

О.В. Пономарева<sup>1</sup>  
А.В. Ганул<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины

<sup>2</sup>Национальный институт рака МЗ Украины, Киев, Украина

#### Ключевые слова:

индолентная неходжкинская лимфома, диагностика, лечение, химиотерапия, химиоиммунотерапия, ритуксимаб, трансплантация гемопоэтических клеток, рецидив.

Понятие «неходжкинские лимфомы» (НХЛ) объединяет все злокачественные новообразования лимфоидной ткани, за исключением лимфомы Ходжкина. Развитие лимфоидной системы — строго регулируемый процесс, который характеризуется экспрессией ряда поверхностных и интрацитоплазматических белков, перестройкой генов рецепторов антигена, соматическими гипермутациями и сайтами класспереключения. Его дисрегуляция может привести к недостаточности иммунных реакций, аутоиммунным заболеваниям или малигнизации. Индолентные В-клеточные лимфомы являются зрелыми периферическими В-клеточными опухолями, что исключает заболевания с агрессивным клиническим течением. Несмотря на различия в исходных клетках, молекулярно-биологических особенностях, клинической картине и клиническом течении, индолентные лимфомы имеют ряд общих черт: доминирующую локализацию в основных лимфоидных органах, склонность к инфильтрации костного мозга (КМ) и лейкоцитарной манифестации, к торпидному клиническому течению. Классификация лимфом оказалась проблемой и для патологов, и для практикующих врачей. На протяжении многих лет были предложены различные классификации, что до сих пор приводит к значительной путанице и трудностям в сравнении результатов клинических испытаний. В данной статье используется классификация лимфом Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [1], основанная на исходной клетке и патофизиологии лимфомы. Классификация ВОЗ не включает термин «индолентные лимфомы» (ИЛ). Это клинический, а не патологический термин, определяющий те лимфомы, которые имеют тенденцию расти и распространяться медленно и сопровождаются рядом подобных симптомов. Частота ИЛ по классификации ВОЗ приведена в табл. 1. В соответствии с Рабочей формулировкой ИЛ включают НХЛ низкой степени злокачественности и некоторые лимфомы промежуточной степени злокачественности. Лимфому из клеток мантии ранее классифици-

## ИНДОЛЕНТНЫЕ НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ: СОВРЕМЕННЫЙ АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Обзор посвящен анализу современных принципов диагностики и лечения пациентов с индолентными неходжкинскими лимфомами, сравнительной оценке эффективности разных схем химиотерапии (ХТ), химиоиммунотерапии (ХИТ) с использованием МкАТ (ритуксимаба), ХТ с последующей трансплантацией гемопоэтических клеток. Приведен клинический случай из собственной практики, демонстрирующий эффективность ХИТ (с длительной поддерживающей терапией ритуксимабом) при рецидивировании/прогрессировании фолликулярной неходжкинской лимфомы после предшествующих курсов ХТ (СVP, СНОЕР).

ровали как лимфому низкой степени злокачественности, и поэтому она включена в табл. 1, однако в настоящее время этот подтип считается более агрессивным.

Таблица 1

Частота ИЛ среди всех НХЛ в соответствии с классификацией ВОЗ

|  |       |
|--|-------|
| Фолликулярная лимфома (ФЛ)   | 22,1% |
| Экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны, мукозоассоциированная   | 7,6%  |
| Лимфома из малых лимфоцитов/хроническая лимфоидная лейкемия (ХЛЛ)            | 6,7%  |
| Лимфома из клеток мантии   | 6,0%  |
| Лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки                                | 1,8%  |
| Лимфоплазмацитарная лимфома  | 1,2%  |
| Нодулярная В-клеточная лимфома маргинальной зоны (± моноцитонидные В клетки) | 1,0%  |

Почти 60 тыс. новых случаев НХЛ ежегодно выявляют в США и практически столько же — в Европе [2]. Заболеваемость НХЛ резко возросла во второй половине XX века: с 1970 по 2000 г. — практически в 2 раза. НХЛ чрезвычайно неоднородны по молекулярным характеристикам, гистологии и клиническому течению. Существуют значительные отличия в заболеваемости разными подтипами НХЛ в различных географических регионах и среди различных расовых и этнических групп населения. Для большинства подтипов НХЛ, особенно для ИЛ, заболеваемость выше у мужчин, чем у женщин; несколько выше у лиц европеоидной расы по сравнению с негроидной; реже отмечают в Азии. Описаны семейные кластеры (особенно для лимфомы из малых лимфоцитов/ХЛЛ) и повышение заболеваемости членов семей лиц с установленным диагнозом. Таким образом, дифференциация комплекса факторов окружающей среды от истинных наследственных факторов остается сложной. Эпидемиология НХЛ отражает особенности как самого заболевания, так и иммунной системы, поскольку лимфомы представляют собой не одно заболевание и инициируются не одним этиологическим фактором. Влияние вирусов, химических веществ, радиации, диеты и процессов старения остается невыясненным. В частности, роль вируса гепатита С (ВГС) в патогенезе ИЛ является спорной. Значимая

связь между НХЛ и ВГС-инфекцией зарегистрирована в одних исследованиях [3–6], но не отмечена в других [7–9]. Признано, что градиент изменения уровня такой связи «юг/север» существует, отражая, в частности, частоту инфекции ВГС среди населения в целом, а также вклад окружающей среды и/или генетических факторов [5], сложное взаимодействие между злокачественной В-клеткой, опухолевым микроокружением и иммунной системой хозяина [10–13].

Хотя конкретные подтипы могут иметь свои особенности, практически у всех подформ ИЛ есть много общих черт, в частности, у большинства больных отмечают лимфаденопатию. Могут развиваться признаки кишечной непроходимости вследствие внутрибрюшной лимфаденопатии; забрюшинная локализация конгломерата лимфатических узлов (ЛУ) может проявляться в виде обструктивной уропатии. Поражение паховых ЛУ может вызывать компрессию венозной системы с тромбозом глубоких вен. Может поражаться центральная нервная система, но при ИЛ такая локализация лимфаденопатии встречается редко. Экстранодальные проявления возникают часто и могут поразить любой орган. Симптомы могут быть неспецифическими или связанными с вовлечением той или иной зоны. У многих пациентов ИЛ протекает бессимптомно, но у некоторых больных, особенно с Bulky Disease, могут проявляться В-симптомы: лихорадка, обильное потоотделение (проливной пот), уменьшение массы тела более чем на 10%.

**Диагностика ИЛ.** Общие принципы были предложены National Comprehensive Cancer Network — NCCN ([www.nccn.org/](http://www.nccn.org/)) и Европейским обществом медицинской онкологии [14]. Во всех случаях диагноз необходимо подтверждать эксцизионной биопсией доступных ЛУ с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием. Материал аспирационной биопсии не может быть использован для установления диагноза; материала должно быть достаточно для иммунофенотипирования и генетических исследований, необходимых для диагностики и выявления прогностических маркеров. У пациентов без легкодоступных периферических ЛУ следует проводить биопсию висцеральных ЛУ под контролем компьютерной томографии (КТ) или ультразвукового исследования. Биопсия КМ (как правило, из подвздошной кости) обеспечивает получение необходимой информации, ее следует проводить регулярно. Диагностическая ценность двусторонней биопсии КМ несколько выше (на 15%), чем односторонней. Первичный биопсийный материал подлежит длительному хранению для сравнения (в случае рецидива) с материалом повторных биопсий для оценки трансформации и наличия прогностических маркеров. Перечень необходимых диагностических процедур приведен в табл. 2.

