

## ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-2-121-133>

### Варианты программной противоопухолевой терапии и ее результаты у пациентов с впервые диагностированной мантийноклеточной лимфомой, по данным одного Центра

У.Г. Кошкина<sup>1</sup>, Г.С. Тумян<sup>1,2</sup>, А.А. Семенова<sup>1</sup>, М.Ю. Кичигина<sup>1</sup>, И.З. Заводнова<sup>1</sup>, Д.Н. Тупицына<sup>1</sup>, Е.В. Парамонова<sup>1</sup>, А.С. Антипова<sup>1</sup>, В.О. Шпирко<sup>1</sup>, Ю.И. Ключагина<sup>1,3</sup>, С.Ф. Рамазанова<sup>1</sup>, А.В. Аракелян<sup>1,3</sup>, Г.Д. Петрова<sup>1</sup>, О.Ю. Баранова<sup>1</sup>, Н.А. Купрышина<sup>1</sup>, Е.А. Османов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 23, Москва, Российская Федерация, 115522

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, Российская Федерация, 125993

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, Москва, Российская Федерация, 119435

## РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ.** Оценить клинические особенности и эффективность противоопухолевой терапии у пациентов с впервые диагностированной мантийноклеточной лимфомой (МКЛ), по данным одного Центра.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включено 60 пациентов с МКЛ, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ с 2008 по 2024 г. Больные были в возрасте 37–79 лет (медиана 58 лет); женщин — 22, мужчин — 38. Согласно критериям индекса MIPI, группу низкого риска составили 18 (30 %) пациентов, промежуточного — 22 (37 %), высокого — 20 (33 %). Интенсифицированные режимы, включавшие цитарабин в высоких дозах, использовались у 31 (52 %) пациента, стандартные неинтенсифицированные типа R-CHOP, R-B, R-BAC и др. — у 29 (48 %). Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) по завершении 6 циклов индукционной иммунохимиотерапии выполнена у 18 (30 %) больных. Поддерживающая терапия ритуксимабом проводилась у 36

## LYMPHOID TUMORS

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-2-121-133>

### Options for Program Chemotherapy and Their Outcomes in Patients with Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma Based on the Data from a Single Center

U.G. Koshkina<sup>1</sup>, G.S. Tumyan<sup>1,2</sup>, A.A. Semenova<sup>1</sup>, M.Yu. Kichigina<sup>1</sup>, I.Z. Zavodnova<sup>1</sup>, D.N. Tupitsyna<sup>1</sup>, E.V. Paramonova<sup>1</sup>, A.S. Antipova<sup>1</sup>, V.O. Shpirko<sup>1</sup>, Yu.I. Klyuchagina<sup>1,3</sup>, S.F. Ramazanova<sup>1</sup>, A.V. Arakelyan<sup>1,3</sup>, G.D. Petrova<sup>1</sup>, O.Yu. Baranova<sup>1</sup>, N.A. Kupryshina<sup>1</sup>, E.A. Osmanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> NN Blokhin National Medical Cancer Research Center, 23 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115522

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 2/1 Barrikadnaya ul., Moscow, Russian Federation, 125993

<sup>3</sup> IM Sechenov First Moscow State Medical University, 2 korp. 4 Bolshaya Pirogovskaya ul., Moscow, Russian Federation, 119435

## ABSTRACT

**AIM.** To assess the clinical characteristics and efficacy of chemotherapy for patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma (MCL) based on the data from a single center.

**MATERIALS & METHODS.** The study enrolled 60 MCL patients treated at the NN Blokhin National Medical Cancer Research Center from 2008 to 2024. The patients were 37–79 years of age (median 58 years); there were 22 women and 38 men. According to MIPI, there were 18 (30 %) low risk, 22 (37 %) intermediate risk, and 20 (33 %) high risk patients. Intensified regimens with high-dose cytarabine were administered to 31 (52 %) patients, whereas standard non-intensified R-CHOP, R-B, R-BAC and similar regimens were used in 29 (48 %) patients. Autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) was performed in 18 (30 %) patients after completing 6 cycles of induction immunotherapy. Maintenance rituximab therapy was assigned to 36 (60 %) patients. Ibrutinib, one of Bruton's tyrosine kinase inhibitors, was added to basic immunotherapy in 11 (18 %) patients.

(60 %) пациентов. Ибрутиниб из группы ингибиторов тирозинкиназы Брутона как дополнение к базовой иммунохимиотерапии получали 11 (18 %) больных.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** В группе больных с интенсифицированным лечением, включавшим цитарабин в высоких дозах, 3-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 73 %. Этот показатель при использовании стандартной неинтенсифицированной терапии по схемам, перечисленным выше, оказался равным 54 % ( $p < 0,05$ ). В когорте пожилых пациентов, получавших лечение на основе бендамустина, 3-летняя ВБП составила 64 vs 25 % в группе R-CHOP/R-CHOP-подобный ( $p = 0,05$ ). У пациентов с поддерживающей терапией ритуксимабом и без таковой показатели 3-летней ВБП были 86 и 33 % соответственно ( $p = 0,001$ ), в группах с аутоТГСК и без нее — 76 и 56 % соответственно ( $p = 0,05$ ). В целом по группе ( $n = 60$ ) при медиане наблюдения 36 мес. 3-летняя ВБП составила 64 % (медиана 54 мес.), а 3-летняя ОВ — 80 % (медиана 84 мес.). Показатель 3-летней ВБП у больных МКЛ на разных исторических этапах существенно различался и составил 42 % в период с 2008 по 2017 г. и 86 % в период с 2018 по 2024 г. ( $p = 0,02$ ).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Настоящее исследование охватывает исторический период, продолжавшийся 16 лет, в течение которого подходы к лечению больных МКЛ существенно изменились. Показатель 3-летней ВБП в период 2018–2024 гг. в сравнении с 2008–2017 гг. улучшился практически в 2 раза и составил 86 %. Интенсифицированная программная терапия МКЛ в первой линии с включением цитарабина в высоких дозах достоверно улучшает отдаленные результаты лечения в отличие от стандартных методов иммунохимиотерапии (R-CHOP, R-B и др.). У пожилых пациентов с МКЛ наиболее эффективно лечение на основе бендамустина. Независимо от возраста перспективным следует признать добавление ибрутиниба к базовой противоопухолевой терапии МКЛ. Обязательным компонентом программного лечения служит поддерживающая терапия ритуксимабом. АутоТГСК, выполненная с целью консолидации полученного эффекта по завершении базовой иммунохимиотерапии, ассоциируется с лучшими показателями долгосрочной выживаемости. Полученные в настоящем исследовании результаты вполне сопоставимы с международными данными и отличаются высоким уровнем воспроизводимости в реальной клинической практике.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** мантийноклеточная лимфома, клиника, диагностика, лечение.

**Получено:** 19 января 2025 г.

**Принято в печать:** 25 марта 2025 г.

*Для переписки:* Ульяна Гордеевна Кошкина, Каширское ш., д. 23, Москва, Российская Федерация, 115522; тел.: +7(918)484-48-77; e-mail: koshkina-julia3@yandex.ru

*Для цитирования:* Кошкина У.Г., Тумян Г.С., Семенова А.А. и др. Варианты программной противоопухолевой терапии и ее результаты у пациентов с впервые диагностированной мантийноклеточной лимфомой, по данным одного Центра.

Клиническая онкогематология. 2025;18(2):121–33.

doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-2-121-133.

**RESULTS.** The 3-year progression-free survival (PFS) of the recipients of intensified regimens with high-dose cytarabine was 73 % vs. 54 % ( $p < 0.05$ ) shown by the recipients of the above listed standard non-intensified treatment protocols. The 3-year PFS of elderly recipients of bendamustine-based treatment was 64 % vs. 25 % shown by the patients treated with R-CHOP/R-CHOP-like regimens ( $p = 0.05$ ). The 3-year PFS of recipients and non-recipients of maintenance rituximab therapy was 86 % and 33 %, respectively ( $p = 0.001$ ). In the groups of recipients and non-recipients of auto-HSCT, it was reported to be 76 % and 56 % ( $p = 0.05$ ). In the total group ( $n = 60$ ), with the follow-up median of 36 months, the 3-year PFS was 64 % (median 54 months), and the 3-year OS was 80 % (median 84 months). The 3-year PFS rates in MCL patients varied considerably at different historic stages and were 42 % during the period from 2008 to 2017 and 86 % from 2018 to 2024 ( $p = 0.02$ ).

**CONCLUSION.** The present study covers the period of 16 years characterized by changing approaches to MCL treatment. The 3-year PFS rate of 86 % in the period of 2018–2024 increased nearly twofold compared to 2008–2017. Intensified program MCL first-line therapy with high-dose cytarabine significantly improves the long-term outcomes as opposed to standard immunochemotherapy (R-CHOP, R-B, etc.). For elderly MCL patients, bendamustine-based regimens appear to be most effective. Irrespective of patient's age, it should be recognized that ibrutinib added to basic MCL chemotherapy holds the most promise. Maintenance rituximab therapy is a must in program treatment. Consolidation auto-HSCT performed after basic immunochemotherapy is associated with higher rates of long-term survival. The present study yielded results comparable to international data and showing a high reproducibility in real-world clinical practice.

**KEYWORDS:** mantle cell lymphoma, clinical features, diagnosis, treatment.

**Received:** January 19, 2025

**Accepted:** March 25, 2025

*For correspondence:* Ulyana Gordeevna Koshkina, 23 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115522; Tel.: +7(918)484-48-77; e-mail: koshkina-julia3@yandex.ru

*For citation:* Koshkina U.G., Tumyan G.S., Semenova A.A., et al. Options for Program Chemotherapy and Their Outcomes in Patients with Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma Based on the Data from a Single Center. Clinical oncohematology. 2025;18(2):121–33. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-2-121-133.

