

## Фолликулярная лимфома. Высокодозная иммунохимиотерапия с трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови: результаты первого проспективного исследования в России

Е.С. НЕСТЕРОВА<sup>1</sup>, С.К. КРАВЧЕНКО<sup>1</sup>, Я.К. МАНГАСАРОВА<sup>1</sup>, Е.А. БАРЯХ<sup>2</sup>, А.Е. МИСЮРИНА<sup>1</sup>, В.И. ВОРОБЬЕВ<sup>2</sup>, Л.В. ПЛАСТИНИНА<sup>1</sup>, Н.Г. ЧЕРНОВА<sup>1</sup>, А.М. КОВРИГИНА<sup>1</sup>, Т.Н. ОБУХОВА<sup>1</sup>, Г.А. КЛАСОВА<sup>1</sup>, А.А. ШЕВЕЛЕВ<sup>1</sup>, И.Э. КОСТИНА<sup>1</sup>, Э.Г. ГЕМДЖЯН<sup>1</sup>, Т.В. ГАПОНОВА<sup>1</sup>, А.И. ВОРОБЬЕВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>Городская клиническая больница №52, Москва, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Оценить эффективность высокодозной химиотерапии (ХТ) с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови (ауто-ТСКК) в терапии первой линии у больных с фолликулярной лимфомой (ФЛ) и факторами неблагоприятного прогноза.

**Материалы и методы.** В период с 2000 по 2015 г. в ФГБУ Гематологический научный центр МЗ РФ проводилась терапия 39 пациентам с ФЛ и факторами неблагоприятного прогноза (всего 215 больных с ФЛ). В качестве индукционной терапии проведено лечение по программе R-CHOP. У 29 (74%) из 39 пациентов в случае частичного ответа опухоли на индукционную терапию или достижения частичной ремиссии после 4–6 курсов ХТ, но при наличии факторов неблагоприятного прогноза, выполнена последовательная высокодозная химиотерапия (ПВХТ) с последующей ауто-ТСКК. Из 29 больных ауто-ТСКК в терапии первой линии после индукционных режимов по программе R-CHOP выполнена 22 больным. Из них 17 мужчин с медианой возраста 46 (31–68) лет. У 21 из 22 больных констатирована IV стадия заболевания по классификации Ann Arbor. В 14 из 22 случаев в дебюте заболевания определялись опухолевые конгломераты более 7 см внутрибрюшной или забрюшинной локализаций (bulky). У 2 больных отмечались явления лейкемизации. У 16 пациентов имелось поражение костного мозга (КМ). По критериям FLIPI-1 пациентов разделили на 3 группы: в 1-й группе риска было 5 больных, во 2-й — 3, в 3–4-й — 14. В 16 случаях наблюдалось наличие B-симптомов. У 16 пациентов диагностирован I–II цитологический тип ФЛ, у 6 — IIIA. По характеру пролиферации опухоли распределение оказалось следующим: нодулярный у 6 больных, нодулярно-диффузный — у 13, диффузный — у 3. Индекс пролиферативной активности в среднем составил 30% (8–90%). Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи проведено в 18 случаях, из них концентрация  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке выше нормы, как фактор неблагоприятного прогноза, диагностирована у 8 из 18 больных. Активность лактатдегидрогеназы превышала норму (266–7806 ед/л) у 14 из 22 пациентов.

**Результаты.** Из 22 пациентов 20, перенесшие ауто-ТСКК в терапии первой линии, живы и находятся в ремиссии по основному заболеванию: полная ремиссия достигнута у 18, частичная — у 2. Период наблюдения составляет от 7 до 178 (медиана 32) мес. У 2 пациентов после ауто-ТСКК в первой ремиссии развились рецидивы заболевания: в одном случае — ранний спустя 9 мес, во втором случае — поздний спустя 6 лет от окончания терапии.

**Заключение.** Результаты первого проспективного исследования интенсивной терапии у больных ФЛ в России демонстрируют, что ПВХТ с последующей ауто-ТСКК в терапии первой линии позволяет достичь полной ремиссии заболевания у пациентов с факторами неблагоприятного прогноза, а также увеличить общую и беспрогрессивную выживаемость.

**Ключевые слова:** фолликулярная лимфома, ауто-ТСКК, первая ремиссия, проспективное исследование.

## Follicular lymphoma. High-dose immunochemotherapy with autologous blood stem cell transplantation: Results of the first prospective study in Russia

E.S. NESTEROVA<sup>1</sup>, S.K. KRAVCHENKO<sup>1</sup>, YA.K. MANGASAROVA<sup>1</sup>, E.A. BARYAKH<sup>2</sup>, A.E. MISYURINA<sup>1</sup>, V.I. VOROBYEV<sup>2</sup>, L.V. PLASTININA<sup>1</sup>, N.G. CHERNOVA<sup>1</sup>, A.M. KOVRIGINA<sup>1</sup>, T.N. OBUKHOVA<sup>1</sup>, G.A. KLYASOVA<sup>1</sup>, A.A. SHEVELEV<sup>1</sup>, I.E. KOSTINA<sup>1</sup>, E.G. GEMDZHIAN<sup>1</sup>, T.V. GAPONOVA<sup>1</sup>, A.I. VOROBYEV<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>2</sup>City Clinical Hospital Fifty-Two, Moscow, Russia

**Aim:** To evaluate the efficiency of high-dose chemotherapy (HDCT) with further autologous blood stem cell transplantation (auto-B SCT) in the first-line therapy of patients with follicular lymphoma (FL) and poor prognostic factors.

**Subjects and methods.** In 2000 to 2015, the National Research Center for Hematology, Ministry of Health of the Russian Federation, performed therapy in 39 patients with FL and poor prognostic factors (a total of 215 patients with FL). The R-CHOP treatment was done as induction therapy. Sequential HCT and further auto-B SCT were performed in 29 (74%) of the 39 patients, who had shown a partial tumor response to the induction therapy or achieved partial remission after 4–6 cycles of CT, but had poor prognostic factors. 22 of the 29 patients underwent auto-B SCT in first-line therapy after induction R-CHOP regimens. Among them, there were 17 men with a median age of 46 years (31–68 years). 21 of the 22 patients were recorded to have Stage IV by the Ann Arbor staging classification. Bulky peritoneal and retroperitoneal tumors larger than 7 cm were detectable at disease onset in 14 of the 22 cases. Two patients were noted to have phenomena of leukemization. 16 patients had bone marrow (BM) involvement. According to the Follicular Lymphoma International Prognostic Index-1 (FLIPI-1), the patients were divided into 3 groups: 1) a low risk ( $n=5$ ); 2) an intermediate risk ( $n=3$ ); a high risk ( $n=14$ ). B-symptoms were observed in 16 cases. 16 patients were diagnosed with cytological grade I-II FL and 6 had grade IIIA. According to the tumor proliferative pattern, the distribution turned out to be as follows: nodular ( $n=6$ ), nodular-diffuse ( $n=13$ ), and diffuse ( $n=3$ ). The proliferative activity index averaged 30% (8–90%). Serum and urine proteins were immunochemically assayed in 18 cases, out of them 8 patients were diagnosed as having serum  $\beta_2$ -microglobulin concentrations above normal as a poor prognostic factor. In 14 of the 22 patients, the activity of lactate dehy-

drogenase was greater than normal (266—7806 U/l).

**Results.** Out of the 22 patients, 20 who have undergone auto-BSCT in first-line therapy are survivors and have remission of the underlying disease: 18 and 2 patients achieved complete and partial remission, respectively. The follow-up period was 7 to 178 months (median, 32 months). After auto-BSCT in the first remission, 2 patients developed disease recurrences: an early recurrence after 9 months in one case and a late recurrence 6 years after completion of therapy in the other.

**Conclusion.** The first prospective study of intensive therapy for FL in Russia has demonstrated that HDCT with further auto-BSCT in first-line therapy allows complete remission in patients with poor prognostic factors and higher overall and progression-free survival rates.

