

## ЛЕЧЕНИЕ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМОЙ ИЗ КЛЕТОК ЗОНЫ МАНТИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Зуховицкая Е.В., Фиясь А.Т., Литвинович С.Н.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

*В статье представлен клинический случай лимфомы из клеток мантийной зоны у пожилого пациента. Приведен обзор данных литературы по патогенезу, клинике, цитогенетическим и молекулярно-генетическим особенностям заболевания, указаны основные схемы полихимиотерапии (ПХТ). Показана эффективность применения протокола бендамустин+ритуксимаб+цитарабин в промежуточных дозах. Сделан вывод о возможности применения данной схемы у пациентов пожилого возраста группы промежуточного риска при наличии коморбидности.*

**Ключевые слова:** лимфома из клеток мантийной зоны, схема R-ВАС.

Лимфома из клеток мантийной зоны (ЛКЗМ) является обычно генерализованной лимфатической опухолью, вовлекающей разные группы лимфатических узлов, селезенку, костный мозг, ЖКТ-тракт и другие экстранодальные органы [1]. В большинстве случаев опухолевая ткань представлена морфологически зрелыми лимфоидными элементами, характеризующимися как CD5-позитивные В-клетки, иммунологически идентичные В-лимфоцитам мантии вторичного фолликула. Практически во всех случаях болезни в кариотипе опухолевых клеток выявляется патогенетическая транслокация t(11;14)(q13;q32), приводящая к гиперэкспрессии ядерного белка циклина D1 и нарушению регуляции клеточного цикла. Диагностика лимфомы из клеток мантийной зоны считается хорошо разработанной: клетки опухоли имеют специфический иммунофенотип, маркерное цитогенетическое нарушение и патологически повышенный уровень ядерного протеина – циклина D1, который может определяться молекулярно-биологическими методами [2-4].

Опухоль характеризуется агрессивным течением, которое проявляется в малой эффективности стандартной химиотерапии, рецидивирующим течением, в высокой частоте бластоидной трансформации, короткой общей и безрецидивной выживаемости пациентов [4]. Сегодня существуют принципиально два подхода к лечению ЛКЗМ: агрессивный и не агрессивный. Выбор интенсивности лечения зависит от возраста (влияние этого фактора минимально), соматического статуса, сопутствующих заболеваний, наличия неблагоприятных факторов, к которым относятся бластоидная морфология, высокий индекс МРPI, индекс пролиферации Ki-67 > 30%, отсутствие экспрессии SOX11, комплексный кариотип [5]. Реальная ситуация такова, что >90% пациентов с ЛКЗМ в нашей стране получают неинтенсивные режимы терапии. Причинами этого являются то, что медиана возраста – более 60 лет, трансплантационные возможности ограничены, а интенсивные режимы обладают высокой токсичностью и в то же время не излечивают пациентов, наблюдается улучшение безрецидивной выживаемости (БРВ), которая не транслируется в общую выживаемость (ОВ).

Пожилой возраст и наличие сопутствующих заболеваний могут препятствовать проведению наиболее эффективных программ лечения, включающих высокие дозы цитарабина с последующей высокодозной химиотерапией и ауто-ТГСК. Получаемые в результате ремиссии – частичные и непродолжительные; при прогрессировании опухоль обычно резистентна к химиотерапии, медиана выживаемости пациентов составляет 3-4 года. Все это обуславливает необхо-

димость разработки индивидуализированных подходов к лечению пожилых пациентов с ЛКЗМ [6].

В рамках международного рандомизированного исследования показано, что одним из важнейших компонентов терапии ЛКЗМ является ритуксимаб (R). Медиана ОВ при добавлении R к стандартной химиотерапии (ПХТ) увеличилась у пожилых пациентов с 27 до 37 месяцев. Присоединение R к стандартному режиму СНОР (ритуксимаб, доксорубин, винкристин, циклофосфамид, преднизолон) увеличивало БРВ и это транслировалось в увеличение ОВ [7].

Однако стандартный режим R-СНОР не обеспечивает удовлетворительные показатели беспрогрессивной выживаемости (БПВ), полные ремиссии (ПР) достигаются в трети случаев, а медиана бессобытийной выживаемости (БСВ) составляет 16 мес. [4, 5]. В ряде случаев пожилой возраст, наличие сопутствующих заболеваний мешает назначению антрациклинсодержащих режимов. Это подталкивает на поиск оптимальных по переносимости и эффективности программ ПХТ в данной группе пациентов. Немецкие исследователи предложили альтернативную программу с бендамустином в комбинации с ритуксимабом (RB) как менее токсичную, и сопоставимое по эффективности лечение. Медиана БПВ при проведении режима RB составила 35,4 мес. по сравнению с режимом R-СНОР – 22,1 мес. При сравнении токсичности режимов оказалось, что при использовании RB частота развития осложнений, связанных с лечением, была достоверно ниже, что позволило предложить программу RB в качестве стандарта первой линии терапии у пожилых пациентов [8]. В терапии ЛКМЗ режим RB демонстрирует высокую клиническую эффективность и характеризуется хорошей переносимостью. Но всегда возникает вопрос: как улучшить результаты неинтенсивного стандартного режима терапии пациентов с ЛКЗМ при снижении его токсичности?

