКМЗ) [20] и уровень пролиферативной активности опухоли по Ki-67 [21]. Их совместное использование (MIPi₆₇) позволяет выделить три группы риска: низкого, среднего и высокого [13, 22]. У больных из группы высокого риска, несмотря на использование высокодозной индукции и аутоТГСК, медиана ОВ составляет менее

Таблица 1. Схема полихимиотерапии R-GIDIOX

Препарат	Доза и способ введения	День введения
[R] Ритуксимаб	375 мг/м ² в/в 1 раз	0-й
[G] Гемцитабин	800 мг/м ² в/в 1 раз в сутки (разводят в 500 мл физиологического раствора и вводят в течение 1,5 ч)	1-й, 4-й
[I] Ифосфамид	1000 мг/м ² в/в 1 раз в сутки (с использованием месны)	1–5-й
[D] Дексаметазон	10 мг/м ² в/в 1 раз в сутки	1–5-й
[I] Иринотекан	100 мг/м ² в/в 1 раз (разводят в 250 мл физиологического раствора и вводят в течение 1,5 ч)	3-й
[OX] Оксалиплатин	120 мг/м ² в/в 1 раз (разводят в 500 мл 5% бессолевого глюкозы и вводят в течение 6 ч)	2-й

5 лет. Это допускает выполнение аллотрансплантации в первой ремиссии заболевания у соматически здоровых пациентов с факторами неблагоприятного прогноза [6].

Использование высоких доз цитарабина и метотрексата в индукционной терапии сопряжено не только с высокой эффективностью, но и с развитием лейкопении IV степени, высоким риском тяжелых инфекционных осложнений и острой почечной недостаточности. Такой подход возможен не более чем у 75 % больных моложе 60–65 лет [18, 23, 24]. Снижение дозы цитарабина в индукционной ПХТ с 12 до 4 г/м² ведет к уменьшению медианы выживаемости, свободной от неудач лечения, с 5,5 до 3 лет, хотя ПР достигаются в 89 и 84 % случаев соответственно [25]. Важной особенностью является необходимость проведения 6–8 курсов индукционной терапии.

Выполнение аутоТГСК после кондиционирования по схеме BEAM возможно у большинства пациентов моложе 65–70 лет. АутоТГСК используется не только в качестве консолидации ПР, но и служит способом перевода частичной ремиссии (ЧР) в полную [26].

С 2006 г. в терапии рецидивов и рефрактерных форм ЛКМЗ неоднократно продемонстрирована высокая эффективность схем ПХТ, основанных на совместном использовании гемцитабина и оксалиплатина [27–30]. Принимая во внимание описание случаев эффективности монотерапии иринотеканом [31, 32] при рефрактерных вариантах ЛКМЗ, в ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ был разработан и используется курс ПХТ по схеме R-GIDIOX (табл. 1).

Данный курс ПХТ по токсичности оказался промежуточным между режимами СНОР и HD-Met-AraC (табл. 2). Его выполнение в полных дозах возможно практически у всех больных моложе 65 лет, с минимальным

Таблица 2. Схема полихимиотерапии R-HD-Met-AraC

Препарат	Доза и способ введения	День введения
Ритуксимаб	375 мг/м ² в/в 1 раз	0-й
Метотрексат	1000 мг/м ² в/в постоянная инфузия в течение 24 ч: первые 200 мг/м ² в течение 2 ч, оставшиеся 800 мг/м ² в течение 22 ч	1-й
Цитарабин	3000 мг/м ² в/в инфузия в течение 2 ч 2 раза в сутки	2-й, 3-й (4 введения)

риском развития острой почечной недостаточности и угрожающих жизни инфекционных осложнений. Это позволило включить схему R-GIDIOX в первую линию терапии ЛКМЗ и использовать в случаях невозможности применения высоких доз цитарабина и метотрексата.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С мая 2008 г. в исследование, инициированное ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ, включен 41 больной с диагнозом ЛКМЗ. Диагноз устанавливался на основании иммуногистохимического исследования биоптата опухоли или иммунофенотипического исследования методом проточной цитофлуориметрии клеток крови или костного мозга. Обязательным доказательством диагноза ЛКМЗ служило выявление в клетках опухоли t(11;14) (q13;q32). Генетическое исследование выполнено у всех больных, включенных в исследование. В большинстве случаев проводилась флуоресцентная гибридизация *in situ* с ДНК-зондом LSI IGH-CCND1 (Vysis Inc.). Использовался как нативный материал, так и парафиновые блоки биоптатов опухоли. Все генетические исследования выполнены в лаборатории кариологии ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ (зав. проф. Е.В. Домрачева, ведущий научный сотрудник Т.Н. Обухова).