## ВВЕДЕНИЕ

Мантийноклеточная лимфома (МКЛ) — это редкий вариант злокачественной В-клеточной лимфоидной опухоли, которая составляет около 3–5 % всех неходжкинских лимфом взрослых [1, 2]. Ежегодно в России регистрируется примерно 2000 новых случаев заболевания, преимущественно у мужчин среднего и пожилого возраста. Согласно 5-й версии классификации гематолимфоидных опухолей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), выделяют три клинико-морфологических варианта МКЛ: мантийноклеточная неоплазия *in situ*, классическая мантийноклеточная лимфома, ненодальная мантийноклеточная лимфома [3].

Первичным онкогенным событием в развитии МКЛ является транслокация  $t(11;14)(q13;q32)$ , которая приводит к гиперэкспрессии циклина D1 — белка-регулятора клеточного цикла. Избыточная экспрессия циклина D1 служит одним из ключевых сигнальных маркеров в диагностике МКЛ [4].

Клиническая картина МКЛ обычно характеризуется генерализованным вовлечением лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы, увеличением селезенки, нередко присутствуют симптомы интоксикации. Кроме того, возможно поражение желудочно-кишечного тракта и костного мозга. Лейкемический состав крови при этом заболевании требует дифференциальной диагностики с другими вариантами В-клеточных лимфоидных опухолей. При классическом варианте МКЛ отмечается высокая экспрессия белка SOX11 и отсутствуют мутации в генах, кодирующих тяжелые цепи иммуноглобулинов (*IGHV*). Индекс пролиферативной активности Ki-67 обычно находится в диапазоне 10–30 %.

Индолентный подтип МКЛ характеризуется наличием соматических мутаций в гене *IGHV* и отсутствием экспрессии белка SOX11. При этом варианте, как правило, имеет место вовлечение селезенки и костного мозга с лейкозным составом периферической крови, опухолевая нагрузка умеренная, пролиферативный индекс Ki-67  $\leq 10\%$  [5–7].

Бластоидный и плеоморфный подтипы МКЛ объединяет бластоидная морфология опухоли с диффузным характером роста и высоким пролиферативным индексом Ki-67, превышающим обычно 30 %. Бластоидный вариант заболевания характеризуется агрессивным течением, недостаточной эффективностью проводимой терапии. Нередко определяется мутация в гене *TP53*.

Международный прогностический индекс, разработанный специально для МКЛ (MIPi), в настоящее время широко применяется в клинике при стратификации пациентов на группы риска. В упрощенной прогностической системе sMIPi учитываются следующие параметры: возраст старше 60 лет, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), лейкоцитов в крови и статус по ECOG. В зависимости от суммы баллов, полученных при оценке перечисленных параметров, пациенты подразделяются на три группы риска: низкого, промежуточного и высокого. В клинической практике применяются различные модификации

шкалы MIPi: упрощенный (sMIPi), комбинированный биологический (MIPi<sub>b</sub>), при котором учитывается индекс пролиферативной активности Ki-67.

За последние десятилетия наши представления о механизмах развития болезни значительно расширились, что позволяет стратифицировать больных на группы риска с учетом не только клинических параметров, но и результатов морфологического (бластоидный vs плеоморфный подтип) и молекулярно-генетических исследований, включающих определение мутаций в гене *TP53* [8].

До настоящего времени подходы к терапии МКЛ непрерывно пересматриваются. Единых стандартов индукционной терапии для пациентов разных возрастных групп не существует. В эру таргетных препаратов подвергается сомнению и целесообразность выполнения высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Выбор наиболее оптимальной программы противоопухолевой терапии первой линии у пациентов с МКЛ по-прежнему остается чрезвычайно актуальной клинической проблемой, требующей дальнейшего осмысления и изучения.

В этом контексте **цель настоящего амбиспективного исследования**, по данным одного высокоспециализированного Центра, заключается в оценке клинических особенностей и эффективности противоопухолевой терапии у пациентов с впервые диагностированной МКЛ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование проводилось в отделении противоопухолевой лекарственной терапии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2008 по 2024 г. В основу работы положены клинические данные 60 больных с впервые диагностированной МКЛ. Медиана наблюдения составила 33 мес. Пациенты были в возрасте 37–79 лет (медиана 58 лет), 26 (43 %) из них были старше 60 лет. В исследуемой группе преобладали мужчины ( $n = 38$ ; 63 %). У всех 60 больных диагноз МКЛ поставлен по результатам иммуногистохимического исследования опухолевой ткани. У 17 (28 %) из них определена специфическая транслокация  $t(11;14)(q13;q32)$ . У 10 (17 %) пациентов имел место бластоидный подтип МКЛ. Индекс пролиферативной активности Ki-67  $> 30\%$  отмечен у 16 (27 %) из 60 больных. В последние годы появились многочисленные сообщения, подтверждающие крайне неблагоприятное течение МКЛ при определении в опухолевых клетках генетических нарушений, в частности делеции  $del(17p)$  и/или мутации в гене *TP53*. В нашей работе у 2 (5 %) больных из 39 обследованных обнаружена  $del(17p)$  и у 1 — мутация в гене *TP53*.

Первичное обследование пациентов включало весь комплекс необходимых лабораторных и инструментальных исследований в соответствии с действующими в РФ клиническими рекомендациями по диагностике и лечению лимфопрлиферативных заболеваний. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ),

**Таблица 1.** Характеристика пациентов с впервые диагностированной мантийноклеточной лимфомой ( $n = 60$ )

Показатель	Число пациентов, $n$
Соотношение женщин/мужчин	22 (37 %)/38 (63 %)
Возраст	
Медиана (диапазон), лет	58 (37–79)
< 60 лет	34 (57 %)
≥ 60 лет	26 (43 %)
Стадия по Ann Arbor	
I	0 (0 %)
II	6 (10 %)
III	10 (17 %)
IV	44 (73 %)
ЛДГ выше ВГН	21 (35 %)
Наличие В-симптомов	29 (48 %)
Оценка по ECOG (ВОЗ, 1979)	
0–1 балл	46 (76 %)
2 балла	14 (24 %)
3 балла	—
4 балла	—
Морфологический вариант	
Классический	50 (83 %)
Бластоидный	10 (17 %)
Плеоморфный	—
Ki-67 > 30 %	16 (27 %)
Поражение селезенки	30 (50 %)
Поражение костного мозга	32 (53 %)
Экстранодальные поражения	
ЖКТ	22 (37 %)
Кольцо Вальдейера	15 (25 %)
Легкие	8 (13 %)
Слюнные железы	7 (12 %)
Печень	3 (5 %)
Оценка по MIPI	
Низкий риск	18 (30 %)
Промежуточный риск	22 (37 %)
Высокий риск	20 (33 %)
ПЭТ-КТ	
В дебюте	46 (77 %)
По завершении ИХТ	46 (77 %)
Первая линия терапии	
<i>Интенсифицированные режимы</i>	
R-CHOP/R-HDAra-C	31 (52 %)
R-CHOP/R-DHAOx	13 (42 %)
R-HyperCVAD/R-MA	5 (16 %)
<i>Стандартные режимы</i>	
R-B	29 (48 %)
R-CHOP	15 (52 %)
VR-CAP	9 (31 %)
R-CAP	3 (10 %)
R-BAC	2 (7 %)
АутоТГСК (консолидация ремиссии)	18 (30 %)
Поддерживающая терапия ритуксимабом	36 (60 %)
Ингибиторы ВТК в комбинации с ИХТ (1-я линия терапии)	11 (18 %)
Исторические этапы лечения	
2008–2017 гг.	22 (37 %)
2018–2024 гг.	38 (63 %)

В-симптомы — лихорадка, потеря массы тела, ночная потливость; ВТК — тирозинкиназа Брутона; ECOG — Восточная объединенная группа онкологов; Ki-67 — маркер пролиферативной активности опухоли; MIPI — международный прогностический индекс для мантийноклеточной лимфомы; аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ВГН — верхняя граница нормы; ИХТ — иммунохимиотерапия; ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

перед началом противоопухолевого лечения и после его завершения выполнена у 46 (77 %) пациентов. Результаты ПЭТ-КТ считались отрицательными при отсутствии метаболически активной опухоли во всех зонах исходного поражения (Deauville 1–3 балла). Результаты с высоким уровнем накопления радиофармпрепарата, соответствующие Deauville 4–5 баллов, трактовались как ПЭТ-положительные.

У большинства больных с впервые диагностированной МКЛ ( $n = 54$ ; 90 %) имел место распространенный опухолевый процесс с вовлечением лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы (III–IV стадия по Ann Arbor). Массивные конгломераты лимфатических узлов общим размером 10 см и более обнаружены у 7 (12 %) из 60 больных. Поражение селезенки ( $n = 30$ ; 50 %) и костного мозга ( $n = 32$ ; 53 %) отмечено в половине наблюдений. У 8 (13 %) пациентов ко времени постановки диагноза определялся лейкозный состав периферической крови. У 22 (73 %) из 30 пациентов со спленомегалией имело место одновременное поражение костного мозга ( $p = 0,002$ ). Экстранодальные поражения наиболее часто встречались в ЖКТ ( $n = 22$ ; 37 %) и кольце Вальдейера ( $n = 17$ ; 10 %), значительно реже — в легких ( $n = 8$ ; 13 %), слюнных железах ( $n = 7$ ; 12 %), печени ( $n = 3$ ; 5 %). Повышение уровня ЛДГ отмечалось у 21 (35 %) больного, симптомы интоксикации — у 29 (48 %), оценка по шкале ECOG  $\geq 2$  баллов — у 14 (24 %).

