

РОЛЬ ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ СТВОЛОВЫХ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ С НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ

В.В. Птушкин, Н.В. Жуков, С.В. Миненко, А.Ю. Попов, Д.М. Мхеидзе, Л.Ю. Андреева

РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

ROLE OF HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY WITH HEMOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN PATIENTS
WITH NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS

V.V. Ptushkin, N.V. Zhukov, S.V. Minenko, A.Y. Popov, D.M. Mheidze, L.Y. Andreeva

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

High-dose chemotherapy (HDC) with autologous or allogenic hemopoietic stem cell transplantation (SCT) is successfully used in refractory, relapsed or high-risk primary aggressive non-Hodgkin's lymphomas (NHL). Results on HDC employing in follicular lymphoma, is inconclusive. Recent studies has suggested that combining of anti-CD20 (rituximab) with HDC (HDC-R) may successfully eliminate minimal residual disease, further delaying or preventing disease relapse and potentially extending the duration of survival after autologous SCT in patient with aggressive B-cell lymphomas. The paper discusses recent dates on HDC-R treatment strategy and presents the author's own data on the use of HDC with autologous SCT in a group of 50 patients with relapsed and primary resistant NHL (22 of them received rituximab at different stages of treatment - remission induction, stem cell collection, posttransplantation period). In all patients receiving high-dose therapy, 5-year overall survival was 40.3% and 5-year relapse-free survival was 77.5%. 5-year overall survival was 52% in patients with the B-cell phenotype treated with HDC plus rituximab, and 21% in those treated with HDC only ($p = 0.014$). Treatment toxicity was comparable in both groups.

Key words: non-Hodgkin's lymphomas, high-dose chemotherapy, hemopoietic stem cell transplantation, rituximab

Как показали исследования, проводимые *in vitro* и на животных моделях, увеличение дозы многих цитостатиков пропорционально усиливает опухолецидный эффект для ряда опухолевых линий, включая злокачественные лимфомы, что позволяет преодолеть лекарственную резистентность [1]. В то же время эскалация доз сопровождается и ростом токсичности, т.е. повреждением нормальных органов и тканей. Для многих химиопрепаратов (алкилирующие агенты, этопозид, митоксантрон и т.д.) дозозамещающей токсичностью является подавление кроветворной функции костного мозга, приводящее к лейко- и тромбоцитопении с развитием инфекционных и геморрагических осложнений. Разработка методов трансплантации донорских (аллогенных) кроветворных клеток, выделенных из костного мозга или из крови, позволила безопасно увеличить интенсивность химиотерапии. Аллотрансплантация помимо быстрого восстановления гемопоэза усиливает противоопухолевое воздействие цитостатиков за счет иммунной атаки на опухоль (реакция «трансплантат против опухоли»). В то же время возможности подбора гистосовместимого донора в настоящее время ограничены, и значительная часть пациентов не имеет шанса на успешную трансплантацию. Использование методики трансплантации аутологичных (т.е. выделенных из костного мозга или крови самого больного) стволовых кроветворных клеток (СКК) позволяет значительно увеличить число пациентов, которым может быть проведена высокодозная химиотерапия (ВХТ). В то же время этот вид трансплантации не оказывает иммунологического действия на остаточную опухоль и может сопровождаться попаданием опухолевых клеток в организм пациента вместе с кроветворными клетками. Достижения трансплантологии стимулировали исследования по применению ВХТ в клинической практике. Если в 1960-х годах метод использовался в основном при лечении лейкозов, то в 1980-х годах он стал широко применяться и у пациентов с лимфомами.

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) представляют собой гетерогенную группу опухолей Т(НК)- и В-линий лимфоидного роста кроветворения. Существуют различные классификации лимфом, но в большинстве из них выделяются индолентные (медленно развивающиеся), а также агрессивные и даже сверхагрессивные, в зависимости от характера клинического течения. К сверхагрессивным лимфомам из клеток-предшественников, лимфому Беркитта и плазмноклеточный лейкоз. К агрессивным лимфомам, или лимфомам высокой степени злокачественности, относят диффузную крупноклеточную лимфому (ДККЛ), фолликулярную лимфому III цитологического типа, мантийно-клеточную лимфому (иногда ее относят и к индолентным лимфомам), множественную миелому. К индолентным, или лимфомам низкой степени злокачественности, относят лимфоцитарную лимфому из мелких клеток/хронический лимфобластный лейкоз (ХЛЛ), лимфоплазмацитоидную лимфому/макроглобулинемию Вальденстрема, спленическую лимфому маргинальной зоны, экстранодальные В-клеточные опухоли маргинальной зоны/МАЛТ-лимфомы, фолликулярную лимфому I и II цитологического типа. Это разделение, во многом условное, определяется принципиально различными подходами к их начальному лечению. Если в случае индолентных лимфом на первом этапе возможна тактика наблюдения, то при агрессивных лимфомах активная химиотерапия используется как можно раньше.

Подходы к терапии НХЛ в последние годы развиваются очень быстро. Появление новых препаратов (ингибиторы протеасом — бортезомиб, противосмысловые олигонуклеотиды — анти-BCL2), моноклональные антитела к опухолевым антигенам (анти-CD20 — ритуксимаб, анти-CD52 — алемтузумаб), антиангиогенных агентов (анти-VEGF — бевацизумаб, талидомид) открывают новые возможности лечения. В то же время до полного решения проблемы еще далеко. Одним из обстоятельств, затрудняющих разработку эффективных схем терапии, является

разнообразие неоплазий данного типа. НХЛ значительно различаются по своим клеточным источникам (неопухолевым аналогам), иммуноморфологии, цитогенетическим нарушениям. Анализ активности генов в клетках лимфом может свидетельствовать о том, что и в рамках устоявшихся относительно гомогенных групп этих опухолей имеются подтипы, значительно различающиеся по чувствительности к терапии и прогнозу. Так, группу диффузных В-клеточных крупноклеточных лимфом (В-ДККЛ) можно подразделить на лимфомы из клеток герминального центра и клеток, прошедших герминальный центр (активированных лимфоцитов). Лимфомы последней группы значительно хуже отвечают на стандартную химиотерапию независимо от наличия других факторов риска. Все эти факты делают необходимым разработку лечебных подходов с учетом каждого конкретного варианта лимфомы. Во многом это касается и ВХТ с трансплантацией СКК. За 30 лет клинического использования данный подход из экспериментального к середине 1990-х гг. для определенных вариантов НХЛ превратился в стандартный [2]. По мере накопления клинического опыта и появления новых препаратов, позволяющих модифицировать методику ВХТ, ее роль и место продолжает постоянно меняться.

Сверхагрессивные лимфомы

Лимфомы из клеток-предшественников (лимфобластные). Лимфомы из клеток-предшественников (Т- и В-клеток) — это относительно редкая группа НХЛ, составляющая, по некоторым данным, 2–4% от числа первично выявленных [3]. Агрессивный характер течения с частым поражением костного мозга и ЦНС во многом объединяет ее с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Использование стандартных режимов химиотерапии для НЛ (типа СНОР), как правило, не сопровождается высокой долговременной выживаемостью. В связи с этим во многих центрах уже на стадии начальной терапии (особенно при Т-клеточной иммуноморфологии) проводят ВХТ с аллотрансплантацией. В то же время интенсификация режимов первой линии или использование протоколов лечения ОЛЛ в этой подгруппе (hyper-CVAD [4], BFM [5]) позволило значительно улучшить долговременные результаты лечения. Выживаемость без прогрессирования, в том числе больных с Т-клеточными лимфомами, в течение 3 лет в этих исследованиях превышает 60%. Это делает применение аллотрансплантации целесообразным, возможно, лишь в подгруппе пациентов, имеющих дополнительные факторы риска (медленный ответ на начальную терапию, поражение ЦНС, неблагоприятный профиль активности генов) и требует подтверждения в проспективных исследованиях. Применение ВХТ с ауто-трансплантацией у первичных больных не сопровождалось в некоторых исследованиях высокой 5-летней безрецидивной и общей выживаемостью, составившей 40 и 46% соответственно [6].

