

Риск-адаптированная интенсивная индукционная терапия, аутологичная трансплантация стволовых кроветворных клеток и поддерживающая терапия ритуксимабом позволяют достигнуть высоких показателей 7-летней выживаемости у больных лимфомой из клеток мантийной зоны

В.И. Воробьев¹, Э.Г. Гемджян², Е.И. Дубровин¹, Е.С. Нестерова², К.Д. Капланов³, Е.М. Володичева⁴,
В.А. Жеребцова¹, С.К. Кравченко²

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», Волгоград, Россия;

⁴ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница», Тула, Россия

Резюме

Лимфома из клеток мантийной зоны (ЛКМЗ) является агрессивной В-клеточной лимфомой, диагностируемой преимущественно у мужчин старшей возрастной группы. Применение R-СНОР-подобных схем позволяет у большинства больных достигнуть общий ответ (ОО), но медиана общей выживаемости (ОВ) составляет всего 3–4 года. Добавление к терапии высоких доз цитарабина и аутологичной трансплантации стволовых кроветворных клеток (аутоТСКК) увеличивают частоту достижения полных ремиссий (ПР) и продолжительность жизни, но только у соматически сохраненных пациентов. Основываясь на высокой эффективности и безопасности гемцитабин- и оксалиплатинсодержащих схем в терапии рецидивов ЛКМЗ, мы предложили альтернативный курс терапии первой линии R-GIDIOX для пациентов, не являющихся кандидатами для применения высоких доз цитарабина и метотрексата (R-HD-MTX-AraC).

Цель. Оценка эффективности и токсичности схем альтернирующей терапии R-DA-EPOCH/R-HD-MTX-AraC или R-DA-EPOCH/R-GIDIOX, аутоТСКК и поддерживающей терапии ритуксимабом у вновь заболевших больных ЛКМЗ.

Материалы и методы. В проспективное исследование с апреля 2008 по сентябрь 2013 г. включено 47 пациентов из 6 центров. Медиана возраста – 55 (29–64) лет, отношение мужчины/женщины – 76%/24%. Во всех случаях диагнос подтвержден выявлением t(11;14)(q13;q32); ECOG 0–3; распределение по МIP_{1b}: 28% – низкий, 33% – промежуточный и 39% – высокий риск. В зависимости от переносимости первого курса терапии R-EPOCH пациенты рекрутировались в ветвь более интенсивной терапии R-DA-EPOCH/R-HD-MTX-AraC или менее интенсивной терапии R-DA-EPOCH/R-GIDIOX. При отсутствии гематологической токсичности 4-й степени более 3 сут, серьезных инфекционных осложнений и признаков почечной недостаточности пациентам проводился курс R-HD-Met-AraC (R 375 мг/м² в день 0, метотрексат 1000 мг/м²/24 ч в день 1, цитарабин 3000 мг/м² 2 раза в день в дни 2–3). При развитии одного из вышеперечисленных осложнений за первым курсом R-EPOCH следовал курс R-GIDIOX (R 375 мг/м² в день 0, гемцитабин 800 мг/м² в дни 1 и 4, ифосфамид 1000 мг/м² в дни 1–5, дексаметазон 10 мг/м² внутривенно в дни 1–5, иринотекан 100 мг/м² в день 3, оксалиплатин 120 мг/м² в день 2). Далее курсы полихимиотерапии (ПХТ) чередовались в каждом рукаве протокола. В зависимости от времени достижения ПР проводилось от 6 до 8 курсов терапии. При достижении частичной ремиссии (ЧР) и более выполнялась аутоТСКК (BEAM-R). Затем проводилась поддерживающая терапия ритуксимабом в дозе 375 мг/м² 1 раз в 3 мес в течение 3 лет.

Результаты. Включено 29 из 47 пациентов в группу R-HD-MTX-AraC (медиана возраста 50 лет; MIP_{1b}: 35,7% – низкий, 28,6% – промежуточный, 35,7% – высокий риск) и 18 из 47 – в группу R-GIDIOX (медиана возраста 60 лет; MIP_{1b}: 16,7% – низкий, 38,9% – промежуточный, 44,4% – высокий риск). ПР в группе R-HD-MTX-AraC достигнута у 96,5%. Общий ответ и ПР в рукаве R-GIDIOX достигнуты в 94,4 и 77,7% соответственно. Лейкопения 4-й степени развилась после 74,1% курсов R-GIDIOX. Семилетняя ОВ и бессобытийная выживаемость (БСВ) в группе R-HD-MTX-AraC составили 76 и 57% соответственно, а в группе R-GIDIOX – 59 и 44% (при медиане наблюдения 76 мес). Сравнимые группы статистически значимо не различались как по БСВ ($p=0,47$), так и по ОВ ($p=0,36$).

Заключение. Применение риск-адаптированной стратегии позволило в 95,7% случаев достигнуть ответа на терапию, выполнить аутоТСКК и начать поддерживающую терапию ритуксимабом. Никому из больных не потребовалось преждевременного прекращения терапии из-за неприемлемой токсичности. Выполнение аутоТСКК и поддерживающей терапии ритуксимабом позволило частично нивелировать различия в интенсивности индукционной ПХТ и получить сопоставимые результаты лечения в обеих ветвях терапии.

Ключевые слова: лимфома из клеток мантийной зоны, высокие дозы цитарабина, аутологичная трансплантация, поддерживающая терапия ритуксимабом, гемцитабин и оксалиплатин.

Для цитирования: Воробьев В.И., Гемджян Э.Г., Дубровин Е.И. и др. Риск-адаптированная интенсивная индукционная терапия, аутологичная трансплантация стволовых кроветворных клеток и поддерживающая терапия ритуксимабом позволяют достигнуть высоких показателей 7-летней выживаемости у больных лимфомой из клеток мантийной зоны. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (7): 41–51. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000322

Risk-adapted intensive induction therapy, autologous stem cell transplantation, and rituximab maintenance allow to reach a high 7-year survival rate in patients with mantle cell lymphoma

V.I. Vorobyev¹, E.G. Gemdzian², E.I. Dubrovin¹, E.S. Nesterova², K.D. Kaplanov³, E.M. Volodicheva⁴, V.A. Zhrebtsova¹,
S.K. Kravchenko²

¹Botkin Moscow City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²National Research Center for Hematology, Moscow, Russia;

³Volgograd Regional Clinical Oncologic Dispensary, Volgograd, Russia;⁴Tula Region Hospital, Tula, Russia

Mantle cell lymphoma (MCL) is aggressive B-cell neoplasm diagnosed predominantly among older men. R-CHOP-like regimens allow to achieve high response rate, but the overall survival (OS) are disappointingly short – 3–4 years. An addition of high-dose cytarabine to the upfront therapy and autoSCT significantly improved outcomes but remain feasible largely for medically fit patients. Based on the activity and good tolerance of gemcitabine-oxaliplatin schemes in relapsed and refractory MCL patients, we developed an alternative first-line course for patients who are not eligible for R-HD-MTX-AraC.

Aim. Assess toxicity and efficacy of R-DA-EPOCH/ R-HD-MTX-AraC and R-DA-EPOCH/R-GIDIOX schemes, autoSCT and R-maintenance in untreated MCL patients.

Materials and methods. 47 untreated MCL patients from 6 centers were enrolled in prospective study between April 2008 and September 2013. All patients have stage II–V; ECOG 0–3; median age 55 years (29–64); Male/Female 76%/24%. MIPI₁: 28% low, 33% intermediate and 39% high risk. Following 1st R-EPOCH patients were assigned to receive either R-DA-EPOCH/ R-HD-MTX-AraC or R-DA-EPOCH/ R-GIDIOX regimen. In the absence of renal failure, hematological toxicity grade 4 more than 3 days and severe infections patients received R-HD-MTX-AraC scheme (R 375 mg/m² Day 0, Methotrexate 1000 mg/m²/24 hours Day 1, AraC 3000 mg/m² q 12 hrs Days 2–3). Patients who had at least one of these complications received R-GIDIOX scheme (R 375 mg/m² day 0, gemcitabine 800 mg/m² days 1 and 4, ifosfamide 1000 mg/m² days 1–5, dexamethasone 10 mg/m² IV days 1–5, irinotecan 100 mg/m² day 3, oxaliplatin 120 mg/m² day 2). Subsequently these courses were alternating with R-DA-EPOCH in each arm of the protocol. Depending on the time of achieving CR patients received 6 or 8 courses, unless they progressed on therapy. Those patients who achieved PR/CR/CRu underwent autoSCT (BEAM-R). Post-transplant R-maintenance was administered for 3 years (R – 375 mg/m² every 3 months).

Results. 29/47 patients were treated on R-HD-MTX-AraC arm (median 50 years; MIPI₁: 35.7% low, 28.6% intermediate, 35.7% high risk) and 18/47 patients were on R-GIDIOX arm (median 60 years; MIPI₁: 16.7% low, 38.9% intermediate, 44.4% high risk). In R-HD-MTX-AraC arm CR rate was 96.5%. In R-GIDIOX arm OR and CR rates were 94.4% and 77.7% respectively. Main hematological toxicity of R-GIDIOX was leukopenia gr. 4 occurred in 74.1%. With median follow-up of 76 months, the estimated 7-years OS and EFS in R-HD-MTX-AraC arm are 76% and 57% respectively. In R-GIDIOX arm the estimated 7-years OS and EFS are 59% and 44%, respectively. There are no statistical differences in EFS ($p=0.47$) and OS ($p=0.06$) between two arms.