В соответствии с критериями MIPI группу низкого риска (0–3 балла) составили 18 (30 %) пациентов, промежуточного (4–5 баллов) — 22 (37 %), высокого (6–11 баллов) — 20 (33 %). Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

На основании анализа клинических наблюдений можно заключить, что сформированный в настоящем исследовании примерный портрет больного МКЛ в целом соответствует описанному ранее в литературе. Как правило, это пожилой мужчина с генерализованным увеличением лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы («bulky» редко), со множественными экстранодальными поражениями, наличием симптомов интоксикации и вовлечением селезенки, костного мозга.

С учетом возраста, соматического статуса пациента и клинических особенностей болезни в первой линии терапии использовались различные по степени интенсивности режимы химиотерапии в комбинации с ритуксимабом. Иными словами, программы противоопухолевого лечения условно были разделены на две категории: интенсифицированные и стандартные неинтенсифицированные. Интенсифицированные режимы лекарственного лечения, включавшие цитарабин в высоких дозах, использовались у 31 (52 %) пациента. Наиболее часто применялись альтернирующие режимы R-CHOP/R-HDAra-C ( $n = 13$ ; 42 %) или R-CHOP/R-DHAOx ( $n = 13$ ; 42 %), реже — R-HyperCVAD/R-MA ( $n = 5$ ; 16 %). Неинтенсифицированное лечение по стандартным схемам иммунохимиотерапии получали 29 (48 %) пациентов: R-B ( $n = 15$ ; 52 %), R-CHOP ( $n = 9$ ; 31 %), VR-CAP ( $n = 3$ ; 10 %), R-BAC ( $n = 2$ ; 7 %).

С целью консолидации достигнутого эффекта 18 (30 %) пациентам выполнялась ВДХТ с последующей аутоТГСК.

Следует отметить, что настоящее исследование охватывает значительный исторический период, в течение которого подходы к лечению больных МКЛ изменялись. В частности, основываясь на данных международных рандомизированных исследований и в соответствии с обновленными клиническими рекомендациями, примерно с 2018 г. всем больным по завершении индукционного этапа проводилась поддерживающая терапия ритуксимабом ( $n = 36$ ; 60 %). Суммарная доза цитарабина в режиме иммунохимиотерапии была снижена с 12 ( $3 \text{ г/м}^2$  каждые 12 ч, 4 введения) до  $4 \text{ г/м}^2$  ( $2 \text{ г/м}^2$  каждые 12 ч, 2 введения). При отсутствии противопоказаний всем больным после успешного завершения индукционного этапа выполнялась ВДХТ с аутоТГСК. Последние годы терапия первой линии у молодых пациентов с МКЛ была усилена добавлением таргетного препарата из группы ингибиторов тирозинкиназы Брутона (ВТК) ( $n = 7$ ). Кроме того, 4 пожилых пациента получали ибрутиниб в рамках международного клинического исследования.

Нам показалось важным оценить общую эффективность новых подходов к терапии у пациентов с МКЛ на различных исторических этапах. Первый продолжался с 2008 по 2017 г., второй — с 2018 по 2024 г., на протяжении которых пациенты получали различные по интенсивности программы противоопухолевого лечения. Таким образом, в настоящем исследовании анализу подвергнуты две условные группы пациентов с МКЛ, лечение которых проводилось в 2010-е годы нашего столетия (группа 1:  $n = 22$ ; 37 %) и в более поздние, 2020-е, годы (группа 2:  $n = 38$ ; 63 %).

В настоящем исследовании в качестве конечных точек выступали показатель общего ответа после первой линии терапии, число нежелательных явлений (НЯ), показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ). Эффект оценивался в соответствии с рекомендациями

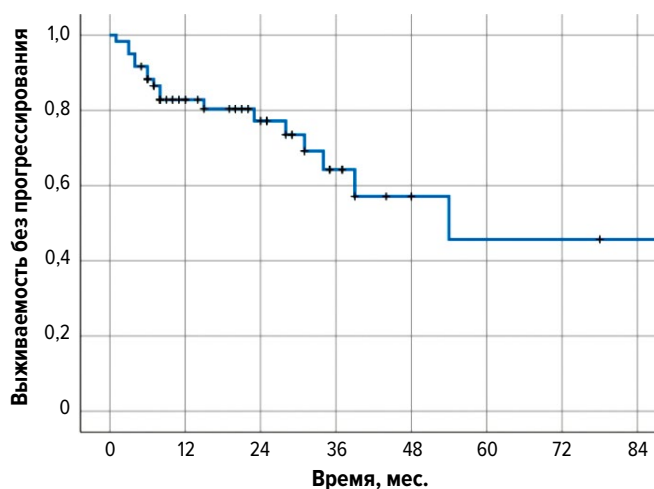
Международной рабочей группы по критериям ответа (International Working Group response criteria, IWG, 2014). Безопасность и переносимость анализировали путем регистрации НЯ, тяжесть и тип которых определяли в соответствии с общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института рака США (NCI-CTCAE), версия 5.0.

### Статистический анализ

Статистическая обработка результатов настоящей работы проводилась с применением пакета программ SPSS и с использованием собственной базы данных. Оценка включала корреляционный анализ, сравнение средних величин, анализ по таблицам сопряженности признаков с применением критерия  $\chi^2$ . Построение кривых выживаемости осуществлялось по методике Каплана—Мейера. При расчете ОВ продолжительность жизни пациентов определяли как время от начала лечения МКЛ до смерти по любой причине и цензурировали датой последнего доступного наблюдения. Для расчета ВБП продолжительность жизни определяли как время от начала терапии МКЛ до прогрессирования, рецидива или смерти по любой причине. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

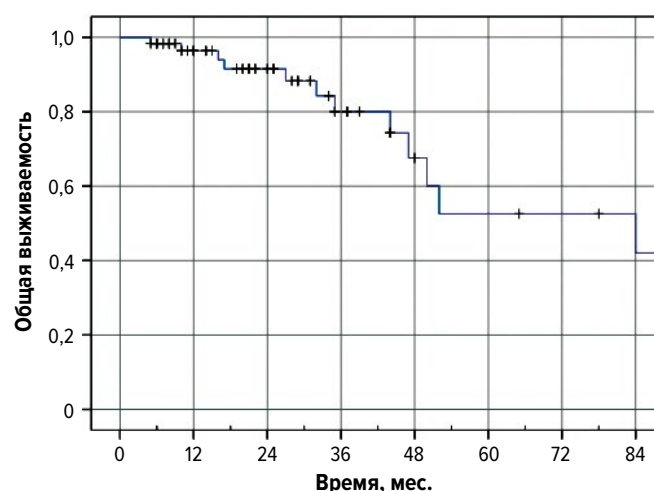
## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты противоопухолевого лечения были оценены по завершении лекарственного этапа: полные ремиссии (ПР) достигнуты у 50 (83 %) больных, частичные (ЧР) — у 4 (7 %), у 6 (10 %) пациентов констатировано первично-рефрактерное течение заболевания. При медиане наблюдения 36 мес. в целом по группе ( $n = 60$ ) 3-летняя ВБП составила 64 % (медиана 54 мес.; рис. 1), а 3-летняя ОВ — 80 % (медиана 84 мес.; рис. 2). Поскольку в настоящее исследование были включены пациенты разных воз-



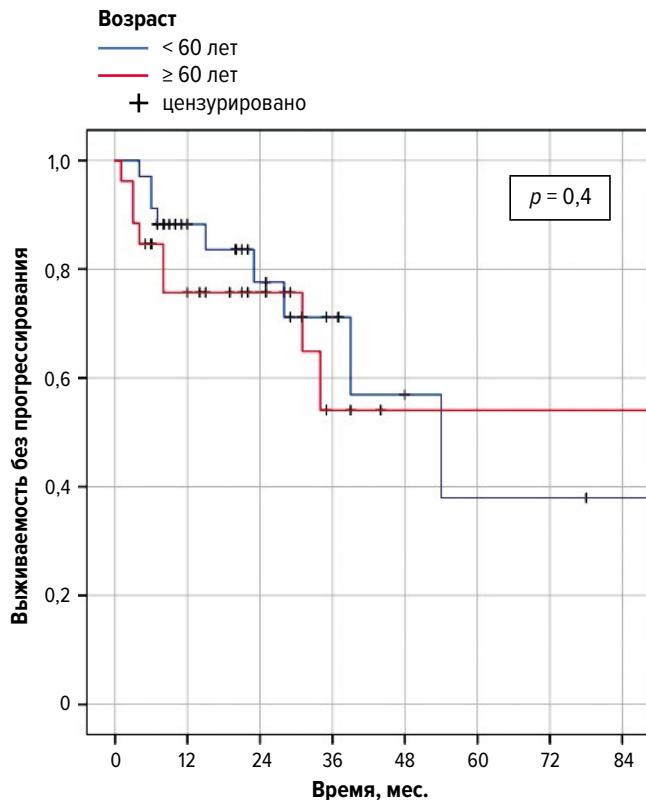
**Рис. 1.** Выживаемость без прогрессирования (медиана 54 мес.) пациентов с впервые диагностированной мантийноклеточной лимфомой, включенных в настоящее исследование ( $n = 60$ )

**Fig. 1.** Progression-free survival (median 54 months) of patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma included in the present study ( $n = 60$ )