Лабораторные исследования должны включать полный анализ крови, чтобы оценить степень цитопении, которая может свидетельствовать об инфльтрации КМ или аутоиммунных нарушениях. Лейкоцитарная формула крови с исследованием мазка периферической крови может указывать на лейкомизацию КМ.

Уровень электролитов, в том числе кальция и фосфатов, креатинина и функциональные пробы печени имеют важное значение для определения дисфункции органов, которые могут быть связаны со специфическим поражением лимфомой. Повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) является важным прогностическим фактором и может служить индикатором трансформации ИЛ в агрессивную. Оценка содержания иммуноглобулина и электрофорез сыворотки крови желательны, особенно в случае лимфоплазмодитарной лимфомы, чтобы оценить наличие моноклональной глобулинопатии. Криоглобулины также могут быть выявлены, особенно в случае лимфомы маргинальной зоны в сочетании с гепатитом С. Тест Кумбса и определение ретикулоцитов могут быть показаны пациентам с анемией.

Первоначальное обязательное обследование также включает КТ органов грудной, брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием, при этом особое внимание необходимо обращать на параметры объемного поражения и количество пораженных участков. Обследование желудочно-кишечного тракта и биопсия подозрительных участков показаны в случаях лимфомы из клеток зоны мантии и экстранодальной мукозоассоциированной лимфомы из клеток маргинальной зоны (МАЛТ-лимфома). Биопсия печени может быть показана в случае выявления аномальных участков КТ-изображений или отклонений в основных лабораторных параметрах.

Таблица 2

**Перечень необходимых диагностических процедур для больных ИЛ**

|  |
|--|
| Физикальное обследование с акцентом на состоянии периферических ЛУ, брюшной полости и забрюшинного пространства (печень, селезенка, конгломераты ЛУ) |
| Общий анализ крови   |
| Биохимический анализ крови с оценкой функциональных проб печени, почек, уровня ЛДГ, $\beta_2$ -микроглобулина  |
| КТ органов грудной, брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием  |
| Биопсия ЛУ с гистологическим исследованием, иммунофенотипированием, по возможности — определением прогностических молекулярных маркеров              |
| Биопсия КМ/аспирация   |
| При необходимости — остеосцинтиграфия  |
| Электрокардиография, эхокардиография с определением фракции выброса левого желудочка   |
| При необходимости и возможности — позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)  |
| Другие исследования — по потребности (КТ головного мозга, люмбальная пункция с исследованием ликвора и др.)  |

**Стадирование.** В настоящее время используют классификацию стадий НХЛ по Анн-Арбор (табл. 3). Для стадирования используются рентгенологические и морфологические методы, по мере внедрения новых технологий происходит естественная замена менее информативных методов более информативными и специфичными. Так, например, лимфангиографию заменила КТ. Появление новых диагностических возможностей, таких, какие предоставляет ПЭТ, приводит к ее внедрению как в первичную диагностику и стадирование, так и в оценку ответа на лечение и подтверждение факта рецидива. По мере накопления массива данных уточняются показания к применению тех или иных методов исследования. Так, ПЭТ-исследование включено

в пересмотренные руководящие принципы для агрессивных лимфом [15], однако для ИЛ процесс уточнения показаний к ПЭТ продолжается. Существует значительная неоднородность поглощения фтора-18 фтордезоксиглюкозы в зависимости от гистологической формы лимфомы. Например, ПЭТ демонстрирует 94% чувствительность и 100% специфичность для диагностики ФЛ [16], но еще недостаточно данных, чтобы рекомендовать ПЭТ для стандартного обследования и мониторинга процесса у пациентов с ИЛ. В то же время ПЭТ имеет значительную ценность как источник дополнительной информации для подтверждения или опровержения факта рецидива у больных ИЛ.

Таблица 3

Стадирование лимфом по Анн-Арбор

| Стадия | Критерии   |
|--------|--|
| I      | Вовлечение одной группы ЛУ (I) или локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани (IE)  |
| II     | Вовлечение ≥ 2 групп ЛУ по одну сторону диафрагмы (II) или локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани с вовлечением ≥ 1 группы ЛУ по ту же сторону диафрагмы (II E) |
| III    | Вовлечение групп ЛУ по обе стороны диафрагмы ± локализованное поражение экстралимфатического органа или ткани (III E), селезенки (III S) или того и другого (III S + E)                        |
| IV     | Диффузное или диссеминированное поражение экстралимфатического органа или ткани ± вовлечение ЛУ  |

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ИЛ

Для большинства случаев цель терапии при ИЛ — сохранить лучшее качество жизни пациентов и приступить к лечению только тогда, когда появляются симптомы заболевания. Любое изменение этого подхода требует доказательства улучшения выживаемости в сравнении с таким терапевтическим алгоритмом или определения критериев, которые выявляют пациентов с достаточно высокой степенью риска, чтобы инициировать раннее начало терапии. Существует много доступных методов лечения, но отсутствует консенсус относительно оптимальной 1-й линии терапии или лечения рецидива. Несмотря на недостаточное количество данных, демонстрирующих какие-либо преимущества раннего начала терапии, пациенты нередко начинают лечение в более ранние сроки. Нет четких инструкций по ограничению объема лечения для пациентов с ИЛ, а также недостаточно данных, касающихся оптимальной последовательности подходов к лечению. При отсутствии таких данных выбор лечения остается эмпирическим и всегда должен включать цель терапии и обсуждение с пациентом. Решения, касающиеся терапии, вероятно, еще более усложнятся тем, что многие новые противоопухолевые агенты (в частности новые МкАТ и агенты, изменяющие антиапоптотические пути) в настоящее время исследуются в доклинических и клинических испытаниях. Из-за отсутствия четко определенного алгоритма лечения большинства пациентов с ИЛ права больных должны предполагать возможность включения их в клинические исследования. Это гарантирует оптимальный подход к терапии и предоставляет возможность формировать дизайн последующих режимов, дающих надежду на излечение. Информацию о доступных клинических испытаниях

можно найти на сайте [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Зачисление пациентов в такие программы должно, безусловно, проводиться со строжайшим соблюдением всех критериев, однако это направление научно-исследовательской деятельности следует поощрять, пока не создан четкий терапевтический алгоритм, приводящий к излечению большинства больных. Кроме того, клинические испытания дают бесценный материал для дальнейших трансляционных исследований, которые позволят выделить дополнительные критерии индивидуализации терапевтических подходов к лечению при ИЛ.

Варианты лечения при НХЛ низкой степени злокачественности включают разные подходы (табл. 4). Пациенты, оставленные под наблюдением, должны строго следовать диагностическому алгоритму: осмотр каждые 3 мес, физическое обследование и анализы крови (в том числе определение уровня ЛДГ). Особое внимание следует обратить на любые изменения в симптомах, которые могут быть признаками прогрессирования заболевания; такое подозрение является показанием к повторной биопсии и анализу материала. Значение повторения рутинной КТ остается неясным.