Conclusions. The use of a risk-adapted strategy allowed 95.7% of patients achieve PR/CR/CRu, performed autoSCT and begun R-maintenance therapy with rituximab. None of the patients needed a premature discontinuation of therapy because of unacceptable toxicity. The performance of autoSCT and R-maintenance apparently allowed to partially offset differences in the intensity of induction therapy and to maintain comparable results of therapy in both induction arms.

Keywords: mantle cell lymphoma, high dose cytarabine, autoSCT, gemcitabine and oxaliplatin, R-maintenance.

For citation: Vorobyev V.I., Gemdzhian E.G., Dubrovin E.I., et al. Risk-adapted intensive induction therapy, autologous stem cell transplantation, and rituximab maintenance allow to reach a high 7-year survival rate in patients with mantle cell lymphoma. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (7): 41–51. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000322

аутоСКК – аутологичные стволовые кроветворные клетки
аутоТСКК – трансплантация аутологичных стволовых кроветворных клеток

БПВ – беспрогрессивная выживаемость

БСВ – бессобытийная выживаемость

в/в – внутривенно

ВДП – время до прогрессии (TTP – time to progression)

Г-КСФ – гранулоцитарные колониестимулирующие факторы

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛКМЗ – лимфома из клеток мантийной зоны

МДС – миелодиспластический синдром

ОВ – общая выживаемость

ОО – общий ответ

ПР – полная ремиссия

ПХТ – полихимиотерапия

ЦНС – центральная нервная система

ЧР – частичная ремиссия

R-поддержка – поддерживающая терапия ритуксимабом

CIF – cumulative incidence function (функция кумулятивной частоты с учетом конкурирующих рисков)

HR – Hazard ratio (отношение рисков)

MCL – mantle cell lymphoma (лимфома из клеток мантийной зоны)

Лимфома из клеток мантийной зоны (ЛКМЗ) является агрессивным В-клеточным заболеванием, составляющим около 5% от всех неходжкинских лимфом с частотой встречаемости 0,4–2 случая на 100 000 населения [1–3]. В подавляющем большинстве случаев данное заболевание ассоциировано с патогенетической транслокацией t(11;14)(q13;q32), в результате которой развивается ядерная гиперэкспрессия циклина Д-1 [1]. Заболевают преимущественно мужчины (до 75%) в возрасте около 65 лет [2, 3].

Клинически ЛКМЗ характеризуется отсутствием плато на кривой беспрогрессивной выживаемости (БПВ) и низкой эффективностью среднедозных режимов полихимиотерапии (ПХТ), таких как R-СНОР: полные ремиссии (ПР) достигаются в 1/3 случаев, медиана БПВ составляет 16–20 мес, а общей выживаемости (ОВ) – около 3 лет [4–6]. Применение высоких доз цитарабина, высокодозной консолидации и трансплантации аутологичных стволовых кроветворных клеток (аутоТСКК) с поддерживающей терапией ритуксимабом (R-поддержка) позволило увеличить не только частоту достижения ПР, но и удлинить БПВ и ОВ до 5 и 10 лет соответственно [7–11].

Необходимыми условиями проведения интенсивной ПХТ являются отсутствие значимой соматической патологии, удовлетворительные функции сердца и почек, достаточный резерв костно-мозгового кровотока. Эти условия существенно ограничивают применение высокодозной терапии даже у пациентов моложе 65 лет, что прослеживается при детальном анализе международных клинических исследований. Например, применение интенсивной ПХТ по схеме R-HyperCVAD/R-HD-Met-AraC (чередование 4 СНОР-подобных курсов с 4 курсами высоких доз цитарабина и метотрексата) в полном объеме возможно только у 37–71% соматически сохраненных больных [12–14].

В то же самое время возможность выполнения аутоТСКК как единственного высокодозного курса сохраняется у значительного числа пациентов в возрасте до 65 лет, если в качестве индукционной терапии используются менее интенсивные режимы [10, 11].

В середине 2000-х годов появился ряд публикаций, посвященных высокой эффективности комбинаций гемцитабина и оксалиплатина в терапии рецидивов ЛКМЗ. У больных с 1–3 рецидивами частота достижения ответов

превышала 60% [15–18]. Принимая во внимание описания случаев эффективности монотерапии иринотеканом [19, 20] рефрактерных вариантов ЛКМЗ, в НМИЦ гематологии (ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России) разработан и апробирован курс ПХТ по схеме R-GIDIOX (табл. 1): ритуксимаб 375 мг/м² в 0-й или 1-й день, гемцитабин 800 мг/м² в 1-й и 4-й дни, ифосфамид 1000 мг/м² в 1–5-й дни, дексаметазон 10 мг/м² внутривенно (в/в) в 1–5-й дни, иринотекан 100 мг/м² в 3-й день, оксалиплатин 120 мг/м² во 2-й день. Данный курс химиотерапии по токсичности занял промежуточное положение между схемами R-СНОР и R-ND-Met-AraC (ритуксимаб 375 мг/м² в 0-й день, метотрексат 1000 мг/м² за 24 ч в 1-й день, цитарабин 3000 мг/м² 2 раза в день во 2–3-й дни) [21–23]. Применение данной схемы в полных дозах оказалось возможным практически у всех больных моложе 65 лет, с минимальным риском развития или прогрессирования почечной недостаточности и жизнеугрожающих инфекционных осложнений. Это позволило использовать курс R-GIDIOX в терапии первой линии ЛКМЗ при невозможности применения высоких доз цитарабина и метотрексата.

Материалы и методы

В проспективное исследование, инициированное НМИЦ гематологии Минздрава России в 2008 г., включались больные с диагнозом ЛКМЗ в возрасте от 18 до 65 лет и отсутствием значимой сопутствующей патологии 3-й степени и более (согласно критериям STCAE версия 4.03). Диагноз лимфомы верифицировался на основании иммуногистохимического исследования биоптата опухоли или проточной цитофлуориметрии клеток крови/костного мозга. Обязательным условием являлось выявление в клетках опухоли транслокации t(11;14)(q13;q32).

Помимо стандартной диагностики лимфопрлиферативных заболеваний, предусмотренной российскими национальными рекомендациями [24], всем пациентам выполнялись эндоскопические исследования желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с обязательными биопсиями слизистых оболочек, даже при отсутствии визуальных признаков вовлечения. «Слепые» биопсии выполнялись в желудке, двенадцатиперстной, сигмовидной, поперечной ободочной и слепой кишке.

Для дополнительной оценки вовлечения костного мозга и контроля минимальной остаточной болезни использовалась 6-цветная проточная цитофлуориметрия.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводился первый курс терапии по схеме R-EPOCH с модификацией дозы преднизолона (табл. 2).

Сведения об авторах:

Гемдзян Эдуард Георгиевич – с.н.с. лаб. биостатистики «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-8357-977x

Дубровин Егор Иванович – врач-гематолог гематологического отделения №6 ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» ДЗМ

Нестерова Екатерина Сергеевна – врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с круглосуточным и дневным стационаром «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Капланов Камилль Даниялович – к.м.н., зав. отделением гематологии Волгоградского областного онкологического диспансера

Володичева Елена Михайловна – зав. отделением гематологии Тульской областной клинической больницы

Жеребцова Вера Анатольевна – к.м.н., врач-гематолог гематологического отделения №6 ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» ДЗМ

Кравченко Сергей Кириллович – к.м.н., доцент, зав. отделением интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с круглосуточным и дневным стационаром «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Таблица 1. Схема курса ПХТ R-GIDIOX

Препарат	Доза и способ введения	Дни введения
Ритуксимаб	375 мг/м ² однократно	0-й
Гемцитабин	800 мг/м ² в/в 1 раз в день	1-й и 4-й
Оксалиплатин	120 мг/м ² в/в однократно за 6 ч	2-й
Иринотекан	100 мг/м ² в/в однократно	3-й
Ифосфамид	1000 мг/м ² в/в 1 раз в день	1–5-й
Дексаметазон	10 мг/м ² в/в 1 раз в день	1–5-й

Таблица 2. Схема курса R-EPOCH

Препарат	Доза и способ введения	Дни введения
Ритуксимаб	375 мг/м ² в/в однократно	0-й
Этопозид ¹	50 мг/м ² в/в 1 раз в сутки, круглосуточная инфузия	1–4-й
Доксорубин ¹	10 мг/м ² в/в 1 раз в сутки, круглосуточная инфузия	1–4-й
Винкристин	0,5 мг в/в 1 раз в сутки, круглосуточная инфузия	1–4-й
Преднизолон	60 мг/м ² в сутки внутрь 1 раз в день	1–5-й
Циклофосфамид ¹	750 мг/м ² в/в однократно	5-й

¹В зависимости от переносимости предыдущего курса (отсутствие инфекционных осложнений и лейкопении 4-й степени дозы этопозид, циклофосфамида и доксорубина в последующих курсах увеличивались на 20–25%.