*Keywords: follicular lymphoma, autologous blood stem cell transplantation, first remission, prospective study.*

ауто-ТСКК — трансплантация аутологичных стволовых клеток крови  
БРВ — выживаемость без прогрессирования заболевания  
ВТ — высокодозная терапия  
ДВККЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома  
КТ — компьютерная томография  
ЛДГ — лактатдегидрогеназа  
ЛУ — лимфатические узлы  
МДС — миелодиспластический синдром  
ОВ — общая выживаемость  
ПВХТ — последовательная высокодозная химиотерапия

ПР — полная ремиссия заболевания  
ПХТ — полихимиотерапия  
ПЦР — полимеразная цепная реакция  
УЗИ — ультразвуковое исследование  
ФЛ — фолликулярная лимфома  
ХТ — химиотерапия  
ЧР — частичная ремиссия заболевания  
NCCN (National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology) — национальные международные клинические рекомендации в онкологии

Фолликулярная лимфома (ФЛ) — вторая по распространенности В-клеточная лимфоидная опухоль; составляет около 22% случаев всех неходжкинских лимфом в России [1]. Заболевание характеризуется длительным рецидивирующим течением [2]. Продолжительность каждой последующей ремиссии меньше, чем предыдущей, вследствие формирования лекарственной устойчивости и/или появления новых опухолевых клонов. У 15—20%

больных (преимущественно молодого возраста) в дебюте заболевания вне зависимости от цитологического типа наблюдается быстро прогрессирующее течение опухолевого процесса [3]. Пациенты этой группы в большинстве случаев являются претендентами на трансплантацию аутологичных стволовых клеток крови (ауто-ТСКК). Риск смерти в раннем посттрансплантационном периоде, а также развития вторичных опухолей после трансплантации диктует необходимость определения четких прогностических критериев, позволяющих обосновать целесообразность ауто-ТСКК. Определение показаний к трансплантации стволовых клеток крови пациентам с ФЛ является одной из сложных задач в терапии данного заболевания.

#### Сведения об авторах:

*Краченко Сергей Кириллович* — к.м.н., доц., зав. научно-клинического отд-нием химиотерапии гемобластозов

*Мангасарова Яна Константиновна* — к.м.н., врач-гематолог научно-клинического отд-ния химиотерапии гемобластозов; e-mail: v.k.jana@mail.ru

*Барях Елена Александровна* — к.м.н., врач-гематолог отд-ния гематологии и химиотерапии; e-mail: ebarayakh@gmail.com

*Мистюрина Анна Евгеньевна* — к.м.н., н.с. научно-клинического отд-ния химиотерапии гемобластозов; e-mail: anna.lukinal@gmail.com

*Пластинина Любовь Васильевна* — аспирант научно-клинического отд-ния химиотерапии гемобластозов; e-mail: lubishe@mail.ru

*Воробьев Владимир Иванович* — к.м.н., зав. отд-нием гематологии и химиотерапии; e-mail: morela@mail.ru

*Чернова Наталья Геннадьевна* — к.м.н., врач-гематолог отд-ния высокодозной химиотерапии лимфом

*Ковригина Алла Михайловна* — д.б.н., зав. патолого-анатомическим отд-нием; e-mail: kovrigina.alla@gmail.com

*Обухова Татьяна Никифоровна* — к.м.н., зав. научно-клинической лаб. кардиологии; e-mail: obukhova@blood.ru

*Клясова Галина Александровна* — д.м.н., зав. научно-клинической лаб. бактериологии, микологии и антибиотической терапии; e-mail: klias@blood.ru

*Шевелев Александр Абрамович* — к.м.н., зав. отд. магнитно-резонансной томографии и ультразвуковой диагностики; e-mail: asw\_99@mail.ru

*Костина Ирина Эдуардовна* — к.м.н., зав. отд-нием рентгенорадиологии и компьютерной томографии

*Гемджян Эдуард Георгиевич* — с.н.с. лаб. биостатистики; e-mail: edstat@mail.ru

*Гапонова Татьяна Владимировна* — к.м.н., зам. ген. директора по трансфузиологии; e-mail: gaponova@newmail.ru

*Воробьев Андрей Иванович* — академик РАН

Согласно рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology — Национальные международные клинические рекомендации в онкологии) и Российским рекомендациям по лечению лимфом, ауто-ТСКК в терапии ФЛ показана в качестве консолидации второй ремиссии. В первой ремиссии данный вид терапии применяется в рамках исследовательских протоколов и впервые осуществлен в России в ФГБУ Гематологическом научном центре (Москва).

Цель настоящего исследования заключалась в оценке эффективности высокодозной терапии (ВТ) с ауто-ТСКК в первой ремиссии в целях увеличения продолжительности безрецидивной выживаемости (БРВ) и скорости достижения полноты ответа.

Многими исследователями представлены данные об эффективности ВХТ с ауто-ТСКК или аллогенной трансплантации КМ при прогностически неблагоприятных формах ФЛ (III цитологический тип опухоли, наличие больших опухолевых конгломератов, FLIPI-1 III—IV) в период второй и последующих ремиссий заболевания [4].

#### Контактная информация:

*Нестерова Екатерина Сергеевна* — к.м.н., н.с., врач-гематолог научно-клинического отд-ния химиотерапии гемобластозов; e-mail: nest.ek@yandex.ru

Опыт проведения ауто-ТСКК как наименее токсичного метода терапии по сравнению с ауто-ТКМ в первой ремиссии заболевания в России и за рубежом минимальный. Сравнительное исследование В. Metzner и соавт. [5] показывает, что проведение ауто-ТСКК в первой ремиссии по сравнению с результатами терапии после ауто-ТСКК во второй ремиссии в 1,5 раза улучшает общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования заболевания (БПВ): ОВ составляет 79 и 41% соответственно, БПВ — 57 и 35% соответственно. Даже у тех пациентов, кому ауто-ТСКК выполнена в качестве терапии второй линии, в 47% случаев достигнута устойчивая длительная клиническая и молекулярная ремиссия при наблюдении в течение 17,5 года, что может свидетельствовать об эффективности данного вида терапии.

М. Ladetto и соавт. [3] провели сравнительное рандомизированное исследование (с участием 134 первичных пациентов с ФЛ и факторами неблагоприятного прогноза: к FLIPI-1 III—IV отнесено 58% пациентов, IV стадия по Ann Arbor — 88%): больные первой группы после индукционных режимов по схеме R-CHOP получили терапию по той же схеме (суммарно проведено 6 курсов R-CHOP), пациенты второй группы после терапии R-CHOP получили ПВХТ (2 курса по схеме ДНАР, курс с высокими дозами этопозида, курс с высокими дозами циклофосфида) с последующей ауто-ТСКК. Четырехлетняя ОВ больных двух сравниваемых групп составила 80 и 81% соответственно, 4-летняя БРВ — 28 и 61% соответственно. Данное исследование демонстрирует, что ВХТ с ауто-ТСКК позволяет увеличить БРВ больных ФЛ с факторами неблагоприятного прогноза почти в 2 раза. Четких доказательств улучшения ОВ не отмечено. Подобные результаты ОВ и БРВ представлены в сравнительном рандомизированном исследовании С. Sebban и соавт. [6]. В исследование включен 401 пациент ФЛ с факторами неблагоприятного прогноза (к FLIPI-1 III—IV отнесено 70% пациентов): пациенты первой группы ФЛ получили индукционную терапию по программе СНОР (без ритуксимаба), далее — ВХТ с последующей ауто-ТСКК; второй группе после индукционных режимов СНОР проведены курсы СНОР с интерфероном. Семилетняя ОВ больных составила 76 и 71% соответственно, 4-летняя БРВ — 40 и 29% соответственно.

Таким образом, результаты проведения ауто-ТСКК в первой ремиссии демонстрируют существенное увеличение БРВ у пациентов ФЛ с факторами неблагоприятного прогноза. Нет четких доказательств улучшения ОВ. По мере прогрессирования заболевания (т.е. в третьей и последующих ремиссиях) эффективность ауто-ТСКК снижается: 12-летняя ОВ в первом рецидиве равна 65%, во втором — 50%, а в последующих — всего 30% [7, 8].