Таблица 4

Стратегии лечения пациентов с ИЛ

| Распространенные стадии заболевания   |
|---|
| Опция «наблюдать и ждать»   |
| Химиотерапия (ХТ): алкилирующие агенты; аналоги пурина                                |
| Комбинированная ХТ  |
| МкАТ (неконъюгированные; конъюгированные – радиоиммуноконъюгаты и иммунотоксины)      |
| ХТ + МкАТ (химиоиммунотерапия – ХИТ)  |
| Высокие дозы ХТ + аутологичная/аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток (ТГК) |
| Аллогенная ТГК со снижением интенсивности кондиционирования                           |
| Паллиативная лучевая терапия (ЛТ)   |
| Локализованные стадии заболевания   |
| Радиотерапия  |
| Опция «наблюдать и ждать»   |

Когда приступать к терапии. Кроме пациентов, включенных в клинические исследования, оценивающие влияние ранней терапии, выжидательная тактика является методом выбора при бессимптомных локализованных стадиях заболевания до тех пор, пока не проявляются явные симптомы, при которых требуется инициация терапии. Этот подход основан на демонстрации отсутствия разницы в выживаемости больных, лечение которых было начато немедленно после установления диагноза, и тех, терапия которых была инициирована только после прогрессирования болезни [17]. Три рандомизированных исследования, выполненных до появления ритуксимаба, подтверждают отсутствие преимуществ в раннем начале терапии [18–20]. В Национальном институте рака США когорту из 104 больных с вновь выявленной ФЛ, лечение которых было отсрочено, сравнивали с группой пациентов, терапия которых была начата немедленно после обращения (ХТ по схеме ProMACE-MOPP с последующим тотальным облучением ЛУ). Оценку отдаленных результатов производили на протяжении достаточно длительного периода, но между двумя группами на момент последнего анализа не выявлено никакого различия в общей выживаемости (ОВ) [21]. Groupe pour l'Étude de Lymphome

Folliculaire (GELF) включила в исследование 193 пациента, которые не имели симптомов, требующих немедленного начала лечения (табл. 5). В основной группе терапия была отсрочена, 2 группы контроля получали либо преднимустин (200 мг/м<sup>2</sup>/сут 5 дней в месяц в течение 18 мес), либо интерферон-альфа (IFN- $\alpha$ ) (5 MU/сут в течение 3 мес, затем 5 MU 3 раза в неделю в течение 15 мес). Медиана ОВ не достигнута [19]. British National Lymphoma Investigation Group (BNLI) сравнивала результаты лечения 309 пациентов с бессимптомной поздней стадией ИЛ, в котором 158 больных рандомизировали на получение немедленной терапии хлорамбуцилом (10 мг/сут *per os* непрерывно) и 151 — на отложенное лечение до прогрессирования заболевания (табл. 5). В обеих группах была разрешена локальная ЛТ симптоматических ЛУ. Не выявлено различия в ОВ или в причиноспецифической выживаемости между 2 группами при среднем сроке наблюдения 16 лет [20]. Метаанализ более чем 2000 пациентов с лимфомой из малых лимфоцитов/ХЛЛ в ранних стадиях не выявил различий в выживаемости между ранним лечением с использованием алкилирующих агентов по сравнению с отложенной терапией [22].

Таблица 5

## Критерии для отсрочки лечения

|   |
|---|
| <b>GELF [19]</b>  |
| <b>Наличие всех следующих</b>   |
| Максимальный диаметр заболевания < 7 см   |
| Меньше чем 3 сайта пораженных ЛУ  |
| Отсутствие системных В-симптомов  |
| Никаких клинически значимых экссудатов  |
| Нет риска развития локальных компрессионных синдромов   |
| Селезенка < 16 см на КТ   |
| Нет циркулирующих клеток лимфомы или признаков неадекватного функционирования КМ (Hb $\leq$ 100 г/л, WBC < $1,5 \cdot 10^9$ /л или тромбоцитов < $100 \cdot 10^9$ /л) |
| <b>BNLI [20]</b>  |
| <b>Отсутствие всех следующих</b>  |
| В-симптомы или зуд  |
| Быстрое генерализованное прогрессирование заболевания   |
| Признаки неадекватного функционирования КМ (Hb $\leq$ 100 г/л, WBC < $3,0 \cdot 10^9$ /л или тромбоцитов < $100 \cdot 10^9$ /л)                                       |
| Вовлечение в процесс жизненно важных органов  |
| Инфильтрация почек  |
| Очаги поражения в костях скелета  |

Основной вопрос для клинических исследований: возможно ли идентифицировать те клинические или молекулярные факторы риска, которые позволят выделить группу пациентов — кандидатов на раннюю терапию? Оценка прогноза выживаемости по профилированию экспрессии генов [11] показала, что молекулярные детерминанты биологической неоднородности присутствуют уже в материале диагностических биопсий ЛУ и не являются более поздним приобретением вследствие вторичных генетических изменений. Один из основных компонентов прогностических сигнатур — особенности иммунных клеток в микроокружении опухоли [12–14]. Будущие рекомендации по лечению, вероятно, будут основаны на клинических системах стадирования, генетическом профиле ИЛ и характеристике иммунного ответа, но пока эти факторы не помогают решить вопрос, кто из пациентов должен получать немедленную терапию.

Из имеющихся данных мало что позволяет предположить, что есть основания для изменения существующей практики «наблюдать и ждать» для бессимптомных пациентов с малым объемом опухолевых масс. Однако эта практика становится гораздо менее распространенной в США. Проспективное наблюдательное исследование для оценки манифестации, прогноза, лечения и клинических исходов у больных с впервые выявленной ФЛ включало 1493 пациента в 237 центрах. Лечащий врач определял тактику в соответствии с клиническим суждением, позволяющим «наблюдать и ждать»; регистрировали данные о гистологии, стадии, лечении и ответе на него, рецидиве и смерти. 26% от первоначально наблюдаемых пациентов перешли к активной терапии в среднем через 2,8 мес после установления диагноза (в первое контрольное посещение), и только 19% больных продолжали «наблюдать и ждать» на момент 6-месячного визита [23]. Это наблюдение резко контрастирует с данными исследования [20], демонстрирующего, что (с учетом смертей, не связанных с основным заболеванием) 19% пациентов в целом и 40% из тех, кто старше 70 лет, которые были рандомизированы в группы выжидательной тактики, в течение 10 лет не требовалось терапии.

**Подходы к лечению.** Лечение показано пациентам с В-симптомами, массивной лимфаденопатией и/или спленомегалией; риском локальной компрессии опухолевыми массами; признаками неадекватного функционирования КМ или быстрым прогрессированием заболевания. Для пациентов с впервые диагностированным заболеванием (а нередко и для врачей) обсуждение и выбор оптимальной тактики лечения (от выжидательной — на первый взгляд абсолютно безопасной, до трансплантации, сопряженной со значительным числом побочных эффектов и высокой смертностью) является чрезвычайно сложной задачей. Иногда требуется значительное время и ряд консультаций для пересмотра существующих подходов к лечению. Оценка ответа на лечение в случае ИЛ осуществляется в соответствии с данными повторного обследования [16]. В зависимости от подхода к лечению используют: рестадирирование после 2–3 циклов терапии (может быть полезно для коррекции лечения с целью достижения полного ответа) или рестадирирование после завершения терапии. В настоящее время лечебные подходы к лечению при ИЛ находятся в стадии разработки, а неудача в достижении полной ремиссии (ПР) не имеет столь же серьезных последствий для больных с ИЛ, как в случаях агрессивных лимфом. Поэтому частичная регрессия (ЧР) может быть признана адекватным ответом на терапию для уменьшения выраженности симптомов заболевания.