В зависимости от токсичности первого курса R-EPOCH всех пациентов разделили на две группы: в I группу включались пациенты для проведения максимально интенсивной терапии с использованием высоких доз метотрексата и цитарабина; во II – больные для проведения менее интенсивной терапии, основанной на использовании гемцитабина и оксалиплатина (схема 1).

В I группу R-ND-Met-AraC (R-NMA) включались пациенты, у которых после первого курса терапии по программе R-EPOCH не развивались лейкопения 3-й степени более 3 сут и тяжелые инфекционные осложнения 3–4-й степени, отсутствовали любые признаки почечной недостаточности и другие токсические осложнения 3–4-й степени (табл. 3). Больным в данной группе проводился второй курс ПХТ по схеме R-ND-Met-AraC (ритуксимаб 375 мг/м² в 0-й день, метотрексат 1000 мг/м² однократная инфузия за 24 ч в 1-й день, цитарабин 3000 мг/м² 2 раза в день во 2–3-й дни).

Критериями включения пациентов во II группу R-GIDIOX являлись: развитие после первого курса R-EPOCH гематологической токсичности 3-й степени более 3 сут или гематологической токсичности 4-й степени; возникновение инфекционных осложнений 3–4-й степени, наличие любых признаков почечной недостаточности и/или других токсических явлений 3–4-й степени (см. табл. 3). В этом случае после курса R-EPOCH проводилась терапия по схеме R-GIDIOX (см. табл. 1).

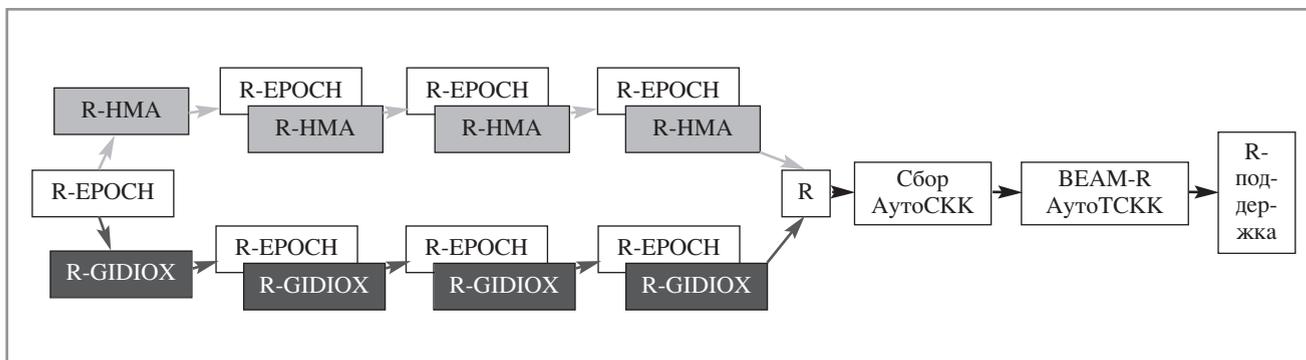
В дальнейшем в обеих группах курсы ПХТ чередовались (альтернировались): пациентам в I группе проводилась

Контактная информация:

Воробьев Владимир Иванович – к.м.н., врач-гематолог гематологического отделения №6 ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» ДЗМ; e-mail: morela@mail.ru; тел.: 8(903)152-15-50

Таблица 3. Критерии выбора рукава терапии R-EPOCH/R-HMA или R-EPOCH/R-GIDIOX

Токсичность R-EPOCH	Высокодозная ветвь R-EPOCH/R-HD-Met-AraC	Среднедозная ветвь R-EPOCH/R-GIDIOX
Лейкопения	Лейкопения 3-й степени не более 3 сут	Лейкопения 3-й степени более 3 сут или лейкопения 4-й степени
Инфекционные осложнения	Отсутствие жизнеугрожающих инфекционных осложнений и нейтропенической лихорадки более 38,0°C	Сепсис, пневмония, энтероколит >2-й степени
Почечная недостаточность	Нет признаков, в том числе компенсированной стадии	Любые признаки почечной недостаточности

**Схема 1. Схема терапии пациентов с ЛКМЗ моложе 65 лет.**

терапия по схеме R-EPOCH/R-HD-Met-AraC, во II – R-EPOCH/R-GIDIOX (см. схему 1).

Длительность одного курса ПХТ и посткурсового периода составляла 21 день. При развитии тяжелых осложнений и/или длительной цитопении продолжительность курсового и посткурсового периода увеличивалась до 28 сут.

Лейкопении 3–4-й степени более 3 сут у больных моложе 55 лет со значительным поражением костного мозга в дебюте заболевания не служили причиной отказа от применения высоких доз цитарабина и метотрексата.

Контрольные обследования выполнялись после каждого второго курса терапии. Необходимыми критериями достижения ПР помимо данных компьютерной томографии и/или позитронно-эмиссионной томографии в нашем исследовании являлись: отсутствие минимальной остаточной болезни в костном мозге (проточная цитометрия, В-клеточная клоналность); отсутствие вовлечения слизистых оболочек ЖКТ с обязательными «слепыми» биопсиями слизистых (если ЖКТ был вовлечен в дебюте заболевания).

При достижении ПР после 2-го или 4-го курсов терапии больным проводилось всего 6 курсов индукционной терапии. В случае достижения ПР на более позднем этапе всем больным проводилось 8 курсов индукционной терапии.

Мобилизация и сбор аутологичных стволовых кроветворных клеток (аутоСКК) осуществлялся после 6-го или 8-го курсов ПХТ, в зависимости от момента достижения ПР заболевания. В случае отсутствия ПР, но достижения частичной ремиссии (ЧР) сбор аутоСКК выполнялся после 8-го курса ПХТ в момент восстановления миелопоэза. При прогрессии заболевания больной исключался из исследования для проведения альтернативной терапии; такой больной учитывается при оценке БСВ и показателя «времени до прогрессии» (ВДП; TTP – time to progression).

При сохранении остаточных образований после аутоТСКК больным выполнялась позитронно-эмиссионная томография. При наличии очагов метаболической гиперфиксации радиофармпрепарата выполнялась лучевая терапия в дозе 30–36 Гр только на область остаточных образований.

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

Для оценки степени токсичности использовалась шкала токсичности СТСАЕ версия 4.03.

После развития у 2 больных ранних рецидивов с изолированным вовлечением центральной нервной системы (ЦНС), с ноября 2011 г. у всех пациентов к терапии добавлена профилактика нейролейкемии. Она включала 4 спинномозговые пункции с интратекальными введениями 15 мг метотрексата, 30 мг цитарабина и 4 мг дексаметазона во время индукционной терапии. Также профилактика нейролейкемии выполнена у больных, кому аутоТСКК проведена после ноября 2010 г.

Протокол терапии одобрен локальным этическим комитетом НМИЦ гематологии Минздрава России. Оценка БСВ, БПВ и ОВ велась с первого дня терапии. Эффективность терапии оценивалась согласно критериям Cheson от 2007 г. [25].

Статистический анализ данных проводили с использованием методов анализа выживаемости и в соответствии с подходом «по намерению лечить» (“intent to treat”). Исследовались ОВ (событием являлся летальный исход от любой причины), БСВ (событиями являлись прогрессия, летальный исход по причине токсичности, развитие вторичного лейкоза или миелодиспластического синдрома) и ВДП (событием являлись прогрессия и рецидив). Время отсчитывалось от начала ПХТ. Предикторы прогрессии заболевания, определяемые в многофакторном анализе, рассчитывались по функции кумулятивной частоты (вероятности) прогрессии. Различие кривых выживаемости оценивалось логранговым тестом. Расчеты проводили в статистических программах StatView 5.01 и SAS 9.4.

Результаты

С апреля 2008 по сентябрь 2013 г. в исследование включено 47 больных ЛКМЗ. У всех больных и результаты иммуногистохимического исследования или проточной ци-

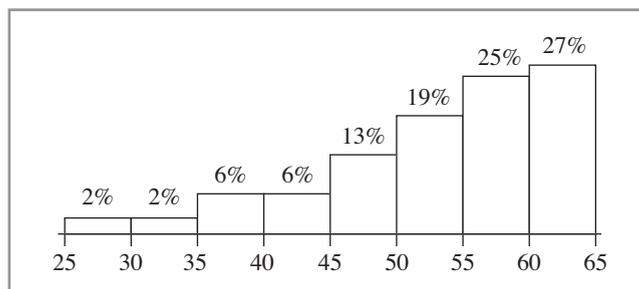


Рис. 1. Распределение пациентов с АКМЗ по возрасту (медиана 55 лет, размах 29–64).