В случае рецидива или при первичной резистентности лимфомы из клеток-предшественников стандартная химиотерапия значительно менее действенна. Существуют работы, свидетельствующие об эффективности ВХТ с ауто- [7] или аллотрансплантацией [8] в этой клинической ситуации. Для выявления возможного преимущества аллотрансплантации за счет реакции «трансплантат против лимфомы» (РТПЛ) был проведен ретроспективный анализ результатов трансплантаций двух типов у больных с НХЛ из клеток-предшественников [9]. В анализ были включены

данные 204 больных (128 после ауто-трансплантации и 76 после совместимой родственной аллотрансплантации). 5-летняя общая выживаемость составила 44% для ауто- и 39% для аллотрансплантации, выживаемость без лимфомы — 39 и 36% соответственно (различия не достоверны). Применение аллотрансплантации сопровождалось значительно меньшей частотой рецидивов (34% против 56%), но большей токсической смертностью (18% против 3%). Авторы делают вывод об эффективности обеих методик, а также об их недостатках, которые, возможно, следует в случае ауто-трансплантации исправить за счет посттрансплантационной консолидации (иммунотерапия), а в случае аллотрансплантации — за счет разумного снижения интенсивности химиотерапии. Действенность этих рекомендаций является предметом дальнейших исследований.

Лимфомы Беркитта. Лимфома Беркитта у взрослых встречается достаточно редко. Высокий пролиферативный индекс, быстрое вовлечение в опухолевый процесс экстранодальных областей (ЦНС, кишечник) позволяют отнести данный вариант В-клеточной зрелоклеточной пролиферации к сверхагрессивным. В то же время стандартная интенсивная полихимиотерапия первой линии позволяет излечить более половины пациентов. В одном из исследований ВХТ с ауто-трансплантацией у первичных больных оказалась также высокоэффективной [6]. Применение высокодозного режима BEAM в группе пациентов без поражения ЦНС и массивного вовлечения костного мозга позволило добиться долговременной безрецидивной и общей выживаемости в 73 и 80% случаев соответственно. Эти результаты высоки, однако остается открытым вопрос, насколько они превышают результаты использования стандартных интенсивных протоколов. Прямых сравнительных исследований не проводилось, кроме того, следует принять во внимание селекцию пациентов при проведении ВХТ с трансплантацией СКК. Аллотрансплантация не продемонстрировала преимуществ перед аутологичной при лечении лимфомы Беркитта. Анализ EBMT показал отсутствие снижения частоты рецидивов при значительно более высокой токсической смертности [10]. По результатам ряда небольших исследований, ВХТ с ауто-трансплантацией используется достаточно эффективно при рецидиве лимфомы Беркитта, сохраняющем чувствительность к стандартной химиотерапии [11].

Лимфомы высокой и промежуточной степени злокачественности

В исследования по применению трансплантационных методик в данной группе в основном (70–80%) включались пациенты с В-ДККЛ, составляющей до 40% от всех НХЛ взрослых [3], и в значительно меньшем объеме — с анапластической, трансформированной фолликулярной лимфомой или периферическими Т-клеточными лимфомами. Перечисленные лимфомы, как правило, высокочувствительны к начальному лечению. Новые стандарты химиотерапии 1-й линии СНОР/СНОЕР 14 (доксорубин, циклофосфамид, винкристин и преднизолон + этопозид) каждые 2 нед [12] или СНОР + ритуксимаб (моноклональные антитела к антигену CD20) каждые 3 нед [13] позволили дополнительно увеличить долговременную бессобытийную и общую выживаемость. Эти показатели в настоящее время составляют 40–60%, что на 10–15% выше, чем после СНОР 21, остававшегося стандартом лечения пос-

ледние 20 лет [14]. Ритуксимаб обладает отличным от цитостатиков иммунологическим механизмом действия (комплементзависимая и антителозависимая цитотоксичность), что позволяет рассматривать его как препарат для контроля остаточной болезни, резистентной к цитостатикам [15].

В то же время до 30–40% пациентов являются первично резистентными либо у них наблюдаются рецидивы. Результаты последующей альтернативной химиотерапии в этих группах значительно хуже. По данным центра M.D. Anderson в США, проводившего в 1980–1990-х гг. многочисленные контролируемые исследования по химиотерапии «спасения» у больных с резистентным и рецидивирующим течением агрессивных НХЛ, долговременная безрецидивная выживаемость составляет около 10% [16]. При проведении таких активных режимов 2-й линии, как IMVP-16, MIME, DHAP, ESHAP, 2-летняя безрецидивная выживаемость не превышает 25% даже у больных с полной ремиссией [17]. Недостаточная эффективность стандартных режимов 2-й линии заставила исследователей искать пути интенсификации цитостатической терапии и, в частности, применять ВХТ с трансплантацией СКК. Первые исследования по ВХТ, проводимые в отдельных центрах в 1980–1990-х гг., свидетельствовали о значительном эффекте этого типа лечения. Было показано, что у больных, сохраняющих чувствительность к цитостатикам, безрецидивная выживаемость при медиане наблюдения 3 года может достигать 50–60% [18]. Исследования были продолжены, и в настоящее время уже накоплен значительный опыт применения ВХТ у пациентов с НХЛ высокой и промежуточной степени злокачественности, включающей использование данной методики как у больных с рецидивами или резистентными формами опухоли, так и у первичных больных.

Использование ВХТ в 1-й линии лечения

ВХТ в качестве начальной терапии у всех первичных больных использовалось редко, так как эффективность стандартной химиотерапии достаточно высока, и поэтому значительная группа больных получит агрессивное и потенциально токсичное лечение напрасно. В некоторых работах эффективность ВХТ не превышала результатов стандартной химиотерапии [19]. Напротив, выделение среди первичных пациентов подгрупп высокого риска рецидива позволяет определить тех, кому, возможно, показана интенсификация лечения уже на начальном этапе. В 1997 г. были опубликованы данные контролируемого исследования, сравнивающего результаты высокодозного и стандартного лечения у первичных больных ДККЛ [20]. Факторами неблагоприятного прогноза служили массивное (более 10 см) поражение или распространенные (III–IV) стадии заболевания. Схема лечения включала химиотерапию по схеме MACOP-B или высокодозную последовательную химиотерапию. Последняя включала на первом этапе назначение доксорубина, преднизолона и винкристина, на втором — циклофосфана 7 г/м², на третьем — метотрексата 8 г/м² с винкристином, на четвертом — этопозида 2 г/м² и на пятом — либо облучение с мельфаланом 140 мг/м² либо митоксантрон 60 мг/м² с мельфаланом 140 мг/м² с трансплантацией аутологичных СКК. Результаты работы показали статистически значимое преимущество высокодозного лечения в отношении безрецидивной выживаемости (76% против 49%, $p=0,01$). Общая выживаемость имела тенденцию к улучшению в высокодозной группе (81% против 55%), но различие не достигло статистически значимого ($p=0,09$).

Германская группа по изучению лимфом (DSHNHL) в течение ряда лет проводит исследования по интенсификации химиотерапии у первичных пациентов с НХЛ и высоким риском рецидива — повышенным уровнем лактатдегидрогеназы или IPI более 2 баллов. Больные получают 4 курса СНОЕР в дозировках, в несколько раз превышающих стандартные (мега-СНОЕР), с трансплантацией аутологичных СКК после 2, 3 и 4-го курсов [21]. Предварительные данные свидетельствуют о высокой эффективности данного подхода с достижением 5-летней общей выживаемости 67,2% и выживаемости, свободной от неудач лечения, 62,1%. В 2006 г. были опубликованы предварительные результаты применения этого протокола с ритуксимабом (R — мега-СНОЕР). Ритуксимаб вводился перед каждым курсом химиотерапии и через 3 и 6 нед после окончания лечения, всего 6 введений [22]. При медиане наблюдения 2,5 года отмечены значимое преимущество в выживаемости, свободной от неудач лечения, и тенденции к улучшению общей выживаемости в сравнении с историческим контролем (мега-СНОЕР). В то же время добавление ритуксимаба значительно увеличило частоту тяжелых инфекций (с 7,3 до 20,3%) и сопровождалось большей частотой преждевременного прекращения терапии, что снизило долю больных, которые полностью завершили запланированный курс лечения (71% против 91%).

Проведение одного высокодозного курса для консолидации эффекта после укороченной индукционной начальной терапии (менее 6 циклов СНОР) в двух исследованиях не показало преимущества ВХТ.