Медиана возраста больных составила 54 года (диапазон 29–64 года), мужчин — 73 %, женщин — 27 %. Распределение больных по прогностическому индексу MIP₀ было следующим: группа низкого риска — 32 %, группа промежуточного риска — 26 %, группа высокого риска — 40 %.

- Обследование до начала терапии включало:
- КТ шеи, грудной клетки и брюшной полости;
 - при вовлечении орбит выполнялась КТ;
 - УЗИ всех групп периферических лимфоузлов, средостения, плевральных полостей и полости перикарда, брюшной полости и забрюшинного пространства, малого таза;
 - эндоскопические исследования ЖКТ с обязательной биопсией слизистых, даже в отсутствие визуальных признаков вовлечения. «Слепые» биопсии в отсутствие визуально измененной слизистой ЖКТ выполнялись в желудке, двенадцатиперстной, сигмовидной, поперечной ободочной и слепой кишке. Визуальное, с дальнейшим лабораторным подтверждением вовлечение ЖКТ выявлено у 49 % больных. У 19,5 % вовлечение ЖКТ подтверждено только на основании иммуногистохимических исследований «слепых» биоптатов внешне неизменной слизистой оболочки.

Таблица 3. Схема полихимиотерапии R-EPOCH [33]

Препарат	Доза и способ введения	День введения
[R] Ритуксимаб	375 мг/м ² в/в 1 раз	0-й
[E] Этопозид*	50 мг/м ² в/в круглосуточно	1–4-й
[P] Преднизолон	60 мг/м ² в сутки внутрь	1–5-й
[O] Винкристин	0,5 мг в/в круглосуточно	1–4-й
[C] Циклофосфамид*	750 мг/м ² в/в 1 раз	5-й
[H] Доксорубин*	10 мг/м ² в/в круглосуточно	1–4-й

* В зависимости от переносимости предыдущего курса дозы препаратов увеличиваются или уменьшаются на 20 %. Этопозид, винкристин и доксорубин разводятся вместе в одном флаконе в 500–1000 мл физиологического раствора.

При отсутствии морфологических признаков вовлечения костного мозга поиск минимальной болезни осуществлялся с использованием проточной цитофлуориметрии по клональным В-лимфоцитам, коэкспрессирующим CD5 и CD19 (проф. И.А. Воробьев и О.А. Худолева, лаборатория «Генотехнология»), и методом полимеразной цепной реакции (определение В-клеточной клональности на основании реаранжировок тяжелых цепей иммуноглобулинов). Вовлечение костного мозга выявлено у 92,7 % больных.

После первого курса ПХТ по схеме R-EPOCH (табл. 3; рис. 1) в зависимости от развившейся токсичности все больные разделены на две группы. При отсутствии гематологической токсичности IV степени более 3 дней, серьезных инфекционных осложнений и/или признаков почечной недостаточности (табл. 4) пациентам проводилась терапия по схеме R-HD-Met-AraC (ритуксимаб 375 мг/м² в 0-й день 0, метотрексат 1000 мг/м² однократная инфузия за 24 ч в 1-й день, цитарабин 3000 мг/м² 2 раза в сутки во 2–3-й день) (табл. 2).

Таблица 4. Критерии выбора терапии (R-EPOCH/R-HMA или R-EPOCH/R-GIDIOX) после первого курса по схеме R-EPOCH

Параметры оценки после R-EPOCH	Группа высокодозной терапии R-EPOCH/R-HMA	Группа терапии средними дозами R-EPOCH/R-GIDIOX
Лейкопения	Лейкопения III степени (лейкоциты менее $2 \times 10^9/л$) не более 3 дней	Лейкопения III степени длительностью более 3 дней или лейкопения IV степени (лейкоциты менее $1 \times 10^9/л$)
Инфекционные осложнения	Отсутствие угрожающих жизни инфекционных осложнений и лихорадки выше 38 °С	Сепсис, пневмония, некротическая энтеропатия, острая почечная недостаточность и другие токсические осложнения III–IV степени