Таблица 4. Характеристика включенных в исследование первичных больных с диагнозом АКМЗ

Параметр	Число больных [n=47 (100%)]
Возраст, диапазон, лет:	29–64
< 50	14 (30)
50–59	20 (42)
≥ 60	13 (28)
Медиана возраста, лет	55
Пол:	
Мужчины	36 (77)
Женщины	11 (23)
ЛДГ > нормы	25 (53)
Стадия (Ann Arbor):	
IE	1 (2)
II	0 (0)
III	1 (2)
IV	45 (96)
Наличие B-симптомов	24 (51)
ECOG	
0–1	28 (60)
≥2	19 (40)
Наличие Bulky-disease	9 (19)
Увеличение селезенки (один из размеров >130 мм)	25 (53)
Вовлечение ЖКТ (всего)	35 (74)
Визуально + гистология	28 (60)
Только при гистологическом исследовании «слепых» биоптатов (визуально нет)	7 (15)
Вовлечение костного мозга	43 (91)
Лейкоцитоз >30×10 ⁹ /л	5 (11)
Цитологический вариант:	
Классический	37 (79)
Плеоморфный	3 (6)
Бластоидный	7 (15)
Ki-67:	
≤10	20 (42,5)
11–29	15 (32)
≥30	12 (25,5)
MIP _{1b} :	
Низкий	13 (28)
Промежуточный	16 (34)
Высокий	18 (38)

Примечание. MIP_{1b} – Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index, biologica.

тофлуориметрии подтверждены выявлением патогенетической транслокации t(11;14)(q13;q32).

Популяция больных представлена преимущественно мужчинами (77%) с медианой возраста 55 лет (29–64 года, рис. 1) с IV стадией по Ann Arbor (96%), вовлечением костного мозга (91%) и классическим вариантом заболевания (81%). У половины больных выявлены спленомегалия (53%) и повышение концентрации лактатдегидрогеназы (ЛДГ; 53%). Визуальное, с дальнейшим лабораторным подтверждением, вовлечение ЖКТ выявлено у 60% больных. У 15% пациентов вовлечение ЖКТ подтверждено только на основании гистологического и иммуногистохимического исследований «слепых» биоптатов визуально неизменной слизистой оболочки. Суммарно вовлечение ЖКТ выявлено у 74% больных (табл. 4).

Индукционная ПХТ и аутоТСКК выполнены 41 из 47 больных в НМИЦ гематологии Минздрава России. Терапия в полном объеме (индукция и аутоТСКК) проведена 2 пациентам в НМИЦ радиологии им. П.А. Герцена Минздрава России. Индукционная терапия (от 6 до 8 курсов) проведена 4 больным в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Ярославской ОКБ, ОКОД №1 Волгограда и Пермского краевого онкодиспансера, а аутоТСКК выполнены в НМИЦ гематологии Минздрава России.

В группу более интенсивной терапии R-EPOCH/R-HD-Met-AraC включено 29/47 (62%) пациентов, в группу менее интенсивной терапии R-EPOCH/R-GIDIOX включено 18/47 (38%) больных (схема 2).

В рукаве R-HD-Met-AraC по шкале MIP_{1b} пациенты распределились следующим образом: 35,7% больных отнесено в группу низкого риска, 28,6% – промежуточного и 35,7% – высокого риска; медиана возраста составила 50 лет (от 29 до 64 лет).

В рукаве R-GIDIOX 16,7% больных отнесены в группу низкого риска по шкале MIP_{1b}, 38,9% – промежуточного и 44,4% – высокого риска; медиана возраста пациентов составила 60 лет (от 41 до 63 лет).

После первого курса по схеме R-HD-Met-AraC в результате септического шока скончался 1/29 (3%) больной. У 1/18 (6%) больного с бластоидным вариантом заболевания из группы R-GIDIOX развилась прогрессия заболевания после 4-го курса ПХТ.

В зависимости от времени достижения ПР в группе R-HD-Met-AraC 6 курсов индукционной ПХТ проведено 21% (6/28) больных, а 8 курсов – 79% (22/28). В группе R-GIDIOX распределение больных в зависимости от числа курсов индукционной терапии было схожим: 6 курсов проведено 23,5% (4/17) пациентов, 8 курсов – 76,5% (13/17).

АутоТСКК выполнена 45/47 (96%) больным: 28/29 из группы R-HD-Met-AraC и 17/18 из группы R-GIDIOX. Источником стволовых кроветворных клеток в 40/45 (89%) случаях была периферическая кровь, в 5/45 (11%) случаях неудачной мобилизации выполнены эксфузии костного мозга: 2 пациентам из группы R-HD-Met-AraC и 3 – из группы R-GIDIOX. Плерикасфор не использовался.

Трехлетняя поддерживающая терапия ритуксимабом 375 мг/м² 1 раз в 3 мес начата у 45/47 больных (у всех пациентов после аутоТСКК). Данный этап терапии в группе R-HD-Met-AraC сопровождался развитием рецидивирующих инфекционных осложнений 1–2-й степени у 11/28 (39%) больных, 3–4-й степени – 0%. Увеличения 3-месячных интервалов между введениями ритуксимаба более чем на 3 мес не потребовалось.

В группе R-GIDIOX поддерживающая терапия ритуксимабом после аутоТСКК (17/18 больных) сопровождалась инфекционными осложнениями 1–2-й степени у 7/17 (41%)

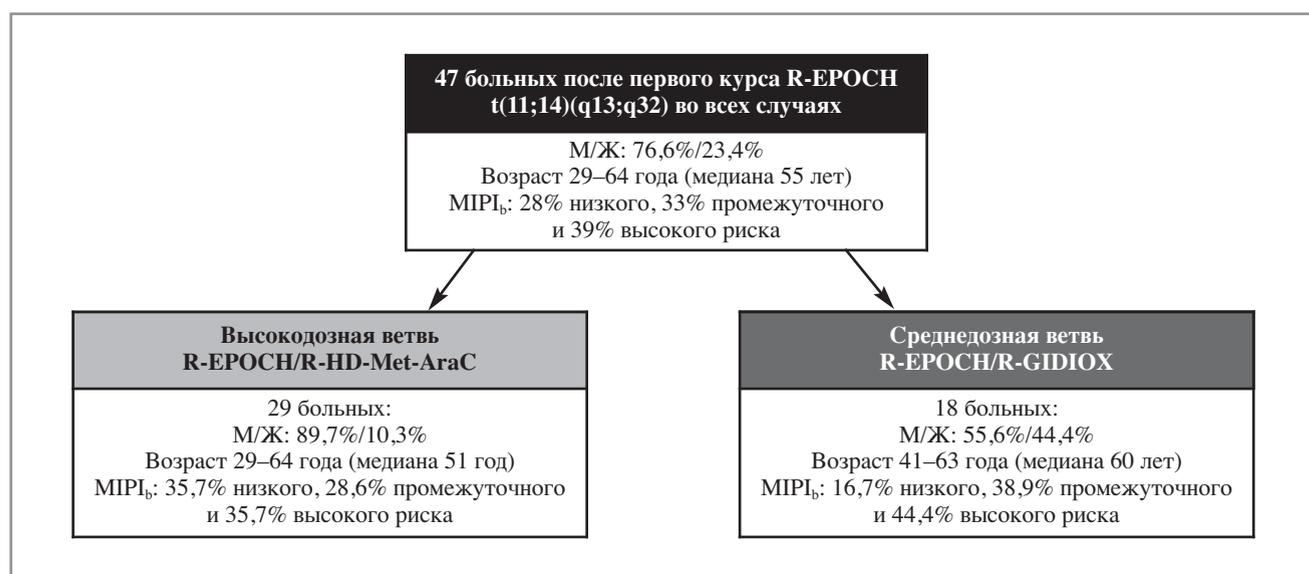


Схема 2. Распределение больных.

пациентов и 3–4-й степени – у 2/17 (12%) больных. У 6/17 (35%) пациентов из-за развития рецидивирующих инфекционных осложнений поддерживающая терапия ритуксимабом прерывалась на 3 мес и более. Преждевременное полное прекращение поддерживающей терапии ритуксимабом из-за инфекционных осложнений потребовалось в 1/17 (6%) случае в группе R-GIDIOX.

Токсичность

Выполнен анализ токсичности 142 циклов R-EPOCH (у 42/47 больных), 100 циклов R-HD-Met-AraC (у 28/29 больных) и 58 циклов R-GIDIOX (у 17/18 больных), что составило 91,5% от всех проведенных курсов ПХТ (табл. 5).

Проведение курсов R-EPOCH осложнялось развитием лейкопении 4-й степени в 19,7% случаев (медиана продолжительности 2,5 дня, разброс 1–6 дней); анемии 4-й степени – 6,3%; тромбоцитопении 4-й степени – 3,5%. Две трети случаев гематологической токсичности 3–4-й степени после курса R-EPOCH отмечены у больных старше 55 лет. Увеличение доз доксорубина, циклофосфамида и этопозиды на 20–25% выполнено в 33,5% случаев (49/146): у 20/29 больных из группы R-HD-Met-AraC и у 3/18 больных из группы R-GIDIOX. Снижение доз доксорубина, этопозиды и циклофосфамида на 50% потребовалось в одном случае в рукаве R-GIDIOX.