Одним из факторов неблагоприятного прогноза является время развития рецидива после терапии первой линии. М. Kogonacker и соавт. [9] доказали: чем более ранний рецидив после индукционных режимов, тем хуже прогноз. Эти данные легли в основу идеи интенсификации терапии первой линии: в случаях малой эффективности индукционных курсов, а также раннем сроке развития рецидива (первые 12 мес от окончания лечения) проводить ВТ с ауто-ТСКК.

В 2001 г. в Гематологическом научном центре Минздрава России возникли идеи и осуществлена попытка ин-

тенсификации терапии у больных ФЛ. В первую очередь, это связано с тем, что в клинической практике встречались первично-резистентные случаи ФЛ в группе молодых пациентов. В 2009 г. предложен протокол терапии у больных ФЛ из группы высокого риска. Основой целью данного протокола стало проведение ПВХТ с последующей ауто-ТСКК в терапии первой линии. В качестве факторов, определяющих показания к интенсификации химиотерапии (ХТ), выбрано быстрое, от недели к неделе, увеличение объема опухоли; индекс FLIPI-1 III—IV; наличие В-симптомов (лихорадка, потливость, обусловленные опухолью, снижение массы тела в короткий период времени); повышение концентрации лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке крови; признаки трансформации в диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВККЛ), выражающиеся в преобладании крупных или атипических клеток в отпечатках биоптата опухоли; нодулярно-диффузном и диффузном характере пролиферации опухоли, а также критерии эффективности лечения у каждого конкретного больного: отсутствие ответа на индукционные курсы либо незначительное сокращение размеров опухоли (недостаточная эффективность первоначальной терапии по программе R-CHOP); быстрое увеличение размеров опухоли в межкурсовом перерыве, после кратковременного эффекта терапии.

Варианты высокодозной ХТ различны: применяют курсы НАМ, Деха-ВЕАМ, ESHAP, ДНАР, ТВ1 [11—13] и другие сочетания с моноклональными антителами, в первую очередь с ритуксимабом [14]. Программа ДНАР широко используется в качестве консолидирующего режима, обладающего хорошим противоопухолевым эффектом, а также является курсом, позволяющим выполнить мобилизацию клеток CD34+ периферической крови [10, 15—17]. Протокол включает два курса R-ДНАР: дексаметазон по 40 мг внутривенно в 1—4-й день курса, цитарабин в высоких дозах (HD-Ara-C) 2000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно во 2-й день, цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день. Применение препаратов платины обеспечивает блокирование ряда механизмов лекарственной устойчивости, поэтому платиносодержащие курсы широко используются в качестве ХТ лимфом второй линии [18, 19]. Два курса R-ДНАР позволяют оценить химиочувствительность опухоли, которая является важным прогнозирующим фактором, а также дает возможность значительно сократить объем опухолевой массы [20]. С каждым интенсивным курсом терапии вероятность успешной мобилизации стволовых клеток снижается, поэтому первая попытка сбора клеток CD34+ проводится после первого курса R-ДНАР.

Зарубежными авторами активно обсуждается вопрос о возможной контаминации аутоаутоперсплантата опухолевыми клетками, в первую очередь при сохранении поражения КМ. Единичные наблюдения [21, 22] свидетельствуют, что полная санация КМ при ДВККЛ и ФЛ не влияет на ОВ и БРВ, однако для подобных утверждений необходимо большее число наблюдений.

У пациентов с недостаточным количеством мобилизованных клеток CD34+ после курсов R-ДНАР цитаферезы проводят после введения высоких доз циклофосфида (4000 мг/м<sup>2</sup> однократно) или этопозида (500 мг/м<sup>2</sup> в 1—4-й день). Циклофосфамид и этопозид зарекомендовали себя как высокоэффективные препараты в терапии рецидивных и рефрактерных лимфом [23]; используются с

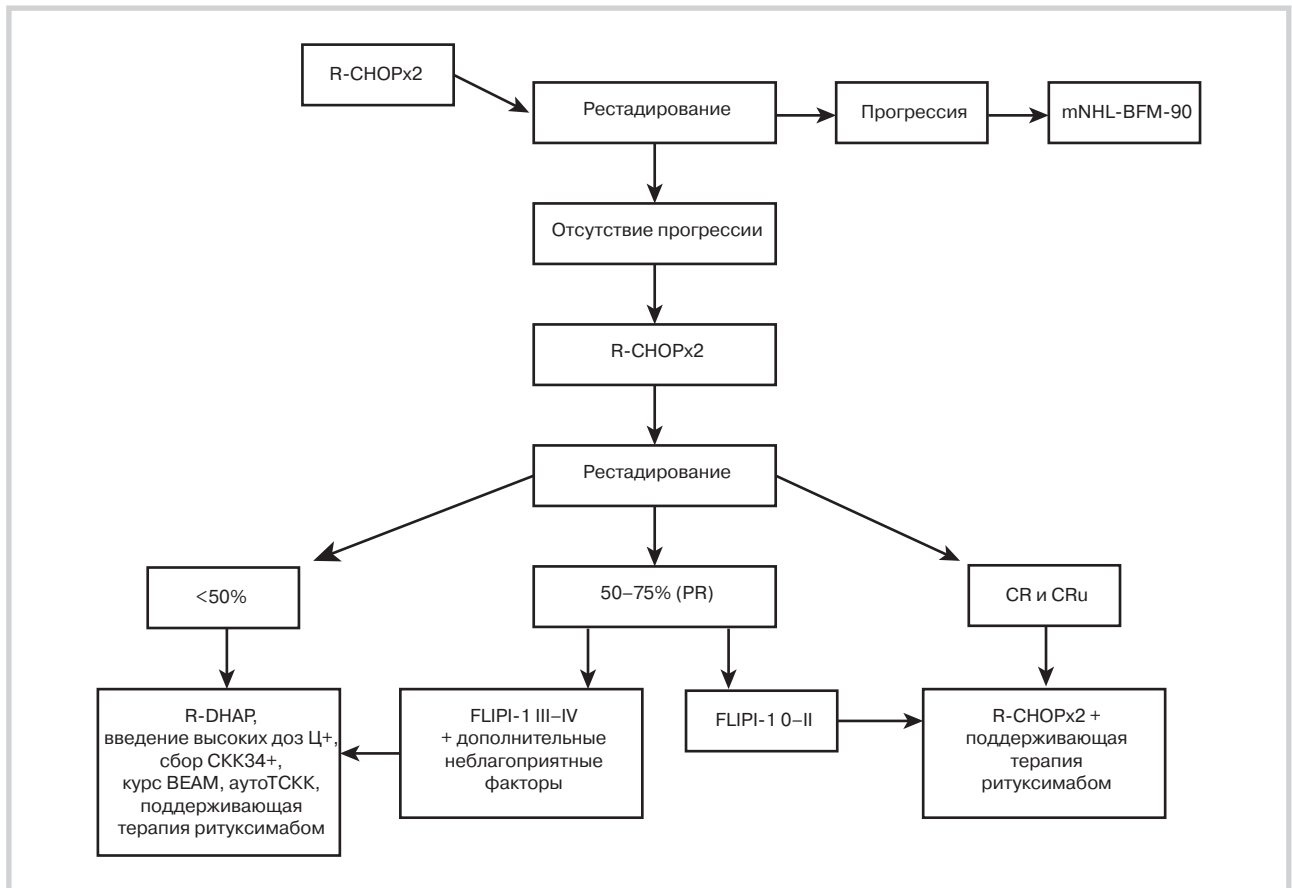


Рис. 1. Протокол лечения больных с ФЛ из группы высокого риска.

целью максимальной редукции опухоли (достижение полной ремиссии заболевания — ПР) перед ауто-ТСКК, а также являются препаратами выбора для эффективной мобилизации клеток CD34<sup>+</sup> [11, 24]. При достижении ПР и при успешной мобилизации стволовых клеток после курсов R-DHAP высокие дозы циклофосамида и этопозид не вводят.