Консолидация первой полной ремиссии

Крупное контролируемое исследование, проведенное во Франции LNH-87, по высокодозной консолидации первой полной ремиссии после окончания полного курса стандартной химиотерапии в группе 464 больных не показало преимущества трансплантации [23]. Общая выживаемость при медиане наблюдения в 5 лет составила 71% для стандартной химиотерапии и 69% для ВХТ. Выживаемость без опухоли (52 и 59% соответственно) также статистически значимо не различалась ($p=0,46$). Последующий ретроспективный анализ подгруппы больных, имеющих высокий риск рецидива (международный прогностический индекс — IPI — 2–3 балла), включивший данные 236 пациентов, выявил значимо более высокую выживаемость без опухоли (39% против 52%, $p=0,02$) и общую выживаемость (49% против 64%, $p=0,04$) в группе ВХТ при медиане наблюдения в 8 лет [24].

Консолидация первой частичной ремиссии

Отсутствие быстрого полного ответа на химиотерапию 1-й линии рассматривалось в качестве причины для ранней интенсификации лечения во избежание развития резистентности лимфомы. В одном из исследований была выделена подгруппа пациентов ($n=49$) с частичной ремиссией после окончания 2/3 программы лечения MACOP-B. Они получали консолидацию частичной ремиссии либо 4 курсами второй линии DHAP, либо ВХТ с трансплантацией костного мозга. Частота общего ответа в подгруппах была 59 и 96% соответственно ($p=0,001$) при сопоставимой частоте полной регрессии опухоли (15 и 14%). При медиане наблюдения в три года безрецидивная выживаемость составила 52 и 73%, а общая — 59 и 73% (различия недостоверны) [25]. В аналогичном по схеме исследовании L. Verdonck и соавт. [26] пациенты, медлен-

но отвечавшие на применение режима 1-й линии СНОР и разделенные на продолжение СНОР или высокодозное лечение, не различались по характеру течения болезни.

Лечение пациентов с рецидивами лимфомы, сохраняющими чувствительность к химиотерапии

Явно недостаточная эффективность современных стандартных схем химиотерапии у больных с рецидивами лимфом высокой и промежуточной степени злокачественности склоняла многих исследователей к интенсификации лечения в данной группе. Успех первых исследований стимулировал реализацию контролируемых многоцентровых протоколов. Самым заметным из них стало Европейское исследование PARMA, в которое было включено 215 больных [27]. Пациенты получили 2 курса индукционной химиотерапии 2-й линии DHAP, и у 109 (58%) из них была достигнута ремиссия. Эти больные были рандомизированы в 2 группы. В первой продолжалось исходное лечение, а во второй ремиссия закреплялась высокодозным курсом BEAC (BCNU 0,3 г/м², этопозид 1,5 г/м², цитарабин 0,8 г/м² и циклофосфамид 6 г/м²) с трансплантацией аутологичных СКК. При медиане наблюдения в 5 лет бессобытийная выживаемость составила 46% в группе ВХТ и 12% в группе стандартной химиотерапии ($p=0,001$). Общая выживаемость в группе ВХТ была также значимо выше, чем при стандартном лечении (53 и 32% соответственно, $p=0,038$). Дополнительный анализ результатов этого исследования еще через 3 года (медиана наблюдения 8 лет) не внес принципиальных изменений в его результаты. И общая, и безрецидивная выживаемость оставались значимо более высокими в группе получивших ВХТ с аутоотрансплантацией. Следует отметить, что ретроспективный анализ не показал улучшения результатов лечения при проведении ВХТ в отсутствие факторов отрицательного прогноза при рецидиве (группа IPI 0). Общая выживаемость в подгруппах больных с показателем IPI 0, 1, 2 и 3, получивших стандартную химиотерапию, составила 48, 21, 33 и 0%, а получивших ВХТ — 51, 47, 50 и 50% соответственно ($p=0,006$).

Лечение пациентов с первично резистентными лимфомами и резистентными рецидивами

Применение ВХТ у первично резистентных пациентов с лимфомами использовалось также достаточно широко, что объясняется отсутствием реально эффективных методов лечения в данной группе. Большинство полученных результатов были неудовлетворительными. Отдельные наблюдения длительного эффекта ВХТ чаще рожают вопросы относительно использованных критериев резистентности. Тем не менее, по данным регистра EBMT, долговременная безрецидивная выживаемость может быть достигнута у 30% первичных больных, не ответивших на химиотерапию 1-й линии [28]. ВХТ несколько улучшает непосредственные результаты лечения рецидивов агрессивных лимфом, резистентных к стандартной химиотерапии, однако долговременная выживаемость не превышает 10–15% [29].

Попытки использовать ВХТ с трансплантацией аллогенных СКК в подгруппе резистентных больных были также малоуспешны. В небольшом исследовании 14 больных (13 с В-ДККЛ), резистентных к стандартной химиотерапии или имеющих множественные рецидивы, получили курсы ВХТ с трансплантацией СКК от совместимых родственных доноров. Ранняя летальность дос-

тигла 50%, а 2-летняя общая выживаемость и выживаемость без опухоли составили 21 и 0% соответственно [8].

Другие лимфомы (первичная медиастинальная, анапластическая, Т/НК клеточная назальная, периферические Т-клеточные)

Первичная медиастинальная (тимическая) лимфома, выделенная из общей группы ДККЛ, имеет более благоприятный прогноз в сравнении с другими лимфомами этой группы. Результаты ретроспективных анализов свидетельствуют о том, что проведение ВХТ в группе больных тимической лимфомой с резистентным или рецидивирующим течением сопровождается долговременной выживаемостью без опухоли более 50%, что на 15–20% выше, чем в аналогичной группе больных с ДККЛ [30]. Также благоприятны и результаты ВХТ с аутоотрансплантацией в подгруппе больных с анапластическими лимфомами [31].

Напротив, периферические Т-клеточные лимфопролиферации протекают преимущественно хуже, и результаты ВХТ, по некоторым данным, ниже, чем в аналогичной группе пациентов с ДККЛ. Применение высокодозного лечения у больных с кожной Т-клеточной лимфомой (синдром Сезари), несмотря на высокую частоту ремиссий, быстро сопровождается рецидивом [32].

Сравнение результатов ВХТ с трансплантацией аллогенных и аутологичных СКК у больных лимфомами высокой и промежуточной степени злокачественности

Аллотрансплантация при лечении лимфом имеет потенциальные преимущества перед аутологичной за счет отсутствия риска реинфузии опухолевых клеток, которые могут попасть в трансплантационный материал, а также за счет иммунологической РТПЛ. Наличие и выраженность этой реакции при лимфомах высокой степени злокачественности — вопрос дискуссионный. С одной стороны, частота рецидивов после аллотрансплантации, как правило, ниже. Также имеются многочисленные наблюдения регрессии лимфомы после отмены иммуносупрессии или трансфузии донорских лимфоцитов. С другой стороны, низкая частота рецидивов, особенно через 1,5–2 года после трансплантации, может хотя бы отчасти объясняться отсутствием риска попадания опухолевых клеток с трансплантатом. Ретроспективный анализ суммарных результатов аллогенной, аутологичной и сингенной (от однойяйцевой близнеца) трансплантаций при злокачественных лимфомах не выявил статистически значимого различия в частоте рецидивов между аллогенными и сингенными (когда РТПЛ отсутствует, но нет опухолевых клеток) видами трансплантации [33]. Также было выявлено некоторое снижение частоты рецидивов в случае использования аутоотрансплантации с очисткой трансплантата от элементов опухоли.

Несколько ретроспективных исследований было проведено с целью сравнить клинические результаты этих двух подходов у больных с лимфомами высокой и промежуточной степени злокачественности. В исследовании Европейской группы по трансплантации костного мозга (EBMT) вероятность рецидива после аутоотрансплантации была значимо выше, чем после аллотрансплантации ($p=0,006$). Тем не менее общая выживаемость была выше в группе аутоотрансплантации ($p=0,0173$) [10]. Практически во всех исследованиях некоторое снижение риска рецидива не сопровождалось увеличением показателей выживаемости в связи с высокой токсической смертностью.