Развитие гематологической токсичности 3–4-й степени констатировано у всех пациентов после курса R-HD-Met-AraC. Лейкопения 4-й степени развилась у 97% больных

Таблица 5. Негематологическая токсичность (в %)

Параметр	Степень токсичности	R-EPOCH (142 курса; 42/47 больных)	R-HD-Met-AraC (100 курсов; 28/29 больных)	R-GIDIOX (58 курсов; 17/18 больных)
Стоматит	1–2	13,4	45	27,6
	3–4	0,7	2	6,9
Диарея (энтеропатия)	1–2	3,5	8	20,7
	3–4	1,4	1	19,0
Пневмония		1,4	11	3,4
Лихорадка	1	9,9	15	19,0
	2	9,9	50	25,9
	3–4	0	4	1,7
Сепсис		1,4	6	5,2
Тошнота/рвота (на фоне терапии антиэметиками)	1	39,4	15	1,7
	2	11,3	2	3,4
	3–4	0	2	0
Повышение активности АЛТ и АСТ	1–2	12,0	18	65,5
	3–4	0,7	5	6,9
Элевация креатинина	1–2	1,4	8	10,3
	3–4	0	1	0

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаргатаминотрансфераза.

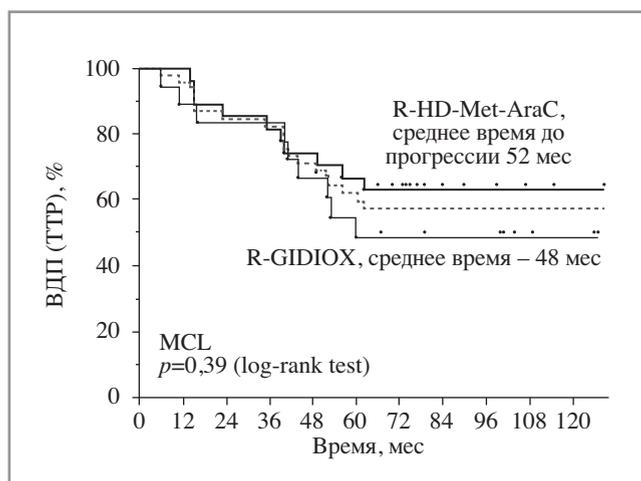


Рис. 2. ВДП (time to progression, ТП) для групп R-HD-Met-AraC и R-GIDIOX (пунктирная линия – ВДП для всех больных; MCL – ЛКМЗ).

(медиана длительности 6 сут, разброс 1–14 сут); тромбоцитопения 4-й степени – у 95%, анемия 3–4-й степени – у 29 и 14% соответственно. Редукция доз цитарабина на 25–50% потребовалась в 12% случаев (12/100 курсов у 5/28 больных), метотрексата на 30–40% – в 3% (в 3/100 курсах у 3/28 больных).

Гематологическая токсичность курсов R-GIDIOX была следующей: лейкопения 4-й степени развилась в 74,1% случаев (медиана длительности 4,5 сут, разброс 1–13 сут). Тромбоцитопения 4-й степени констатирована в 39,7% случаев, анемия 4-й степени – в 24,1%. Снижение доз цитостатиков на 25–50% потребовалось в 6,9% (4/58) случаев, у 3/18 больных.

Инфекционные осложнения развивались после 69% курсов R-HD-Met-AraC и 46,6% курсов R-GIDIOX. Частота септических осложнений составила 6% в группе R-HD-Met-AraC и 5,2% в группе R-GIDIOX. У одного больного из группы R-HD-Met-AraC после введения метотрексата развилась острая почечная недостаточность, анурия, мукозит 4-й степени, сепсис, септический шок, что послужило причиной гибели пациента.

Особенностью негематологической токсичности курсов R-GIDIOX явилось транзиторное повышение активности аминотрансфераз 1–2-й и 3–4-й степени в 65,5% (38/58) и 6,9% (4/58) случаев соответственно. Элевация уровней печеночных трансаминаз не сопровождалась какими-либо клиническими проявлениями и нарушением белково-синтетической функции, а нормализация их концентрации происходила в течение 7–10 сут после дополнительной терапии.

Таким образом, токсичность схемы R-GIDIOX оказалась промежуточной между токсичностью курсов R-EPOCH и R-HD-Met-AraC.

За исключением одного больного, погибшего после первого курса HD-Met-AraC, у всех пациентов из данной группы (27/28) проведено запланированное количество курсов терапии.

Медиана восстановления количества лейкоцитов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$ после высокодозной консолидации по схеме BEAM-R и трансплантации аутоСКК периферической крови в группе R-HD-Met-AraC составила 11 дней, в группе R-GIDIOX – 10 дней.

У 5/45 больных (2/28 из группы R-HD-Met-AraC и 3/17 из группы R-GIDIOX) в качестве трансплантата после высокодозной консолидации по схеме BEAM-R использованы

ядросодержащие клетки костного мозга. В этих случаях медиана восстановления количества лейкоцитов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$ после аутоТСКК костного мозга составила 17 сут (14–28). Медиана потребности в трансфузиях тромбоконцентрата составила 10 терапевтических доз (4–26), эритроцитов – 4 дозы (0–5), что существенно превышало потребность в трансфузиях после трансплантации аутоСКК периферической крови.

Результаты

К февралю 2019 г. медиана наблюдения составила 76 мес. ПР в группе R-HD-Met-AraC достигнута в 28/29 (96,5%) случаев. Лучевая терапия никому из пациентов не проводилась. В группе R-GIDIOX ответы на терапию получены в 17 (94,4%) из 18 случаев: ПР достигнута у 14 (77,7%) пациентов, ЧР – у 3 (16,6%). Всем 3 пациентам с ЧР заболевания проведена лучевая терапия на область остаточных образований в дозе 36 Гр. Это позволило у одного больного достигнуть ПР. У второй пациентки ответ не изменился из-за остаточной болезни в костном мозге. Ей проводилась поддерживающая терапия ритуксимабом с дополнительными перерывами из-за инфекционных осложнений, но длительность ответа от момента начала терапии составила 53 мес. У третьего больного прогрессия заболевания развилась через 3 мес после завершения лучевой терапии.

Рецидив или прогрессия ЛКМЗ констатированы у 19 пациентов, причем в 3 (16%) случаях из 19 первый рецидив был с изолированным вовлечением центральной нервной системы и ее оболочек, что явилось непосредственной причиной гибели больных в течение 4–27 мес. Пятилетняя выживаемость до прогрессии опухоли (ВДП) составила 62% в группе R-HD-Met-AraC (среднее время до прогрессии 52 мес) и 48% в группе R-GIDIOX (среднее время до прогрессии 48 мес; **рис. 2**). Среднее время до прогрессии для всех больных, включенных в исследование, составило 51 мес.

У двух пациентов развились миелодиспластические синдромы (МДС) через 44 мес (ветвь R-GIDIOX) и через 62 мес (ветвь R-HD-Met-AraC) от начала ПХТ. В обоих случаях МДС относился к высокой группе риска по шкале IPSS-R. Первый пациент погиб через 5 мес от выявления МДС в возрасте 67 лет. Второму пациенту выполнена трансплантация аллогенных стволовых клеточных клеток, к +11-му месяцу у больного сохраняется ПР ЛКМЗ и МДС (**рис. 3, 4**).

Пятилетняя и 7-летняя БСВ для группы R-HD-Met-AraC составила 63 и 57%, для группы R-GIDIOX – 50 и 44% соответственно. Семилетняя БСВ для всех пациентов, включенных в исследование, составила 52% (**см. рис. 3, 4**).

По результатам многофакторного анализа статистически значимо с прогрессией заболевания ассоциирована концентрация ЛДГ: при нормированном положительном увеличении концентрации ЛДГ более чем на 15% от нормы (378/480 Ед/л) риск прогрессии заболевания статистически значимо выше (HR [Hazard ratio – отношение рисков] = 3,1 [95% ДИ 1,3–7,4], $p=0,01$; **рис. 5**); при значении лейкоцитов выше $60,0 \times 10^9/\text{л}$ риск прогрессии заболевания увеличивается в 3,4 раза ($p=0,09$).

Пятилетняя и 7-летняя ОВ у пациентов в ветви R-HD-Met-AraC составила 79 и 76%, в ветви R-GIDIOX – 72 и 59% соответственно. Общая 7-летняя выживаемость для всех пациентов, включенных в исследование, равна 69% (**рис. 6**). Среднее время до летального исхода в группе R-HD-Met-AraC составило 65 мес (95% ДИ 55–75), в группе R-GIDIOX – 60 мес (52–68), для обеих групп вместе – 66 мес (60–72).

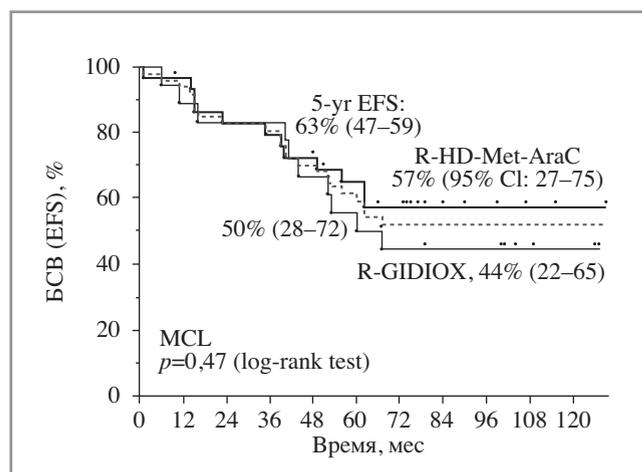


Рис. 3. БСВ для групп R-HD-Met-AraC и R-GIDIOX (пунктирная линия – БСВ для всех больных). Медиана выживаемости в группе R-GIDIOX составила 64 мес [95% доверительный интервал (ДИ) 48–71]. Среднее время до неблагоприятного события в обеих группах составило 51 мес (95% ДИ 40–61). 5-yr EFS – 5-летняя БСВ. MCL (mantle cell lymphoma) – ЛКМЗ.