На последнем этапе лечения осуществляют консолидирующую терапию с кармустином, этопозидом, цитарабином и мелфаланом (режим ВЕАМ: кармустин 300 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 6-й день, этопозид 150 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 ч внутривенно в 5–2-й день, цитарабин 200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 5–2-й день, мелфалан 140 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день, трансфузия клеток CD34<sup>+</sup> в 0-й день). Режим кондиционирования ВЕАМ выбран в связи с его высокой противоопухолевой активностью (2-летняя ОВ 74%, 2-летняя БРВ 69%) [18]. Комбинирование режимов высокодозной ХТ с ритуксимабом позволяет повысить эффективность терапии [25]. Протокол представлен на рис. 1.

## Материалы и методы

У пациентов, включенных в исследование, выполняли протокол терапии, состоящий из 2 фаз: первая фаза — индукционная терапия по схеме R-CHOP, вторая фаза — ВТ с последующей ауто-ТСКК. После каждого из индукционных курсов оценивали динамику размеров опухоли. При положительной динамике терапию продолжали в прежнем объеме. После 4 курсов R-CHOP по результатам обследования (компьютерная томография — КТ,

ультразвуковое исследование — УЗИ) оценивали эффективность терапии с учетом международных стандартизованных критериев ответа на лечение при неходжкинских лимфомах [26] и определяли дальнейшую тактику ведения пациентов. При достижении полной или частичной ремиссии (ЧР) и в отсутствие факторов неблагоприятного прогноза суммарно проводили 6 курсов по схеме R-CHOP и затем поддерживающую терапию ритуксимабом 1 раз в 2 мес в течение 2 лет. В отсутствие ремиссии или при достижении ЧР, но при наличии факторов неблагоприятного прогноза терапию проводили согласно протоколу последовательной ВТ.

В период с 2001 по 2015 г. в ГНЦ МЗ РФ ауто-ТСКК выполнена 29 больным с ФЛ. Ауто-ТСКК в терапии первой линии после индукционных режимов по программе R-CHOP выполнена 22 из 29 больных (1-я группа), во второй ремиссии — 7 (2-я группа).

**1-я группа** состояла преимущественно из мужчины (17 из 22) с медианой возраста 46 лет. У 21 больного констатирована IV стадия заболевания по классификации Ann Arbor. В 14 случаях у пациентов в дебюте заболевания определялись опухолевые конгломераты более 7 см внутрибрюшной или забрюшинной локализации (bulky). У 21 пациента наблюдались экстранодальные очаги: в 12 случаях поражение селезенки, в 8 печени, в 4 легких, в 3 поясничных мышцах, в 2 мягких тканей паравerteбральной области, в 2 поражение почек, в 2 поджелудочной железы. Помимо перечисленных экстранодальных очагов также встречалось поражение щитовидной железы, позвонков, миндалин, мягких тканей глазницы и передней брюшной стенки (по одному случаю). У 2 из 22 больных отмечалась лейкомизация. У 16 пациентов имелось поражение КМ. По критериям FLIPI-1 пациенты разделены на 3 группы: в группе риска I — 5 больных, во II — 3, в III–IV — 14. В 16 случаях имелись В-симптомы. У 16 пациентов диагностирован

I—II цитологический тип ФЛ, у 6 — IIIA. По характеру пролиферации опухоли распределение оказалось следующим: нодулярный характер роста у 6 больных, нодулярно-диффузный у 13, диффузный у 3. Индекс пролиферативной активности в среднем составил 30% (8—90%).

Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи проведено в 18 случаях, из них повышение концентрации  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке крови выше нормы как фактор неблагоприятного прогноза диагностировано в 8. Активность ЛДГ превышала норму у 14 из 22 пациентов (390—7806 ед/л).

У 18 из 22 больных выполнено цитогенетическое исследование. Стандартное цитогенетическое исследование (кариотипирование) выполнено у 2 из 22 больных. В 20 случаях выполнялось FISH для выявления перестроек локуса гена *BCL-2* (t(14;18)(q32;q21) и вариантных. Методом FISH у 18 из 20 больных выявлена транслокация (14;18), у 2 — нет.

При стандартном цитогенетическом исследовании кариотипы опухоли оказались следующими: в первом случае — 48, XY, +3, dup(12)(q13q22), t(14;?)(q32;?), +mar[2]/48, idem, dup(1)(q21q32), del(6)(q21); во втором случае — кариотип 47, X, +X, -Y, t(3;14)(q27;q32), -4,+5, i(6)(p10), +12, -16, -17, add(18)(q23), +21, add(22)(q13), +mar[cp20]; при FISH-исследовании в 84% выявлена t(3q27)/bcl6, в 80% del(17p13). И в первом и во втором случае отсутствовала характерная для фолликулярной лимфомы перестройка гена *BCL-2* и транслокация (14;18), но выявлены множественные генетические поломки, что чаще всего наблюдается при ДВККЛ. В первом случае опухоль представлена субстратом ФЛ II цитологического типа с нодулярно-диффузным характером роста опухоли, индекс пролиферативной активности опухолевых клеток составил 20%. Пациент по индексу FLIPI-1 отнесен к группе низкого риска (FLIPI-1 I) с нормальной концентрацией ЛДГ в дебюте заболевания (266 ед/л). Во втором случае опухоль представлена III цитологическим типом с нодулярно-диффузным характером роста опухоли, индекс пролиферативной активности опухолевых клеток 90%. Пациент по индексу FLIPI-1 отнесен к группе высокого риска (FLIPI-1 IV) с высокой концентрацией ЛДГ в дебюте заболевания (7806 ед/л). Несмотря на агрессивность опухоли во втором случае (быстрый рост опухоли, наличие В-симптомов и факторов неблагоприятного прогноза — высокая концентрация ЛДГ, FLIPI-1 IV), наличие в гистологическом препарате характерных для ФЛ нодулярных структур послужило поводом для установления диагноза ФЛ.

Трем больным в связи со спленомегалией с диагностической и лечебной целью до начала ХТ выполнена спленэктомия. Во всех случаях диагноз ФЛ подтвержден при гистологическом исследовании биоптата селезенки.

В 3 из 22 случаев в связи с агрессивным характером течения заболевания (быстрый рост опухоли в анамнезе, большая опухолевая масса, III цитологический тип опухоли при диффузном характере роста, высокий пролиферативный индекс Ki-67 80%), в терапии первой линии проведена полихимиотерапия (ПХТ) короткими импульсными курсами по программе R-mNHL-BFM-90 [27].

**2-я группа.** Ауто-ТСКК проведена в прогрессировании или в первом рецидиве ФЛ после курсов R-СНОР. Группа преимущественно состояла из женщин (4 из 7) с медианой возраста 46 лет. У 4 больных констатирована IV стадия заболевания по классификации Ann Arbor. Во всех случаях отмечалось генерализованное поражение, однако отсутствовали большие опухолевые конгломераты (bulky).

У 4 пациентов наблюдались экстранодальные очаги: в 2 случаях — поражение мягких тканей паравerteбральной области, в 1 случае — поражение миндалин и в 1 случае — поражение желудка.

У 4 пациентов имело поражение КМ. По критериям FLIPI-1 пациентов разделили на 3 группы: в группе риска I — 2 больных, во II — 3, в III—IV — 2. В-симптомы имелись у 4 больных. У 4 пациентов диагностирован I—II цитологический тип ФЛ, у 3 — IIIA. По характеру роста опухоли распределение было следующим: нодулярный рост — у 4, нодулярно-диффузный — у 2, диффузный — у 1. Индекс пролиферативной активности в среднем составил 30% (8—90%).

Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи проведено в 4 случаях: повышение концентрации сыворо-

точного  $\beta_2$ -микроглобулина выше нормы диагностировано у 2 больных. Активность ЛДГ повышена у 3 пациентов (299— 609 ед/л).

В 3 случаях выполнено цитогенетическое исследование и только методом FISH на срезах с парафиновых блоков биоптатов опухоли: в 2 случаях выявлена транслокация t(14;18)(q32;q21) и в 1 случае помимо транслокации t(14;18)(q32;q21) определялся дополнительный сигнал от локуса гена *Bcl2/18q21* (трисомия 18-й хромосомы).

Характеристика пациентов представлена в **таблице**.