Оптимальным лечением 1-й линии является терапия в рамках рандомизированных клинических исследований. Для пациентов, которые не подлежат включению в исследование или отказываются от него, существуют данные, свидетельствующие о более высокой частоте ответов, большей продолжительности ремиссии и, возможно, улучшении выживаемости в случае применения ХИТ. В частности, данные работы [23]

показывают, что в настоящее время в США ХИТ является врачом выбором лечения пациентов с ФЛ (51% случаев). Монотерапия МкАТ подходит для пациентов, которые решили избежать ХТ; такая опция основана на результатах клинических испытаний пролонгированной или поддерживающей терапии ритуксимабом. Нет данных рандомизированных исследований, демонстрирующих преимущества антрациклинсодержащих режимов; но схеме СНОР-R (циклофосфамид, адриамицин, винкристин, преднизолон, ритуксимаб) в значительной степени отдают предпочтение по сравнению с СVP-R (циклофосфамид, винкристин, преднизолон, ритуксимаб) или режимами на основе флударабина. Кроме того, многие исследователи высказываются в пользу режимов ХТ на основе алкилирующих агентов по сравнению с флударабинсодержащими режимами при лечении пациентов с ФЛ. Такая точка зрения основана на сложности получения стволовых клеток для последующего использования в аутологичной ТКГ у пациентов, ранее леченых флударабином [24]. Существует мнение, что более агрессивную терапию 1-й линии следует предлагать пациентам, у которых болезнь прогрессировала в течение 1-го года после установления диагноза, потому что результаты лечения этих больных хуже [19]. Пациенты пожилого возраста или больные с тяжелым соматическим статусом остаются кандидатами на монотерапию хлорамбуцилом. Данные рандомизированных исследований свидетельствуют о преимуществах в выживаемости при применении ХТ в комбинации с IFN- $\alpha$ , однако такое сочетание связано со значительным количеством дополнительных побочных эффектов и редко используется в мировой практике. Оптимальные результаты регистрируют при использовании радиоиммуноконъюгатов в начале заболевания. Не опубликованы указания (за исключением информации о проведении клинических испытаний) о целесообразности использования высокодозной терапии и ТКГ в первой ремиссии ФЛ.

Выбор момента начала лечения связан со значением **Международного прогностического индекса для ФЛ — FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index)**, но выбор лечебной тактики не определяется этим значением. FLIPI был разработан для разделения больных ФЛ на подгруппы с благоприятным, промежуточным и плохим прогнозом. Индекс FLIPI базируется на результатах ретроспективного анализа данных, полученных в процессе более чем 5-летнего наблюдения 4167 пациентов с индолентными НХЛ. Модель FLIPI включает 5 параметров:  $\geq 5$  групп ЛУ или других локусов поражения; уровень ЛДГ, превышающий норму; возраст  $\leq 60$  versus  $> 60$  лет; стадия по Анн-Арбор 3/4; уровень Hb  $< 120$  г/л.

Хотя FLIPI был первоначально разработан на основе анализа результатов наблюдения больных, получающих ХТ, в настоящее время возможность его применения продемонстрирована также для пациентов с ИЛ, получающих ХИТ (табл. 6).

Таблица 6

Прогнозирование выживаемости на основании индекса FLIPI [41]

| Прогноз       | Число факторов | 5-летняя выживаемость, % | 10-летняя выживаемость, % |
|---------------|----------------|--------------------------|---------------------------|
| Благоприятный | 0–1            | 90,0                     | 70,7                      |
| Промежуточный | 2              | 77,6                     | 51,0                      |
| Плохой        | 3–5            | 52,5                     | 35,5                      |

## ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

**Алкилирующие агенты** (хлорамбуцил и циклофосфамид) с преднизолоном или без него, режимы СVP или СНОР, другие комбинации цитостатиков на основе алкилатов были стандартом терапии при ИЛ в течение десятилетий. Монотерапия алкилирующими агентами в разных дозах и схемах способна индуцировать у больных индолентными НХЛ уровень общего ответа (ОО) 50–75% [25, 26]. Показатели ОО (в том числе частота ПР) при использовании схемы СVP несколько превышают таковые при монотерапии хлорамбуцилом (хотя и сопоставимы), выше также уровень выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБПЗ), но преимущества в ОВ не отмечено [27, 28]. Включение в ХТ-режим антрациклинов не улучшает параметры ОО и продолжительность ремиссии [29, 30], но их применение снижает риск морфологической трансформации [31, 32].

Применение **аналогов пурина** хорошо изучено при различных типах ИЛ. Монотерапия флударабином вызывает ОО 65–84%, в том числе ПР — 37–47%, у ранее не получавших лечение пациентов [33]. В рандомизированном исследовании [34] с участием ранее не леченых пациентов с ИЛ уровень ПР был выше в группе флударабина, чем в группе, получавшей терапию в режиме СVP. При лимфоме из малых лимфоцитов/ХЛЛ применение флударабина связано с более высоким уровнем ОО и большей продолжительностью ремиссии, чем хлорамбуцила, но не выявлено различий в ОВ [38]. В комбинации с другими цитостатиками флударабин обеспечивает еще более высокие показатели ответа. Так, в исследовании Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) сочетание флударабина и циклофосфамида индуцирует 89% ПР [35], флударабина и митоксантрона — 91% ОО, 43% — ПР и 63% — 2-летней ВБПЗ [36]. Частота ПР была выше при применении флударабина и митоксантрона (68%), чем при использовании режима СНОР (42%) в рандомизированном исследовании [37]. Применение в рандомизированных исследованиях флударабина в комбинации с циклофосфамидом связано с более высоким ОО и более продолжительной безрецидивной выживаемостью по сравнению с применением флударабина в режиме монотерапии [39]. Высокие показатели ответа были получены при использовании флударабина, циклофосфамида и ритуксимаба [40].

При отсутствии изменений в практике на основе результатов опубликованных исследований преимущественное использование алкилирующих агентов или аналогов пурина варьирует, предполагая приоритетность личных предпочтений врача, базирующихся на собственном опыте.

**Биологическая терапия.** IFN- $\alpha$  утвержден FDA для лечения больных ИЛ в поздних стадиях в комбина-

ции с антрациклинсодержащей ХТ на основании результатов клинических исследований, демонстрирующих улучшение выживаемости [41–43], и данных метаанализа исследований фазы III [44]. IFN- $\alpha$  используют в Европе, но в США его применение ограничено в связи с профилем токсичности, нивелирующим любую потенциальную пользу. В исследовании SWOG [45] 571 пациент с ИЛ в III и IV стадии был пролечен по схеме ProMACE-MOPP; 279 ответивших на лечение пациентов рандомизировали на 24 мес наблюдения в сравнении с лечением IFN- $\alpha$ . Статистически значимых различий в ВБПЗ или ОВ в течение 4 лет между группой наблюдения и группой, получавшей IFN- $\alpha$ , не отмечено.

**Терапия МкАТ** — наиболее интересное направление, появившееся в лечении ИЛ; последние данные указывают, что использование МкАТ может привести к улучшению выживаемости больных [46, 47]. Широко применяемый в настоящее время МкАТ — ритуксимаб (химерическое неконъюгированное антитело против CD20 антигена) — лицензирован FDA [99] и Европейским агентством по оценке лекарственных препаратов [100] для лечения пациентов с рецидивирующей или резистентной формой, CD20+ НХЛ низкой степени злокачественности, для 1-й линии лечения CD20+ ИЛ в сочетании с ХТ по схеме CVP и для лечения CD20+ НХЛ низкой степени злокачественности у больных со стабилизацией заболевания после достижения ПР или ЧР после 1-й линии терапии по схеме CVP.