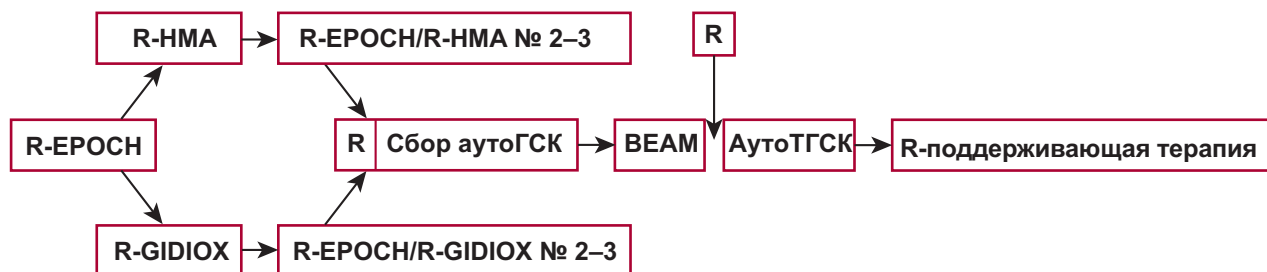


Рис. 1. Программа терапии пациентов с лимфомой из клеток мантийной зоны в возрасте до 65 лет

При развитии одного из перечисленных выше осложнений после первого курса R-ЕРОСН проводился курс ПХТ по схеме R-GIDIOX (ритуксимаб 375 мг/м² в 0-й день, гемцитабин 800 мг/м² в 1-й и 4-й дни, оксалиплатин 120 мг/м² во 2-й день, иринотекан 100 мг/м² в 3-й день, дексаметазон 10 мг/м² в/в в 1–5-й день, ифосфамид 1000 мг/м² в 1–5-й день) (табл. 1). В дальнейшем данные курсы ПХТ чередовались: пациентам проводилась терапия по схеме R-ЕРОСН/R-HD-Met-AraC или R-ЕРОСН/R-GIDIOX соответственно. В зависимости от времени достижения ПР осуществлялось 6–8 курсов терапии (3–4 цикла).

Длительность одного курса ПХТ вместе с посткурсовым периодом составляла 21 день, т. е. 1-й день следующего курса был 22-м днем от 1-го дня предыдущего. При развитии тяжелых инфекционных осложнений и/или длительной панцитопении длительность курсового и посткурсового периодов увеличивалась до 28 дней.

Развитие миелотоксического агранулоцитоза более 3 дней у пациентов моложе 55 лет с тотальным вовлечением в опухолевый процесс костного мозга и развитием панцитопении до начала ПХТ при отсутствии других серьезных осложнений не служило причиной перевода больного в группу R-ЕРОСН/R-GIDIOX.

При удовлетворительной переносимости курса R-ЕРОСН, а именно при отсутствии инфекционных осложнений и лейкопении IV степени, дозы этопозида, циклофосфида и доксорубина в последующих курсах увеличивались на 20–25 %.

Сбор аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоГСК) осуществлялся после 6 или 8 курсов ПХТ в зависимости от времени достижения ПР. После курса R-HD-Met-AraC или R-GIDIOX, в момент восстановления лейкоцитопоза при числе лейкоцитов более $0,7–1,0 \times 10^9/\text{л}$ начиналась стимуляция гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (в среднем на 12-й день после курса). Непосредственно перед сбором аутоГСК вводили ритуксимаб в дозе 375 мг/м² с целью уменьшить возможную контаминацию трансплантата CD20+ опухолевыми клетками — «очистка» трансплантата *in vivo*.

Первый сеанс лейкоцитафереза осуществлялся при уровне лейкоцитов более $3,5 \times 10^9/\text{л}$. Минимально необходимое количество клеток CD34+ для выполнения аутоГСК составляло $2 \times 10^6/\text{кг}$. При неудовлетворительной мобилизации аутоГСК из периферической крови выполнялась эксфузия костного мозга.

Всем больным проводилось кондиционирование по схеме BEAM-R (табл. 5). Ритуксимаб в дозе 375 мг/м² вводили в 0-й день непосредственно перед аутоГСК с целью уменьшить возможную контаминацию CD20+ опухолевыми клетками.

При сохранении остаточных опухолевых образований после аутоГСК больным проводили позитронно-эмиссионную томографию. При наличии очагов метаболической гиперфиксации выполнялась лучевая терапия в дозе 36 Гр только на остаточные образования.