Попытки использовать режимы химиотерапии меньшей интенсивности перед аллотрансплантацией стали интенсивно изучаться в последние годы. Продолжается накопление материала, однако первые результаты применения этой методики свидетельствуют о сохранении токсичности вследствие иммунологического конфликта (реакция «трансплантат против хозяина») [34].

Использование методик очистки костного мозга при аутотрансплантации у пациентов с лимфомами

Как уже отмечалось, получение аутологичных СКК может сопровождаться попаданием опухоли в трансплантат и возвращением их пациенту при реинфузии. Генетическая маркировка показывает возможность развития рецидива из перелитых при трансплантации опухолевых клеток [35]. Некоторые авторы, исследовавшие костный мозг после его взятия (экспузии), показали значительно больший риск рецидива в случае обнаружения клеток лимфомы (57%), чем в случае их отсутствия (17%) [36]. Исследователи этой же группы в последующих работах не выявили подобного влияния клеток лимфомы, обнаруживаемых в продукте афереза, при выделении СКК из периферической крови [37]. Попытки воздействия на клетки лимфомы *in vitro* с помощью цитостатиков или моноклональных антител, добавляемых в выделенный костный мозг или продукт афереза, дали разноречивые результаты. В одной из публикаций J.G. Gribben и соавт. [38] описывают 114 больных с лимфомами, имевших ПЦР-признаки наличия злокачественных клеток в трансплантационном материале. Добавление моноклональных антител против антигенов лимфомы и комплимента *in vitro* привело к исчезновению определяемой опухоли в половине случаев (57 больных). Последующая трансплантация оказалась более успешной у пациентов с «чистыми» кровяными клетками. Частота рецидивов в этом случае составила лишь 5% в сравнении с 39% после трансплантации материала, содержащего клетки лимфомы. С другой стороны, в нескольких исследованиях подтвердить положительное влияние очистки *in vitro* не удалось [39].

Заключение Американского общества трансплантации крови и костного мозга (ASBMT) о роли и месте ВХТ с трансплантацией СКК у больных с ДНЛ [40]

ВХТ с трансплантацией СКК является более эффективным методом лечения, чем стандартная химиотерапия, и рекомендована:

- при первом рецидиве заболевания, чувствительном к стандартной химиотерапии;
- для консолидации первой полной ремиссии у пациентов с высоким/промежуточным и высоким риском (IPI 2–3 балла);
- как высокодозная последовательная химиотерапия при начальном лечении у пациентов с высоким/промежуточным и высоким риском (IPI 2–3 балла).

ВХТ с трансплантацией СКК не является более эффективным методом лечения, чем стандартная химиотерапия, и не может быть рекомендована:

- при консолидации первой полной ремиссии у больных с низким/промежуточным и низким риском (IPI 0–1 балл);
- как закрепляющее лечение после укороченных курсов химиотерапии 1-й линии — менее 6 циклов СНОР, менее 12 циклов MACOP-B или VACOP-V.

Недостаточно данных для четких рекомендаций при использовании ВХТ с трансплантацией СКК:

- при первом рецидиве, резистентном к реиндукционной стандартной химиотерапии, или первичной резистентности;
- первой частичной ремиссии после полного окончания терапии 1-й линии;
- высокодозной последовательной терапии в качестве 1-й линии лечения у больных с низким/промежуточным и низким риском (IPI 0–1 балл).

Трансплантация аутологичных СКК является стандартным подходом и имеет преимущество над аллогенной.

Аутологичные СКК из периферической крови имеют преимущество над СКК из костного мозга.

В настоящее время нет возможности определить эффективность этих подходов, и они должны являться предметом дальнейшего изучения:

- двойные/комбинированные ауто-/аллотрансплантации;
- аллотрансплантации после сверхвысокодозных (миелоаблативных) режимов химио/радиотерапии;
- аллотрансплантации после неинтенсивных (немиелоаблативных) режимов химио/радиотерапии — мини-трансплантации;
- очистка трансплантата от опухолевых клеток;
- режимы мобилизации СКК;
- режимы высокодозной химиотерапии — химио/радиотерапии.

Вышеперечисленные рекомендации были опубликованы в 2003 г., но в основном основывались на результатах исследований, проведенных до 2000 г. В то же время за последние 5 лет в лечении лимфом произошли значительные изменения. Во-первых, режим химиотерапии СНОР перестал быть стандартом первой линии лечения у большинства больных с лимфомами высокой и промежуточной степени злокачественности. Во-вторых, с появлением позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) значительно возросла точность стадирования и оценки эффекта, особенно в случае частичной ремиссии и сохранения остаточной опухоли. В-третьих, достигнуты успехи в изучении профиля экспрессии генов при различных вариантах НХЛ, что позволило выявить новые факторы прогноза, не учитываемые IPI.

Использование ПЭТ-сканирования позволяет выявить больных с высоким риском рецидива лимфомы. В работе К. Спраер и соавт. [41] был проведен анализ течения заболевания у 96 больных с лимфомами высокой и промежуточной степени злокачественности в зависимости от результатов ПЭТ по окончании лечения. Среди 67 больных с негативным результатом 80% длительное время находились в ремиссии, а у 20% наблюдался рецидив, и медиана времени до его развития составляла около 2 лет. Среди 29 больных с позитивным результатом ПЭТ-сканирования рецидив наблюдался в 100% случаев при медиане около 4 мес. В некоторых исследованиях показана еще большая прогностическая значимость этого исследования, если оно проводилось на раннем этапе — после 1-го или 2-го курса химиотерапии [42]. В то же время сейчас нет данных о том, что ранняя интенсификация химиотерапии в этих случаях может улучшить общий прогноз. Проведение подобных исследований — вопрос будущего.

Одним из факторов, определяющих целесообразность проведения ВХТ в группе больных с лимфомами, является уровень риска по IPI. В то же время исследова-

ние активности генов с использованием микрочипов позволяет в общей группе В-ДККЛ выделить подгруппы лимфом из клеток герминального центра и негерминального центра [43]. По некоторым данным, больные с лимфомами из клеток, прошедших герминальный центр (активированных лимфоцитов), имеют значимо более низкую общую и безрецидивную выживаемость независимо от величины IPI [44]. В одном из исследований были проанализированы результаты ВХТ у 86 больных с рецидивами ДККЛ в зависимости от результатов генетического исследования образцов лимфомы, полученных при рецидиве опухоли [45]. Авторами не было выявлено различий в показателях выживаемости между лимфомами из герминального и не из герминального центра. Продолжаются дополнительные исследования в этом направлении.

В настоящее время в большинстве стран в качестве 1-й линии химиотерапии лимфом высокой и промежуточной степени злокачественности используется режим с ритуксимабом (R-СНОР) или режим СНОР/СНОЕР14 с укорочением интервалов между курсами до 2 нед. В то же время значительная часть контролируемых исследований по трансплантации проводилась на материале больных, получивших в 1-й линии лечения менее интенсивную химиотерапию. Не вполне понятно, насколько рецидивы после более интенсивного лечения окажутся столь же чувствительными к ВХТ. В одной из публикаций были проанализированы результаты лечения 113 больных с рецидивами после R-СНОР и СНОР21, получивших ВХТ [46]. И общая и безрецидивная выживаемость в этих группах не различалась, однако требуется дополнительный анализ для окончательных выводов.

Применение моноклональных антител на различных этапах ВХТ с трансплантацией СКК

Разработка гуманизированных (содержащих человеческие константные цепи) моноклональных антител к таким антигенам, как CD20 (ритуксимаб) и CD52 (алемтузумаб), позволяет вводить их больному без риска аллоиммунизации в процессе получения СКК, снижая риск контаминации трансплантационного материала. Подобные подходы получили название очистки *in vivo*, т.е. в самом организме. Наиболее исследованным и применяемым из этой группы препаратов является ритуксимаб. Его использование не увеличивает гематологическую токсичность, не сокращает количества полученных стволовых клеток и может приводить к эрадикации минимальной остаточной болезни. В нескольких работах было показано, что использование анти-CD20 (ритуксимаб) в процессе сбора СКК сопровождается значительным (с 60 до 7%) снижением частоты попадания клеток лимфомы в продукт афереза [47]. В последние годы было проведено несколько исследований по ВХТ у больных с рецидивами или резистентными формами В-ДККЛ, в которых на различных этапах лечения использовался ритуксимаб.