После исследований фазы I [48] ритуксимаб (375 мг/м<sup>2</sup>/нед в течение 4 нед) выбран для фазы II. В группе пациентов с рецидивом ИЛ ОО составил 48%, при ФЛ — 60%. Медиана ВБПЗ для ответивших на лечение — 13 мес. Факторы, связанные с более низким уровнем реагирования, включают химиорезистентные формы НХЛ [49], массивное поражение [50], лечение терминальной стадии заболевания [51]. Частота ОО у ранее не получавших лечение пациентов с малым объемом опухолевых масс составила 73% [52]; у некоторых из них не требуется дальнейшей терапии и нет никаких признаков минимальной остаточной болезни после 7 лет наблюдения (по результатам полимеразной цепной реакции) [53]. Пролонгированное использование в течение 8 нед вместо 4 нед привело к улучшению частоты ОО и повышению ВБПЗ [54]. Сопоставимую или большую продолжительность ОО отмечали при повторном лечении [55]. Многочисленные исследования в 1-й линии терапии и при рецидивирующем/рефрактерном течении болезни посвящены выяснению потенциальных преимуществ от повышения дозы или продолжительности лечения ритуксимабом [56–60]. Все они показали увеличение времени до прогрессирования у пациентов, получавших ритуксимаб более длительно, в поддерживающем режиме. В рандомизированном исследовании [56] сравнивали режимы CVP и CVP + поддерживающее лечение ритуксимабом у пациентов с распространенными стадиями ФЛ. Добавление ритуксимаба после завершения ХТ позволило значительно улучшить ОВ, что привело к разрешению FDA

на поддерживающую терапию ритуксимабом у пациентов, ответивших на ХТ CVP. В настоящее время сложно корректно интерпретировать роль поддерживающего лечения ритуксимабом или рекомендовать конкретный режим, так как исследования были проведены в разнородной популяции больных: как пациентов, ранее не получавших ритуксимаб, так и у больных, ранее получавших монотерапию ритуксимабом или ХИТ.

**ХИТ.** В исследование фазы II были включены 40 пациентов с ИЛ, которые получили 6 инфузий ритуксимаба (375 мг/м<sup>2</sup>) в сочетании с 6 дозами ХТ СНОР (R-СНОР) [61]. В целом ОО составил 95%, при этом ПР — 55%; у пациентов с Bulky Disease ОО — 45%. В исследовании фазы II из 40 пациентов с ИЛ ритуксимаб в комбинации с флударабином индуцировал ОО 90% и ПР — 80%, в равной степени у больных, ранее не леченых, и у получавших лечение [62]. Значительное количество рандомизированных исследований показывают убедительные преимущества применения ритуксимаба с ХТ по сравнению только с ХТ (табл. 7) [63–68]. Каждое исследование показало увеличение времени до неудачи лечения. Более поздние данные, полученные в процессе последующего наблюдения больных, позволили отметить высшую ОВ у пациентов, получавших ХИТ, по сравнению с ХТ. Метаанализ этих исследований демонстрирует, что ОВ, ОО и показатели контроля за заболеванием значительно лучше у тех больных ФЛ и лимфомой из клеток мантии, которые получали ХИТ [67]. Последний независимый анализ оценки клинических преимуществ, предоставляемых ритуксимабом, по отношению к его стоимости позволил прийти к выводу, что применение этого препарата в высшей степени экономически эффективно [69].

Таблица 7  
Рандомизированные исследования ХИТ против ХТ

| Исследование | Режим                  | Медиана наблюдения, мес | ОО, % | ПР, % | Время до прогрессирования, мес | ОВ, % |
|--------------|------------------------|-------------------------|-------|-------|--------------------------------|-------|
| M39021 [63]  | CVP<br>R-CVP           | 53                      | 57    | 10    | 15                             | 77    |
|              |                        |                         | 81    | 41    | 34                             | 83    |
| GLSG [64]    | CHOP<br>R-CHOP         | 18                      | 90    | 17    | 29                             | 90    |
|              |                        |                         | 96    | 20    | NR                             | 95    |
| M39023 [65]  | MCP<br>R-MCP           | 47                      | 75    | 25    | 26                             | 74    |
|              |                        |                         | 92    | 50    | NR                             | 87    |
| FL2000       | CHVP-IFN<br>R-CHVP-IFN | 42                      | 73    | 63    | 46                             | 84    |
|              |                        |                         | 84    | 79    | 67                             | 91    |

CVP — циклофосфамид, винкристин, преднизолон; СНОР — циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон; MCP — митоксантрон, хлорамбуцил, преднизолон; CHVP-IFN — циклофосфамид, доксорубин, тенипозид, преднизолон, IFN- $\alpha$ ; R-... — ритуксимаб и соответствующий режим ХТ; NR — не достигнуто.

**Радиоиммуноконъюгаты** — конъюгаты радиоизотопов с МкАТ разработаны для улучшения эффективности последних. Тозитумомаб — продукт присоедине-

ния  $^{131}\text{I}$  к анти-CD20 МкАТ — хорошо изучен в терапии многократно предварительно леченых и первичных пациентов с ИЛ [70–72]. Лучшие результаты отмечали у пациентов с ФЛ, ранее не получавших лечения (ОО — 95%). У 80% пациентов после одного курса лечения тозитумомабом достигнута ПР, подтвержденная полимеразной цепной реакцией, проведенной с целью выявления минимальной остаточной болезни [71]. Медиана ВБПЗ — 6,1 года, 40% пациентов оставались в фазе ремиссии 4,3–7,7 года. Ни одного случая миелодиспластического синдрома после лечения тозитумомабом не регистрировали. Исследование SWOG было посвящено изучению результатов ХИТ (6 циклов ХТ СНОР с последующим лечением тозитумомабом от 4 до 8 нед) у 90 пациентов, ранее не получавших лечение, с поздними стадиями ФЛ [73]. ОО составил 91%, в том числе ПР — 69%, при среднем сроке наблюдения 5,1 года, 5-летняя ОВ — 87%, ВБПЗ — 67%. Эти результаты были значительно лучше, чем результаты терапии только СНОР при проведении предыдущих исследований SWOG. Меченное  $^{90}\text{Y}$  анти-CD20 МкАТ (ибритумомаб тиуксетан) индуцирует 74% ОО, в том числе 15% — ПР (57 пациентов с ФЛ, рефрактерной к ритуксимабу) [74].

Токсичность, в первую очередь гематологическая, достигает максимума к 7–9-й неделе и удерживается 1–4 нед. Риск гематологической токсичности повышается по мере эскалации дозы и в зависимости от степени изначального вовлечения КМ [75]. Приемлемый профиль безопасности отмечают при рецидивирующем течении ИЛ у пациентов с менее чем 25% вовлечением КМ в опухолевый процесс, с достаточным резервом КМ, уровнем тромбоцитов  $> 100 \cdot 10^9/\text{л}$  и нейтрофилов  $> 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ .

**Высокодозная ХИТ в качестве консолидации первой ремиссии.** Роль высокодозной ХИТ и аутологичной ТГК в лечении пациентов с ФЛ во время первой ремиссии рассмотрена в испытаниях фазы II [76, 77] и III [78–80]. Германская группа по изучению ИЛ оценила [81] результаты лечения 307 ранее не леченых пациентов в возрасте до 60 лет. Больные, которые ответили на индукционную ХТ (2 цикла СНОР или МСР), рандомизированы на группы аутологичной ТГК или терапии IFN- $\alpha$ . Среди 240 подлежащих оценке пациентов 5-летняя ВБПЗ составила 64,7% в группе аутологичной ТГК и 33,3% — в группе IFN- $\alpha$  ( $p < 0,0001$ ). Острая токсичность была выше в группе аутологичной ТГК, но ранняя смертность была низкой (2,5%) в обеих группах. Необходимо более продолжительное наблюдение для определения влияния аутологичной ТГК на ОВ. В исследовании [82] 172 вновь выявленных пациента с первичной ФЛ рандомизированы на лечение в режиме СНVP-IFN- $\alpha$  или высокодозной ХТ с последующей аутологичной ТГК. У больных, получивших высокодозную ХТ, был более высокий уровень ОО, чем у применявших СНVP-IFN- $\alpha$  (81 против 69%;  $p = 0,045$ ), и большая медиана ВБПЗ (к 45 мес не достигнута), но это не привело к улучшению ОВ из-за значительного числа вторичных злокачественных новообразований после ТГК. Предполагается, что подгруппы пациентов со значительно большей ВБПЗ мо-

гут быть выявлены с помощью FLIPI. В исследование GELF-94 включен 401 пациент с ФЛ в поздних стадиях, ранее не получавший лечения; они рандомизированы на получение СНVP-IFN- $\alpha$  по сравнению с 4 курсами СНОР с последующей высокодозной ХТ с тотальным облучением и аутологичной ТГК. Уровень ОО был одинаков (79 и 78% соответственно); 87% подошли для аутологичной ТГК. Анализ после среднего периода наблюдения 7,5 года не выявил различий в ОВ между 2 группами ( $p = 0,53$ ) или ВБПЗ ( $p = 0,11$ ). Долгосрочное последующее наблюдение не выявило статистически значимого преимущества в пользу 1-й линии терапии с аутологичной ТГК у пациентов с ФЛ. В свете этих результатов аутологичную ТГК следует использовать для достижения первой ремиссии только в условиях клинических исследований.

**Лечение рецидивов ИЛ.** Варианты лечения после рецидива остаются такими же, как и для 1-й линии терапии (см. табл. 4). В идеале их следует рассматривать в клинических испытаниях. Бессимптомный рецидив не обязательно является показанием к лечению, пациенты могут снова подлежать выжидательной тактике. При планировании терапии должен быть принят во внимание ряд факторов; невозможно определить разумную тактику при рецидиве, не учитывая цели терапии (паллиативная против потенциально лечебной), функциональный статус, предшествующую терапию, ответ на нее и его продолжительность. Монотерапия ритуксимабом показана для лечения рецидива ИЛ и приобрела широкое распространение. Многоцентровое рандомизированное исследование с участием пациентов с рецидивирующей ИЛ продемонстрировало преимущество в выживаемости при ХИТ СНОР-R или СНОР с последующей поддерживающей терапией ритуксимабом по сравнению с использованием только СНОР; подчеркнуты дополнительные преимущества поддерживающей терапии ритуксимабом [58]. Для пациентов молодого возраста, которые являются подходящими кандидатами для аутологичной или аллогенной ТГК со снижением интенсивности кондиционирования, следует рассматривать как можно более раннее направление в центр трансплантации для обсуждения ее потенциальной роли и сроков. Лучшие результаты регистрируют при пересадке на ранних стадиях рецидивирования, прежде чем пациенты становятся рефрактерными к ХТ. Подходы к ТГК должны рассматриваться в контексте улучшения исходов, которые отмечали при использовании только salvage-режимов ХТ. Результаты применения аутологичной ТГК у пациентов с лимфомой из малых лимфоцитов/ХЛЛ оказались неудовлетворительными [83], однако применение аллогенной ТГК со снижением интенсивности кондиционирования кажется многообещающим у отдельных пациентов с этим заболеванием [84].

**Роль трансплантации при рецидивирующей ИЛ.** В отличие от агрессивных лимфом, использование высокодозной ХТ с аутологичной ТГК в лечении ИЛ еще не полностью определено. Необходимость в рассмотрении вопроса трансплантации определяется тем, что болезнь нередко может быть неизлечима, если использо-



бицин, винкристин, этопозид, преднизолон); после 6 курсов достигнута ЧР. По желанию пациентки сделан перерыв в лечении, однако через 6 мес объем опухолевой массы восстановился и развился двусторонний экссудативный плеврит.

От проведения высокодозной ХТ пациентка отказалась. Принято решение приступить к ХИТ по схеме R-FCM (ритуксимаб, флударабин, циклофосфамид, митоксантрон). После 3 курсов достигнут частичный ответ на лечение, после 6 курсов — полный. Принято решение о проведении поддерживающей терапии ритуксимабом в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 мес в течение 2 лет.

Лечение завершено в 2003 г. Пациентка систематически наблюдается (признаков рецидива не зафиксировано), ведет активный образ жизни, трудоспособна.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues/Ed: *ES Jaffe, NL Harris, H Stein, JW Vardiman*. Lyon: IARC Press; 2001.
- Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al.* Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; **18**: 581.
- Silvestri F, Pipan C, Barillari G, et al.* Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with lymphoproliferative disorders. *Blood* 1996; **87**: 4296.
- Zuckerman E, Zuckerman T, Levine AM, et al.* Hepatitis C virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med* 1997; **127**: 423.
- Matsuo K, Kusano A, Sugumar A, et al.* Effect of hepatitis C virus infection on the risk of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Sci* 2004; **95**: 745.
- Giordano TP, Henderson L, Landgren O, et al.* Risk of non-Hodgkin lymphoma and lymphoproliferative precursor diseases in US veterans with hepatitis C virus. *JAMA* 2007; **297**: 2010.
- Hanley J, Jarvis L, Simmonds P, Parker A, Ludlam C.* HCV and non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 1996; **347**: 1339.
- Collier JD, Zanke B, Moore M, et al.* No association between hepatitis C and B-cell lymphoma. *Hepatology* 1999; **29**: 1259.
- Hausfater P, Cacoub P, Rosenthal E, et al.* Hepatitis C virus infection and lymphoproliferative diseases in France: A national study. The GERMIVIC Group. *Am J Hematol* 2000; **64**: 107.
- Cerhan JR, Wang S, Maurer MJ, et al.* Prognostic significance of host immune gene polymorphisms in follicular lymphoma survival. *Blood* 2007; **109**: 5439.
- Dave SS, Wright G, Tan B, et al.* Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells. *N Engl J Med* 2004; **351**: 2159.
- Farinha P, Masoudi H, Skinnider BF, et al.* Analysis of multiple biomarkers shows that lymphoma-associated macrophage (LAM) content is an independent predictor of survival in follicular lymphoma (FL). *Blood* 2005; **106**: 2169.
- Lee AM, Clear AJ, Calaminici M, et al.* Number of CD4+ cells and location of forkhead box protein P3-positive cells in diagnostic follicular lymphoma tissue microarrays correlates with outcome. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 5052.
- Hiddemann W, Dreyling M, Stahel RA.* Minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of newly diagnosed follicular lymphoma. *Ann Oncol* 2005; **16** (Suppl 1): i56.
- Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al.* Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 579.
- Karam M, Novak L, Cyriac J, et al.* Role of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas. *Cancer* 2006; **107**: 175.
- Hoppe RT, Kushlan P, Kaplan HS, et al.* The treatment of advanced stage favorable histology non-Hodgkin's lymphoma: A preliminary report of a randomized trial comparing single agent chemotherapy, combination chemotherapy, and whole body irradiation. *Blood* 1981; **58**: 592.
- Young RC, Longo DL, Glatstein E, et al.* The treatment of indolent lymphomas: Watchful waiting v aggressive combined modality treatment. *Semin Hematol* 1988; **25**: 11.
- Brice P, Bastion Y, Lepage E, et al.* Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: A randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 1997; **15**: 1110.
- Ardesna KM, Smith P, Norton A, et al.* Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: A randomised controlled trial. *Lancet* 2003; **362**: 516.
- Young RC, Longo DL, Glatstein E, et al.* The treatment of indolent lymphomas: Watchful waiting v aggressive combined modality treatment. *Semin Hematol* 1988; **25**: 11.
- CLL Trialists' Collaborative Group.** Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: A meta-analysis of the randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 1999; **91**: 861.
- Friedberg JW, Huang J, Dillon H, et al.* Initial therapeutic strategy in follicular lymphoma: An analysis from the National LymphoCare study. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 7527a.
- Ketterer N, Salles G, Moullet I, et al.* Factors associated with successful mobilization of peripheral blood progenitor cells in 200 patients with lymphoid malignancies. *Br J Haematol* 1998; **103**: 235.
- Portlock CS, Rosenberg SA, Glatstein E, Kaplan HS.* Treatment of advanced non-Hodgkin's lymphomas with favorable histologies: Preliminary results of a prospective trial. *Blood* 1976; **47**: 747.
- Gallagher CJ, Gregory WM, Jones AE, et al.* Follicular lymphoma: Prognostic factors for response and survival. *J Clin Oncol* 1986; **4**: 1470.
- Bagley Jr CM, Devita Jr VT, Berard CW, Canellos GP.* Advanced lymphosarcoma: Intensive cyclical combination chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. *Ann Intern Med* 1972; **76**: 227.
- Lister TA, Cullen MH, Beard ME, et al.* Comparison of combined and single-agent chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma of favourable histological type. *Br Med J* 1978; **1**: 533.
- Dana BW, Dahlberg S, Nathwani BN, et al.* Long-term follow-up of patients with low-grade malignant lymphomas treated with doxorubicin-based chemotherapy or chemoimmunotherapy. *J Clin Oncol* 1993; **11**: 644.
- Peterson BA, Petroni GR, Frizzera G, et al.* Prolonged single-agent versus combination chemotherapy in indolent follicular lymphomas: A study of the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2003; **21**: 5.
- Young RC, Longo DL, Glatstein E, et al.* The treatment of indolent lymphomas: Watchful waiting v aggressive combined modality treatment. *Semin Hematol* 1988; **25**: 11.
- Al-Tourah AJG, Hoskins PJ, Klasa RJ, et al.* The impact of initial treatment of advanced stage indolent lymphoma on the risk of transformation. *Proc ASCO* 2006; **24**: 7510.
- Zinzani PL, Magagnoli M, Moretti L, et al.* Randomized trial of fludarabine versus fludarabine and idarubicin as frontline treatment in patients with indolent or mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2000; **18**: 773.
- Hagenbeek A, Eghbali H, Monfardini S, et al.* Phase III intergroup study of fludarabine phosphate compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone chemotherapy in newly diagnosed patients with stage III and IV low-grade malignant Non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 1590.
- Hochster HS, Oken MM, Winter JN, et al.* Phase I study of fludarabine plus cyclophosphamide in patients with previously untreated low-grade lymphoma: Results and long-term follow-up — a report from the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2000; **18**: 987.
- Velasquez WS, Lew D, Grogan TM, et al.* Combination of fludarabine and mitoxantrone in untreated stages III and IV low-grade lymphoma: S9501. *J Clin Oncol* 2003; **21**: 1996.

