

**НАЦИОНАЛЬНОЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО
РОССИЙСКОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОГЕМАТОЛОГОВ**

**Клинические рекомендации по диагностике и лечению
лимфомы из клеток мантии**

Рекомендации утверждены
на II Конгрессе гематологов России
(апрель 2014г)

2014

Коллектив авторов под руководством академика В.Г.Савченко, профессора И.В.Поддубной

Авторы клинических разделов:

Аль-Ради Л.С., Белоусова И.Э., Барях Е.А., Бессмельцев С.С., Вотякова О.М., Губкин А.В., Демина Е.А., Доронин В.А., Желудкова О.Г., Загоскина Т.П., Коробкин А.В., Кравченко С.К., Кузьмин А.А., Лопаткина Т.Н., Лорие Ю.Ю., Луговская С.А., Менделеева Л.П., Михайлова Н.Б., Моисеева Т.Н., Никитин Е.А., Османов Е.А., Пивник А.В., Поддубная И.В., Поспелова Т.И., Птушкин В.В., Самойлова О.С., Самочатова Е.В., Стадник Е.А., Стефанов Д.Н., Тумян Г.С., Шатохин Ю.В.

Эксперты-патоморфологи:

Байков В.В., Ковригина А.М., Криволапов Ю.А., Мационис А.Э., Петров С.В.

Эксперты-радиологи:

Ильин Н.В., Сотников В.М., Трофимова О.П.

Российские консультанты:

Афанасьев Б.В., Масчан А.А., Румянцев А.Г., Франк Г.А., Чиссов В.И., Чойнзонов Е.Л., Абдулкадыров К.М., Агеева Т.А., Алексеев С.М., Бакиров Б.А., Булавина И.С., Вильданова Л.Р., Виноградова Е.Ю., Волкова С.А., Володичева Е.М., Гладков О.А., Давиденко И.С., Давыдкин И.Л., Данилова Л.А., Демидова И.А., Домникова Н.П., Дубов С.К., Зарицкий А.Ю., Захаров О.Д., Иванова В.Л., Капланов К.Д., Канин В.С., Капорская Т.С., Киселев И.Л., Кокосадзе Н.В., Коновалов Д.М., Константинова Т.С., Копп М.В., Королева И.А., Король В.В., Косинова М.В., Ксензова Т.И., Кучма Г.Б., Лазарев И.Е., Лапин В.А., Лееман Е.Е., Логинов А.Б., Манихас Г.М., Махсон А.Н., Медведева Н.В., Мейке Г.Н., Молостцова В.З., Москаленко О.А., Мошнина С.М., Мюльбергер Е.Т., Мякова Н.В., Пройдаков А.В., Савелов Н.А., Савинова М.Т., Савкова Р.Ф., Салогуб Г.Н., Талалаев А.Г., Тупицын Н.Н., Тюрина Н.Г., Хуажева Н.К., Чагорова Т.В., Шамрай В.С., Шинкарев С.А., Шнейдер Т.М.

Европейские консультанты:

Borchmann P. (Германия), Cavalli F. (Швейцария), Coiffier B. (Франция), Dreyling M. (Германия), Hallek M. (Германия), Kersten M.J. (Нидерланды), Mateos M.V. (Испания), Pfreundschuh M. (Германия), Terpos E. (Греция), Zinzani P.L. (Италия)

Эксперты NCCN:

Hochberg E.P. (США), Zelenetz A.D. (США)

Рекомендации обсуждены на совещании ведущих экспертов (2012г, 2013), заседании Профильной комиссии по гематологии (2013г).

Рекомендации утверждены на II Конгрессе гематологов России (апрель 2014г).

Рекомендации утверждены и рекомендованы для внедрения в клиническую практику ведущими учреждениями и организациями России:

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, г.Москва

ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии» СО РАМН, г.Томск

ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г.Санкт-Петербург

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г.Санкт-Петербург

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, г.Санкт-Петербург

НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Самара

Межрегиональная общественная организация «Ассоциация врачей-гематологов», г.Новосибирск

Рекомендации внедрены в практику внештатными гематологами России:

Главный внештатный гематолог МЗ Красноярского края Виноградова Е.Ю.