Поддерживающая терапия ритуксимабом в дозе 375 мг/м² 1 раз в 3 мес. в течение 3 лет начиналась через 3 мес. после аутоГСК.

Для оценки степени токсичности использовалась шкала ВОЗ.

После развития у 2 больных ранних рецидивов с изолированным вовлечением ЦНС с ноября 2011 г. всем пациентам проводится профилактика нейролейкоза. Она

Таблица 5. Схема полихимиотерапии BEAM-R с последующей аутоГСК

Препарат	Доза и способ введения	День введения
Кармустин (BCNU)	300 мг/м ² в/в 1 раз в течение 2 ч в защищенной от света капельнице	–6-й
Этопозид	200 мг/м ² в/в 2 раза в сутки в течение 1 ч	–5, –4, –3 и –2-й
Цитарабин*	200 мг/м ² в/в 2 раза в сутки в течение 30 мин	–5, –4, –3 и –2-й
Мелфалан	140 мг/м ² в/в 1 раз в течение 30 мин	–1
Ритуксимаб	375 мг/м ² в/в 1 раз перед аутоГСК	0-й
Трансплантация аутоГСК		0-й

* При гиперемии кожных покровов и головной боли, подъеме температуры тела выше 38 °С, связанных с введениями цитарабина, возможно добавление 2–4 мг дексаметазона в качестве премедикации.

включает 4 люмбальные пункции с интратекальными введениями 30 мг цитарабина, 15 мг метотрексата и 4 мг дексаметазона в период индукционной ПХТ. Кроме того, профилактика нейролейкоза осуществлена у больных, которым аутоГСК выполнена после ноября 2010 г.

Протокол одобрен местным этическим комитетом ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ. БСВ и ОВ оценивались от момента начала терапии. Эффективность терапии оценивалась согласно критериям В. Cheson [34].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 41 больного, включенного в исследование, после первого курса ПХТ по схеме R-ЕРОСН в зависимости от переносимости терапии и соматического статуса 26 пациентов включены в группу максимально интенсивной терапии R-ЕРОСН/R-HD-Met-AraC, 15 — в группу R-ЕРОСН/R-GIDIOX (рис. 2). К апрелю 2013 г. медиана наблюдения составила 22 мес. (диапазон 4–60 мес.).

В группе максимально интенсивной терапии R-HD-Met-AraC распределение больных в соответствии с критериями MIP_b было следующим: группа низкого риска (34,6 %), группа промежуточного риска (30,8 %) и группа высокого риска (24,6 %). Медиана возраста составила 50 лет (диапазон 29–64 года).

В группе R-GIDIOX 20 % больных включены в группу низкого риска, 46,7 % — промежуточного и 33,3 % — высокого. Медиана возраста составила 60 лет (диапазон 41–63 года).

АутоГСК выполнена 35 больным: 21 — из группы R-HD-Met-AraC и 14 — из группы R-GIDIOX. Источником стволовых кровяных клеток в 31 случае была периферическая кровь, в 4 случаях после неудачной мобилизации выполнены эксфузии костного мозга: 1 пациентке из группы R-HD-Met-AraC, 3 пациентам из группы R-GIDIOX. Плериксафор не использовался.

Поддерживающая терапия ритуксимабом в течение 3 лет завершена у 5 из 35 больных (3 — из группы R-HD-Met-AraC и 2 — из группы R-GIDIOX).

Индукционная ПХТ проводится 4 пациентам. У 1 больного из группы R-GIDIOX констатировано прогрессирование заболевания до аутоГСК, 1 больной умер после первого курса по схеме R-HD-Met-AraC вследствие развития острой почечной недостаточности, мукузита IV степени и септического шока.