В этой связи интересным является препарат бортезомиб, который сегодня используется в лечении множественной миеломы. Добавление последнего к режиму R-СНОР и RB показало высокую эффективность бортезомиба в двух очень крупных рандомизированных исследованиях. Добавление бортезомиба к режиму R-СНОР увеличило БПВ с 14,4 до 24,7 мес., 4-летняя ОВ составила 67% по сравнению с R-СНОР – 54% (p<0,001). Прибавление бортезомиба к режиму RB также сопровождалось значительным увеличением БПВ и это отражалось на улучшении ОВ [7]. Однако попытка привести бортезомиб в первую линию терапии не увенчалась успехом, так как исследователи наблюдали значительное увеличение токсичности этих режимов.

Поэтому, несмотря на высокую эффективность, комбинации бортезомиба с R-СНОР или RВ значительно более токсичны и могут использоваться только в рецидиве [1, 7, 8]. Другой интересной опцией в лечении пациентов с ЛКЗМ является комбинация бендамустина в схеме RВ с Ага-С (R-ВАС). Режим включает бендамустин 70 мг/м<sup>2</sup> 1, 2 день; Ага-С500 мг/м<sup>2</sup> 2-4 день; ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> – 1 день. В крупном итальянском исследовании на первичных пациентах с ЛКЗМ были получены многообещающие результаты: общий ответ (ОО) составил 100%, полная ремиссия (ПР) – 80%, 2-летняя БПВ – 95%, у пациентов с рецидивом заболевания ОО – 80%, ПР – 70%, 2-летняя БПВ – 70%. С учетом высокой эффективности режима R-ВАС в лечении ЛКМЗ рекомендовано проведение R-ВАС в 1-й линии терапии, что позволит увеличить БПВ и ОВ [9].

Нами представлен клинический случай пациентки с лимфомой из зоны мантии, находящейся на лечении в отделении гематологии ГОКБ.

П. А. В. жен., 61 год, впервые обратилась к гематологу в феврале 2015 г. с жалобами на общую слабость, недомогание, генерализованное увеличение периферических л.у., дискомфорт в животе, снижение массы тела (за 3 месяца 9 кг). Считает себя больной около 3-х месяцев, когда впервые заметила увеличенные лимфоузлы в подмышечных областях. Не обследовалась и не лечилась. За медицинской помощью обратилась по поводу нарастающего чувства дискомфорта в животе, тяжести в левом подреберье и увеличение живота. При осмотре состояние пациентки средней степени тяжести за счет интоксикации. Увеличенные периферические лимфоузлы: шейные, подмышечные до 10 см в диаметре эластичной консистенции, паховые лимфоузлы с обеих сторон до 6 см.

Живот увеличен в объеме, печень +3 см ниже реберной дуги, селезенка +2 см ниже уровня пупка, в животе пальпируются конгломераты л.у. диаметром до 6 см. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет, ЧД 19/мин. Отмечалась тахикардия до 102/мин.

В ОАК: эритроциты 3.18х10<sup>12</sup>/л, Hb86 г/л, Лейкоциты 9.2х10<sup>9</sup>/л, Тромб. 184х10<sup>9</sup>/л, СОЭ 13 мм/час, п/я 4%, с/я 35%, лимф.14%, моноциты 5%, бластные клетки 17%.

Б/хим. исследование крови: о.белок 67 г/л, мочевины 8,6 мм/л, креатинин 77 мкм/л, билир.17,4 мкм/л, АЛТ 20,8 Е/л, АСТ 34,6 Е/л, ЛДГ 340 Е/л, ЩФ 100,6 Е/л, фибриноген 3,1 г/л, СРБ 12,6 г/л, М-градиент отрицательный.

ОАМ без патологии.

Кровь на RW, ВИЧ, гепатиты В, С отрицат.

Пунктат костного мозга – костный мозг богат клеточными элементами.

Бластные клетки – 20%, лимфоциты – 24,5% .

Выполнено иммунофенотипическое исследование костного мозга: в образце костного мозга иммунофенотипически определяется 85% клеток В-лимфоидного ряда с фенотипом: CD 5+, CD23-, CD22+, CD19+, CD 10-, клональность по каппа типу, что характерно для неходжкинской лимфомы из клеток зоны мантии.