Главный внештатный гематолог МЗ Самарской области, д.м.н., проф. Давыдкин И.Л.

Главный внештатный онколог МЗ Иркутской области, главный онколог Сибирского федерального округа, д.м.н., проф. Дворниченко В.В.

Главный внештатный гематолог МЗ Кировской области, д.м.н. Загоскина Т.П.

Главный специалист по гематологии ДЗ г. Москвы Иванова В.Л.

Главный внештатный гематолог МЗ Волгоградской области, к.м.н. Капланов К.Д.

Главный внештатный гематолог-трансфузиолог МЗ Иркутской области, к.м.н. Капорская Т.С.

Главный внештатный гематолог МЗ Свердловской области, к.м.н. Константинова Т.С.

Главный врач Санкт-Петербургского городского клинического онкологического диспансера, заслуженный врач России, чл.-кор. РАЕН, проф. Манихас Г.М.

Главный внештатный патологоанатом Росздравнадзора по Южному федеральному округу, акад. РАЕН, проф. Мационис А.Э.

Главный внештатный гематолог и трансфузиолог Новосибирской области по г. Новосибирску, заслуженный врач России, д.м.н., проф. Пospelова Т.И.

Главный внештатный гематолог Министерства обороны РФ, д.м.н., проф. Рукавицын О.А.

Главный внештатный онколог МЗ Московской области, к.м.н. Савкова Р.Ф.

Главный внештатный гематолог МЗ Ленинградской области Шнейдер Т.В.

Главный внештатный онколог МЗ Приволжского федерального округа, д.м.н., проф. Хасанов Р.Ш.

Руководитель отдела патоморфологии Регионального центра Новых медицинских технологий Новосибирска, д.м.н., проф. Агеева Т.А.

Профессор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, заслуженный врач России Гладков О.А.

Оглавление

1. Методология	5
2. Введение	7
3. Диагностика	8
1. Критерии установления диагноза	8
2. Определение распространенности (стадии)	9
4. Лечение	10
1. Первая линия лечения	10
а. Распространенные (III-IV) стадии, пациенты моложе 65 лет	11
б. Распространенные (III-IV) стадии, пациенты старше 65 лет	13
с. Локальные (I-II) стадии	13
2. Лечение рецидивов	14
а. пациенты моложе 65 лет	14
б. пациенты старше 65 лет	14
3. Профилактика поражения центральной нервной системы	15
5. Литература	15

Методология написания рекомендаций

В России рекомендации по лечению онкогематологических заболеваний до недавнего времени не были разработаны, хотя быстрое развитие современной онкогематологии требует от специалистов знания актуального алгоритма диагностики и лечения, постоянного обновления своих знаний и внедрения новых методов в практику. В этой связи необходимы клинические рекомендации, которые должны быть динамическим документом, совершенствующимся, развивающимся и обновляющимся в соответствии с научными открытиями и новыми требованиями специалистов, непосредственно занимающихся лечением больных.

В 2012 году в книге «Программное лечение заболеваний крови» под редакцией академика РАН Савченко В.Г. были опубликованы практические рекомендации по диагностике заболеваний системы крови и выбору оптимальных терапевтических подходов с детализацией сложных клинических ситуаций, критических состояний и возникающих осложнений. В том же году Российское профессиональное общество онкогематологов (под руководством член-корреспондента РАН Поддубной И.В.) и Национальное гематологическое общество (под руководством академика РАН Савченко В.Г.) начали работу по подготовке Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний.

По каждой нозологии были созданы рабочие группы, включавшие ведущих российских и европейских экспертов по лечению данной нозологии. После подготовки предварительного варианта рекомендаций было проведено расширенное заседание, в котором приняли участие Российские и зарубежные авторы, а также широкий круг Российских экспертов, включавший в себя практикующих онкологов и гематологов, а также патоморфологов, радиологов и организаторов здравоохранения из всех регионов России, которые высказали свои замечания и предложения по оптимизации документа. После совещания текст рекомендаций был выслан всем его участникам, их письменные и устные комментарии послужили основой для существенной доработки многих разделов документа. Подготовленные рекомендации были рассмотрены и обсуждены российскими и зарубежными экспертами, одобрены экспертами NCCN, в 2013 году опубликованы в журнале «Современная онкология» и выложены на сайтах обоих обществ

Обновление Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний планируется на ежегодной основе. Участниками рабочей группы будут как эксперты из ведущих научных центров России, так и специалисты из крупнейших клиник страны.