**Статистический анализ.** При статистическом анализе данных применили частотный анализ (с использованием таблиц сопряженности и точного критерия Фишера) и анализ выживаемости методом Каплана—Мейера. Уровень статистической значимости принят равным 0,05. Для расчетов использовали статистический пакет SAS 9.1.

## Результаты

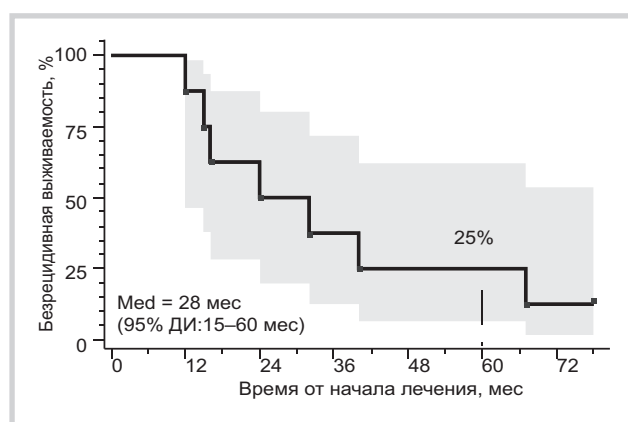
**1-я группа.** В результате терапии 22 больных ПР достигнута у 20 (91%), ЧР — у 2 (9%). Период наблюдения составляет от 7 до 178 (медиана 32) мес. Среди больных, находящихся в ПР, у 2 после ауто-ТСКК развились рецидивы заболевания: в одном случае ранний рецидив спустя 9 мес, во втором — поздний рецидив спустя 6 лет от окончания терапии. В ПР в настоящее время находятся 18 больных, в ЧР — 2.

**2-я группа.** В ПР после ауто-ТСКК в терапии второй линии находятся 6 (86%) из 7 пациентов, одна пациентка умерла вследствие осложнений, развившихся после ауто-ТСКК (двусторонняя субтотальная очаговосливая плевропневмония смешанной этиологии; инвазивный аспергиллез легких, диссеминация в ЦНС; острый инфаркт миокарда переднеперегородочной области вследствие грибковой септической эмболии; катетерассоциированная инфекция).

Период наблюдения 6 из 7 больных составляет от 35 до 85 (медиана 28) мес; 5-летняя БРВ составила 25% ( $p=0,03$ ) (**рис. 2**).

В качестве демонстрации особенности клинической картины, диагностики и эффективности терапии приводим клинический случай больного ФЛ группы высокого риска по FLIPI-1.

Пациент П., 39 лет, считает себя больным с апреля 2012 г., когда появились колющие боли в левой половине живота. По данным УЗИ и КТ выявлено опухолевое образова-



**Рис. 2.** БРВ в группе больных ФЛ, у которых ауто-ТСКК выполнена во второй ремиссии.

## Характеристика пациентов 1-й и 2-й групп

| Параметр   | Группа больных ФЛ |             |
|--|-------------------|-------------|
|  | 1-я (n=22)        | 2-я (n=7)   |
| Возраст, годы:   |                   |             |
| ≤60  | 19                | 5           |
| >60  | 3                 | 2           |
| Пол:   |                   |             |
| мужчины  | 17                | 3/7         |
| женщины  | 5                 | 4           |
| Цитологический тип:  |                   |             |
| I—II   | 16                | 4           |
| IIIА   | 6                 | 3           |
| Характер роста:  |                   |             |
| нодулярный и нодулярно-диффузный   | 19                | 6           |
| диффузный  | 3                 | 1           |
| Ki-67  | 30% (8—90%)       | 30% (8—90%) |
| ЛДГ, ед/л (норма 480 ед/л):  |                   |             |
| ≤480   | 8                 | 4           |
| >480   | 14                | 3           |
| Наличие В-симптомов  | 16                | 4           |
| Наличие bulky  | 14                | 0           |
| FLIPI-1:   |                   |             |
| 0—I  | 5                 | 5           |
| II   | 3                 | 0           |
| III—IV   | 14                | 2           |
| Концентрация β <sub>2</sub> -микроглобулина в сыворотке крови выше нормы | У 8 из 18         | У 2 из 4    |
| Поражение КМ   | 16                | 4           |
| Стадия по Ann Arbor:   |                   |             |
| I—II   | 1                 | 5           |
| III—IV   | 21                | 2           |

ние в забрюшинном пространстве размером 18×15 см; 21 мая 2012 г. выполнена тонкоигольная биопсия опухоли. По результатам гистологического исследования биоптата опухоли визуализировался субстрат фолликулярной лимфомы I—II цитологического типа с нодулярно-диффузным характером роста (рис. 3 см. на цв. вклейке).

При гистологическом исследовании трепанобиоптата КМ и молекулярном исследовании пунктата КМ (полимеразная цепная реакция — ПЦР) признаков опухолевого поражения не обнаружено.

При цитогенетическом исследовании на срезах парафинового блока биоптата опухоли методом FISH выявлена транслокация t(14;18)(q32;q21).

При объективном осмотре отмечалась генерализованная лимфаденопатия: пальпировались надключичные лимфатические узлы (ЛУ) диаметром до 3 см, преимущественно слева; подвздошные ЛУ слева диаметром до 6 см. Все ЛУ при пальпации были мягкими, безболезненными, не спаянными с кожей, подвижными.

В гемограмме: лейкоциты 7,0·10<sup>9</sup>/л, гемоглобин 115 г/л, тромбоциты 307·10<sup>9</sup>/л. В биохимическом анализе крови активность ЛДГ в пределах нормы — 366 ед/л. При иммунохимическом исследовании белков сыворотки крови концентрация β<sub>2</sub>-микроглобулина выше нормы — 3,45 мг/л.

По данным КТ органов грудной клетки и брюшной полости в дебюте заболевания выявлен парааортально

расположенный опухолевый конгломерат размером 197×148 мм, муфтообразно охватывающий аорту, сдавливающий левый мочеточник, дислоцирующий и компримирующий почечную артерию слева. Опухоль не дифференцировалась от капсулы правой почки, дислоцировала правую почечную артерию. Помимо забрюшинного конгломерата определялись конгломераты увеличенных брыжеечных ЛУ размерами справа 27×50 мм, слева 86×28 мм, подвздошные ЛУ слева до 61×77 мм. Размеры селезенки были в пределах нормы (рис. 4).

По данным УЗИ органов брюшной полости определялись мезентериальные ЛУ размером 34×23 мм, забрюшинные ЛУ размером 175×80 мм, подвздошные ЛУ слева размером 95×36 мм. При УЗИ периферических ЛУ визуализировались конгломераты увеличенных надключичных и нижнеюгулярных ЛУ слева размером до 48×27 мм, гипоехогенных, крупнозернистой структуры, с утолщенной капсулой и выраженным хаотичным кровотоком.

Пациент по индексу FLIPI-1 отнесен к группе высокого риска (поражение более 4 нодальных областей, по Ann Arbor IV стадия, концентрация гемоглобина ниже 120 г/л).