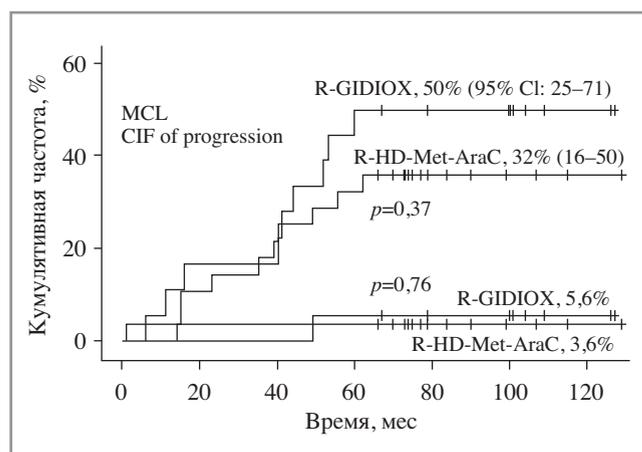


Рис. 4. Кумулятивная частота (вероятность) прогрессии с учетом конкурирующих рисков (CIF, cumulative incidence function for progression) (две верхние кривые) и кумулятивная частота летального исхода как конкурирующего события (две нижние кривые) больных ЛКМЗ в зависимости от вида терапии. Вероятность прогрессии к 5 годам в группе R-GIDIOX выше, чем в группе R-HD-Met-AraC: 50% против 32% соответственно (медиана наблюдения 76 мес). Различие кривых оценивалось тестом Грея. MCL (mantle cell lymphoma) – ЛКМЗ.

Для терапии рецидивов или прогрессии ЛКМЗ наиболее часто использовались следующие методы лечения: гемцитабин- и оксалиплатинсодержащие режимы – 15,7%; ритуксимаб-, бендамустин- и цитарабинсодержащие режимы – 31,5%; ибрутиниб – 26,3%; лучевая терапия – 26,3%; интратекальные введения метотрексата, цитарабина и дексаметазона – 26,3%.

Обсуждение

Интенсивная индукция, аутоТСКК и поддерживающая терапия ритуксимабом из экспериментальной терапии за последние два десятилетия превратились в стандарт терапии молодых больных ЛКМЗ.

Исследование, которое наглядно доказало необходимость применения высоких доз цитарабина перед аутоТСКК, выполнено европейской группой по изучению ЛКМЗ (European Mantle Cell Lymphoma Network) в 2004–2010 гг. (опубликовано в 2016 г.). В контрольной группе пациентам проводилась индукционная терапия 6 курсами R-CHOP, мобилизация аутоСКК выполнялась после курса DexaBEAM, а при кондиционировании использовались тотальное облучение тела и высокодозный циклофосфамид. В исследуемой группе 3 курса R-CHOP чередовались с 3 курсами R-DHAP, а кондиционирование включало тотальное облучение тела, цитарабин в суммарной дозе 6 г/м² и мелфалан 140 мг/м². При медиане наблюдения 6,1 года среднее время до неудачи в терапии в исследуемой группе R-DHAP составило 9,1 года против 3,9 года в контрольной группе R-CHOP [11].

Но в 2008 г. мы могли руководствоваться только обнадеживающими результатами исследований II фазы таких режимов терапии, как R-HyperCVAD/R-HD-Met-AraC и R-MaxiCHOP/R-HAD + аутоТСКК [12, 26]. При анализе данных литературы видно, что медиана возраста больных ЛКМЗ, являющихся кандидатами для проведения интенсивной терапии, колеблется в районе 57–60 лет. Накопление сопутствующей патологии к 60 годам приводило к тому, что не менее чем в 1/3 случаев запланированную интенсивную терапию не удавалось выполнить в полном объеме. Сокращались не только дозы цитостатиков, но и количество курсов терапии, что приводило к значимому ухудшению результатов терапии [27]. Одним из компромиссных вариантов могла бы явиться схема R-DHAP, включающая цисплатин 100 мг/м²/курс и средние дозы цитарабина 4 г/м²/курс. Но и этот курс терапии оказался не выполнимым у части пациентов из-за хронической болезни почек, потребовавшей замены цисплатина на менее нефротоксичный оксалиплатин [28]. Именно поэтому мы выбрали схему терапии, основанную на использовании гемцитабина и оксалиплатина для той группы больных, у которых применение высоких доз цитарабина и метотрексата не представлялось возможным.

Схему R-EPOCH мы рассматривали как эволюцию режима R-HyperCVAD, в которой помимо 6 введений циклофосфамида каждые 12 ч используется длительная, в течение 72 ч, инфузия доксорубицина [12]. Принимая во внимание, что в большинстве случаев индекс пролиферативной активности клеток ЛКМЗ колеблется в пределах 10–40%, длительная инфузия 3 цитостатиков в течение 96 ч казалась наиболее оптимальным решением. Существуют и другие попытки модификации CHOP-подобного режима. Одним из вариантов является схема MaxiCHOP, которую применила скандинавская группа (Nordic Lymphoma Group). Авторы пошли по пути увеличения доз циклофосфамида и доксорубицина. Но реальный успех достигнут не при изменении доз цитостатиков в CHOP-подобном курсе, а при добавлении к схеме MaxiCHOP ритуксимаба и курсов высокодозного цитарабина. Это позволило достигнуть у молодых больных медианы БСВ 8,5 года, а ОВ – 12,7 года [29]. Что же касается непосредственно курса R-CHOP, то на сегодняшний день реальный успех, выражающийся в удлинении ОВ у больных ЛКМЗ, достигнут за счет замены винкристина на бортезомиб (VR-CAP) [30].

При удовлетворительной переносимости первого курса индукционной терапии по схеме R-EPOCH пациенты в нашем исследовании включались в ветвь более интенсивной терапии с использованием режима R-HD-Met-AraC, полностью повторяющего вторую часть протокола R-HyperCVAD/R-HD-Met-AraC, предложенного в MD Andersen Cancer Center (MDACC).

Токсичность схемы R-HD-Met-AraC в исследовании J. Romanguera в MDACC оказалась значительно ниже, чем в нашем исследовании. Частота лейкопении 4-й степени составила 55–64% против 97% в нашем исследовании; тромбоцитопении 4-й степени – 42–46% против 97%; нейтропнической лихорадки – 10% против 69%. Причиной этих различий явилось то, что в MDACC всем пациентам с первого дня межкурсового периода вводились гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (Г-КСФ) до восстановления количества лейкоцитов более $5,0 \times 10^9/\text{л}$. Кроме того, в MDACC было предусмотрено снижение доз миелотоксических препаратов в последующих курсах на 20% при отсутствии восстановления количества тромбоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$ и лейкоцитов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$ к 21-му дню

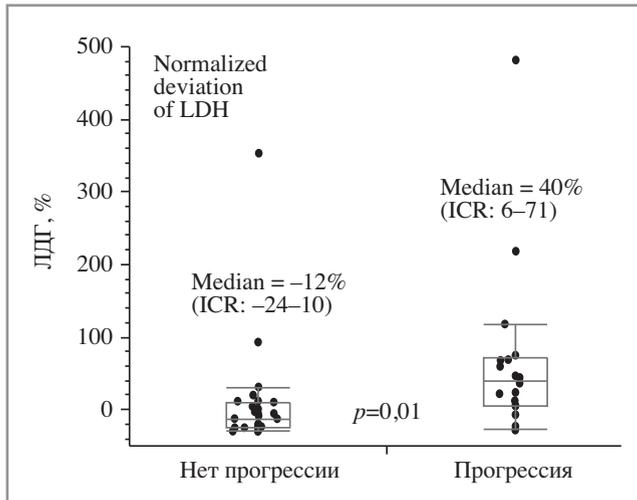


Рис. 5. Нормированное отклонение концентрации ЛДГ в объединенной (из двух программ лечения) группе пациентов в зависимости от наличия или отсутствия прогрессии заболевания. При нормированном положительном значении концентрации ЛДГ у пациентов, превышающем верхнюю границу нормы более чем на 15%, средний риск прогрессии заболевания статистически значимо выше (в ≈ 3 раза, $p=0,01$) по сравнению с пациентами, у которых нормированное положительное отклонение от нормы менее 15%. Median – медиана. ICR – Intercentile Range, межквильный диапазон.