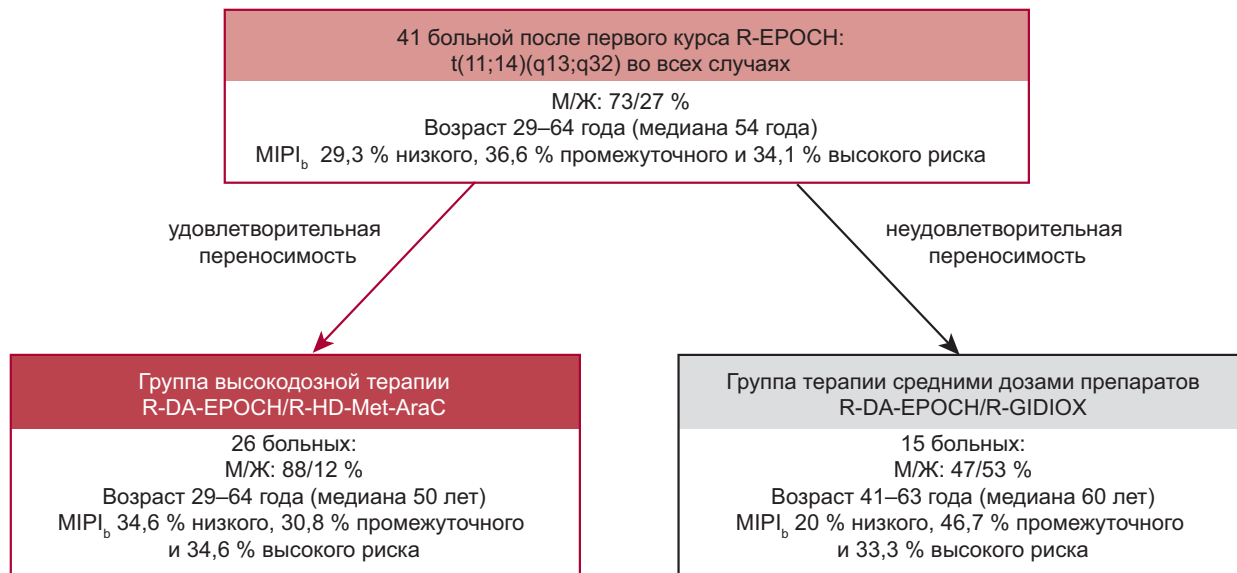


Рис. 2. Распределение больных в соответствии с программой лечения

Токсичность

Проанализирована токсичность 124 курсов R-EPOCH, 87 курсов R-HD-Met-AraC и 51 курса R-GIDIOX, что составило 88 % всех проведенных курсов ПХТ.

После курсов R-EPOCH лейкопения IV степени развивалась в 19,4 % случаев, тромбоцитопения III–IV степени — в 3,2 % каждая, анемия III–IV степени — в 21 и 6,5 % соответственно. Длительность лейкопении IV степени составляла в среднем 2 дня (диапазон 1–6 дней), при развитии тромбоцитопении IV степени потребность в трансфузиях тромбоконцентрата составляла 8 доз на эпизод. При развитии анемии IV степени средняя потребность в трансфузиях эритроцитной массы составляла 1,5 дозы на эпизод. Как правило, гематологическая токсичность III–IV степени развивалась у пациентов старше 60 лет. Дозы этопозиды, доксорубицина и циклофосфида увеличивали на 20–25 % в 34,7 % случаев, снизили в 1 случае.

Гематологическая токсичность III–IV степени развивалась у всех пациентов после курсов ПХТ по схеме R-HD-Met-AraC. Лейкопения IV степени развивалась в 96,6 % случаев, длительность в среднем составляла 5,6 дня (диапазон 1–14 дней). Тромбоцитопения IV степени наблюдалась в 94,3 % случаев, анемия III и IV степени — в 29,8 и 15 % случаев соответственно. Средняя потребность в трансфузиях компонентов крови составила: 7,3 дозы тромбоконцентрата на эпизод при развитии тромбоцитопении III степени и 11,7 дозы при тромбоцитопении IV степени, при развитии анемии IV степени — 2,15 дозы эритроцитной массы на эпизод. Дозы цитарабина уменьшали на 25–50 % в 12,6 % случаев, метотрексата на 30–40 % — в 2,3 %.

Гематологическая токсичность схемы R-GIDIOX была следующей: лейкопения IV степени развивалась в 74,5 % случаев, средней длительностью 5 дней (диапазон 1–13 дней). Тромбоцитопения IV степени наблюдалась в 39,2 % случаев со средней потребностью в трансфузиях 10 доз тромбоконцентрата на эпизод, анемия IV степени — в 23,5 % случаев со средней потребностью в трансфузии 1,7 дозы эритроцитной массы на эпизод (табл. 6). Снижение доз химиопрепаратов на 25–50 % потребовалось в 7,8 % случаев.