ВХТ с ритуксимабом. Ритуксимаб теоретически может применяться на всех этапах ВХТ, совместно с реиндукционной химиотерапией 2-й линии, в процессе сбора СКК, перед введением цитостатиков в высокой дозе и в посттрансплантационном периоде. Каждый из этих подходов имеет определенные обоснования.

Результаты применения трансплантационных методик у пациентов с рецидивами агрессивных лимфом показали, что долговременная выживаемость зависит от воз-

можности достижения полной ремиссии перед ВХТ [48, 49]. Это свидетельствует о том, что отсутствие видимых проявлений опухоли дает шанс полной ее эрадикации после интенсификации лечения. В некоторых исследованиях долговременная выживаемость пациентов с размерами остаточных очагов менее 2 см перед ВХТ была значительно выше (48% против 25%, $p=0,04$), чем в случае остаточных очагов большего размера. Другими словами, у пациентов с ремиссией эффективность ВХТ зависит от объема остаточной опухоли, и, увеличивая эффективность химиотерапии 2-й линии, можно рассчитывать на увеличение эффективности последующей ВХТ. Режимы химиотерапии 2-й линии для лечения рецидивов и резистентных форм агрессивных лимфом различаются по своей интенсивности. Использование более интенсивных режимов (mini-BEAM, dexaBEAM) дает возможность несколько увеличивать количество полных ремиссий в сравнении с менее интенсивными (DHAP, ESHAP, ICE), но при более выраженной миелотоксичности. В то же время выраженная миелотоксичность препятствует получению достаточного количества СКК для поддержки кроветворения после дальнейшей высокодозной закрепляющей ВХТ. Применение моноклональных антител в комбинации с цитостатиками не усиливает миелодепрессию и позволяет добиться большего противоопухолевого эффекта.

Недавно опубликованы результаты использования комбинации ICE (ифосфамид, карбоплатин и этопозид) с ритуксимабом (R-ICE) у больных с первичной резистентностью или рецидивами агрессивных В-клеточных лимфом [50]. Результаты терапии сравнивались с историческим контролем у данных пациентов, получавших аналогичное лечение без ритуксимаба. Частота достигнутых полных ремиссий была значительно выше в группе R-ICE — 53% против 27% в группе исторического контроля. У части больных было проведено высокодозное закрепляющее лечение. Выживаемость без прогрессирования в течение 2 лет у больных, получавших ритуксимаб, при этом была несколько выше (54% против 43%), чем у пациентов, получивших лечение по аналогичной схеме без ритуксимаба.

В нескольких работах изучалась эффективность ритуксимаба у больных с ДККЛ после окончания ВХТ. В исследовании S.M. Horwitz и соавт. [51] 25 больным, большинство (80%) из которых получили ВХТ в связи с рецидивами или первичной резистентностью, было осуществлено 4 введения ритуксимаба с недельным интервалом начиная с 42-го дня после трансплантации. Общая (88%) и безрецидивная (83%) 2-летняя выживаемость, по мнению авторов, превышает аналогичные показатели исторического контроля — 62 и 58% соответственно.

Назначение ритуксимаба некоторыми авторами проводилось как до ВХТ (в процессе сбора СКК), так и непосредственно перед введением цитостатиков в высоких дозах. Во всех этих исследованиях была подтверждена безопасность назначения ритуксимаба [52]. В одном из протоколов M.D. Anderson ритуксимаб вводился на четырех этапах, включая реиндукционную химиотерапию, сбор СКК, ВХТ и ранний посттрансплантационный период [53]. Результаты применения этой схемы у 67 пациентов (41 с ДККЛ и 26 с фолликулярной лимфомой III цитологического типа или трансформированной) сравнивались с историческим контролем. При медиане наблюдения в 20 мес расчетная 2-летняя общая выжива-

емость составила 80% для группы ритуксимаба и 53% для группы контроля ($p=0,002$). Выживаемость без опухоли составила 67 и 43% соответственно ($p=0,004$).

В нашем отделении высокодозное лечение получили 50 больных с рецидивами и первично-резистентным течением НХЛ. В-клеточный фенотип опухоли имели 33 пациента (2 — фолликулярная лимфома, 1 — мантийно-клеточная, 26 — диффузная крупноклеточная и 3 — лимфома Беркитта). У 17 пациентов отмечался Т(0)-клеточный фенотип лимфомы (7 — Т-клеточная неспецифицированная, 6 — анапластическая и 4 — лимфобластная). Первично-резистентное течение заболевания было у 78% больных, ранний рецидив — у 22%. На момент включения в исследование IV стадия была у 76% больных, симптомы интоксикации — у 40%. До проведения ВХТ пациенты получили в среднем 2 линии химиотерапии (от 1 до 5), не считая курсов индукции ремиссии, причем у 70% из них весь период предшествующего лечения отмечалась стабилизация или прогрессирование заболевания. Проведение ВХТ позволило добиться полной ремиссии у 64% больных, частичной — у 14%.

К моменту анализа медиана наблюдения за больными составила 23 мес (от 1 до 97 мес), 5-летняя общая выживаемость всех пациентов, получивших высокодозное лечение, — 40,3%, безрецидивная — 77,5%. 22 пациента получали ритуксимаб на этапах индукционной химиотерапии, перед сбором аутологичных СКК и ВХТ, а также в посттрансплантационном периоде [54]. 11 больных с В-клеточными лимфомами ритуксимаб не получали. В группе больных, не получавших ритуксимаб, 5-летняя общая выживаемость составила 21%, а в группе получавших — 52% ($p=0,037$). Различия в выживаемости сохранилось и после исключения из анализа больных с индолентными лимфомами ($p=0,014$). Токсичность лечения была сопоставимой в обеих группах.

В то же время количество работ, проводимых по подобной методике у больных с В-ДККЛ, пока ограничено, и требуется проведение проспективных сравнительных исследований как для доказательства ее эффективности, так и для определения наиболее рациональной схемы назначения ритуксимаба.

Индолентные лимфомы (лимфомы низкой степени злокачественности)

Больные с индолентными лимфомами на первом этапе могут не получать лечения, и такая тактика («наблюдать и ждать»), по некоторым данным, не сокращает продолжительности жизни. Она в первую очередь применяется при медленно прогрессирующих фолликулярных лимфомах, лимфоме из малых лимфоцитов/ХЛЛ и других. При появлении симптомов поражения внутренних органов или быстром прогрессировании проводится облучение, моно- или полихимиотерапия, применяются моноклональные антитела, в том числе совместно с цитостатиками, или проводится интенсивная химиотерапия с ауто- или аллотрансплантацией СКК.

При фолликулярной лимфоме, составляющей около 20% всех НХЛ [3], до последнего времени ни один из этих вариантов не имел преимуществ в общей выживаемости в сравнении с другими. Опубликованные недавно результаты исследования по использованию ритуксимаба в комбинации с различными режимами химиотерапии (R-CHOP R-CVP, R-FND) дают реальную надежду на изменение ситуации. В исследовании R. Marcus и соавт. [55]

добавление ритуксимаба к режиму химиотерапии CVP (COP) сопровождалось значительным (с 10 до 41%) увеличением частоты полных ремиссий ($p=0,0001$), а также удлинением медианы времени до прогрессирования с 15 до 32 мес. Общая выживаемость на период наблюдения в 2,5 года существенно не различалась, что, возможно, связано с недостаточной продолжительностью наблюдений.

Менее агрессивные подходы обладают меньшей эффективностью, но также меньшей токсичностью и затратностью. Их идеология базируется на двух положениях. Первое положение заключается в отсутствии шанса на полную эрадикацию опухоли на этапе распространенной болезни. Второе основано на том факте, что больные могут длительное время (годы и даже десятилетия) существовать с лимфомой без принципиального снижения качества жизни. «Неизлечимость» диссеминированных индолентных лимфом во многом определяется механизмом их патогенеза. В частности, 95% больных с фолликулярными лимфомами имеют транслокацию $t(14,18)$. Эта транслокация приводит к увеличению экспрессии гена *Bcl-2*, продукт которого — белок BCL-2 — оказывает антиапоптотическое действие, определяющее устойчивость к цитостатикам. Поэтому, несмотря на возможность достижения длительной ремиссии, в подавляющем большинстве случаев сохраняется минимальная остаточная опухоль, дающая начало рецидивам. В нескольких исследованиях проводилась попытка преодолеть лекарственную резистентность у больных с фолликулярной лимфомой путем эскалации доз цитостатиков.