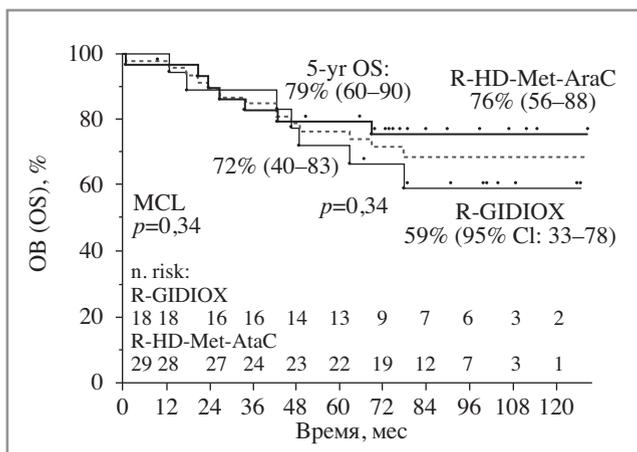


Рис. 6. ОБ для групп R-HD-Met-AraC ($n=29$) и R-GIDIOX ($n=18$) при медиане наблюдения 76 мес (пунктирная линия – ОБ для всех больных). MCL (mantle cell lymphoma) – ЛКМЗ. OS – overall survival, ОБ. N. risk – число больных под риском (летального исхода).

28-дневного цикла, что выполнено в 30% случаев. У 29% пациентов из-за токсичности было уменьшено запланированное количество курсов терапии (преимущественно 7–8 курсов консолидации ремиссии) [12].

Значимая токсичность схемы R-HyperCVAD/R-HD-Met-AraC описана и в итальянском исследовании F. Merli в 2012 г. Из 60 больных с медианой возраста 57 лет (29–66 лет) и впервые установленным диагнозом ЛКМЗ только 37% удалось провести ПХТ в полном объеме (8 курсов) с сохранением доз цитостатиков. В 30% случаев причиной прекращения дальнейшей терапии была токсичность высоких доз цитарабина и метотрексата. Только у половины больных проведено запланированное количество курсов терапии [13].

В нашем исследовании в группе R-HD-Met-AraC дозы метотрексата и цитарабина уменьшены только в 15% случаев, противомикробная профилактика не проводилась, а показанием к применению Г-КСФ служило развитие лейкопении 4-й степени, что было связано с экономическими причинами. За исключением одного пациента (1/28), погибшего после первого курса HD-Met-AraC, всем 27/28 (96,4%) больным проведено запланированное количество курсов терапии и выполнена аутоТСКК. Лучшая выполнимость безусловно связана с применением в нашем исследовании риск-адаптированной стратегии. Об этом свидетельствует и более низкая медиана возраста больных 50 лет (разброс 29–64 года) в ветви R-HD-Met-AraC нашего исследования.

При недостаточно удовлетворительной переносимости первого курса R-EPOCH, наличии признаков хронической болезни почек или другой значимой патологии пациенты включались в ветвь R-GIDIOX.

Гематологическая токсичность схемы R-GIDIOX оказалась схожей с токсичностью режима R-DHAP [28]. Но почечная недостаточность 1–2-й степени констатирована только после 10,3% курсов R-GIDIOX, тогда как при использовании режима R-DHAP данное осложнение констатировано у 44% больных ЛКМЗ. В первую очередь это связано с заменой цисплатина на оксалиплатин. Почечной недостаточности 3–4-й степени после курсов R-GIDIOX в нашем исследовании не зафиксировано.

В представленной работе нам удалось избежать уменьшения количества курсов терапии из-за неприемлемой токсичности и выполнить аутоТСКК всем больным, кому проведено 6 или 8 курсов индукционной терапии (95,7%). Единственным критерием, определявшим количество курсов терапии, было время достижения ПР. Неудача в мобилизации и сборе аутоСКК из периферической крови не являлась причиной отказа от аутоТСКК – в 5/47 случаях выполнена трансплантация клеток костного мозга.

Применение высоких доз метотрексата и цитарабина, аутоТСКК и поддерживающей терапии ритуксимабом продемонстрировало потрясающую эффективность в терапии ЛКМЗ: ПР достигнута у 96,5%, 7-летняя БСВ составила 57%, а ОБ – 76%. Однако обратной стороной явилась высокая токсичность, даже при использовании риск-адаптированной стратегии. Одним из наиболее токсичных компонентов терапии является 24-часовая инфузия метотрексата. С учетом отсутствия убедительных данных о превалирующей эффективности метотрексата над его токсичностью, к сегодняшнему дню практически все исследовательские группы отказались или сильно редуцировали данный компонент терапии ЛКМЗ [31].

Схема R-GIDIOX продемонстрировала приемлемую токсичность у менее соматически сохраненных больных. Ее эффективность, выражающаяся в частоте достижения ОО (94,4%), ПР (77,7%) и долгосрочных результатов 7-летней БСВ (44%) и ОБ (59%), оказалась хоть и ниже, но все же сравнимой с более интенсивной ветвью терапии. Можно

предположить, что разница в интенсивности индукционной терапии между R-HD-Met-AraC и R-GIDIOX частично нивелирована выполнением аутоТСКК и поддерживающей терапии ритуксимабом.

К использованию поддерживающей терапии ритуксимабом нас подтолкнуло исследование PRIMA, продемонстрировавшее увеличение БСВ у больных с фолликулярной лимфомой, получавших поддерживающую терапию антиCD20-антителами [32]. В нашем исследовании мы использовали те же 12 введений ритуксимаба, но в течение 3 лет за счет использования препарата 1 раз в 3 мес.

Единого стандарта в проведении поддерживающей терапии ритуксимабом у больных ЛКМЗ не разработано. Различные исследовательские группы используют стандартную однократную дозу ритуксимаба 375 мг/м², но с разными режимами введения: 1 раз в 3 мес в течение 5 лет (20 введений); 1 раз в 2 мес в течение 2 лет (12 введений); 4 еженедельных введения 1 раз в 6 мес в течение 2 лет (4 цикла по 4 введения) [33–36]. Впервые необходимость проведения поддерживающей терапии ритуксимабом доказана [35]. Первые результаты, свидетельствующие об эффективности данного подхода, опубликованы для пациентов с ЛКМЗ старшей возрастной группы в рандомизированном исследовании среднетозной индукционной терапии в 2012 г. [35]. А в 2017 г. опубликованы результаты рандомизированного исследования об эффективности поддерживающей терапии ритуксимабом у больных после интенсивной индукционной терапии по схеме R-DHAP и аутоТСКК. Ритуксимаб в качестве поддерживающей терапии вводился в дозе 375 мг/м² 1 раз в 2 мес в течение 3 лет. Четырехлетняя БСВ в группе больных, получавших ритуксимаб, составила 79% против 61% в группе наблюдения ($p=0,001$), ОВ – 89% против 80% ($p=0,04$) соответственно [36].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Swerdlow S, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, Revised 4th edn. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2017:285-291.
2. Zhou Y, Wang H, Fang W, et al. Incidence trends of mantle cell lymphoma in the United States between 1992 and 2004. *Cancer*. 2008;113:791-8. doi: 10.1002/cncr.23608
3. Dreyling M, Geisler C, Hermine O, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25(suppl 3):iii83-92. doi: 10.1093/annonc/mdu264
4. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. Immunochemotherapy With Rituximab and Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Significantly Improves Response and Time to Treatment Failure, But Not Long-Term Outcome in Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma: Results of a Prospective Randomized Trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol*. 2005;23:1984-92. doi: 10.1200/JCO.2005.08.133
5. Hoster E, Unterhalt M, Pfreundschuh M, et al. The addition of rituximab to CHOP improves failure-free and overall survival of mantle-cell lymphoma patients – a pooled trials analysis of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood*. 2014;124:1752 (abstr).
6. Howard OM, Gribben JG, Neuberger DS, et al. Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle cell lymphoma: molecular complete responses are not predictive of progression-free survival. *J Clin Oncol*. 2002;20:1288-94. doi: 10.1200/JCO.2002.20.5.1288
7. 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;105:2677-84. doi: 10.1182/blood-2004-10-3883
8. Romaguera J, Fayad L, Feng L, et al. Ten-year follow-up after intense chemotherapy with Rituximab-HyperCVAD alternating with Rituximab-high dose methotrexate/cytarabine (R-MA) and without stem cell trans-

Заключение

В результате многолетних исследований применение высоких доз цитарабина, трансплантации аутологичных стволовых кроветворных клеток и поддерживающей терапии ритуксимабом превратилось в стандарты терапии молодых больных ЛКМЗ в американских (NCCN), европейских (ESMO) и российских рекомендациях [24]. Однако важной проблемой остаются ранние рецидивы ЛКМЗ, которые развиваются, несмотря на максимально интенсивную терапию. Одной из причин являются мутации в гене *TP53*, ассоциированные с пролиферативным индексом $Ki67>30\%$, бластоидной морфологией, высоким риском по шкале МРП1, снижением частоты ответов, в том числе при использовании высоких доз цитарабина [37]. Срок жизни таких больных после рецидива редко превышает один год, заболевание характеризуется крайне агрессивным и плохо контролируемым течением, частым вовлечением центральной нервной системы. Одним из возможных решений данной проблемы могло бы явиться выполнение трансплантации аллогенных стволовых кроветворных клеток в первой линии терапии у больных с мутациями в гене *TP53* [38].