Уровни доказательности

В настоящих клинических рекомендациях в квадратных скобках приведены уровни доказательности рекомендаций, в соответствии со шкалами, разработанными Американским обществом клинической онкологии (ASCO) и Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO).

Уровень доказательности	Тип доказательности
I	Доказательства получены в результате мета-анализа большого числа хорошо спланированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
II	Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо спланированного рандомизированного исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
III	Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных нерандомизированных исследований. Контролируемые исследования с одной группой больных, исследования с группой исторического контроля и т.д.
IV	Доказательства получены в результате нерандомизированных исследований. Непрямые сравнительные, описательно корреляционные исследования и исследования клинических случаев.
V	Доказательства основаны на клинических случаях и примерах.

Степень	Градация
А	Доказательство I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровня доказательности
В	Доказательства II, III или IV уровня, считающиеся в целом устойчивыми данными
С	Доказательства II, III, IV уровня, но данные в целом неустойчивые
Д	Слабые или несистематические эмпирические доказательства

Лимфома из клеток мантии

Введение

Лимфома из клеток мантии (ЛКМ) составляет около 6% от числа лимфатических опухолей. В Западной Европе и Скандинавии ее частота составляет 1/200 000 населения. Болеют преимущественно пожилые мужчины (медиана заболеваемости 65-75 лет, М:Ж – 2-4:1).

Опухоль клинически и морфологически гетерогенна, в большинстве случаев (70-80%) в дебюте выявляется генерализованное поражение лимфатических узлов, селезенки и экстранодальных областей - костного мозга, слизистых ЖКТ, миндалин кольца Вальдейера, крови, морфологически определяется «классический» (центроцитарный) вариант. Это агрессивная лимфома, общая выживаемость больных составляет 3-5 лет, заболевание характеризуется коротким временем до прогрессирования и первый рецидив обычно химиорезистентен.

10-20% случаев составляет бластоидный вариант опухоли, характеризующийся пролиферацией бластных клеток среднего размера и пролиферативной фракцией обычно > 30%. Редкой разновидностью бластоидного варианта является плеоморфный тип ЛКМ,

характеризующийся выраженной анаплазией опухолевых клеток. Такой тип ЛКМ, наряду с лимфомами Беркитта и лимфобластными лимфомами, относят к высокоагрессивным опухолям.

До 15% случаев составляют вялотекущие (хронические, индолентные) ЛКМ (иЛКМ), характеризующиеся локальным нодальным ростом (стадия I-II Ann Arbor), или экстранодальные опухоли (орбита, селезенка, желудок, яичко, миндалина, кожа, изолированная лейкемия). Маркерами иЛКМ могут быть отсутствие экспрессии генов *SOX11*, *DBN1*, *HDGFRP3*, соматически мутированные гены IgVH, гистологический мантийный тип роста, низкая пролиферативная фракция и мелкоклеточная морфология.

Диагностика

1. Критерии установления диагноза

Лимфома из клеток мантии – В-клеточная лимфома, характеризующаяся нодулярным, мантийным, диффузным типами роста или их сочетаниями. Морфологические варианты: классический (мелкоклеточный, классический) и бластоидный (плеоморфный и бластоидный).

Опухоль имеет иммунофенотип CD20+, CD5+/CD43+, Cyclin D1+, BCL-2+, CD3-, CD23- (редкие случаи могут экспрессировать CD10, CD23, BCL-6). Индекс пролиферации < 30%, как правило, ассоциируется с благоприятным течением заболевания, при бластоидном варианте он может достигать 80-90%.

В сложных диагностических случаях целесообразно выполнение цитогенетическое/FISH-исследование для выявления t(11;14).