На основании результатов обследования верифицирован диагноз: ФЛ, нодулярно-диффузный характер опухолевого роста, I—II цитологический тип, FLIPI-1 III, с вовлечением периферических (надключичных, нижнею-

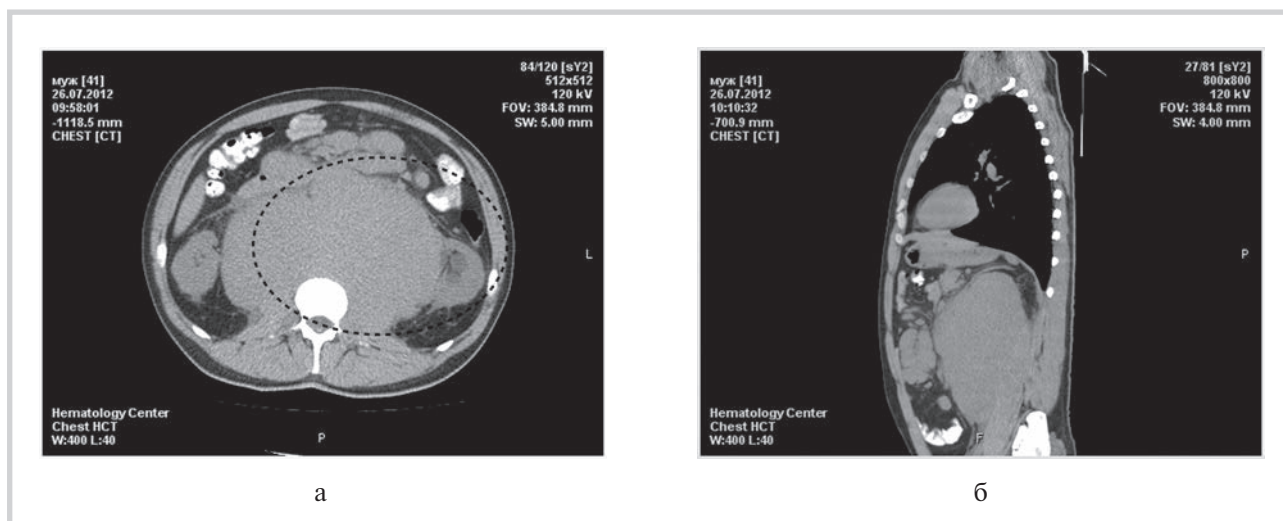


Рис. 4. КТ органов грудной клетки (а) и брюшной полости (б): забрюшинная лимфаденопатия.

гулярных ЛУ слева, аксиллярных слева), абдоминальных (подвздошные), забрюшинных ЛУ (парааортальные, брыжеечные) со сдавлением левого мочеточника и левой почечной артерии, почек?

Учитывая молодой возраст, морфологическую картину опухоли, признаки компрессии левого мочеточника и левой почечной артерии, пациенту начали по витальным показаниям ХТ по программе СНОР с ритуксимабом. Проведено 4 курса ПХТ по программе R-СНОР.

По результатам обследования после 2 курсов ПХТ размер забрюшинного конгломерата сократился на 80% от исходных (со 197×148 до 118×47 мм). Показатели гемограммы в пределах нормы.

По результатам обследования после 4 курсов R-СНОР размеры конгломерата забрюшинных ЛУ остались прежними: сокращение на 80% от исходных (после 2 и 4 курсов размер опухоли составил 118×47 мм). Показатели гемограммы в пределах нормы. Учитывая молодой возраст пациента, сохраняющийся большой объем опухолевой массы, лечение продолжили по протоколу последовательной ВТ.

Из осложнений после первого курса R-ДНАР наблюдалось развитие почечной недостаточности (повышение концентрации креатинина до 115 мкмоль/л и мочевины до 10,8 ммоль/л без нарушения выделительной функции почек). После проведенного курса удалось выполнить успешную мобилизацию клеток CD34<sup>+</sup> (за один сеанс лейкоцитафереза заготовлено 6,4 млн клеток CD34<sup>+</sup> на 1 кг массы тела). Терапия продолжена согласно выбранному протоколу.

После 2 курсов R-ДНАР размер забрюшинного конгломерата сократился на 40% (с 118×47 до 90×38 мм). После курса с высокими дозами циклофосфида и ритуксимабом размер опухолевого конгломерата сократился на 25% (с 90×38 до 76×34 мм). После курса с высокими дозами этопозида и ритуксимабом размер опухолевого конгломерата остался прежним в сравнении с предыдущим курсом (75×35 мм).

Учитывая наличие большого остаточного образования в забрюшинном пространстве неясной этиологии (опухо-

левая ткань? фиброз?), перед ауто-ТСКК выполнили позитронно-эмиссионную томографию, при которой признаки активности опухолевого процесса не выявлено.

Ауто-ТСКК выполнена 12 марта 2013 г. после кондиционирования по программе ВЕАМ. В ранние сроки после ауто-ТСКК развились следующие осложнения: миелотоксический агранулоцитоз в течение 8 дней, анемия II степени (трансфузии не проводились), тромбоцитопения III степени (суммарно перелито 17 доз концентрата тромбоцитов), инфекционные осложнения (некротическая энтеропатия; генерализованная везикулярная сыпь, вероятно вирусной этиологии — в крови методом ПЦР ДНК вирусов не выявлено; минимальные явления стоматита). В результате противомикробной и противовирусной терапии достигнута полная регрессия очагов инфекции. На 10-й день после ауто-ТСКК произошло восстановление показателей крови.

Таким образом, у пациента подтверждена клинико-гематологическая ремиссия ФЛ, сохраняющаяся на момент последнего обследования в марте 2015 г. Больному проводится поддерживающая терапия ритуксимабом в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> в течение 24 мес, которую планируется продолжить до 36 мес.

В качестве факторов неблагоприятного прогноза у данного пациента можно выделить FLIPI-1 III, наличие забрюшинного конгломерата размером более 6 см (bulky).

## Обсуждение

Согласно рекомендациям NCCN, Российским клиническим рекомендациям, высокодозная иммунохимиотерапия показана больным ФЛ во второй ремиссии. Целесообразность данного терапевтического подхода в первой ремиссии остается предметом дискуссий. Создавая исследовательский протокол терапии ФЛ с применением ауто-ТСКК, мы прежде всего основывались на данных [6–8], доказывающих, что продолжительность ремиссии зависит от достижения максимального молекулярного ответа.

Из указанного утверждения следует, что цель терапии ФЛ — максимальная эрадикация опухолевого клона, и

один из способов, позволяющих достичь этой цели, — интенсификация терапии. Мы не утверждаем, что выбранная нами тактика лечения окажется верной. Исследование направлено именно на достижение полного разрушения опухолевых клеток. В то же время вполне вероятно, что максимально уменьшить количество клеток ФЛ можно не только при использовании ВТ, но и путем постепенного и длительного истощения опухолевого клона, например, в качестве поддерживающего лечения как ритуксимабом, так и сочетанием ритуксимаба и химиопрепаратов (например, ритуксимаб с бендамустином). Ряд рандомизированных исследований демонстрируют, что сочетание ритуксимаба и химиотерапевтических режимов увеличивает полноту ответа, а также ОВ и БРВ; введение препарата одновременно с инфузией лейкоконцентрата позволяет дополнительно очистить лейкозвесь от опухолевых клеток [28—34]. Все пациенты, включенные в наше исследование, получали ритуксимаб в сочетании с химиотерапевтическими режимами. Это может явиться темой дальнейших исследований.

Мы применили ВТ на ранних этапах лечения, так как, во-первых, в этот период у больных еще велики костномозговые резервы, а во-вторых, мала вероятность развития опухолевой прогрессии и лишь в начальной стадии — механизма множественной лекарственной устойчивости.

Следует отметить одну оригинальную особенность указанного протокола: выбор тактики лечения в зависимости от динамики размеров опухоли. Динамика размеров опухолевого очага прямо отражает химиочувствительность опухолевых клеток. Ни один из существующих в настоящее время прогностических индексов (PI, FLIPI-1, FLIPI-2) не содержит критериев, учитывающих особенности опухолевой ткани. Так, возраст важен прогностически в связи с переносимостью ХТ. Роль активности ЛДГ и снижение концентрации гемоглобина вследствие инфильтрации КМ опухолью отражает лишь увеличение опухолевой массы. Динамика же размеров опухоли может служить ориентиром в принятии решения об изменении режима терапии и выборе препаратов, к которым опухоль будет более чувствительна. ВТ с ауто-ТСКК — это способ оказать более мощное воздействие на ФЛ, при которой ОВ составляет 2—2,5 года (15—20% от всех пациентов).

ПВХТ увеличивает скорость достижения молекулярной ремиссии и БПВ, однако нет четких доказательств увеличения ОВ. Во всех 29 случаях по окончании терапии достигнута ремиссия заболевания, в том числе санация КМ, даже в случаях резистентности ФЛ к курсам R-СНОР: число ПР составило 25 из 29, ЧР — 4 из 29. Оценка ремиссии проводилась с использованием методов КТ, УЗИ. При поражении КМ контроль за МРБ проводился методом ПЦР. Опираясь на собственный опыт и международные данные, можно сделать вывод, что ауто-ТСКК является терапией выбора у пациентов, в первую очередь с рецидивирующей ФЛ.