Таблица 6. Гематологическая токсичность

Параметр	Степень токсичности	R-EPOCH	R-HD-Met-AraC	R-GIDIOX
Лейкопения	IV	19,4%	96,6%	74,5%
	III–IV	3,2%	4,6%	35,3%
Тромбоцитопения	IV	3,2%	94,3%	39,2%
	III	21,0%	29,8%	23,5%
Анемия	IV	6,5%	15%	23,5%

Токсическое действие высоких доз метотрексата и цитарабина сопряжено с высокой частотой инфекционных осложнений, среди которых ведущую роль занимают различной степени тяжести стоматиты и энтероколиты (табл. 7). Инфекционные осложнения после курсов R-HD-Met-AraC развивались в 68,9 % случаев против 47,1 % после курсов R-GIDIOX. Сепсис диагностирован в 5,7–5,9 % случаев и, как правило, был связан с центральным венозным катетером.

Таблица 7. Негематологическая токсичность

Параметр	Степень токсичности	R-EPOCH	R-HD-Met-AraC	R-GIDIOX
Стоматит	I–II	13,7%	44,8%	27,5%
	III–IV	0,8%	2,3%	5,9%
Диарея (энтеропатия)	I–II	3,2%	8%	19,6%
	III–IV	1,6%	1,1%	19,6%
Пневмония	I–II	1,6%	11,5%	3,9%
	I	9,7%	14,9%	19,6%
Лихорадка	II	9,7%	49,4%	25,5%
	III–IV	0%	4,6%	2,0%
Сепсис	I–II	1,6%	5,7%	5,9%
Тошнота/рвота (с антиэметиками)	I	39,5%	14,9%	2%
	II	11,3%	2,3%	3,9%
Повышение активности АлАТ и АсАТ	III–IV	0%	2,3%	0%
	I–II	12,1%	17,7%	64,7%
Повышение уровня креатинина	III–IV	0,8%	5,1%	7,8%
	I–II	1,6%	8%	9,8%
	III–IV	0%	1,1%	0%

АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспартатаминотрансфераза.

Из неинфекционных осложнений необходимо отметить развитие печеночной недостаточности после курсов R-GIDIOX: повышение активности аминотрансфераз до I–II и III–IV степени в 64,7 и 7,8 % случаев соответственно, но без клинических проявлений и нарушения белково-синтетической функции печени. Уровень АлАТ и АсАТ нормализовался в течение 7–10 дней после курса, без какой-либо дополнительной терапии.

Увеличение активности АлАТ и АсАТ после курсов R-EPOCH и R-HD-Met-AraC происходило, как правило, после первых курсов терапии, и было связано в первую очередь с вовлечением печени в опухолевый процесс.

Важной особенностью стала высокая частота эпизодов тошноты I–II степени во время курсов R-EPOCH, несмотря на плановое применение ондансетрона или его аналогов.

Результаты лечения

В группе R-HD-Met-AraC (после аутоТГСК) ПР достигнуты в 100 % случаев. Лучевая терапия ни одному из пациентов не проводилась.

В группе R-GIDIOX противоопухолевый ответ на терапию получен в 14 (93,3 %) из 15 случаев: ПР достигнута у 11 (73,3 %) пациентов, ЧР — у 3 (20 %). Всем 3 пациентам с ЧР проведена лучевая терапия на область остаточных образований в дозе 36 Гр. В одном случае достигнута ПР, во втором — ЧР, которая сохраняется в течение 33 мес. после аутоТГСК, в третьем — прогрессирование заболевания через 3 мес. после завершения лучевой терапии.

Ожидаемая 5-летняя ОВ у больных в группе R-HD-Met-AraC составила 79 ± 12 %, в группе R-GIDIOX — 93 ± 7 % (рис. 3).

Ожидаемая 5-летняя БСВ в группе R-HD-Met-AraC составила 74 ± 12 %, в группе R-GIDIOX — 59 ± 19 % (рис. 4).

Ранние рецидивы развились у 3 больных из группы R-HD-Met-AraC и у 1 — из группы R-GIDIOX. У 2 больных из группы R-GIDIOX констатировано прогрессирование заболевания: у первого пациента во время проведения индукционной терапии, у второго — непосредственно после аутоТГСК и лучевой терапии. У 5 из 6 больных риск неудачи терапии по шкале MIP_1 был высоким. У 1 пациента из группы R-GIDIOX с промежуточным риском по шкале MIP_1 развился поздний локальный рецидив.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основной целью настоящего исследования было объединить интенсивную индукционную терапию, аутоТГСК и поддерживающую терапию ритуксимабом в первой линии терапии у больных ЛКМЗ моложе 65 лет.