В редких случаях, при типичной клинической и иммуноморфологической картине отсутствуют t(11;14)(q13;q32) и гиперэкспрессия cyclin D1, имеется гиперэкспрессия cyclin D2 или cyclin D3. В случаях cyclin D1-негативных лимфом из клеток мантии можно дополнительно использовать антитела к p27 (слабая ядерная экспрессия).

2. Определение распространенности (стадии) опухоли

После установления нозологического диагноза пациент должен быть обследован в соответствии со стандартным диагностику лимфом. Особенности диагностики ЛКМ является необходимость в проведении эндоскопического исследования желудка и кишечника. Поражение разных сегментов ЖКТ определяется у 50-80% пациентов в дебюте заболевания. Кроме того, больным ЛКМ желательно определять сывороточное содержание β -2 микроглобулина, имеющего прогностическое значение при этом заболевании. Определение распространенности опухоли проводится согласно классификации Ann Arbor.

Польза проведения позитронно-эмиссионной томографии при опухоли, исходно характеризующейся множественными экстранодальными поражениями очевидна. По данным ретроспективных исследований показана роль ПЭТ после завершения терапии. Проведение ПЭТ не исключает трепанобиопсии и исследования ЖКТ.

Профилактика нейролейкемии проводится только пациентам с бластоидным вариантом заболевания и при наличии симптомов вовлечения ЦНС.

Клинической системой прогноза ЛКМ является международный прогностический индекс лимфомы из клеток мантии – МIPi (таблица 1).

Другими факторами отрицательного прогноза являются бластоидный вариант заболевания и высокий ($Ki-67 > 30\%$) индекс пролиферации опухоли, высокий уровень β -2 микроглобулина.

Таблица 1

Упрощенный вариант прогностического индекса для лимфомы из клеток мантии

Баллы	Возраст	ЕСОГ	ЛДГ (от нормы)	Лейкоциты, $10^9/л$
0	<50	0-1	<0,67	<6,7
1	50-59		0,67 – 0,99	6,7 – 9,9
2	60-69	2-4	1,0 – 1,49	10,0 – 14,9
3	>70		>1,5	>15

Низкий риск – 0-3 балла, промежуточный риск – 4-5 баллов, высокий риск – 6-11 баллов

Лечение

Лечебная тактика ЛКМ сформирована на основании результатов рандомизированных клинических исследований и определяется распространенностью (стадией) заболевания, морфологическим вариантом/пролиферативной фракцией опухоли, возрастом и возможностью проведения высокодозной индукционной ПХТ/консолидации аутологичной ТСКК. Учитывая преимущественно пожилой возраст пациентов МКЛ, разработанные интенсивные режимы лечения (R-HyperCVAD/R-HMA, DA-EPOCH-R) подразумевают меньшую кардиотоксичность (инфузионное введение антрациклинов) и возможность снижения доз основных препаратов в соответствии с выявляемой гематологической, печеночной или почечной токсичностью.

1. Первая линия лечения

Стратегия лечения ЛКМ сформирована на основании результатов клинических исследований, в т. ч. рандомизированных.

Особенностями терапии первой линии опухоли является стандартная высокодозная консолидация у пациентов моложе 65 лет, достигших ремиссии [I, B]. Такое лечение достоверно улучшает ОВ и БРВ больных, кроме пациентов с высоким МIP1 и бластоидным вариантом.

Противорецидивная терапия определяется продолжительностью ремиссии и, учитывая химиорезистентность, может включать новые препараты направленного действия. В клинических исследованиях показана эффективность бортезомиба, темсиролимуса, эверолимуса, талидомида, леналидомида, и ибрутиниба. Аутологичная ТСКК может рассматриваться в качестве консолидации второй линии терапии при химиочувствительном рецидиве после длительной (>4-5 лет) ремиссии у пациента моложе 65 лет.

Аллогенная ТСКК является единственным методом, позволяющим достичь излечения от ЛКМ. Возможность ее проведения определяется химиочувствительностью опухоли, возрастом и коморбидностью пациента и наличием совместимого сиблинга или неродственного донора. При наличии сиблинга аллоТСКК нередко завершает первую линию терапии. Стандартно проводится при химиочувствительном рецидиве [III, C], возможно

расширение показаний для этого метода лечения (первичные молодые пациенты с высоким МРП).