Гистологическое исследование костного мозга №7082/15.03.15г. (билатеральная задняя трепанобиопсия костного мозга): в костном мозге отмечается инфильтрация клетками лимфоидного ряда, которые образуют скопления.

Выполнена биопсия конгломерата подмышечного лимфоузла. Иммуногистохимическое исследование № 6826 от 18.03.15г. В препаратах ткань лимфоузла со стертой морфологической структурой. Диффузная инфильтрация крупными клетками, капсула лимфоузла инфильтрирована. Отмечается диффузная экспрессия CD 20. В части клеток экспрессия CD5, которая преобладает. Диффузная экспрессия cyclinD1 в опухолевых клетках, экспрессии CD23, CD10, TdT нет, экспрессия Ki-6730-40%.

КТ ОГК, ОБП, забрюшинного пространства 20.03.15 г.: Увеличение шейных лимфоузлов в конгломерате 48\*43 мм, подмышечных справа – 60\*68 мм. Подключичных слева 23\*20 мм, подмышечных справа в конгломерате 204\*162 мм, слева до 60 мм. Увеличение превазкулярных лимфоузлов – 8-15 мм, паратрахеальных – до 16 мм, бифуркационных – 44 мм, в конгломерате правого легкого конгломерат лимфоузлов до 41\*32 мм. Легочные поля без очаговых и инфильтративных изменений. Печень увеличена: справа по среднеключичной линии 248 мм, в структуре гипervasкулярные образования от 4 до 18 мм max, селезенка увеличена до 253х216х83 мм, структура и плотность паренхимы не изменены. В воротах селезенки лимфоузлы 18-28 мм, конгломераты лимфоузлов в брюшной полости до 28 мм.

Пациентке был поставлен диагноз: лимфома из клеток зоны мантии, бластоидный вариант с поражением шейных, над- и подключичных, подмышечных, паховых, абдоминальных лимфоузлов, печени и селезенки, костного мозга, IV В стадия. МРП – промежуточная группа риска. Высокий пролиферативный индекс.

Прогностическая модель пациентки:

1. Неблагоприятный бластоидный вариант ЛКМЗ.
2. Промежуточная группа риска по МРП (4 балла).
3. Высокий риск согласно индексу пролиферации (Ki-67>30%).

Учитывая пожилой возраст пациентки, ЛКЗМ с неблагоприятным цитоморфологическим вариантом, промежуточным риском раннего прогрессирования показано проведение иммунохимиотерапии по схеме R-ВАС (Мабтера 375 мг/м<sup>2</sup> в/в №1, бендамустин 70 мг/м<sup>2</sup> 2, 3 день, цитарабин 500 мг/м<sup>2</sup> в/в во 2-й, 3-й и 4-й день). Пациентке было проведено 4 курса по данной схеме, после 2-х курсов получен выраженный положительный ответ. По данным КТ и УЗИ – уменьшение размеров печени и селезенки и вовлеченных периферических и висцеральных л. у. После 4-х курсов – полная нормализация УЗИ-картины. После каждого курса терапии у пациентки развивались миелотоксический агранулоцитоз и тромбоцитопения. Однако агранулоцитоз не сопровождался развитием инфекционных осложнений, а тромбоцитопения корригировалась заместительной терапией концентратами тромбоцитов. У данной пациентки, учитывая положительный эффект, планируется проведение еще 2-х курсов химиотерапии по схеме R- ВАС.

Вывод. Целесообразно рассмотреть возможность использования режима R-ВАС при лимфоме из клеток зоны мантии у пациентов с подобной прогностической моделью, где не планируется выполнение ТГСК в качестве первой линии терапии. Возможна комбинация бендамустина со средними дозами антрациклинов.