Использование высоких доз метотрексата и цитарабина высокотоксично, и их применение возможно только у $2/3$ пациентов моложе 65 лет. Схема R-GIDIOX менее токсична, чем R-HD-Met-AraC, а ее эффективность сравнима по частоте достижения ПР и мобилизации необходимого количества аутоТГСК. Это позволяет рекомендовать использование гемцитабин/оксалиплатин-содержащих режимов в тех случаях, когда применение высоких доз метотрексата и цитарабина сопряжено с высоким риском угрожающих жизни осложнений. Такой

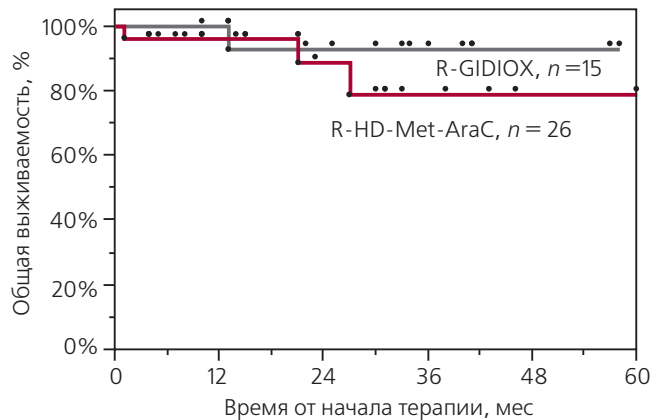


Рис. 3. Общая выживаемость больных в группах R-EPOCH/R-HD-Met-AraC и R-EPOCH/R-GIDIOX

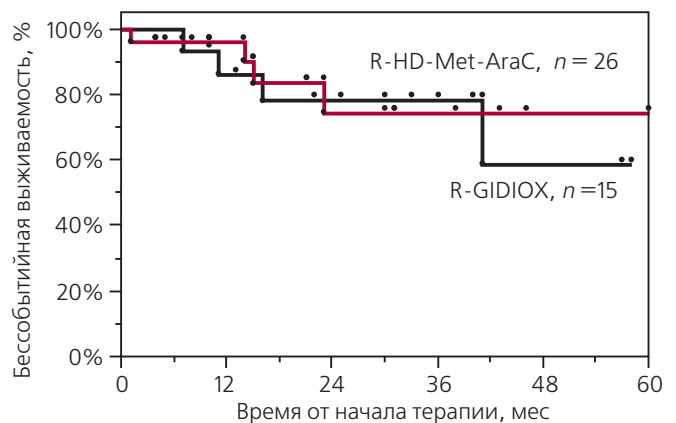


Рис. 4. Бессобытийная выживаемость больных в группах R-EPOCH/R-HD-Met-AraC и R-EPOCH/R-GIDIOX

подход дает надежду на появление плато на кривой БСВ и увеличение числа больных, переживших десятилетний рубеж наблюдения без признаков заболевания.

Однако существует группа пациентов, у которых, несмотря на максимально интенсивную терапию, развиваются ранние рецидивы заболевания. Срок жизни таких больных после рецидива редко превышает 1 год, заболевание характеризуется крайне агрессивным и плохо контролируемым течением, частым вовлечением ЦНС. Главными предикторами ранних рецидивов и неудач терапии служат бластоидный вариант заболевания, пролиферативный индекс клеток опухоли по Ki-67 > 40 %, наличие гиперлейкоцитоза, В-симптомов, соматический статус больного по шкале ECOG > 2 баллов. Эти признаки помогают выделить группу больных с неблагоприятным прогнозом, единственным вариантом для которых остается максимально раннее выполнение аллогенной трансплантации.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лорие Ю.Ю. Лимфома из клеток мантийной зоны: клинические формы, морфологические варианты, диагностика и лечение: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.