Поддерживающая терапия ритуксимабом достоверно увеличивает безрецидивную выживаемость пожилых пациентов ЛКМ, достигших ремиссии после индукционной терапии.

Алгоритм выбора лечения больных распространенными стадиями МКЛ представлен в таблице 2.

а. Распространенные (III-IV) стадии, пациенты моложе 65 лет.

Целью лечения этой группы больных является достижение полной молекулярной ремиссии методом интенсивной иммунохимиотерапии и высокодозной консолидации аутоТГСК с очисткой трансплантата *in vivo* в первой ремиссии опухоли.

При отсутствии противопоказаний, молодым больным МКЛ с распространенными стадиями болезни проводится 6-8 курсов интенсивной индукционной полихимиотерапии с ритуксимабом (режимы R-HyperCVAD/R-HMA, R-CHOP/R-DHAP, R-CHOP/R-ICE, R-MaxiCHOP/R-HD-Ara-C, R-EPOCH/R-HMA) и консолидацией аутоТГСК (R-BEAM) [II, B]. Схема R-HyperCVAD/R-HMA предполагает консолидацию аутоТГСК только при достижении частичного ответа. Проспективных сравнительных исследований высокодозной индукционной терапии и высокодозной консолидации с аутоТГСК не проводилось.

Контрольные обследования проводятся в соответствии с оригинальными протоколами. В течение первого года после аутоТГСК каждые 3 месяца показаны контрольные исследования, включая трепанобиопсию с определением МОБ используемыми методами. Молекулярный рецидив может быть купирован монотерапией ритуксимабом. Большинство рецидивов возникают в течение трех лет после аутоТГСК. Динамическое наблюдение после аутоТГСК проводится в течение 5 лет с интервалом 3-6 месяцев.

Высокий риск по МРП и бластоидный вариант сохраняют неблагоприятное прогностическое значение у больных, получивших аутологичную трансплантацию, и соответствуют худшей выживаемости после аутоТГСК (ОВ (2,5 года) – 32%; ОВ(5 лет) – 24%, ОВ(6 лет) – 23%). В связи с этим, соматически сохранные пациенты моложе 65 лет с высоким

МІРІ или с бластоидным вариантом опухоли могут являться кандидатами для выполнения аллогенной трансплантации в первой полной ремиссии болезни.

Таблица 2.
Алгоритм терапии пациентов с генерализованной агрессивной МКЛ

Пациенты моложе 65 лет, без сопутствующей патологии, стадии IIВ-IV)		
1-я линия терапии	2-я линия	3-я линия
Высокий риск по МІРІ возможность аллоТГСК	Ранний рецидив:	
	возможность аллоТГСК	Таргетные препараты
Низкий и средний риск по МІРІ R-HyperCVAD/R-HMA R-CHOP/R-DHAP R-CHOP/R-ICE R-EPOCH/R-HMA R-MaxiCHOP/R-A + Консолидация аутоТГСК	Поздний рецидив:	
	- DA-EPOCH-R-Rm - R-BAC-Rm - R-CHOP-Rm - RB-Rm - R-FC, R-FNC -ЛТ.	- возможность аллоТГСК - таргетные препараты - альтернативные курсы ИХТ 2-й линии
Пациенты старше 65 лет, пациенты с сопутствующей патологией, стадии IIВ-IV)		
1-я линия терапии	2-я линия	3-я линия
- DA-EPOCH-R-Rm - R-BAC-Rm - R-CHOP-Rm - RB-Rm	Ранний рецидив:	
	- таргетные препараты - курсы ИХТ 2-й линии	
	Поздний рецидив:	
	- повторная ИХТ 1-й линии	- таргетная терапия - курсы ИХТ 2-й линии

б. Распространенные (III-IV) стадии, пациенты старше 65 лет.