**Рис. 2.** Общая выживаемость (медиана 84 мес.) пациентов с впервые диагностированной мантийноклеточной лимфомой, включенных в настоящее исследование ( $n = 60$ )

**Fig. 2.** Overall survival (median 84 months) of patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma included in the present study ( $n = 60$ )



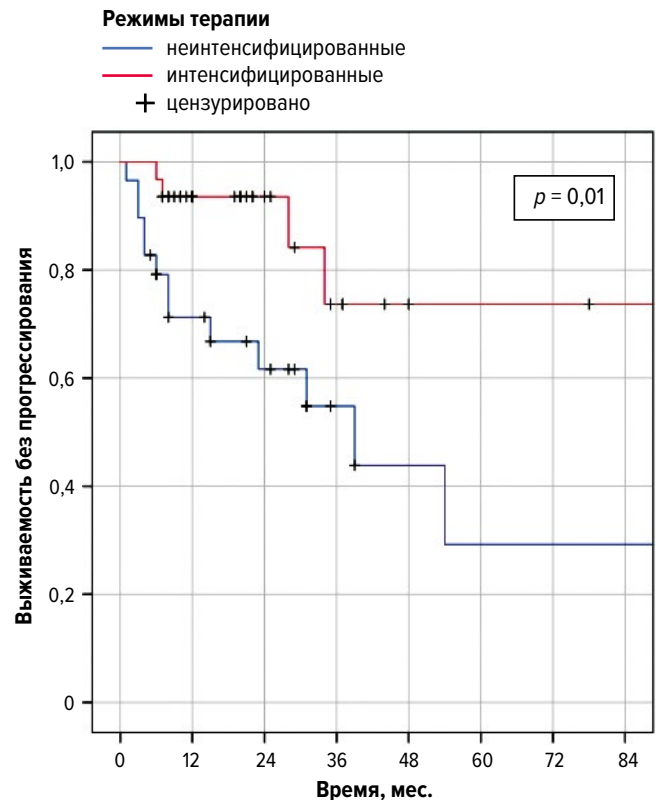
**Рис. 3.** Выживаемость без прогрессирования в группах пациентов с впервые диагностированной мантийноклеточной лимфомой в возрасте < 60 ( $n = 34$ ) и  $\geq 60$  лет ( $n = 26$ )

**Fig. 3.** Progression-free survival of patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma aged < 60 ( $n = 34$ ) and  $\geq 60$  years ( $n = 26$ )

растных групп, в первую очередь оценивалась эффективность терапии у пожилых больных 60 лет и старше ( $n = 26$ ; 43 %) и молодых ( $n = 34$ ; 57 %). Оказалось, что несмотря на существенную разницу в медиане ВБП (54 и 99 мес. соответственно), различия по кривым в двух возрастных группах оказались статистически незначимыми ( $p = 0,4$ ; рис. 3). Возможно, это связано с тем, что  $\frac{1}{3}$  пациентов в возрасте 60 лет и старше ( $n = 8$ ; 31 %) получала интенсифицированные режимы иммунохимиотерапии. Необходимо отметить, что, как и следовало ожидать, показатели ОВ оказались хуже в группе пожилых больных ( $p = 0,02$ ).

Таким образом, отсутствие существенных различий по показателям ВБП в разных возрастных группах позволило в дальнейшем анализировать популяцию в целом. В частности, оказалось, что применение интенсивных режимов с включением цитарабина в высоких дозах статистически значимо улучшало показатели выживаемости без признаков болезни: 3-летняя ВБП составляла 73 % (медиана 133 мес.), а при использовании стандартных (неинтенсивных) программ — 54 % (медиана 72 мес.;  $p = 0,01$ ) (рис. 4).

Другое интересное наблюдение зафиксировано нами при изучении частоты и степени выраженности различных осложнений, которые анализировались отдельно в двух группах больных с МКЛ, получавших разные по интенсивности программы



**Рис. 4.** Выживаемость без прогрессирования пациентов с впервые диагностированной мантийноклеточной лимфомой в группах с интенсифицированной ( $n = 31$ ) и стандартной неинтенсифицированной ( $n = 29$ ) иммунохимиотерапией

**Fig. 4.** Progression-free survival of patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma treated with intensified ( $n = 31$ ) and standard non-intensified ( $n = 29$ ) immunochemotherapy

терапии. Оказалось, что в сравниваемых группах спектр НЯ практически не различался, за исключением большего числа тромбоцитопений при использовании интенсивных режимов (табл. 2). Эти данные позволяют еще раз обратить внимание на тот факт, что лечение соматически ослабленных или пожилых пациентов с большой опухолевой нагрузкой практически всегда сопряжено с определенной токсичностью даже при использовании стандартных режимов химиотерапии.

В настоящей работе анализу подвергнуто прогностическое значение различных факторов с точки зрения их влияния на непосредственную эффективность и отдаленные результаты лечения. Оказалось, что поражение селезенки и костного мозга, уровень ЛДГ, статус по ECOG, наличие или отсутствие симптомов интоксикации к началу лечения МКЛ не отражались на показателях ВБП и ОВ. Статистически значимое снижение показателей 3-летней ВБП (39 % с медианой 31 мес. vs 89 % с медианой 99 мес.;  $p = 0,01$ ) и ОВ (68 % с медианой 50 мес. vs 94 % с медианой 99 мес.;  $p = 0,02$ ) отмечалось у мужчин в сравнении с больными женского пола. Прогностическая группа по шкале MIPI, высокая пролиферативная активность опухоли и бластоидный подтип МКЛ не оказывали самостоятельного влияния на показатели ВБП. Однако в настоящем исследовании большинство пациентов из группы высокого риска по шкале MIPI (13 из 20;

**Таблица 2.** Частота и спектр нежелательных явлений III–IV степени при использовании интенсифицированных ( $n = 31$ ) и стандартных неинтенсифицированных ( $n = 29$ ) режимов иммунохимиотерапии у пациентов с впервые диагностированной МКЛ

Нежелательные явления	Интенсифицированные режимы (R-CHOP/R-HDAra-C, R-Hyper-CVAD/RMA, R-CHOP/R-DHAP/R-DHAOx)	Неинтенсифицированные режимы (R-BAC, R-B, R-CHOP, VR-CAP)	$p$
Нейтропения	27 (87 %)	20 (69 %)	0,08
Анемия	20 (65 %)	15 (51 %)	0,30
Тромбоцитопения	28 (90 %)	18 (62 %)	0,01
Печеночная токсичность	3 (10 %)	2 (7 %)	0,60
Почечная токсичность	4 (13 %)	1 (3 %)	0,10
Мукозиты/колиты	11 (35 %)	7 (24 %)	0,20
Инфекции	13 (42 %)	11 (38 %)	0,70
COVID-19	4 (13 %)	4 (14 %)	0,90
Пневмонии	7 (23 %)	8 (28 %)	0,60

65 %), с бластоидным вариантом (7 из 10; 70 %) и Ki-67 > 30 % (12 из 16; 75 %) получали интенсивные режимы иммунохимиотерапии, что, по-видимому, нивелировало неблагоприятное влияние перечисленных выше параметров.

Важной представляется оценка общей эффективности лечения и сроков жизни пациентов с МКЛ, получавших лечение в разные исторические периоды: 2008–2017 гг. — группа 1 ( $n = 22$ ) и 2018–2024 гг. — группа 2 ( $n = 38$ ). Основные изменения в подходах к лечению МКЛ на различных исторических этапах, требующие анализа, представлены ниже:

- изменение режимов индукционной терапии у пациентов с удовлетворительным соматическим статусом в виде снижения суммарной дозы цитарабина с 12 (R-CHOP/R-HDAra-C, R-Hyper-CVAD/RMA,  $n = 18$ ) до 4 г/м<sup>2</sup> (R-CHOP/R-DHAP/R-DHAOx,  $n = 13$ ) с условием применения в дальнейшем ВДХТ с последующей аутоТГСК;
- у пожилых пациентов с МКЛ в последние годы стали чаще применяться бендамустин-содержащие режимы противоопухолевой терапии (R-BAC, R-B,  $n = 17$ ) в сравнении с антрациклин-содержащими (R-CHOP, VR-CAP,  $n = 12$ );
- у всех пациентов независимо от характера индукционной терапии проводилось поддерживающее лечение ритуксимабом в течение 2 лет;
- добавление ингибиторов ВТК в первой линии терапии МКЛ ( $n = 11$ ).

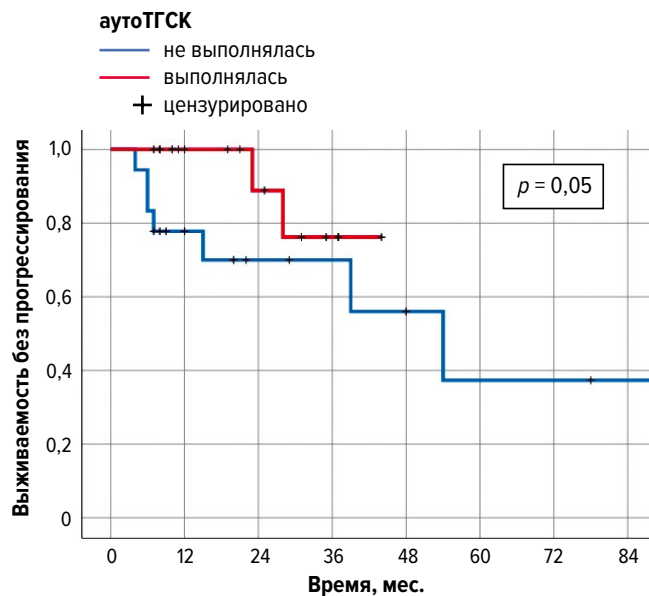
За последние 6–7 лет перечисленные выше изменения в подходах к лечению впервые диагностированной МКЛ в качестве самостоятельных вариантов противоопухолевой терапии применялись наиболее часто (табл. 3).