Из всех 29 больных, включенных в исследование, к группе высокого риска по FLIPI-1 отнесены 16. Учитывая это, предполагаем, что только прогностический индекс FLIPI-1 не является определяющим в выборе лечения. При выборе терапии мы также учитывали особенности клинической картины, морфологию опухоли, период до рецидива и, конечно, ответ опухоли на индукционные ре-

жимы. Анализ данных показал, что вероятность достижения ремиссии выше в случаях, когда опухоль после первых 2 курсов R-СНОР сокращается на 50% и более от исходных размеров. В большинстве случаев именно пациенты с «ответом» опухоли после 2 курсов ПХТ на 50% и менее являются «претендентами» для проведения ПВХТ. Сложившееся мнение требует подтверждения большим количеством данных.

В мире имеется минимальный опыт проведения ауто-ТСКК в терапии первой линии, что не позволяет констатировать долгосрочность ее эффективности. В нашем исследовании при периоде наблюдения 14 лет из 29 больных у 2, у которых ауто-ТСКК выполнена в первой ремиссии, развились рецидивы ФЛ, остальные 27 пациентов находятся в ПР по настоящее время. Для подтверждения эффективности ауто-ТСКК у больных ФЛ с факторами неблагоприятного прогноза требуется большее число наблюдений и более длительный период наблюдения.

Существует мнение, что ауто-ТСКК увеличивает риск развития вторичных опухолей. Данные зарубежных авторов демонстрируют обратное: например, в исследовании M. Ladetto и соавт. [3] при медиане наблюдения 51 мес после терапии по программе R-СНОР в первые 48 мес из 66 больных только у одного развился миелодиспластический синдром (МДС) и в 3 случаях солидные опухоли, после высокодозной ХТ с ауто-ТСКК из 69 больных 5 случаев МДС и 1 случай развития солидной опухоли. Подобные результаты демонстрирует и исследование C. Sebban и соавт. [6]: при медиане наблюдения 92 мес после терапии среднедозными режимами в первые 48 мес из 209 больных у 2 развился вторичный МДС, у 2 — острый миелоидный лейкоз, у 10 — солидные опухоли; после ауто-ТСКК из 192 больных в 2 случаях — МДС, в 9 — солидные опухоли. Представленные данные позволяют предположить, что вторичные опухоли развиваются в равной степени как после среднедозных режимов, так и после ауто-ТСКК.

Причинами неудачной мобилизации клеток CD34<sup>+</sup> могут быть соматический статус пациента (пожилой возраст, пол); поражение КМ в дебюте заболевания и перед мобилизацией клеток CD34<sup>+</sup>; тромбоцитопения перед мобилизацией; степень гипоплазии костномозгового кроветворения после ПХТ [35]; мобилизационные режимы.

Не включенным в исследование 7 пациентам не удалось выполнить успешную мобилизацию клеток CD34<sup>+</sup>. Медиана возраста этих пациентов составила 43 года (21—55 лет). У 3 попытка мобилизации осуществлялась после индукции интенсивными режимами по программе R-mNHL-BFM-90 и консолидации курсами R-DHAP, у 4 — после индукционной терапии по программе R-СНОР, консолидации курсами R-DHAP и высокими дозами циклофосфида. Из 7 пациентов 4 находятся в ПР при медиане наблюдения 46 (21—60) мес, у 3 больных развился ранний рецидив опухоли в период 12—20 мес от окончания терапии.

При анализе случаев неудачной мобилизации стволовых клеток оказалось, что такие наиболее важные факторы, как тромбоцитопения непосредственно перед мобилизацией и поражение КМ перед мобилизацией стволовых клеток, не сыграли никакой роли в нашем исследовании. В группе пациентов с успешной мобилизацией стволовых клеток число случаев поражения КМ сопоставимо с



таковым в группе неудачного сбора: в 1-й группе перед мобилизацией поражение КМ сохранялось у 1 больного, во 2-й группе — у 2. Подобное соотношение получено и при оценке роли тромбоцитопении: в группе пациентов с успешной мобилизацией в 4 случаях отмечалась тромбоцитопения, в группе неэффективной мобилизации также в 4.

У 2 пациентов мобилизация клеток CD34<sup>+</sup> оказалась успешной (собрано  $\geq 2,5 \cdot 10^6$ /кг), однако в связи с прогрессированием опухоли непосредственно перед ауто-ТСКК от проведения трансплантации решено отказаться.

Двум пациенткам была начата терапия по протоколу ПВХТ, но, учитывая осложнения тяжелой степени после консолидирующего режима R-ДНАР (в одном случае развитие острой почечной недостаточности, в другом обострение бронхиальной астмы), мобилизацию клеток CD34<sup>+</sup> не проводили. Каждой больной суммарно проведено 4 курса R-СНОР и один курс R-ДНАР. После проведенной в полном объеме терапии они находятся в ПР от окончания лечения по настоящее время (период наблюдения составляет 30 и 38 мес).

В последние 2 года большое внимание исследователей привлечено к микроокружению опухолевой ткани

ФЛ, а также состоянию КМ в дебюте заболевания. В единичных опубликованных исследованиях, посвященных ауто-ТСКК при ФЛ, мы не встретили данных, посвященных оценке эффективности мобилизации клеток CD34<sup>+</sup>. Учитывая большой интерес к микроокружению опухоли, особенно при ФЛ, предполагаем, что особенности микроокружения при ФЛ непосредственно влияют на эффективность мобилизации клеток CD34<sup>+</sup>.

## Заключение

Проведение ПВХТ с ауто-ТСКК актуально в качестве терапии первой линии у пациентов ФЛ, имеющих факторы неблагоприятного прогноза. Предложенная схема терапии сопровождается умеренной токсичностью. Целесообразно сочетать курсы ПХТ с препаратами, действие которых направлено не только на непосредственное разрушение опухолевых клеток, но и на активацию компонентов микроокружения. Для адекватной оценки эффективности применяемого вида терапии необходим более длительный период наблюдения и большее число анализируемых случаев.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2011;22(1).
2. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, Kofahl-Krause D, Heil G, Welslau M, Balsler C, Kaiser U, Weidmann E, Dürk H, Ballo H, Stauch M, Roller F, Barth J, Hoelzer D, Hinke A, Brugger W; Study group indolent Lymphomas (StiL). Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;381(9873):1203-1210.
3. Ladetto M, De Marco F, Benedetti F, Vitolo U, Patti C, Rambaldi A, Pulsoni A, Musso M, Liberati AM, Olivieri A, Gallamini A, Pogliani E, Rota Scalabrini D, Callea V, Di Raimondo F, Pavone V, Tucci A, Cortelazzo S, Levis A, Boccadoro M, Majolino I, Pileri A, Gianni AM, Passera R, Corradini P, Tarella C; Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO); Intergruppo Italiano Linfomi (IIL). Prospective, multicenter randomized GITMO/IIL trial comparing intensive (R-HDS) versus conventional (CHOP-R) chemoimmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis: the superior disease control of R-HDS does not translate into an overall survival advantage. *Blood*. 2008;111:4004-4013.
4. Barr PM, Lazarus HM. Follicular non-Hodgkin lymphoma: long-term results of stem-cell transplantation. *Curr Opin Oncol*. 2008;20:502-508.
5. Metzner B, Pott C, Müller TH, Gebauer W, Casper J, Kraemer D, Rosien B, Schumann-Binarsch S, Thole R, Köhne CH. Long-term clinical and molecular remissions in patients with follicular lymphoma following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol*. 2013;24(6):1609-1615.
6. Sebban C, Brice P, Delarue R, Haioun C, Souleau B, Mounier N, Brousse N, Feugier P, Tilly H, Solal-Cégligny P, Coiffier B. Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: a GELA study. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3614-3620.
7. Montoto S, Corradini P, Dreyling M, Ghielmini M, Kimby E, López-Guillermo A, Mackinnon S, Marcus RE, Salles G, Schouten HC, Sureda A, Dreger P. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT Lymphoma Working Party. *Hematologica*. 2013;98(7):1014-1021.
8. Rohatiner AZ, Nadler L, Davies AJ, Apostolidis J, Neuberg D, Matthews J, Gribben JG, Mauch PM, Lister TA, Freedman AS. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission: long-term follow-up. *J Clin Oncol*. 2007;25(18):2554-2559.
9. Kornacker M, Stumm J, Pott C, Dietrich S, Süßmilch S, Hensel M, Nickelsen M, Witzens-Harig M, Kneba M, Schmitz N, Ho AD, Dreger P. Characteristics of relapse after autologous stem-cell transplantation for follicular lymphoma: a long-term follow-up. *Ann Oncol*. 2009;20:722-728.
10. Hyun SY, Cheong JW, Kim SJ, Min YH, Yang DH, Ahn JS, Lee WS, Ryoo HM, Do YR, Lee HS, Lee JH, Oh SY, Suh C, Yhim HY, Kim JS. High-Dose Etoposide Plus Granulocyte Colony-Stimulating Factor as an Effective Chemomobilization Regimen for Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma Previously Treated with CHOP-based Chemotherapy: A Study from the Consortium for Improving Survival of Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(1):73-79.
11. Brugger W, Bross KJ, Glatt M, Weber F, Mertelsmann R, Kanz L. Mobilization of tumor cells and hematopoietic progenitor cells into peripheral blood of patients with solid tumors. *Blood*. 1994;83(3):636-640.
12. Espigado I, Ríos E, Marín-Niebla A, Carmona M, Parody R, Pérez-Hurtado JM, Márquez FJ, Urbano-Ispizua A. High rate of