Целью лечения в этой группе является достижение ремиссии и ее поддержание таргетными препаратами. Выбор терапии определяется гистологическим вариантом/активностью опухоли и степенью декомпенсации сопутствующих заболеваний. Интенсивность используемых курсов должна соответствовать агрессивности (бластоидный вариант/Ki-67) болезни. При большой массе опухоли, бластоидном варианте, высокой пролиферативной фракции, гиперлейкоцитозе, т.е. в случаях возможного развития синдрома лизиса опухоли, допустимо начало химиотерапии с предфазы, лечебных лейкоцитаферезов. Проводится 6-8 курсов индукционной ПХТ с последующей диагностикой ремиссии и поддерживающей терапией ритуксимабом.

К более интенсивным вариантам индукции относятся 6-8 курсов R-HyperCVAD/R-HMA (дозы адаптированные для пациентов >65 лет), DA-EPOCH-R. Менее интенсивные схемы – курсы, включающие бендамустин (RB, R-BAC, в т. ч. при бластоидном варианте опухоли), курсы R-CHOP, R-CVP, комбинации аналогов пуринов (2-CDA, флударабин) с ритуксимабом и алкилирующими препаратами [II-III, B].

Поддерживающая терапия ритуксимабом проводится каждые 2 месяца в течение 2 лет или до прогрессирования болезни [I, A].

с. Локальные (I-II) стадии

Стандартная терапия не разработана. В ретроспективных исследованиях показано преимущество комбинированного химиолучевого лечения над химиотерапией, ремиссии достигаются у 95% больных. Медианы ОВ и выживаемости без прогрессирования составили 6,4 и 3,2 года соответственно. В отдельных случаях возможно проведение лучевой терапии в монорежиме.

При локальных экстранодальных ЛКМ (селезеночный тип, изолированная лейкемия, первичная лимфома орбиты), часто соответствующих иЛКМ, лечение может проводиться в соответствии с принципами лечения вялотекущих лимфом.

Худший прогноз в этой группе связан с бластоидным вариантом.

Роль поддерживающей терапии ритуксимабом в лечении этой группы больных на сегодня остается неясной.

2. Лечение рецидивов

а. Пациенты моложе 65 лет

При раннем рецидиве заболевания и невозможности проведения аллоТГСК рассматривается возможность использования препаратов таргетного действия, участия в клинических исследованиях. Большинство рецидивов после аутоТГСК регистрируются в течение первого года. По данным S.Dietrich с соавторами, медиана ОВ составила 23 месяца в выборке 52 больных, 40% из которых при рецидиве получило аллоТГСК. Ретроспективный анализ EBMT эффективности аллогенной трансплантации при рецидиве МКЛ после аутологичной ТСКК показывает возможность получения длительных ответов у 1/3 пациентов.

При позднем рецидиве заболевания используются курсы второй линии – RB, R-BAC, ритуксимаб + бортезомиб, R-PEPC,LR, R-FC, R-FNC, схемы включающие гемцитабин и оксалиплатин. Эффективность поддерживающей терапии ритуксимабом после 2-й линии терапии на сегодняшний день не доказана.

При втором рецидиве заболевания оценивается возможность проведения аллогенной ТГСК, или выполняются альтернативные противорецидивные схемы лечения, клинические исследования таргетной терапии.

б. Пациенты старше 65 лет

При раннем рецидиве заболевания рекомендовано участие в клинических исследованиях препаратов таргетного действия.

При позднем рецидиве заболевания используются курсы второй линии – RB, ритуксимаб + бортезомиб, RT-PEPC, R-Thal, LR, R-FC, R-FNC. При их эффективности, во втором рецидиве выполняются альтернативные противорецидивные схемы лечения или рассматривается возможность участия в клинических исследованиях препаратов таргетного действия.

3. Профилактика поражения ЦНС.

Поражение ЦНС выявляется преимущественно при рецидивах агрессивной ЛКМ и значительно реже встречается у первичных больных с бластоидным вариантом. Принципы профилактики нейролейкемии, разработанные для ДВКЛ, мало применимы к ЛКМ. По данным ретроспективных исследований, факторами риска поражения ЦНС являлись бластоидная морфология и повышение уровня ЛДГ. В этих случаях проводится 4-8 эндолюмбальных введений цитарабина и/или метотрексата.