ВХТ с аутотрансплантацией у больных с фолликулярными лимфомами

Использование ВХТ для консолидации первой полной или частичной ремиссии. ВХТ с аутотрансплантацией применялась для консолидации первой полной или частичной ремиссии у больных с распространенными фолликулярными лимфомами в нескольких исследованиях. В одном из них больные, получившие индукционную химиотерапию СНОР или МСР (митоксантрон, лейкеран и преднизолон), в случае достижения эффекта (240 пациентов) рандомизированно разделялись на проведение ВХТ (ТТО с циклофосфамидом) или поддерживающее лечение интерфероном- α [56]. При медиане наблюдения в 5 лет выживаемость без прогрессирования составила в группе ВХТ 64,7% против 33,3% в группе интерферона ($p=0,0001$). Общая выживаемость в группах практически не различалась, и авторы отметили большую частоту вторичных неоплазий в группе ВХТ (5 случаев против 1, $p=0,036$).

Еще одно исследование, проведенное по сходной схеме, включило результаты наблюдения 172 пациентов с вновь выявленной фолликулярной лимфомой II–IV стадии и наличием факторов неблагоприятного прогноза (большие размеры опухоли, высокий уровень лактатдегидрогеназы) [57]. Больные были разделены на 2 группы. В 1-й из них проводилась стандартная химиотерапия в течение 1,5 года с последующим назначением интерферона- α . Пациенты 2-й группы получали несколько курсов химиотерапии 1-й и 2-й линии. Получаемые аутологичные СКК подвергались очистке *in vitro* с комбинацией моноклональных антител. На втором этапе больные получали высокодозную консолидацию ремиссии (ТТО с циклофосфамидом) с трансплантацией очищенных СКК. Расчетная 5-летняя

бессобытийная выживаемость составила $82 \pm 7\%$ для ВХТ против $51 \pm 5\%$ для стандартной химиотерапии ($p=0,05$). Общая выживаемость значимо не различалась. В этом исследовании также отмечена высокая частота вторичных опухолей, послуживших причиной гибели больных в группе ВХТ (7 случаев против 0). Отсутствие различий в общей выживаемости в этих исследованиях, возможно, объясняется недостаточной длительностью наблюдения и может выявиться позднее. В то же время обращает на себя внимание значительное количество вторичных опухолей в группе ВХТ, возможно, связанное с применением ТТО, которое может повлиять на долговременный прогноз.

Использование ВХТ при рецидивах фолликулярных лимфом. У больных с рецидивами фолликулярных лимфом или с резистентностью к начальному лечению сохраняется практически столь же широкий выбор вариантов терапии, что и у первичных больных, за исключением, возможно, варианта «наблюдать и ждать». При позднем (более 1 года) небольшом по объему рецидиве можно применять радиотерапию, провести монокимиотерапию (хлорамбуцил, циклофосфан) или полихимиотерапию с включением ритуксимаба, а также использовать ВХТ с трансплантацией аутологичных или аллогенных СКК. Использование ВХТ для лечения рецидивов и резистентных форм индолентных лимфом до последнего времени было одним из приемлемых, но редко используемых вариантов лечения. С одной стороны, ВХТ позволяла достичь наибольшего числа полных ремиссий, в том числе у больных, резистентных к стандартной химиотерапии [58]. С другой стороны, этот метод не приводил к излечению (отсутствие плато на кривой безрецидивной выживаемости), был более дорогостоящим и токсичным. Опубликованные недавно результаты нескольких исследований свидетельствуют о преимуществе ВХТ с аутотрансплантацией СКК над стандартными методами лечения при рецидивах фолликулярных лимфом. В ретроспективном анализе французских авторов среди 372 пациентов с рецидивами или резистентными формами фолликулярных лимфом, которым проводилась стандартная химиотерапия (289 больных) или ВХТ (83 больных), отмечено преимущество последней. В течение 5 лет наблюдения безрецидивная выживаемость составила 42% для больных, получивших ВХТ, против 16% для получивших стандартную ($p=0,0001$). Общая выживаемость также была значимо выше в группе интенсивного лечения — 58% против 38% ($p=0,0005$).

Проспективное рандомизированное контролируемое исследование было проведено для выявления возможного улучшения общей выживаемости при использовании ВХТ у пациентов с рецидивами фолликулярных лимфом [39]. У 140 пациентов было проведено повторное лечение, включавшее несколько курсов химиотерапии СНОР. При достижении повторной полной или частичной ремиссии (89 пациентов) проводилось разделение на 3 схемы дальнейшего лечения. Пациенты 1-й группы получали 3 дополнительных курса химиотерапии СНОР, пациенты 2-й группы — курс ВХТ (ТТО с циклофосфамидом) с аутотрансплантацией очищенных *in vitro* СКК, 3-й — ВХТ с неочищенным аутотрансплантатом. Выживаемость без прогрессирования в течение 2 лет составила 26, 55 и 58%, а общая выживаемость при 4-летнем наблюдении — 46, 71 и 77% соответственно ($p=0,0037$). Результаты исследования показали значимое преимущество ВХТ, но не выявили преимущества очистки СКК.

Проведение ВХТ с аутотрансплантацией СКК больным с фолликулярными лимфомами, несмотря на значимо более высокую безрецидивную и даже общую выживаемость, также сопровождается значительным числом возвратов заболевания, и кривая выживаемости не выходит на плато даже через 10 лет. Проведение аллогенной (донорской) трансплантации, когда к противоопухолевому цитостатическому воздействию добавляется противоопухолевое иммунологическое воздействие (РТПЛ), позволяет у 30–40% больных достичь длительной безрецидивной выживаемости [59]. Иммунная система донора способна эффективно разрушать опухолевые клетки, в том числе химиорезистентные. В то же время этот подход является высокотоксичным, затратным и не применим у большинства больных (отсутствие совместимого донора, пожилой возраст).

В развитии альтернативных донорской трансплантации куративных подходов за последние годы достигнут значительный прогресс, связанный с использованием моноклональных антител, в частности ритуксимаба, способных разрушать клетки, резистентные к цитостатикам. Определение гиперэкспрессии *Bcl-2* в лимфоидных клетках методом ПЦР (суррогатный маркер минимальной остаточной болезни) показало полное исчезновение этого признака в лимфоидных клетках через 1 год после терапии ритуксимабом из костного мозга у 50% и из периферической крови у 80% пациентов с фолликулярной лимфомой. У больных с молекулярной ремиссией (отсутствие гиперэкспрессии *Bcl-2*) длительность эффекта была практически в 2 раза больше, чем у больных в ремиссии, но сохраняющих гиперэкспрессию *Bcl-2* хотя бы в части лимфоидных клеток.

Использование ритуксимаба в режимах ВХТ теоретически может улучшить результаты лечения. Начальные исследования свидетельствуют о высокой эффективности такого подхода при индолентных лимфомах. Использование ритуксимаба с ВХТ в небольшом сравнительном исследовании у 49 пациентов с рецидивирующим/резистентным течением фолликулярной лимфомы оказалось эффективным и безопасным [60]. В этом исследовании больные помимо ВХТ получали либо интерферон как поддержку после трансплантации, либо ритуксимаб до и после ВХТ, либо ритуксимаб до и ритуксимаб с интерфероном после химиотерапии. Частота полных ремиссий через 3 мес после трансплантации составила 23, 90 и 70% соответственно. 10 из 12 больных в группе ритуксимаба продолжали сохранять молекулярную ремиссию в течение 2–3 лет. Еще одно аналогичное исследование, проведенное на материале больных с фолликулярной и крупноклеточной лимфомой, также показало высокую эффективность сочетания ритуксимаба с ВХТ [61].

Сравнительное исследование М. Magni и соавт. [47] ставило задачу определить роль ритуксимаба в комбинации с ВХТ у больных с индолентными (в основном фолликулярными) лимфомами. Половина из 25 пациентов получали последовательную ВХТ циклофосфаном, цитарабином и затем мельфаланом и митоксантроном с трансплантацией аутологичных СКК. Вторая половина получала ритуксимаб вместе с цитостатиками и на заключительном этапе — дополнительно 2 введения ритуксимаба в посттрансплантационном периоде. Клинически подтвержденная полная ремиссия и молекулярная ремиссия достигнуты у 100% больных, получавших ритуксимаб, и у 70% больных, его не получавших.