37. **Zinzani PL, Pulsoni A, Perrotti A, et al.** Fludarabine plus mitoxantrone with and without rituximab versus CHOP with and without rituximab as front-line treatment for patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 2654.
38. **Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al.** Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000; **343**: 1750.
39. **Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, et al.** Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2006; **107**: 885.
40. **Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, et al.** Early results of a chemoinmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 4079.
41. **Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al.** Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004; **104**: 1258.
42. **Smalley RV, Weller E, Hawkins MJ, et al.** Final analysis of the ECOG I-COPA trial (E6484) in patients with non-Hodgkin's lymphoma treated with interferon alfa (IFN-alpha2a) plus an anthracycline-based induction regimen. *Leukemia* 2001; **15**: 1118.
43. **Smalley RV, Andersen JW, Hawkins MJ, et al.** Interferon alfa combined with cytotoxic chemotherapy for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1992; **327**: 1336.
44. **Rohatiner AZ, Gregory WM, Peterson B, et al.** Meta-analysis to evaluate the role of interferon in follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 2215.
45. **Fishe RI, Dana BW, LeBlanc M, et al.** Interferon alpha consolidation after intensive chemotherapy does not prolong the progression-free survival of patients with low-grade non-Hodgkin's lymphoma: Results of the Southwest Oncology Group randomized phase III study 8809. *J Clin Oncol* 2000; **18**: 2010.
46. **Hiddemann W, Hoster E, Buske C, et al.** Rituximab is the essential treatment modality that underlies the significant improvement in short and long term outcome of patients with advanced stage follicular lymphoma: A 10 year analysis of GLSG trials. *Blood* 2006; **108**: 147a.
47. **Fisher RI, LeBlanc M, Press OW, et al.** New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 8447.
48. **Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, Bodkin DJ, et al.** IDEC-C2B8: Results of a phase I multiple-dose trial in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma [see comments]. *J Clin Oncol* 1997; **15**: 3266.
49. **McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, et al.** Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: Half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998; **16**: 2825.
50. **Davis TA, White CA, Grillo-Lopez AJ, et al.** Single-agent monoclonal antibody efficacy in bulky non-Hodgkin's lymphoma: Results of a phase II trial of rituximab. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 1851.
51. **McLaughlin P, Hagemester FB, Grillo-Lopez AJ.** Rituximab in indolent lymphoma: The single-agent pivotal trial. *Semin Oncol* 1999; **26**: 79.
52. **Colombat P, Salles G, Brousse N, et al.** Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: Clinical and molecular evaluation. *Blood* 2001; **97**: 101.
53. **Colombat P, Brousse N, Morschhauser F, et al.** Single treatment with rituximab monotherapy for low-tumor burden follicular lymphoma (FL): Survival analyses with extended follow-up of 7 years. *Blood* 2006; **108**: 147a.
54. **Piro LD, White CA, Grillo-Lopez AJ, et al.** Extended rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) therapy for relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1999; **10**: 655.
55. **Davis TA, Grillo-Lopez AJ, White CA, et al.** Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: Safety and efficacy of re-treatment. *J Clin Oncol* 2000; **18**: 3135.
56. **Hochster HS, Weller E, Gasgoyne R, et al.** Maintenance rituximab after CVP results in superior clinical outcome in advanced follicular lymphoma (FL): Results of the E1496 phase III trial from the Eastern Cooperative Oncology Group and the Cancer and Leukemia Group B. *Blood* 2005; **106a**: 349.
57. **Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB, et al.** Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004; **103**: 4416.
58. **van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, et al.** Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: Results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006; **108**: 3295.
59. **Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, et al.** Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2006; **108**: 4003.
60. **Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, et al.** Maximizing therapeutic benefit of rituximab: Maintenance therapy versus retreatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma—a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 1088.
61. **Czuczman MS, Grillo-Lopez AJ, White CA, et al.** Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 268.
62. **Czuczman MS, Koryzna A, Mohr A, et al.** Rituximab in combination with fludarabine chemotherapy in low-grade or follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 694.
63. **Marcus R, Imrie K, Belch A, et al.** CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; **105**: 1417.
64. **Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al.** Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: Results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005; **106**: 3725.
65. **Herold M, Haas A, Srock S, et al.** Addition of rituximab to first-line MCP (mitoxantrone, chlorambucil, prednisolone) chemotherapy prolongs survival in advanced follicular lymphoma: 4 year follow-up results of a phase III trial of the East German Study Group Hematology and Oncology. *Blood* 2006; **108**: 147a.
66. **Foussard C, Mounier N, Van Hoof A, et al.** Update of the FL2000 randomized trial combining rituximab to CHVP-Interferon in follicular lymphoma (FL) patients (pts). *J Clin Oncol* 2006; **24**: 7508a.
67. **Schulz H, Bohlius J, Skoetz N, et al.** Combined immunotherapy with rituximab improves overall survival in patients with follicular and mantle cell lymphoma: Updated meta-analysis results. *Blood* 2006; **108**: 781a.
68. **Hiddemann W, Hoster E, Buske C, et al.** Rituximab is the essential treatment modality that underlies the significant improvement in short and long term outcome of patients with advanced stage follicular lymphoma: A 10 year analysis of GLSG trials. *Blood* 2006; **108**: 147a.
69. **Lewis G, Marcus RE, Proctor SJG, et al.** The cost-effectiveness of rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone (R-CVP) compared with CVP for the treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in the UK. *Blood* 2006; **108**: 107a.
70. **Fisher RI, Kaminski MS, Wahl RL, et al.** Tositumomab and iodine-131 tositumomab produces durable complete remissions in a subset of heavily pretreated patients with low-grade and transformed non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 7565.
71. **Kaminski MS, Tuck M, Estes J, et al.** <sup>131</sup>I-tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2005; **352**: 441.
72. **Kaminski MS, Radford JA, Gregory SA, et al.** Re-treatment with I-131 tositumomab in patients with non-Hodgkin's lymphoma