- Loriye Yu.Yu. Limfoma iz kletok mantiynoy zony: klinicheskiye formy, morfologicheskiye varianty, diagnostika i lecheniye: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Mantle cell lymphoma: clinical forms, morphological variants, diagnosis, and management. Author's summary of dissertation for the degree of PHD]. M., 2005.
2. Argatoff L.H., Connors J.M., Klasa R.J. et al. Mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study of 80 cases. *Blood* 1997; 89: 2067–78.
 3. Yatabe Y., Suzuki R., Tobinai K. et al. Significance of cyclin D1 overexpression for the diagnosis of mantle cell lymphoma: a clinicopathologic comparison of cyclin D1-positive MCL and cyclin D1-negative MCL-like B-cell lymphoma. *Blood* 2000; 95: 2253–61.
 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. Komatsu H., Iida S., Yamamoto K. et al. A variant chromosome translocation at 11q13 identifying PRAD1/Cyclin D1 as the BCL-1 Gene. *Blood* 1994; 84: 1226–31.
 6. Vose J.M. Mantle cell lymphoma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *Am. J. Hematol.* 2012; 87(6): 604–9.
 7. Vegliante M.C., Palomero J., Perez-Galen P. et al. SOX11 regulates PAX5 expression and blocks terminal B-cell differentiation in aggressive mantle cell lymphoma. *Blood* 2013; 121(12): 2175–85.
 8. Mozos A., Royo A., Hartmann E. et al. SOX11 expression is highly specific for mantle cell lymphoma and identifies the cyclin D1-negative subtype. *Haematologica* 2009; 94(11): 1555–62.
 9. Fernandez V., Salameo O., Espinet B. et al. Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma. *Cancer Res.* 2010; 70(4): 1408–18.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. Geisler C.H., Kolstad A., Laurell A. et al. Nordic MCL2 trial update: six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: still very long survival but late relapses do occur. *Br. J. Haematol.* 2012; 158(3): 355–62.
 15. 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: Abstract 110.
 16. 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: Abstract 965.
 17. Tam C., 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(1): 8.
 18. Bernstein S.H., Epner E., Unger J.M. et al. A phase II multicenter trial of hyperCVAD MTX/Ara-C and rituximab in patients with previously untreated mantle cell lymphoma; SWOG 0213. *Ann. Oncol.* 2013 Mar 15.
 19. Delarue R., Haioun C., Ribrag V. et al. CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a phase 2 study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2013; 121(1): 48–53.
 20. 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.
 21. 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.
 22. Geisler C., Kolstad A., Laurell A. et al. The Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) is superior to the International Prognostic Index (IPI) in predicting survival following intensive first-line immunochemotherapy and autologous stem cell transplantation (ASCT). *Blood* 2010; 115: 1530–3.
 23. Geisler C. Front-line therapy of MCL. *Hematologica* 2010; 95: 1241–3.
 24. 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.
 25. Fayad L., Thomas D., Romaguera J. Update of the M. D. Anderson Cancer Center experience with hyper-CVAD and rituximab for the treatment of mantle cell and Burkitt-type lymphomas. *Clin. Lymph. Myeloma* 2007; 8(Suppl. 2): S57–62.
 26. Vigouroux S., Gaillard F., Moreau P. et al. High-dose therapy with autologous stem cell transplantation in first response in mantle cell lymphoma. *Haematologica* 2005; 90(11): 1580–2.
 27. Rodriguez J., Gutierrez A., Palacios A. et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: An effective regimen in patients with refractory and relapsing mantle cell lymphoma. *Leuk. Lymphoma* 2007; 48: 2172–8.
 28. Corazzelli G., Capobianco G., Arcamone M. et al. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2009; 64: 907–16.
 29. Corazzelli G., Russo F., Capobianco G. et al. Gemcitabine, ifosfamide, oxaliplatin and rituximab (R-GIFOX), a new effective cytoreductive/mobilizing salvage regimen for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a pilot study. *Ann. Oncol.* 2006; 17(Suppl. 4): iv18–24.
 30. Park B.B., Kim W.S., Eom H.S. et al. Salvage therapy with gemcitabine, ifosfamide, dexamethasone, and oxaliplatin (GIDOX) for B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a consortium for improving survival of lymphoma (CISL) trial. *Invest. New Drugs* 2011; 29: 154–60.
 31. Suzumiya J., Suzushima H., Maeda K. et al. Phase I study of the combination of irinotecan hydrochloride, carboplatin, and dexamethasone for the treatment of relapsed or refractory malignant lymphoma. *Int. J. Hematol.* 2004; 79(3): 266–70.
 32. Hara S., Yokote T., Akioka T. et al. Successful treatment of refractory mantle cell lymphoma with irinotecan. *Rinsho Ketsueki.* 2005; 46(5): 358–62.
 33. Wilson W., Dunleavy K., Pittaluga S. et al. Phase II study of dose-adjusted EPOCH and rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of germinal center and post-germinal center biomarkers. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 2717–24.
 34. Cheson B., Pfistner B., Juweid M. et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 579–86.