Многочисленные исследования второй фазы стимулировали проведение крупного контролируемого многоцентрового исследования по выявлению роли ритуксимаба в комбинации с ВХТ у больных с чувствительными рецидивами фолликулярных лимфом. Схема его предполагает проведение химиотерапии СНОР и после достижения ремиссии — назначение ритуксимаба или плацебо с последующим проведением ВХТ (BEAM). После трансплантации проводится повторная рандомизация с назначением соответственно ритуксимаба или плацебо в качестве поддерживающей терапии. В настоящее время в это исследование уже включено более 300 больных и их набор продолжается.

Мантийно-клеточные лимфомы

Мантийно-клеточные лимфомы составляют около 5–7% от общего числа НХЛ [3]. В значительном проценте случаев они протекают агрессивно, и медиана общей выживаемости составляет 3–4 года. Как правило, больные имеют распространенные стадии заболевания уже на момент диагноза, и терапия изначально является паллиативной со средней длительностью ремиссии 1–2 года. В 1-й линии лечения применяют химиотерапию, и наибольшего непосредственного эффекта удается достичь при использовании режимов, включающих высокие дозы цитарабина (комбинация СНОР/DHAP) или дозоинтенсивные схемы (гипер-CVAD) [62]. Добавление ритуксимаба к режимам 1-й линии (R-СНОР) сопровождалось значительным увеличением частоты полного и частичного ответа, а также удлинением периода до прогрессирования [63]. В то же время общая выживаемость больных существенно не изменилась в сравнении с таковой после химиотерапии СНОР. Попытки консолидации ремиссии ВХТ с аутоотрансплантацией были успешными. В одном из контролируемых исследований выживаемость без прогрессирования (39 мес против 17 мес) была значимо выше в группе больных с мантийно-клеточной лимфомой, получивших высокодозную консолидацию ремиссии (ТТО с циклофосфамидом), в сравнении с больными, получавшими поддерживающую терапию интерфероном [64]. Общая выживаемость на 5 лет наблюдения также имела тенденцию к более высоким показателям в группе интенсивного лечения (70% против 50%).

В аналогичном по схеме терапии исследовании А.М. Gianni и соавт. [65] в группе из 28 пациентов с ма-

нитийно-клеточными лимфомами полная ремиссия была достигнута у 27 (96%) и молекулярная — у 100% (из 20 обследованных) больных. Безрецидивная выживаемость в группе получивших ВХТ с ритуксимабом при 3-летнем наблюдении была значительно выше, чем у больных исторического контроля, получавших стандартную химиотерапию типа СНОР (80 и 20% соответственно).

Лимфоплазмочитарная лимфома/болезнь Вальденстрема

Несколько небольших серий наблюдений свидетельствуют о высокой эффективности ВХТ с аутоотрансплантацией у пациентов с лимфоплазмочитарной лимфомой. Малое число включенных пациентов связано с относительной редкостью данного варианта лимфом, составляющего около 1% от общего их числа [3]. Большинство авторов описывают возможность достижения длительной ремиссии, в том числе у больных, получавших множественные курсы химиотерапии и резистентных к проводимому лечению. В то же время принципиальная невозможность излечения повышает интерес к аллотрансплантации в данной группе. Сравнение эффективности ауто- и аллотрансплантаций [66] у больных с резистентными вариантами индолентных, в том числе лимфоплазмочитарных лимфом, показывает значимое преимущество в 2-летней выживаемости без прогрессирования (68% против 22%, $p=0,049$) в группе получивших трансплантацию донорских СКК. Использование менее токсичных, немиелоаблативных режимов химиотерапии повышает интерес к использованию этой методики у больных с лимфоплазмочитарной лимфомой.

Заключение

Определенные успехи ВХТ сделали данный вид терапии средством выбора у больных с рецидивами НХЛ высокой степени злокачественности, сохраняющих чувствительность к стандартным дозам цитостатиков или при лечении первично неблагоприятных форм заболевания. В то же время остальные показания (первичная резистентность, множественные рецидивы) продолжают обсуждаться. Нет окончательной ясности относительно наилучшей схемы ВХТ. Продолжается накопление материала по использованию аллотрансплантации после режимов химиотерапии сниженной интенсивности или аутоотрансплантации в комбинации с моноклональными антителами, в том числе у пациентов с индолентными лимфомами.

Л и т е р а т у р а

1. Frei E. III, Canellos G.P. Dose, a critical factor in cancer chemotherapy. *Am J Med* 1986;69:585.
2. Gorin N.C., Gale R.P., Armitage J.O. Autologous bone marrow transplant, different indication in Europe and North America. *Lancet* 1989;2:312–8.
3. [No authors listed]. 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.
4. Thomas D.A., O'Brien S., Cortes J. et al. Outcome with the hyper-CVAD regimens in lymphoblastic lymphoma. *Blood* 2004;104(6):1624–30.
5. Hoelzer D., Gokbuget N., Digel W. et al. Outcome of adult patients with T-lymphoblastic lymphoma treated according to protocols for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002;99(12):4379–85.
6. van Imhoff G.W., van der Holt B., MacKenzie M.A. et al. Short intensive sequential therapy followed by autologous stem cell transplantation in adult Burkitt, Burkitt-like and lymphoblastic lymphoma. *Leukemia* 2005;19(6):945–52.
7. Bouabdallah R., Xerri L., Bardou V.J. et al. Role of induction chemotherapy and bone marrow transplantation in adult lymphoblastic lymphoma, a report on 62 patients from a single center. *Ann Oncol* 1998;9(6):619–25.
8. van Besien K.W., Mehra R.C., Giralt S.A. et al. Allogeneic bone marrow transplantation for poor-prognosis lymphoma: response, toxicity and survival depend on disease histology. *Am J Med* 1996;100(3):299–307.
9. Levine J.E., Harris R.E., Loberiza F.R. et al. A comparison of allogeneic and autologous bone marrow transplantation for lymphoblastic lymphoma. *Blood* 2003;101(7):2476–82.
10. Peniket A.J., Ruiz de Elvira M.C., Taghipour G. et al. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related

mortality rate than autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;31(8):667–78.

11. Ladenstein R., Pearce R., Hartmann O. et al. High-dose chemotherapy with autologous bone marrow rescue in children with poor-risk burkitt's lymphoma: a report from the European Lymphoma Bone Marrow Transplantation Registry. *Blood* 1997;90(8):2921–30.
12. Pfreundschuh M., Trumper L., Kloess M. et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas, results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004;104(3):634–41.
13. Feugier P., van Hoof A., Sebban C. et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma, a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005;23(18):4117–26.
14. Fisher R.I., Gaynor E.R., Dahlberg S. et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;328(14):1002–6.
15. Maloney D.G. et al. The anti-tumor effect of monoclonal anti-CD20 antibody (mAb) therapy includes direct antiproliferative activity and induction of apoptosis in CD20 positive non-Hodgkin's lymphoma (NHL) cell lines. *Blood* 1996;88 (Suppl 1): 637a (abstr 2535).
16. Cabanillas F., Hagemester F.B., Bodey J.P., Freireich E.J. IMVP-16: an effective regimen for patients with lymphoma who have relapsed after initial combination chemotherapy. *Blood* 1982;60(3):693–7.
17. Velasquez E., Hagemester F., McLaughlin P. E-SHAP, an effective treatment for refractory and relapsing lymphoma. A long follow up. *J Clin Oncol* 1992;11:abstr 326.
18. Gulati S.C., Shank B., Black P. et al. Autologous bone marrow transplantation for patients with poor prognostic lymphoma. *J Clin Oncol* 1988;6(8):1303–13.
19. Tura S., Mazza P., Cherlizoni F. et al. High-dose chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation (ABMT) in previously untreated non-Hodgkin's lymphoma. *Scand J Haematol* 1986;37(4):347–52.
20. Gianni A.M., Bregni M., Siena S. et al. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 1997;336(18):1290–7.
21. Schmitz N., Kloess M., Reiser M. et al. Four versus six courses of a dose-escalated cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) regimen plus etoposide (megaCHOEP) and

autologous stem cell transplantation: early dose intensity is crucial in treating younger patients with poor prognosis aggressive lymphoma. *Cancer* 2006;106(1):136–45.