У первичных пациентов моложе 65 лет с риском поражения ЦНС профилактика состоит в системном применении высоких доз цитарабина и метотрексата. Возможность применения схем, включающих высокодозный цитарабин и метотрексат, у более пожилых пациентов определяется индивидуально.

Литература

1. Bodet-Milin C, Touzeau C, Leux C, Sahin M, et al. Prognostic impact of 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in untreated mantle cell lymphoma: a retrospective study from the GOELAMS group. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(9):1633-42
2. Budde LE, Guthrie KA, Till BG, Press OW et al. Mantle cell lymphoma international prognostic index but not pretransplantation induction regimen predicts survival for patients with mantle-cell lymphoma receiving high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2011;29(22):3023-9
3. Del Giudice I, Messina M, Chiaretti S, Santangelo S, et al. Behind the scenes of non-nodal MCL: downmodulation of genes involved in actin cytoskeleton organization, cell projection, cell adhesion, tumour invasion, TP53 pathway and mutated status of immunoglobulin heavy chain genes. *Br J Haematol*. 2012;156(5):601-11
4. Поддубная И.В. Терапевтические проблемы при лимфоме зоны мантии. *Современная онкология*. 2010;2:48-53
5. Dietrich S, Tielech B, Rieger M, et al. Patterns and Outcome of Relapse After Autologous Stem Cell Transplantation for Mantle Cell Lymphoma. *Cancer* 2010;117(9):1901-10
6. Dreyling MH, Hoster E, Van Hoof A, et al. Early Consolidation with Myeloablative Radiochemotherapy Followed by Autologous Stem Cell Transplantation in First Remission in Mantle Cell Lymphoma: Long Term Follow up of a Randomized Trial of the European MCL Network. *Blood*. 2008;112:769
7. Epner EM, Unger J, Miller T, et al. A multicenter trial of hyper-CVAD-rituxan in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma. *Blood*. 2007;110:121a. Abstract 387.

8. Furtado M, Rule S. Indolent mantle cell lymphoma. *Haematologica*. 2011 Aug;96(8):1086-8
9. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. Nordic MCL2 trial update: six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: still very long survival but late relapses do occur. *Br J Haematol*. 2012;158(3):355-62
10. Ghielmini M, Zucca E. How I treat mantle cell lymphoma. *Blood*. 2009 Aug 20;114(8):1469-76
11. Лорие Ю.Ю., Воробьев В.И. Индукционная терапия лимфомы из клеток зоны мантии. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2011;4(1):10-19
12. Hermine O, Hoster E, Walewski J, et al. 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) Is Superior to 6 Courses CHOP Plus Rituximab Followed by Myeloablative Radiochemotherapy and ASCT In Mantle Cell Lymphoma: Results of the MCL Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network (MCL net). *Blood*. 2010;116:Abstract 110
13. Hosein PJ, Pastorini VH, Paes FM, et al. Utility of positron emission tomography scans in mantle cell lymphoma. *Am J Hematol*. 2011;86(10):841-5
14. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood*. 2008;111:558-565
15. Kirschev S, Wagner S, Hess G. Relapsed and/or Refractory Mantle Cell Lymphoma: What Role for Temsirolimus? *Clin Med Insights Oncol*. 2012;6:153-64
16. LaCasce AS, Vandergrift JL, Rodriguez MA, et al. Comparative outcome of initial therapy for younger patients with mantle cell lymphoma: an analysis from the NCCN NHL Database. *Blood*. 2012;119(9):2093-9
17. Le Gouill S, Kröger N, Dhedin N, et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a multicenter experience. *Ann Oncol*. 2012;23(10):2695-2703
18. Leitch HA, Gascoyne RD, Chhanabhai M, et al. Limited stage mantle cell lymphoma: Clinical outcome in patients from British Columbia. *Ann Oncol*. 2003;14(10):1555-61
19. Martin P, Chadburn A, Christos P, et al. Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1209-13.
20. Mato AR, Svoboda J, Feldman T, et al. Post-treatment (not interim) positron emission tomography-computed tomography scan status is highly predictive of outcome in mantle cell lymphoma patients treated with R-HyperCVAD. *Cancer*. 2012;118(14):3565-3570
21. Merli F, Luminari S, Ilariucci F, et al. Rituximab plus HyperCVAD alternating with high dose cytarabine and methotrexate for the initial treatment of patients with mantle cell lymphoma, a multicentre trial from Gruppo Italiano Studio Linfomi. *Br J Haematol*. 2012;156(3):346-53
22. Meusers P, Engelhard M, Bartels H, et al. Multicentre randomized therapeutic trial for advanced centrocytic lymphoma: Anthracycline does not improve the prognosis. *Hematol Oncol*. 1989;7(5):365-80