who had previously responded to I-131 tositumomab. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 7985.

73. **Press OW, Unger JM, Braziel RM, et al.** Phase II trial of CHOP chemotherapy followed by tositumomab/iodine I-131 tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma: Five-year follow-up of Southwest Oncology Group Protocol S9911. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 4143.

74. **Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, et al.** Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; **20**: 3262.

75. **Witzig TE, White CA, Gordon LI, et al.** Safety of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for relapsed low-grade, follicular, or transformed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2003; **21**: 1263.

76. **Freedman AS, Gribben JG, Neuberg D, et al.** High dose therapy and autologous bone marrow transplantation in patients with follicular lymphoma during first remission. *Blood* 1996; **88**: 2780.

77. **Horning SJ, Negrin RS, Hoppe RT, et al.** High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma in first complete or partial remission: Results of a phase II clinical trial. *Blood* 2001; **97**: 404.

78. **Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, et al.** Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: Results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004; **104**: 2667.

79. **Deconinck E, Foussard C, Milpied N, et al.** High-dose therapy followed by autologous purged stem-cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: A randomized multicenter study by GOELAMS. *Blood* 2005; **105**: 3817.

80. **Sebban C, Mounier N, Brousse N, et al.** Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: The GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 2006; **108**: 2540.

81. **Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, et al.** Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: Results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004; **104**: 2667.

82. **Deconinck E, Foussard C, Milpied N, et al.** High-dose therapy followed by autologous purged stem-cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: A randomized multicenter study by GOELAMS. *Blood* 2005; **105**: 3817.

83. **Gribben JG, Zahrieh D, Stephans K, et al.** Autologous and allogeneic stem cell transplantations for poor-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2005; **106**: 4389.

84. **Sorrer ML, Maris MB, Sandmaier BM, et al.** Hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning for advanced chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 3819.

85. **Freedman AS, Ritz J, Neuberg D, et al.** Autologous bone marrow transplantation in 69 patients with a history of low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1991; **77**: 2524.

86. **Freedman AS, Neuberg D, Mauch P, et al.** Long-term follow-up of autologous bone marrow transplantation in patients with relapsed follicular lymphoma. *Blood* 1999; **94**: 3325.

87. **Apostolidis J, Gupta RK, Grenzelius D, et al.** High-dose therapy with autologous bone marrow support as consolidation of remission in follicular lymphoma: Long-term clinical and molecular follow-up. *J Clin Oncol* 2000; **18**: 527.

88. **Gribben JG, Freedman AS, Neuberg D, et al.** Immunologic purging of marrow assessed by PCR before autologous bone marrow transplantation for B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 1991; **325**: 1525.

89. **Gribben JG, Neuberg D, Freedman AS, et al.** Detection by polymerase chain reaction of residual cells with the bcl-2 translocation is associated with increased risk of relapse after autologous bone marrow transplantation for B-cell lymphoma. *Blood* 1993; **81**: 3449.

90. **Corradini P, Ladetto M, Zallio F, et al.** Long-term follow-up of indolent lymphoma patients treated with high-dose sequential che-

motherapy and autografting: Evidence that durable molecular and clinical remission frequently can be attained only in follicular subtypes. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 1460.

91. **Ladetto M, Vallet S, Benedetti F, et al.** Prolonged survival and low incidence of late toxic sequelae in advanced follicular lymphoma treated with a TBI-free autografting program: Updated results of the multicenter consecutive GITMO trial. *Leukemia* 2006; **20**: 1840.

92. **Stone RM.** Myelodysplastic syndrome after autologous transplantation for lymphoma: The price of progress? *Blood* 1994; **83**: 3437.

93. **Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, et al.** High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: Results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol* 2003; **21**: 3918.

94. **van Besien K, Loberiza Jr FR, Bajorunaitis R, et al.** Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma. *Blood* 2003; **102**: 3521.

95. **Toze CL, Barnett MJ, Connors JM, et al.** Long-term disease-free survival of patients with advanced follicular lymphoma after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 2004; **127**: 311.

96. **Freytes CO, Loberiza FR, Rizzo JD, et al.** Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients who experience relapse after autologous stem cell transplantation for lymphoma: A report of the International Bone Marrow Transplant Registry. *Blood* 2004; **104**: 3797.

97. **Escalon MP, Champlin RE, Saliba RM, et al.** Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic transplantation: A promising salvage therapy for patients with non-Hodgkin's lymphoma whose disease has failed a prior autologous transplantation. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 2419.

98. **Morris E, Thomson K, Craddock C, et al.** Outcome following alemtuzumab (CAMPATH-1H)-containing reduced intensity allogeneic transplant regimen for relapsed and refractory non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Blood* 2004; **104**: 3865.

99. [www.fda.gov/cder/foi/label/2006/103705s230-s231tbl.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/103705s230-s231tbl.pdf).

100. [www.emea.europa.int/humandocs/Humans/EPAR/mabthera/mabthera.htm](http://www.emea.europa.int/humandocs/Humans/EPAR/mabthera/mabthera.htm).

## INDOLENT NON-HODGKIN'S LYMPHOMA: MODERN ALGORITHM OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT

*O.V. Ponomarova, A.V. Ganul*

**Summary.** *A review is dedicated to the analysis of modern principles of diagnostics and treatment of patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma, comparative estimation of efficacy of different charts of chemotherapy (CT), chemoimmunotherapy (CIT) with the use of McAB (rituximabum), CT with subsequent hematopoietic cells transplantation. A clinical case over is brought from own practice, demonstrating efficacy of CIT (with the protracted supporting therapy of rituximabum) at a relapse/progress of follicle non-Hodgkin's lymphoma after the preceding courses of CT (CVP, CHOEP).*

**Key Words:** indolent non-Hodgkin's lymphoma, diagnostics, treatment, chemotherapy, chemoimmunotherapy, rituximabum, hematopoietic cells transplantation, relapse.

**Адрес для переписки:**

Пономарева О.В.

03022 Киев, ул. Васильковская, 45

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. П.Е. Кавецкого НАН Украины  
E-mail: pola.pola59@gmail.com

Получено: 1.09.2014