Оценка эффективности индукционных режимов у пациентов моложе 60 лет показала, что снижение дозы цитарабина с 12 до 4 г/м<sup>2</sup> с уменьшением общей токсичности лечения не приводило к ухудшению отдаленных результатов. Так, частота рецидивов у этой категории пациентов в группе с цитарабином в дозе 12 г/м<sup>2</sup> составила 22 %, а в группе с цитарабином в дозе 4 г/м<sup>2</sup> — 8 % ( $p = 0,2$ ). В то же время проведение аутоТГСК в качестве консолидации достигнутого эффекта значительно улучшало показатели 3-летней

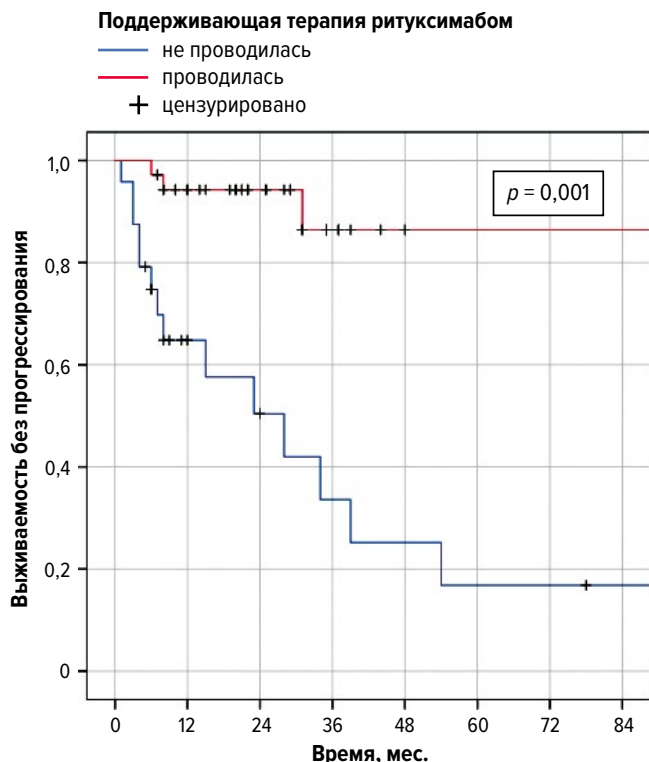
**Таблица 3.** Подходы к лечению мантийноклеточной лимфомы на различных исторических этапах

Показатель	Период с 2008 по 2017 г. (группа 1)	Период с 2018 по 2024 г. (группа 2)	$p$
Интенсифицированные режимы ИХТ ( $n = 31$ )	8 (26 %)	23 (74 %)	0,007
АутоТГСК ( $n = 18$ )	2 (11 %)	16 (89 %)	0,007
Поддерживающая терапия ритуксимабом ( $n = 36$ )	8 (22 %)	28 (78 %)	0,004
Ингибиторы ВТК ( $n = 11$ )	2 (18 %)	9 (82 %)	0,010

ВТК — тирозинкиназа Брутона; аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ИХТ — иммунохимиотерапия.

**Рис. 5.** Выживаемость без прогрессирования пациентов с впервые диагностированной мантийноклеточной лимфомой в группах с аутоТГСК ( $n = 18$ ) и без таковой ( $n = 18$ )**Fig. 5.** Progression-free survival of patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma after auto-HSCT ( $n = 18$ ) and without it ( $n = 18$ )

ВВП: 76 % (медиана не достигнута) в группе с аутоТГСК и 56 % (медиана 54 мес.) в группе без таковой ( $p = 0,05$ ; рис. 5). Показатели 3-летней ОВ в группах с аутоТГСК и без нее практически не различались.



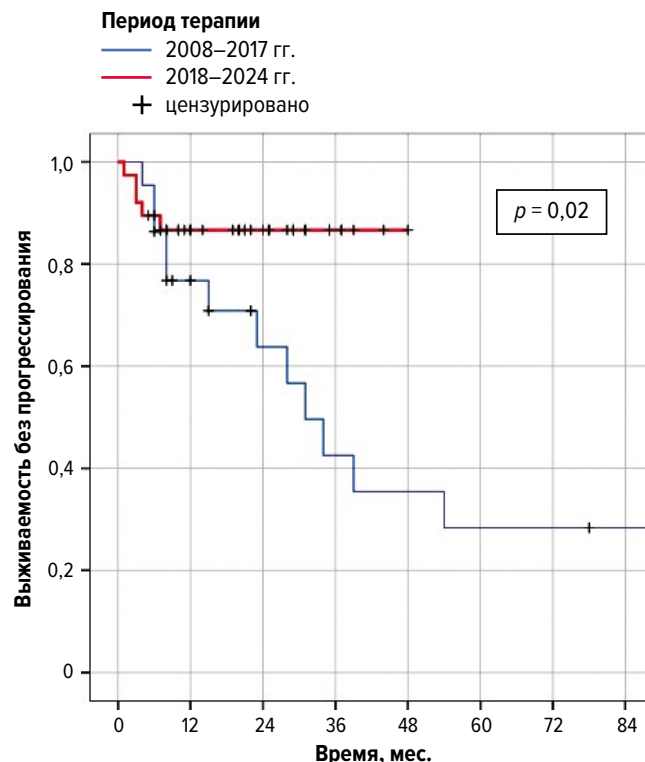
**Рис. 6.** Выживаемость без прогрессирования пациентов с впервые диагностированной мантийноклеточной лимфомой в группах с поддерживающей терапией ритуксимабом ( $n = 36$ ) и без таковой ( $n = 24$ )

**Fig. 6.** Progression-free survival of patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma after maintenance rituximab therapy ( $n = 36$ ) and without it ( $n = 24$ )

При оценке результатов лечения у пациентов в возрасте 60 лет и старше оказалось, что бендамустин-содержащие режимы имеют значительные преимущества перед антрациклин-содержащими. Так, рецидивы или рефрактерное течение зафиксированы у 6 (35 %) из 17 больных, получавших лечение на основе бендамустина. В то же время при использовании в этой возрастной группе СНОР-подобных режимов рецидивы/рефрактерность имели место у 9 (75 %) из 12 пациентов.

Другим важным параметром, существенно влияющим на течение МКЛ, оказался ритуксимаб в поддерживающем режиме на протяжении 2 лет по завершении базовой иммунохимиотерапии. Так, 2-летняя ВБП в группе с поддерживающей терапией ритуксимабом составила 86 % (медиана 99 мес.), а в группе без таковой — 33 % (медиана 28 мес.;  $p = 0,001$ ) (рис. 6). Показатели 2-летней ОВ в указанных группах оказались равными 90 и 65 % соответственно ( $p = 0,01$ ).

Таким образом, наши данные отчетливо показывают существенное улучшение результатов лечения при МКЛ за последние 6–7 лет. Так, 3-летняя ВБП у пациентов с МКЛ, получавших лечение в период с 2008 по 2017 г., составила 42 % (медиана 31 мес.), а в группе получавших лечение с 2018 по 2024 г. — 86 % ( $p = 0,02$ ; рис. 7). Эта чрезвычайно важная информация служит убедительным подтверждением правильности современных подходов к лечению пациентов с МКЛ в реальной клинической практике.



**Рис. 7.** Выживаемость без прогрессирования пациентов с впервые диагностированной мантийноклеточной лимфомой, получавших лечение в разные исторические периоды: 2008–2017 гг. ( $n = 22$ ) и 2018–2024 гг. ( $n = 38$ )

**Fig. 7.** Progression-free survival of patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma treated during different periods of time: 2008–2017 ( $n = 22$ ) and 2018–2024 ( $n = 38$ )

## ОБСУЖДЕНИЕ

МКЛ является гетерогенным заболеванием с широким спектром клинических проявлений — от редких индолентных случаев, не требующих немедленного начала терапии, до агрессивных вариантов с быстрыми темпами прогрессирования опухоли, коротким ответом на противоопухолевую терапию и частыми рецидивами. Разнообразие клинических проявлений МКЛ и прогностически неблагоприятное течение заболевания в целом диктуют необходимость разработки эффективных лечебных подходов.

### Лечение пациентов с МКЛ в возрасте $\geq 60$ лет

Медиана возраста больных МКЛ составляет приблизительно 70 лет [1, 2]. В качестве первой линии терапии у пожилых пациентов обычно применяются антрациклин- или бендамустин-содержащие режимы иммунохимиотерапии. Так, в крупном рандомизированном исследовании M.J. Rummel и соавт. проводился сравнительный анализ результатов лечения по схемам R-СНОР и R-В у первичных больных индолентными неходжкинскими лимфомами, включая МКЛ ( $n = 94$ ) [9]. Бендамустин продемонстрировал высокую эффективность и приемлемый профиль токсичности независимо от иммуноморфологического варианта индолентной лимфомы. При МКЛ в группе с бендамустином медиана ВБП составила



35 мес., а в группе с антрациклиновыми антибиотиками — 22 мес. ( $p = 0,0044$ ), различий по показателям ОВ не отмечалось. В этом исследовании обращает на себя внимание, что поддерживающая терапия ритуксимабом не предусматривалась [9]. Эти данные подтверждены и в другом рандомизированном исследовании III фазы BRIGHT, в которое были включены 373 пациента с индолентными лимфомами, из них 74 с МКЛ [10]. При сравнении непосредственных результатов лечения по схемам R-B и R-CHOP/R-CVP общий ответ (ОО) был выше в группе R-B (94 %) в сравнении с группой R-CHOP/R-CVP (85 %), однако режимы с бендамустином ассоциировались с большей частотой побочных реакций.