23. Ondrejka SL, Lai R, Kumar N, et al. Indolent mantle cell leukemia: clinicopathological variant characterized by isolated lymphocytosis, interstitial bone marrow involvement, κ light chain restriction, and good prognosis. *Haematologica*. 2011;96:1221–7.
24. Orchard J, Garand R, Davis Z, et al. A subset of t(11;14) lymphoma with mantle cell features displays mutated IgVH genes and includes patients with good prognosis, nonnodal disease. *Blood*. 2003;101(12):4975–81
25. Romaguera J, Fayad L, Feng L, et al. Ten-year follow-up after intense chemoimmunotherapy with Rituximab-HyperCVAD alternating with Rituximab-high dose methotrexate/cytarabine (R-MA) and without stem cell transplantation in patients with untreated aggressive mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2010;150(2):200-8.
26. Smedby KE, Hjalgrim H. Epidemiology and etiology of mantle cell lymphoma and other non-Hodgkin lymphoma subtypes. *Semin Cancer Biol*. 2011;21(5):293-8
27. Swerdlow S, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (International Agency for Research on Cancer (IARC)) 4th ed., 2008.
28. Tiemann M., Schrader C., Klapper W. et al. Histopathology, cell proliferation indices and clinical outcome in 304 patients with mantle cell lymphoma (MCL): a clinicopathological study from the European MCL Network. *Br J Haematol*. 2005;131(1):29-38.
29. Visco C, Zambello R, Paolini R, et al. Rituximab, Bendamustine and Cytarabine (R-BAC) Is a Very Active Regimen In Patients with Mantle Cell Lymphoma Not Eligible for Intensive Chemotherapy or Autologous Transplant. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2011;118:2677.
30. Zhou Y, Wang H, Fang W, et al. Incidence Trends of Mantle Cell Lymphoma in the United States Between 1992 and 2004. *Cancer*. 2008;113:791–8.
31. Fenske TS, Carreras J, Zhang M, et al. Outcome of patients with mantle-cell lymphoma undergoing autologous versus reduced-intensity allogeneic transplantation. *Ann Oncol*. 2011;22(Suppl. 4) Abstract018.
32. Hermine OR, Hoster E, Walewski J, et al. 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) is superior to 6 courses of CHOP plus rituximab followed by myeloablative radiochemotherapy and ASCT in mantle cell lymphoma: update of results of the MCL Younger trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network (MCL NET). *Ann Oncol*. 2011;22(Suppl 4):Abstract 023.
33. Lenz G, Dreyling M, Hoster E et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol*. 2005;23:1984-92
34. Kluin-Nelemans J.C., Hoster E., Walewski J, et al. R-CHOP Versus R-FC Followed by Maintenance with Rituximab Versus Interferon- α : Outcome of the First Randomized Trial for Elderly Patients with Mantle Cell Lymphoma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2011;118:439

35. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab is superior in respect of progression free survival and CR rate when compared to CHOP plus rituximab as first-line treatment of patients with advanced follicular, indolent and mantle-cell lymphomas: final results of a randomized Phase III study of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany) Blood. 2009;114:Abstract 405
36. Воробьев В.И., Лорие Ю.Ю., Мангасарова Я.К., и соавт. Возможности терапии рецидивов и резистентного течения лимфомы из клеток мантийной зоны. Гематология и трансфузиология. 2011;56(1):34-37
37. Gill S, Herbert KE, Prince HM, et al. Mantle cell lymphoma with central nervous system involvement: frequency and clinical features. Br J Haematol 2009;147:83-88