*Литература*

1. Лорие, Ю. Ю. Лимфома из клеток мантийной зоны: клинические особенности и возможности терапии / Ю. Ю. Лорие // Онкогематология. - 2006. - Том 08. - N 1.
2. Banks, P. M. Mantle cell lymphoma. A proposal for nomenclature of morphologic, immunologic and molecular data / P. M. Banks, J. Chan, M. L. Cleary [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. - 1992. - P.637-40.
3. Bea, S. BMI-1 gene amplification and overexpression in hematological malignancies occur mainly in mantle cell lymphomas / S. Bea, F. Tort, M. Pinyol [et al.] // Cancer Res. - 2001. - 61(6). - P.2409-12.
4. O'Connor, O. A. Mantle cell lymphoma: identifying novel molecular targets in growth and survival pathways / O. A. O'Connor // Hematology. Am. Soc. Hematol. Ed. Program. - 2007. - P.270-76.
5. Fisher, R. I. Mantle Cell Lymphoma: Prognostic Factors and Treatment Results / R. I. Fisher // Hematology. - 1999. - P.325-329.
6. Barista, I. Mantle-cell lymphoma / I. Barista, J.E. Romaguera, F. Cabanillas // Lancet Oncol. - 2001. - P.136.
7. Abrahamsson, A. Real world data on primary treatment for mantle cell lymphoma 2000-2011 – a Nordic Lymphoma Group Observational Study / A. Abrahamsson, A. Albertsson Lindblad [et al.] // ASH 2013; Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). - Vol. 122(21). - P. 4358.
8. Kluin-Nelemans, H.C. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. / H.C. Kluin-Nelemans, E. Hoster, O. N. Hermine [et al.] // Engl. J. Med. 2012. - 367(6). - P. 520-31.
9. Hermine, O. Alternating courses of 3x CHOP and 3x DHAP Plus rituximab followed by a high dose ARA-C containing myeloablative regimen and autologous stem cell transplantation (ASCT) increases overall survival when compared to 6 courses of CHOP plus rituximab followed by myeloablative radiochemotherapy and ASCT in mantle cell lymphoma: final analysis of the MCL Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network (MCL net) / O. Hermine, E. Hoster, J. Walewski // Blood. - 2012 (ASH Annual Meeting Abstracts). - Vol. 120(21). - P.151.

*Literatura*

1. Lorie, Yu. Yu. Limfoma iz kletok mantijnoj zony: klinicheskie osobennosti i vozmozhnosti terapii / Yu. Yu. Lorie // Onkogematologiya. - 2006. - Tom 08. - N 1.
2. Banks, P. M. Mantle cell lymphoma. A proposal for nomenclature of morphologic, immunologic and molecular data / P. M. Banks, J. Chan, M. L. Cleary [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. - 1992. - P.637-40.
3. Bea, S. BMI-1 gene amplification and overexpression in hematological malignancies occur mainly in mantle cell lymphomas / S. Bea, F. Tort, M. Pinyol [et al.] // Cancer Res. - 2001. - 61(6). - P.2409-12.
4. O'Connor, O. A. Mantle cell lymphoma: identifying novel molecular targets in growth and survival pathways / O. A. O'Connor // Hematology. Am. Soc. Hematol. Ed. Program. - 2007. - P.270-76.
5. Fisher, R. I. Mantle Cell Lymphoma: Prognostic Factors and Treatment Results / R. I. Fisher // Hematology. - 1999. - P.325-329.
6. Barista, I. Mantle-cell lymphoma / I. Barista, J.E. Romaguera, F. Cabanillas // Lancet Oncol. - 2001. - P.136.
7. Abrahamsson, A. Real world data on primary treatment for mantle cell lymphoma 2000-2011 – a Nordic Lymphoma Group Observational Study / A. Abrahamsson, A. Albertsson Lindblad [et al.] // ASH 2013; Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). - Vol. 122(21). - P. 4358.
8. Kluin-Nelemans, H.C. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. / H.C. Kluin-Nelemans, E. Hoster, O. N. Hermine [et al.] // Engl. J. Med. 2012. - 367(6). - P. 520-31.
9. Hermine, O. Alternating courses of 3x CHOP and 3x DHAP Plus rituximab followed by a high dose ARA-C containing myeloablative regimen and autologous stem cell transplantation (ASCT) increases overall survival when compared to 6 courses of CHOP plus rituximab followed by myeloablative radiochemotherapy and ASCT in mantle cell lymphoma: final analysis of the MCL Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network (MCL net) / O. Hermine, E. Hoster, J. Walewski // Blood. - 2012 (ASH Annual Meeting Abstracts). - Vol. 120(21). - P.151.

**TREATMENT OF ELDERLY PATIENTS WITH MANTLE CELL LYMPHOMA (CLINICAL CASE)***Zuhovitskaya E., Fiyas A., Litvinovich S.*

Educational Establishment «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

*The article presents a clinical case of mantle cell lymphoma in an elderly patient. Provides an overview of the current literature on the pathogenesis, clinical, cytogenetic, and molecular genetic features of the disease. Identifies the main schemes of chemotherapy. The efficiency of using the protocol bendamustine+rituximab+cytarabine (R-BAC) at intermediate doses. The conclusion about possibility of application of this scheme in elderly patients in the intermediate risk group in the presence of comorbidity.*

**Key words:** Mantle cell lymphoma, protocol R-BAC.

Адрес для корреспонденции: e-mail: e7cm@ya.ru

Поступила 09.03.2015