В исследование D. Villa и соавт. включено 190 пациентов с МКЛ разных возрастных групп (из них 31 % пожилых), которые получали лечение по программе R-B [11]. У молодых пациентов с эффективным лечением с целью консолидации выполнялась ВДХТ с последующей аутоТГСК. Поддерживающая терапия ритуксимабом проводилась у 74 % пациентов ( $n = 141$ ). Полученные результаты сравнивались с данными из исторического контроля, когда противоопухолевое лечение осуществлялось по схеме R-CHOP ( $n = 248$ ). Отмечено отчетливое улучшение показателей в группе пациентов с бендамустином (3-летняя ВБП составила 56 и 35 % соответственно), однако различий в сроках ОВ практически не зарегистрировано (64 и 55 % соответственно). Кроме того, у больных МКЛ высокого риска результаты терапии при использовании схем с бендамустином оказались неудовлетворительными [11]. В настоящей работе также показано значительное преимущество бендамустин-содержащих режимов в сравнении с CHOP-подобными у пожилых пациентов с МКЛ по частоте развития рецидивов и констатации резистентного течения опухоли (35 и 75 % соответственно).

Следует отметить, что в литературе имеются данные и о вполне сопоставимой эффективности R-B и R-CHOP. Так, согласно авторам из Великобритании, медиана ВБП и ОВ у пациентов, получавших лечение по схеме R-CHOP, составила 16,7 и 55,2 мес., а по схеме R-B — 21,9 и 48,1 мес. соответственно [12].

Следует отметить, что интересные данные были получены у пожилых пациентов с МКЛ после применения **бортезомиба**. Ранее было показано, что бортезомиб является ключевым компонентом, катализирующим расщепление основных белков-регуляторов клеточного деления. Проведено рандомизированное исследование по сравнению режимов R-CHOP и VR-CAP у больных МКЛ, у которых не планировалась ВДХТ с последующей аутоТГСК [13]. В протокол включено 487 первичных больных с МКЛ. При медиане наблюдения 40 мес. медиана ВБП была статистически значимо выше в группе с бортезомибом (30 мес.) в сравнении с группой R-CHOP (16 мес.;  $p = 0,0044$ ). Однако это лечение оказалось более токсичным за счет большого числа тромбоцитопений III–IV степени (57 %). При более длительных сроках наблюдения (медиана 82 мес.) различия в ОВ больных, получавших лечение по схемам VR-CAP и R-CHOP, стали наиболее очевидными. Медиана ОВ в группах VR-CAP и R-CHOP составила 90 и 55 мес. соответственно ( $p = 0,001$ ) [13].

Следующей попыткой улучшения результатов лечения первичной МКЛ стало применение новых таргетных препаратов из группы ингибиторов ВТК. ВТК, ключевой компонент сигнального пути В-клеточного рецептора (BCR), значительно изменила парадигму лечения злокачественных В-клеточных опухолей. Произошло смещение в сторону концепции «chemotherapy-free». Ибрутиниб, первый в своем классе ингибитор ВТК, образует ковалентную связь с цистеиновым остатком (Cys 481) в активном центре ВТК, что приводит к стойкому необратимому ингибированию его ферментативной активности.

В числе первых было крупное многоцентровое исследование II фазы, в котором 111 пациентов с рецидивами МКЛ получали **ибрутиниб** в монорежиме в дозе 560 мг/сут внутрь до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности [14]. Медиана возраста пациентов, включенных в исследование, составила 68 лет. Больные ранее получили в среднем 3 линии терапии. У 68 % пациентов лечение оказалось эффективным (ПР 21 %), а 2-летние ВБП и ОВ составили 31 и 47 % соответственно [14].

По результатам крупного исследования, включавшего 370 пациентов с рецидивами и рефрактерным течением МКЛ, получавших ибрутиниб, была продемонстрирована высокая эффективность препарата [15]. Эти данные послужили основанием для изменения тактики лечения при рецидивах/рефрактерной МКЛ. ОО составил 77 %. Следует отметить, что у пациентов с бластоидным подтипом МКЛ зарегистрирован более низкий показатель ОО (50 %) в сравнении с классическим подтипом опухоли (67,8 %). Эта тенденция подтверждается и при оценке отдаленных результатов лечения с применением ибрутиниба. Медиана ВБП при бластоидном и классическом подтипах МКЛ составила 5,1 vs 14,6 мес. соответственно [15].

Принимая во внимание высокую эффективность и благоприятный профиль токсичности ибрутиниба, следующий шаг в клинических исследованиях ознаменовался переносом ингибиторов ВТК в первую линию терапии МКЛ. Обращает на себя внимание, что в качестве группы сравнения в протоколах обычно используются данные пациентов, получавших лечение по схеме R-B, но не R-CHOP. Так, M. Wang и соавт. опубликовали результаты применения комбинации ибрутиниб + R-B в сравнении с плацебо + R-B у пожилых пациентов ( $\geq 65$  лет) с II–IV стадией МКЛ ( $n = 523$ ; исследование SHINE, NCT01776840) [16]. При медиане наблюдения 84,7 мес. медиана ВБП составила 80,6 мес. в группе ибрутиниба + R-B vs 52,9 мес. в группе плацебо + R-B. Медиана продолжительности ответа оказалась равной 81 и 63,5 мес. соответственно. Как и следовало ожидать, частота НЯ, в частности пневмонии (34 vs 23,5 %) и фибрилляции предсердий (14 vs 6,5 %), оказалась выше в группе ибрутиниба + R-B в сравнении с группой плацебо + R-B, однако медиана ОВ в указанных группах не различалась [16].

J. Hernandez-Rivas и соавт. представили результаты сравнительного анализа показателей ВБП и ОВ в группах пациентов, получавших лечение по схеме ибрутиниб + R-B ( $n = 261$ ) из исследования SHINE III фазы (NCT010776840), а также R-CHOP ( $n = 134$ ) и VR-CAP ( $n = 130$ ) из исследования LYM-3002 III фазы

(NCT00722137) [17, 18]. Медиана ВВП в группах ибрутиниба + R-V и R-CHOP составила 80,6 vs 18,4 мес., а в группах ибрутиниба + R-V и VR-CAP — 80,6 vs 30,7 мес. соответственно [17, 18].

Таким образом, применение ибрутиниба имело революционное значение в лечении МКЛ, несмотря на некоторое увеличение количества пациентов с вынужденной отменой препарата по причине развития различных НЯ, включая серьезные. Побочные эффекты в основном связаны с тем, что ибрутиниб перекрестно ингибирует и другие киназы семейства ТЕС (ВМХ, ИТК, ВЛК), что может привести к развитию мерцательной аритмии и кровотечений. В этой связи представляется актуальным применение более селективных ингибиторов ВТК, таких как акалабрутиниб и занубрутиниб.

**Акалабрутиниб** впервые изучался у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением МКЛ в рамках клинического исследования ACE-LY-004 II фазы [19]. В исследование включено 124 пациента, которые получали препарат до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Медиана возраста пациентов составила 68 лет. Ранее больные получили в среднем две линии терапии. ОО составил 81 % (ПР 40 %). Наиболее частыми НЯ  $\geq$  III степени были нейтропения (10 %), анемия (9 %) и пневмония (5 %). Среди НЯ I–II степени наибольшее распространение имели головная боль (38 %), диарея (31 %), усталость (27 %) и миалгия (21 %). Следует отметить, что случаев с мерцательной аритмией не наблюдалось. Только у 1 пациента имело место серьезное кровотечение [19].

Следующий ингибитор ВТК второго поколения **занубрутиниб** также был оценен при рецидивах и рефрактерном течении МКЛ в рамках клинического исследования II фазы, включавшего 86 пациентов [20]. Препарат назначался в дозе 160 мг внутрь 2 раза в сутки. Лечение продолжалось до прогрессирования МКЛ или развития неприемлемой токсичности. Медиана возраста пациентов составила 60 лет, ОО — 84 % (ПР 68,6 %). Наиболее частыми НЯ  $\geq$  III степени были нейтропения (19,8 %) и пневмония (9,3 %). Частота кровотечений составила 3 %, случаев мерцательной аритмии не зарегистрировано [20].

Благоприятный профиль токсичности ингибиторов ВТК второго поколения позволяет надеяться на улучшение результатов лечения, в т. ч. у первичных пациентов с МКЛ. Действительно, в исследовании III фазы ЕСНО при назначении режима акалабрутиниба + R-V медиана ВВП составила 66,4 мес. в сравнении с 49,6 мес. при использовании схемы плацебо + R-V ( $p = 0,0016$ ). Следует отметить, что частота фибрилляций предсердий (6,1 vs 4,1 %) и инфекционных осложнений (78 vs 71 %) оказалась сопоставимой в группах с акалабрутинибом и плацебо [21].

P. Jain и соавт. у первичных больных МКЛ использовали ингибиторы ВТК не только в комбинации с иммунохимиотерапией, но и просто с ритуксимабом [22]. Авторами опубликованы результаты исследования II фазы по применению комбинации ибрутиниба + ритуксимаба (IR) у первичных пациентов с МКЛ в возрасте 65 лет и старше, не являющихся кандидатами на проведение аутоТГСК ( $n = 50$ ; NCT01880567). ОО составил

96 % (ПР 71 %, ЧР 25 %). Медиана ВВП и ОВ не достигнута, а расчетный показатель 3-летней ВВП составил 87 %, 3-летней ОВ — 94 %. Следует отметить, что при медиане наблюдения 45 мес. 28 (56 %) больных были вынуждены прервать лечение либо из-за прогрессирования заболевания, либо вследствие токсичности терапии. Фибрилляция предсердий III степени была диагностирована у 11 (22 %) больных [22].