22. Glass B., Kloess M., Reiser M. et al. Repetitive high dose therapy followed by autologous stem cell transplantation (Mega CHOEP) for primary treatment of aggressive NHL: the impact of rituximab on outcome and toxicity. *Bone Marrow Transplant* 2006;37 (Suppl 1):S26 (abstr 236).
23. Haioun C., Lepage E., Gisselbrecht C. et al. Comparison of autologous bone marrow transplantation with sequential chemotherapy for intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma in first complete remission: a study of 464 patients. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 1994;12(12):2543–451.
24. Haioun C., Lepage E., Gisselbrecht C. et al. Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2 Protocol – a groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte study. *J Clin Oncol* 2000;18(16):3025–30.
25. Gherlizoni F., Martelli M., Tura S. Early autologous stem cell transplantation (ASCT) versus conventional first line chemotherapy in high-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL): an Italian multicenter randomized trial. *Blood* 2000;96(11):481a.
26. Verdonck L.F., van Putten W.L.J., Hagenbeek A. et al. Comparison of CHOP chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for slowly responding patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995;332(16):1045–51.
27. 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(23):1540–5.
28. Philip T., Armitage J.O., Spitzer G. et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1987;316(24):1493–8.
29. Vose J.M., Zhang M.J., Rowlings P.A. et al. Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol* 2001;19(2):406–13.
30. Popat U., Przepiork D., Champlin R. et al. High-dose chemotherapy for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma: mediastinal localization predicts for a favorable outcome. *J Clin Oncol* 1998;16(1):63–9.

31. Deconinck E., Lamy T., Foussard C. et al. Autologous stem cell transplantation for anaplastic large-cell lymphomas: results of a prospective trial. *Br J Haematol* 2000;109(4):736–42.
32. Olavarria T., Child F., Woolford A. et al. T-cell depletion and autologous stem cell transplantation in the management of tumor stage mycosis fungoides with peripheral blood involvement. *Br J Haematol* 2001;114(3):624–31.
33. Bierman P.J., Sweetenham J.W., Loberiza F.R. Jr. et al. Syngeneic hematopoietic stem-cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: a comparison with allogeneic and autologous transplantation – The Lymphoma Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry and the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2003;21(20):3744–53.
34. Scott B.L., Sandmaier B.M., Storer B. et al. Myeloablative vs nonmyeloablative allogeneic transplantation for patients with myelodysplastic syndrome or acute myelogenous leukemia with multilineage dysplasia: a retrospective analysis. *Leukemia* 2006;20(1):128–35.
35. Hanania E.G., Kavanagh J., Hortobagyi G. et al. Recent advances in the application of gene therapy to human disease. *Am J Med* 1995;99(5):537–52.
36. Sharp J.G., Kessinger A., Mann S. et al. Outcome of high-dose therapy and autologous transplantation in non-Hodgkin's lymphoma based on the presence of tumor in the marrow or infused hematopoietic harvest. *J Clin Oncol* 1996;14(1):214–9.
37. Demirkazik A., Kessinger A., Armitage J. et al. Progenitor and lymphoma cells in blood stem cell harvests: impact on survival following transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;28(2):207–12.
38. Gribben J.G., Freedman A.S., Neuberg D. et al. Immunologic purging of marrow assessed by PCR before autologous bone marrow transplantation for B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 1991;325(22):1525–33.
39. Schouten H.C., Qian W., Kvaloy S. 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.
40. Hahn T., Wolff S.N., Cruczman M. et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of diffuse large cell B-cell non-Hodgkin's lymphoma: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001;7(6):308–31.
41. Spaepen K., Stroobants S., Dupont P. et al. Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18-

- fluorodeoxyglucose ([¹⁸F]FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: is [¹⁸F]FDG PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? *J Clin Oncol* 2001;19(2):414–41.
42. Kostakoglu L., Coleman M., Leonard J.P. et al. PET predicts prognosis after one cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J Nuc Med* 2002;43(8):1018–27.
43. Lossos I.S., Czerwinski D.K., Alizadeh A.A. et al. Prediction of survival in diffuse large B-cell lymphoma based on the expression of six genes. *N Engl J Med* 2004;350(18):1828–37.
44. Alizadeh A.A., Eisen M.B., Davis R.E. et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000;403(6769):503–11.
45. Moskowitz C.H., Kewalramani T., Hamlin P. et al. The importance of molecular phenotype in predicting overall survival in patients with relapsed or primary refractory DLBCL treated with second line chemotherapy and ASCT. *Blood* 2004;104:7a.
46. Vose J.M., Bierman P.J., Lynch J.C. et al. Autologous transplant event-free survival (EFS) following failure of CHOP-rituximab (CHOP-R) or diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the same as the EFS following failure of CHOP alone. *Blood* 2004;104:254a.
47. Magni M., Di Nicola M., Devizzi L. et al. Successful in vivo purging of CD34-containing peripheral blood harvests in mantle cell and indolent lymphoma: evidence for a role of both chemotherapy and rituximab infusion. *Blood* 2000;96(3):864–9.
48. Moskowitz C.H., Bertino J.R., Glassman J.R. et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide, a highly effective cytoreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999;17(12):3776–85.
49. Prince H.M., Imrie K., Crump M. et al. The role of intensive therapy and autologous blood and marrow transplantation for chemotherapy-sensitive relapsed and primary refractory non-Hodgkin's lymphoma, identification of major prognostic groups. *Br J Haematol* 1996;92(4):880–9.
50. Kewalramani T., Zelenetz A.D., Nimer S.D. et al. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004;103(10):3684–8.
51. Horwitz S.M., Negrin R.S., Blume K.G. et al. Rituximab as adjuvant to high-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2004;103(3):777–83.
52. Hoerr A., Gao F., Hidalgo J. et al. Effects of pretransplantation treatment with rituximab on outcomes of autologous stem-cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2004;22(22):4561–6.
53. Khouri I.F., Saliba R.M., Hosing C. et al. Concurrent administration of high-dose rituximab before and after autologous stem-cell transplantation for relapsed aggressive B-cell non-hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2240–7.
54. Птушкин В.В., Жуков Н.В., Миненко С.В. и др. Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных клеток-предшественников гемопоэза и применением ритуксимаба (мабтера) при неходжкинских лимфомах. *Соврем онкол* 2006;10(3):84–7.
55. Marcus R., Imrie K., Belch A. et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005;105(4):1417–23.
56. Lenz G., Dreyling M., Schiegnitz E. et al. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma, results of a prospective, randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004;104(9):2667–74.
57. Deconinck E., Foussard C., Milpied N. 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 GOELAMS. *Blood* 2005;105(10):3817–23.
58. Pettengell R. Autologous stem cell transplantation in follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2002;29 (Suppl 1):S1–4.
59. Van Besien K. Autologous and allogeneic stem cell transplantation in follicular lymphoma. *Transfus Apher Sci* 2005;32(1):45–53.
60. Mangel J., Buckstein R., Imrie K. et al. Pharmacokinetic study of patients with follicular or mantle cell lymphoma treated with rituximab as «in vivo purge» and consolidative immunotherapy following autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol* 2003;14(5):758–65.
61. Ladetto M., Zallio F., Vallet S. et al. Concurrent administration of high-dose chemotherapy and rituximab is a feasible and effective chemo/immunotherapy for patients with high-risk non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia* 2001;15(12):1941–9.
62. Romaguera J.E., Fayad L., Rodriguez M.A. et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 2005;23(28):7013–23.
63. 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(9):1984–92.
64. Dreyling M., Lenz G., Hoster E. et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood* 2005;105(7):2677–84.
65. Gianni A.M., Magni M., Martelli M. et al. Long-term remission in mantle cell lymphoma following high-dose sequential chemotherapy and in vivo rituximab-purged stem cell autografting (R-HDS regimen). *Blood* 2003;102(2):749–55.
66. Verdonck L.F., Dekker A.W., Lokhorst H.M. et al. Allogeneic versus autologous bone marrow transplantation for refractory and recurrent low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;90(10):4201–5.