- long-term survival for high-risk lymphoma patients treated with hematopoietic stem cell transplantation as consolidation or salvage therapy. *Transplant Proc.* 2008;40:3104-3105.
13. Romero M, Brière J, de Bazelaire C, Lebœuf C, Wang L, Ratajczak P, Sibon D, de Kerviler E, Thieblemont C, Janin A. Aflibercept-mediated early angiogenic changes in aggressive B-cell lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;68(5):1135-1143.
  14. Baldo P, Rupolo M, Compagnoni A. Interferon-alpha for maintenance of follicular lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD004629.
  15. Folkman J, D'Amore PA. Blood vessel formation: what is its molecular basis? *Cell.* 1996;87:1153-1155.
  16. Ott G, Katzenberger T, Lohr A. Cytomorphologic, immunohistochemical, and cytogenetic profiles of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3. *Blood.* 2002;99(10):3806-3912.
  17. Schneider M, Othman-Hassan K, Christ B, Wilting J. Lymphangioblasts in the avian wing bud. *Dev Dyn.* 1999;216:311-319.
  18. Advani RH, Hong F, Horning SJ, Kahl BS, Manola J, Swinnen LJ, Habermann TM, Ganjoo K. Cardiac toxicity associated with bevacizumab (Avastin) in combination with CHOP chemotherapy for peripheral T cell lymphoma in ECOG 2404 trial. *Leuk Lymphoma.* 2012;53(4):718-720.
  19. Aggarwal D, Srivastava G, Gupta R, Pant L, Krishan G, Singh S. Angiogenesis in Non-Hodgkin's Lymphoma: An Intercategory Comparison of Microvessel Density. *ISRN Hematol.* 2012;2012:943089.
  20. Alduaij W, Illidge T. The future of anti-CD20 monoclonal antibodies: are we making progress? *Blood.* 2011;117(11):2993-3001.
  21. Blystad AK, Delabie J, Kvaloy S, Holte H, Vålerhaugen H, Ikonomou I, Kvalheim G. Infused CD34 cell dose, but not tumour cell content of peripheral blood progenitor cell grafts, predicts clinical outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma grade 3 treated with high-dose therapy. *Br J Haematol.* 2004;125(5):605-612.
  22. Tóthová E, Kafková A, Guman T, Stecová N, Fricová M. Efficiency of in vivo purging with autologous stem cell transplantation and monoclonal antibody in B-cell lymphomas. *Neoplasma.* 2003;50(1):22-25.
  23. Andrade Campos M, Andrade Campos MM, Montes Limón AE, Grasa JM, Lievano P, Baringo T, Giraldo P. RIT with Y90-Ibritumomab Tiuxetan in Follicular Non-Hodgkin Lymphoma: Evaluation of Recent Outcomes in a Single Institution. *J Oncol.* 2012;2012:412742.
  24. Ozkan HA, Bal C, Gulbas Z. Chemomobilization with high-dose etoposide and G-CSF results in effective and safe stem cell collection in heavily pretreated lymphoma patients: report from a single institution study and review. *Eur J Haematol.* 2014;92(5):390-397. doi:10.1111/ejh.12266
  25. Gyan E, Foussard C, Bertrand P, Michenet P, Le Gouill S, Berthou C, Maisonneuve H, Delwail V, Gressin R, Quittet P, Vilque JP, Desablens B, Jaubert J, Ramée JF, Arakelyan N, Thyss A, Moulouçon-Chabrot C, Delépine R, Milpied N, Colombat P, Deconinck E; Groupe Ouest-Est des Leucémies et des Autres Maladies du Sang (GOELAMS). High-dose therapy followed by autologous purged stem cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by the GOELAMS with final results after a median follow-up of 9 years. *Blood.* 2009;113:995-1001.
  26. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, Tobinai K, Vose JM, Connors JM, Federico M, Diehl V; International Harmonization Project on Lymphoma. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25:579-586.
  27. *Руководство по гематологии.* Под ред. Воробьева А.И. 3-е изд. М.: Ньюдиамед; 2003.
  28. Steffanoni S, Ghielmini M, Moccia A. Chemotherapy and treatment algorithms for follicular lymphoma: a look at all options. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015;28:1-13.
  29. Нестерова Е.С., Кравченко С.К., Гемдзян Э.Г., Магомедова А.У., Капланская И.Б., А.М. Ковригина, Е.А. Барях, Кременецкая А.М. Итоги десятилетнего опыта лечения больных фолликулярной лимфомой. *Гематология и трансфузиология.* 2012;5:3-8.
  30. *Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови.* Под ред. Савченко В.Г. М.: Практика; 2012.
  31. Нестерова Е.С., Кравченко С.К., Гемдзян Э.Г., Османов Е.А., Ковригина А.М. Оценка васкуляризации и микроокружения опухолевой ткани при фолликулярной лимфоме. *Терапевтический архив.* 2013;85(7):57-64.
  32. Нестерова Е.С., Ковригина А.М., Гемдзян Э.Г., Магомедова А.У., Барях Е.А., Чернова Н.Г., Марьин Д.С., Гаврилина О.А., Лукина А.Е., Васильева К.С., Кравченко С.К. Опыт применения высокодозной терапии с последующей ауто-ТСКК при фолликулярной лимфоме в первой линии терапии. *Гематология и трансфузиология.* 2014;59(S1):54-55.
  33. Nesterova ES, Kravchenko SK, Kovrigina AM, Gemdzhian EG, Magomedova AU, Bariakh EA, Vorobyev VI, Iliushkina EA, Mariin DS, Chernova NG, Gavrilina OA, Lukina AE, Savchenko VG. Front-Line High Dose Therapy with Following Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) for Follicular Lymphoma Patients. *Blood.* 2014;124:5908. <http://www.bloodjournal.org/content/124/21/5908>
  34. Мангасарова Я.К., Магомедова А.У., Кравченко С.К., Шмаков Р.Г., Барях Е.А., Воробьев В.И., Марьин Д.С., Скидан Н.И., Гемдзян Э.Г., Мисюрин А.В., Кременецкая А.М., Воробьев А.И. Восьмилетний опыт лечения агрессивных В-крупноклеточных лимфом средостения. *Терапевтический архив.* 2013;85(7):50-56.
  35. Kuittinen T, Nousiainen T, Halonen P, Mahlamäki E, Jantunen E. Prediction of mobilisation failure in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2004;33(9):907-912.

Поступила 17.03.2016