В терапии рецидивов ЛКМЗ за последнее время также произошел ряд значимых изменений, позволивших увеличить ОВ больных: в клиническую практику внедрены или будут внедрены бендамустин, бортезомиб, леналидомид, ибрутиниб и акалобрутиниб, венетоклакс, аутологичные и аллогенные CAR-T-лимфоциты [39–47]. Проводятся исследования значительного количества новых препаратов и их сочетаний [48], что позволяет смотреть в будущее терапии ЛКМЗ с оптимизмом.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

9. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. Nordic MCL2 trial update: six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: still very long survival but late relapses do occur. *Br J Haematol*. 2012 Aug;158(3):355-62. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09174.x
10. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab maintenance versus wait and watch after four courses of R-DHAP followed by autologous stem cell transplantation in previously untreated young patients with mantle cell lymphoma: first interim analysis of the phase III Prospective Lyra Trial, a Lysa Study. 56th American Society of Hematology Annual Meeting; San Francisco, CA; Dec 6–9, 2014:124.
11. Hermine O, Hoster E, Walewski J, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet*. 2016 Aug 6;388(10044):565-75. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00739-x
12. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, 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;23:7013-23. doi: 10.1200/JCO.2005.01.1825
13. Merli F, Luminari S, Ilariucci F, et al. Rituximab plus HyperCVAD alternating with high dose cytarabine and methotrexate for the initial treatment of patients with mantle cell lymphoma, a multicenter trial from Gruppo Italiano Studio Linfoni. *Br J Haematol*. 2012;156(3):346-53. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08958.x
14. Bernstein SH, Epner E, Unger JM, et al. A phase II multicenter trial of hyperCVAD MTX/Ara-C and rituximab in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: SWOG 0213. *Ann Oncol*. 2013;24:1587-93. doi: 10.1093/annonc/mdt070

15. Rodríguez J, Gutierrez A, Palacios A, et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: An effective regimen in patients with refractory and relapsing mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2007;48:2172-8. doi: 10.1080/10428190701618268
16. Corazzelli G, Capobianco G, Arcamone M, et al. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009;64:907-16. doi: 10.1007/s00280-009-0941-9
17. Corazzelli G, Russo F, Capobianco G, et al. Gemcitabine, ifosfamide, oxaliplatin and rituximab (R-GIFOX), a new effective cytoreductive/mobilizing salvage regimen for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a pilot study. *Ann Oncol*. 2006;17(Suppl 4):iv18-24. doi: 10.1093/annonc/mdj994
18. Park BB, Kim WS, Eom HS, et al. Salvage therapy with gemcitabine, ifosfamide, dexamethasone, and oxaliplatin (GIDOX) for B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a consortium for improving survival of lymphoma (CISL) trial. *Invest New Drugs*. 2011;29:154-60. doi: 10.1007/s10637-009-9320-y
19. Suzumiya J, Suzushima H, Maeda K, et al. Phase I study of the combination of irinotecan hydrochloride, carboplatin, and dexamethasone for the treatment of relapsed or refractory malignant lymphoma. *Int J Hematol*. 2004 Apr;79(3):266-70.
20. Hara S, Yokote T, Akioka T, et al. Successful treatment of refractory mantle cell lymphoma with irinotecan. *Rinsho Ketsueki*. 2005 May;46(5):358-62.
21. Воробьев В.И., Кравченко С.К., Гемджян Э.Г. и др. Мантийноклеточная лимфома: программное лечение первичных больных в возрасте до 65 лет. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2013;6(3):274-81 [Vorobyev VI, Kravchenko SK, Gemdzhyan EG, et al. Mantle cell lymphoma: program therapy for untreated patients under 65 years. *Clinical oncology. Basic research and clinical practice*. 2013; 6(3): 274-81 (In Russ.)].
22. Vorobyev VI, Kravchenko SK, Gemdzhyan EG, et al. Less Toxic Gemcitabine-Oxaliplatin Based Induction Regimen (R-GIDIOX) Prior to Autologous SCT Produces Outcomes Similar to High-Dose Cytarabine Containing Intensive Induction Regimen in Mantle Cell Lymphoma – a Follow up Report of the Multicenter Study. *Blood*. 2014;124(21):1726.
23. Воробьев В.И., Лорие Ю.Ю., Мангасарова Я.К. и др. Возможности терапии рецидивов и резистентного течения лимфомы из клеток мантийной зоны. *Гематология и трансфузиология*. 2011;(1):34-7 [Vorobyev VI, Lorie YuYu, Mangasarova JK, et al. Opportunities of treatment of relapse and resistant mantle cell lymphoma. *Hematology and Transfusiology*. 2011;(1):34-7 (In Russ.)].
24. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М., 2018 [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases, edited by IV Poddubnaya, VG Savchenko. Moscow, 2018 (In Russ.)].
25. Cheson B, Pfistner B, Juweid M, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:579-86. doi: 10.1200/JCO.2006.09.2403
26. Geisler CH, Kolstad A, Laurrell A, Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood*. 2008 Oct 1;112(7):2687-93. doi: 10.1182/blood-2008-03-147025
27. Chihara D, Cheah CY, Westin JR, et al. Rituximab plus hyper-CVAD alternating with MTX/Ara-C in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: 15-year follow-up of a phase II study from the MD Anderson Cancer Center. *Br J Haematol*. 2016 Jan;172(1):80-8. doi: 10.1111/bjh.13796
28. Delarue R, Haioun C, Ribrag V, et al. CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a phase 2 study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2013;121: 48-53. doi: 10.1182/blood-2011-09-370320
29. Eskelund CW, Kolstad A, Jerkeman M, et al. 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. *Br J Haematol*. 2016 Nov;175(3):410-8. doi: 10.1111/bjh.14241
30. Robak T, Jin J, Pylypenko H, et al. Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018 Nov;19(11):1449-58. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30685-5
31. Geisler C. Front-line therapy of MCL. *Hematologica*. 2010;95:1241-3. doi: 10.3324/haematol.2010.025627
32. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011 Jan 1;377(9759):42-51. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62175-7
33. Chang JE, Peterson C, Choi S, et al. VcR-CVAD induction chemotherapy followed by maintenance rituximab in mantle cell lymphoma: a Wisconsin Oncology Network study. *Br J Haematol*. 2011;155(2):190-7. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08820.x
34. Kenkre VP, Long WL, Eickhoff JC, et al. Maintenance rituximab following induction chemoimmunotherapy for mantle cell lymphoma: long-term follow-up of a pilot study from the Wisconsin Oncology Network. *Leuk Lymphoma*. 2011; 52(9):1675-80. doi: 10.3109/10428194.2011.580404
35. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2012;367(6):520-31. doi: 10.1056/NEJMoal200920
36. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377: 1250-60. doi: 10.1056/NEJMoal701769
37. Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW, et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood*. 2017 Oct 26;130(17):1903-10. doi: 10.1182/blood-2017-04-779736
38. Baker J, Giralt S, Hamlin P, Jakubowski A, Castro-Malaspina H, Robinson KS, Papadopoulos EB, Perales M, Sauter C. Allogeneic haematopoietic cell transplantation impacts on outcomes of mantle cell lymphoma with TP53 alterations. *Br J Haematol*. 2019 Mar;184(6):1006-10. doi: 10.1111/bjh.15721
39. Visco C, Chiappella A, Nassi L, et al. Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. *Lancet Haematol*. 2017 Jan;4(1):e15-e23. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30185-5
40. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2016;387:770-8. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00667-4
41. Trneny M, Lamy T, Walewski J, et al. Phase II randomized, multicenter study of lenalidomide vs best investigator's choice in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: results of the MCL-002 (SPRINT) study. 56th American Society of Hematology Annual Meeting; San Francisco, CA; Dec 6-9, 2014:124.
42. Davids MS, Roberts AW, Seymour JF. Phase I First-in-Human Study of Venetoclax in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017 Mar 10;35(8):826-33. doi: 10.1200/JCO.2016.70.4320
43. Toby A, Eyre, Harriet S, Walter, Sunil Iyengar. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy. *Haematologica*. 2019 Feb;104(2):e68-e71. doi: 10.3324/haematol.2018
44. Martin P. The use of CAR T-cells in diffuse large B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2017 Apr;15(4):247-9.
45. Li T, Zhang Y, Peng D. A good response of refractory mantle cell lymphoma to haploidentical CAR T-cell therapy after failure of autologous CAR T-cell therapy. *J Immunother Cancer*. 2019 Feb 21;7(1):51. doi: 10.1186/s40425-019-0529-9
46. Dreyling M, Aurer I, Cortelazzo S. Treatment for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: European-based recommendations. *Leuk Lymphoma*. 2018 Aug;59(8):1814-28. doi: 10.1080/10428194.2017.1403602
47. Wang M, Rule S, Zinzani PL, et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2018 Feb 17;391(10121):659-67. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33108-2
48. Tam CS, Anderson MA, Pott C, et al. Ibrutinib plus Venetoclax for the Treatment of Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018 Mar 29;378(13):1211-23. doi: 10.1056/NEJMoal715519.

Поступила 31.03.2019