Таким образом, применение ингибиторов ВТК у пожилых пациентов с МКЛ как в монорежиме, так и в комбинации с иммунохимиотерапией — безусловно, эффективный метод лечения, но требует кардиологического мониторинга и контроля за другими НЯ. В этой связи особенно перспективными представляются протоколы, в которых, например, предусматривается «stop»-терапия ингибиторами ВТК по результатам оценки глубины противоопухолевого ответа и минимальной остаточной болезни.

### Лечение пациентов с МКЛ в возрасте < 60 лет

Текущим стандартом терапии первой линии у пациентов с МКЛ моложе 60 лет является индукционная иммунохимиотерапия с включением цитарабина в высоких дозах, возможной последующей консолидацией аутоТГСК и поддерживающей терапией ритуксимабом [23–25]. Режимы индукции различаются. Так, группа NORDIC в качестве индукционного режима использует R-maxi-CHOP/R-HiDAC с аутоТГСК [26], американские исследователи предлагают схему R-HyperCVAD/RMA без последующей аутоТГСК [27]. Европейская группа по изучению МКЛ еще в 2004 г. инициировала рандомизированное исследование III фазы у больных с поздними стадиями МКЛ в возрасте менее 66 лет. Цель — оценить результаты терапии чередующимися курсами R-CHOP/R-DHAP + аутоТГСК с R-CHOP + аутоТГСК. Эффективность лечения в группе с включением цитарабина в высоких дозах была значительно выше по сравнению с R-CHOP: 10-летняя ВВП составила 46 vs 25 % соответственно [28].

В настоящей работе сравнивались возможности противоопухолевого лечения МКЛ на разных исторических этапах, в течение которых применялись различные режимы индукционной терапии. С 2008 по 2017 г. курсовая доза цитарабина составляла 12 г/м<sup>2</sup> ( $n = 18$ ). Позднее (2018–2024 гг.) нами назначались схемы с включением цитарабина в дозе 4 г/м<sup>2</sup> ( $n = 13$ ) с последующей аутоТГСК. Оказалось, что снижение дозовой интенсивности цитарабина не приводило к ухудшению отдаленных результатов лечения. Частота рецидивов в группе пациентов с курсовой дозой цитарабина 12 г/м<sup>2</sup> составила 22 %, а 4 г/м<sup>2</sup> — 8 %. АутоТГСК в качестве консолидации достигнутого эффекта значительно улучшала показатели 3-летней ВВП: 76 % в группе с трансплантацией и 56 % в группе без таковой.

Французские коллеги S. Le Gouill и соавт. провели исследование, в котором после индукционного этапа (4 цикла R-DHAP) с последующей аутоТГСК пациенты были рандомизированы на две группы: наблюдение или поддерживающая терапия ритуксимабом в течение 3 лет [29]. Такой подход привел к статистически значимому улучшению показателей отдаленной

выживаемости и послужил основанием для принятия этой стратегии в качестве стандартной всеми исследовательскими группами [29]. Действительно, и по нашим данным, 2-летняя ВВП в случае проведения поддерживающей терапии ритуксимабом составила 86 % (медиана 99 мес.) по сравнению с 33 % (медиана 28 мес.) у пациентов без поддерживающей терапии ( $p = 0,001$ ). Показатели ОВ также значимо различались: 2-летняя ОВ составила 90 и 65 % соответственно ( $p = 0,01$ ).

Следующим этапом в лечении молодых пациентов (< 60 лет) с МКЛ стало применение ингибиторов ВТК в первой линии терапии. Первая попытка предполагала уменьшение объема химиотерапии в виде полного отказа от высокодозной консолидации с последующей аутоТГСК. Так, в исследовании WINDOW-1 в качестве первого этапа индукции применялся режим IR (ибрутиниб + ритуксимаб) с последующими 4 циклами R-HyperCVAD у 131 пациента в рамках клинического исследования II фазы [30]. При медиане наблюдения 42 мес. ОО составил 98 % (ПР 87 %), при этом медиана ВВП и ОВ не была достигнута при сроке наблюдения 2–3 года [30].

Стратегически чрезвычайно важным стало инициирование Европейской рабочей группой по изучению МКЛ крупного международного рандомизированного исследования III фазы TRIANGLE, в которое были включены первичные пациенты с МКЛ в возрасте 18–65 лет, одобренные в качестве кандидатов на аутоТГСК [31]. Случайным образом пациенты распределились в соотношении 1:1:1 в контрольную группу А или исследовательские группы А+I либо I. Лечение в группе А состояло из 6 чередующихся циклов R-CHOP/R-DHAP с последующей аутоТГСК. В группе А+I у всех больных выполнена аутоТГСК, а к режиму R-CHOP и последующей поддерживающей терапии ритуксимабом добавлялся ибрутиниб. В группе I ибрутиниб применялся так же, как в группе А+I, однако аутоТГСК не выполнялась. При медиане наблюдения 31 мес. показатель 3-летней безрецидивной выживаемости в группе А+I составил 88 %, а в группе А — 72 % ( $p = 0,0008$ ). При этом различий между группами с включением ибрутиниба с аутоТГСК или без нее не получено [31].

На последнем конгрессе Американской ассоциации гематологов (ASH, 2024) проф. М. Dreyling представил обновленные данные по этому протоколу, согласно которым подтверждается превосходство лечения с использованием ибрутиниба без аутоТГСК (группа I) над контрольной группой [32]. Более того, оказалось, что выполнение аутоТГСК в случае использования ибрутиниба на этапе индукции и поддерживающей терапии наряду с ритуксимабом не имело преимуществ по показателям ВВП. При этом токсичность поддерживающей терапии с использованием комбинации IR увеличилась. Вывод протокола звучит следующим образом: индукция ибрутинибом + R-CHOP/R-DHAP с последующими 2 годами поддерживающей терапии ибрутинибом и ритуксимабом должна стать новым стандартом лечения у молодых пациентов с МКЛ. Тем самым положен конец эре аутоТГСК у этой категории пациентов. Следует отметить, что в подгрупповом ана-

лизе пациенты с Ki-67 > 50 % и высокой экспрессией белка p53 имели все же некоторые преимущества в группе с аутоТГСК, что требует дальнейшего изучения [32]. Это важное исследование кардинально изменило парадигму лечения пациентов с МКЛ.

### Текущие подходы к лечению пациентов с МКЛ и их перспективы

В настоящей работе с 2022 г. также используется ибрутиниб в первой линии терапии у молодых пациентов в возрасте менее 60 лет. К настоящему времени под нашим наблюдением остаются 7 пациентов в возрасте 37–61 год, 5 из них мужского пола. У 6 пациентов установлена IV стадия заболевания, В-симптомы имели все 7 пациентов, 4 из 7 входили в группу высокого риска по МIP1. После эффективного индукционного этапа с достижением ПЭТ-отрицательной ремиссии 4 больным выполнена аутоТГСК, 2 — находятся в процессе подготовки к трансплантации, 1 пациент после завершения аутоТГСК получает поддерживающую терапию IR. У 1 больного в возрасте 61 год с ПЭТ-отрицательной ремиссией после индукционной терапии по программе ибрутиниб-R-CHOP/R-DHAP принято решение отказаться от аутоТГСК и инициировать поддерживающую терапию комбинацией IR.

Что касается 4 пожилых пациентов с МКЛ в возрасте 60 лет и старше в нашем исследовании, они получали лечение в рамках протокола SHINE [16]. В протоколе предусматривалось использование ибрутиниба в комбинации с R-V с последующей поддерживающей терапией IR в течение 2 лет с продолженным приемом ибрутиниба в монорежиме до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Безусловно, малое число и короткий срок наблюдений не позволяют сформулировать выводы. Однако вполне можно заключить, что ингибиторы ВТК в комбинации с иммунохимиотерапией отличаются высокой непосредственной эффективностью без дополнительной токсичности.

---

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему времени парадигму лечения МКЛ кардинально изменили результаты углубленного изучения молекулярно-биологических механизмов развития опухоли и внедрение в клиническую практику новых таргетных препаратов. Программы, предусматривающие интенсифицированные режимы иммунохимиотерапии с цитарабином в высоких дозах, аутоТГСК, а также поддерживающую терапию ритуксимабом, продемонстрировали высокую эффективность и обеспечили долгосрочное наблюдение за пациентами с МКЛ. В то же время добавление ингибиторов тирозинкиназы Брутона к базовой иммунохимиотерапии в первой линии позволяет улучшить ранее полученные результаты без дополнительной токсичности, а также сократить длительность пребывания больного в стационаре. Более того, оказалось, что в чрезвычайно неблагоприятной с точки зрения прогноза группе пациентов с мутацией в гене TP53 более предпочтительно использование комбинации

различных таргетных препаратов (моноклональных анти-CD20-антител + венетоклак + ингибитор ВТК) в сравнении с химиотерапией, включающей в т. ч. цитостатические средства в высоких дозах [33, 34]. В настоящее время проводятся многочисленные исследования, которые, по всей вероятности, позволят в перспективе определить новый ландшафт лечебных опций у больных МКЛ с учетом результатов стратификации на группы риска раннего прогрессирования.

## УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

### ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ.

Г.С. Тумян, А.А. Семенова, Г.Д. Петрова, О.Ю. Баранова, Е.А. Османов, члены редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовали в рецензировании рукописи. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

**DISCLOSURE.** G.S. Tumyan, A.A. Semenova, G.D. Petrova, O.Yu. Baranova, E.A. Osmanov, members of the Editorial Board of *Clinical Oncohematology. Basic research and clinical practice*, did not participate in reviewing the manuscript. Other authors declare no conflicts of interest.

**ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**FUNDING.** This study received no external financial support.

**ВКЛАД АВТОРОВ.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.

**Концепция и дизайн:** У.Г. Кошкина, Г.С. Тумян.

**Сбор и обработка данных:** все авторы.

**Предоставление материалов исследования:** все авторы.

**Анализ и интерпретация данных:** все авторы.

**Подготовка рукописи:** У.Г. Кошкина, Г.С. Тумян.

**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

**AUTHOR CONTRIBUTION.** All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:

**Conception and design:** U.G. Koshkina, G.S. Tumyan.

**Data collection and processing:** all authors.

**Research materials provision:** all authors.

**Data analysis and interpretation:** all authors.

**Manuscript writing:** U.G. Koshkina, G.S. Tumyan.

**Final approval of manuscript:** all authors.

**СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ.** От всех пациентов получено письменное информированное согласие на публикацию.

**CONSENT FOR PUBLICATION.** Written informed consent for publication was obtained from all patients.

**ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ.** Не требуется.

**ETHICS APPROVAL.** Not required.

## ORCID

У.Г. Кошкина — <https://orcid.org/0009-0000-1023-5426>

Г.С. Тумян — <https://orcid.org/0000-0002-5771-4413>

А.А. Семенова — <https://orcid.org/0000-0003-4951-3053>

М.Ю. Кичигина — <https://orcid.org/0000-0002-2715-2528>

И.З. Заводнова — <https://orcid.org/0000-0001-6674-8634>

Д.Н. Тупицына — <https://orcid.org/0009-0003-4830-1160>

Е.В. Парамонова — <https://orcid.org/0009-0008-7886-7671>

А.С. Антипова — <https://orcid.org/0000-0002-1731-8336>

В.О. Шпирко — <https://orcid.org/0000-0002-2300-0332>

Ю.И. Ключагина — <https://orcid.org/0000-0003-2748-9208>

С.Ф. Рамазанова — <https://orcid.org/0009-0008-7084-0060>

А.В. Аракелян — <https://orcid.org/0000-0003-4911-0959>

Г.Д. Петрова — <https://orcid.org/0000-0003-4207-2822>

О.Ю. Баранова — <https://orcid.org/0000-0002-0202-8176>

Н.А. Купрышина — <https://orcid.org/0000-0001-8509-0954>

Е.А. Османов — <https://orcid.org/0000-0002-3067-1601>

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(6):443–59. doi: 10.3322/caac.21357.
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(4):791–8. doi: 10.1002/cncr.23608.
3. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid tumours. WHO classification of tumours series, 5th ed. Vol. 11. Lyon: IARC Press; 2022.
4. Swerdlow SH, Williams ME. From centrocitic to mantle cell lymphoma: a clinicopathologic and molecular review of 3 decades. *Hum Pathol.* 2002;33(1):7–20. doi: 10.1053/hupa.2002.30221.
5. Fernández V, Salameo O, Espinet B, et al. Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma. *Cancer Res.* 2010;70(4):1408–18. doi: 10.1158/0008-5472.
6. Ondrejka SL, Lai R, Smith SD, et al. Indolent mantle cell leukemia: a clinicopathological variant characterized by isolated lymphocytosis, interstitial bone marrow involvement, kappa light chain restriction, and good prognosis. *Haematologica.* 2011;96(8):1121–7. doi: 10.3324/haematol.2010.036277.
7. Navarro A, Clot G, Royo C, et al. Molecular subsets of mantle cell lymphoma defined by the IGHV mutational status and SOX11 expression have distinct biologic and clinical features. *Cancer Res.* 2012;72(20):5307–16. doi: 10.1158/0008-5472.
8. Jain P, Dreyling M, Seymour JF, Wang M. High-Risk Mantle Cell Lymphoma: Definition, Current Challenges and Management. *J Clin Oncol.* 2020;38(36):4302–16. doi: 10.1200/JCO.20.02287.
9. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first line treatment for patient with indolent and mantle cell lymphomas: an open-label, multicenter, randomized, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2013;381(9873):1203–10. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61763-2.
10. Flinn IW, Jagt R, Kahl BS, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood.* 2014;123(19):2944–52. doi: 10.1182/blood-2013-11-531327.
11. Villa D, Sehn LH, Savage KJ, et al. Bendamustine and rituximab as induction therapy in both transplant-eligible and -ineligible patients with mantle cell lymphoma. *Blood Adv.* 2020;4(15):3486–94. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002068.
12. Rampotas A, Wilson MR, Lomas O, et al. Treatment patterns and outcomes of unfit and elderly patients with Mantle cell lymphoma unfit for standard immunochemotherapy: a UK and Ireland analysis. *Br J Haematol.* 2021;194(2):365–77. doi: 10.1111/bjh.17513.
13. Robak T, Huang H, Jin J, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. *Engl J Med.* 2015;372(10):944–53. doi: 10.1056/NEJMoa1412096.46.

14. Wang ML, Blum KA, Martin P, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood*. 2015;126(6):739–45. doi: 10.1182/blood-2015-03-635326.
15. Rule S, Dreyling M, Goy A, et al. Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: extended 3.5-year follow up from a pooled analysis. *Haematologica*. 2019;104(5):e211–e214. doi: 10.3324/haematol.2018.205229.
16. Wang M, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(26):2482–94. doi: 10.1056/NEJMoa2201817.
17. Hernandez-Rivas J, Zinzani P, Jerkeman M, et al. Ibrutinib Plus Bendamustine Plus Rituximab and Rituximab Maintenance (I+BR) Versus Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone Regimen (R-CHOP) and Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Bortezomib, Prednisone Regimen (VR-CAP) in First-Line Mantle Cell Lymphoma Patients: An Adjusted Treatment Comparison Using Inverse Probability Weighting. 64th Annual Meeting and Exposition of the American Society of Hematology (ASH). New Orleans, December 10–13, 2022. Poster 1584.
18. Hernandez-Rivas J, Zinzani P, Jerkeman M, et al. Ibrutinib Plus Bendamustine Plus Rituximab and Rituximab Maintenance (I+BR) Versus Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone Regimen (R-CHOP) and Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Bortezomib, Prednisone Regimen (VR-CAP) in First-Line Mantle Cell Lymphoma Patients: An Adjusted Treatment Comparison Using Inverse Probability Weighting. *Blood*. 2022;140(Suppl 1):3648–50. doi: 10.1182/blood-2022-158259.
19. 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;391(10121):659–67. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33108-2.
20. Song Y, Zhou K, Zou D, et al. Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma with Zanubrutinib, a Selective Inhibitor of Bruton's Tyrosine Kinase. *Clin Cancer Res*. 2020;26(16):4216–24. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3703.
21. Wang MM, Mayer J, Belada D, et al. Acalabrutinib plus bendamustine and rituximab in untreated mantle cell lymphoma: results from the phase 3, double-blind, placebo-controlled echo trial. *EHA Library*. 2024;4136515: Abstract LB3439.
22. Jain P, Zhao S, Lee HJ, et al. Ibrutinib With Rituximab in First-Line Treatment of Older Patients With Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2022;40(2):202–12. doi: 10.1200/JCO.21.01797.
23. Dreyling M, Campo E, Hermine O, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl\_4):iv62–iv71. doi: 10.1093/annonc/mdx223.
24. Hermine O, Jiang L, Walewski J, et al. High-Dose Cytarabine and Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle Cell Lymphoma: Long-Term Follow-Up of the Randomized Mantle Cell Lymphoma Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol*. 2023;41(3):479–84. doi: 10.1200/JCO.22.01780.
25. 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(13):1250–60. doi: 10.1056/NEJMoa1701769.
26. 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;175(3):410–8. doi: 10.1111/bjh.14241.
27. Chihara D, Cheah CY, Jason R, 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. *Br J Haematol*. 2016;172(1):80–8. doi: 10.1111/bjh.13796.
28. 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;388(10044):565–75. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00739-X.
29. 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(13):1250–60. doi: 10.1056/NEJMoa1701769.
30. Wang ML, Jain P, Zhao S, et al. Ibrutinib-rituximab followed by R-HCVAD as frontline treatment for young patients ( $\leq 65$  years) with mantle cell lymphoma (WINDOW-1): a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(3):406–15. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00638-0.
31. Dreyling M, Doorduijn J, Giné E, et al. Ibrutinib combined with immunochemotherapy with or without autologous stem-cell transplantation versus immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet*. 2024;403(10441):2293–306. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00184-3.
32. Dreyling M, Doorduijn J, Giné E, et al. Role of Autologous Stem Cell Transplantation in the Context of IR-B Ibrutinib-Containing First-Line Treatment in Younger Patients with Mantle Cell Lymphoma: Results from the Randomized Triangle Trial By the European MCL Network. *ASH*; 2024. Abstract 240.
33. Gouill SL, Morschhauser F, Chiron D, et al. Ibrutinib, obinutuzumab, and venetoclax in relapsed and untreated patients with mantle cell lymphoma: a phase 1/2 trial. *Blood*. 2021;137(7):877–87. doi: 10.1182/blood.2020008727.
34. Tam CS, Anderson MA, Pott C, et al. Ibrutinib plus Venetoclax for the Treatment of Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1211–23. doi: 10.1056/NEJMoa1715519.

