



Конопля Н.Е.✉, Савич Т.В., Давыдов Д.А., Быданов О.И., Евмененко А.А.,
Портянко А.С., Суколинская Е.В., Поляков С.Л.

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской
радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Результаты лечения мантийноклеточной лимфомы у взрослых пациентов в Республике Беларусь в 2018–2023 гг.

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Н.Е. Конопля – концепция и дизайн исследования, обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи; Т.В. Савич, Д.А. Давыдов – сбор и обработка материала, редактирование; О.И. Быданов, А.А. Евмененко – статистическая обработка, редактирование; Е.В. Суколинская, А.С. Портянко – анализ данных, редактирование; С.Л. Поляков – научное руководство.

Подана: 03.09.2024

Принята: 30.10.2024

Контакты: nkonoplya@mail.ru

Резюме

Введение. Мантийноклеточная лимфома относится к группе зрелых В-клеточных неходжкинских лимфом, имеет плохой прогноз при общей выживаемости 3–5 лет. Данный показатель удалось улучшить посредством внедрения иммунохимиотерапии с использованием цитарабина и анти-CD-20-антител, добавления консолидации высокодозной полихимиотерапией с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Введение поддерживающей терапии ритуксимабом для пациентов, которым не показана аутоТГСК, значительно улучшило показатели выживаемости при мантийноклеточной лимфоме.

Цель. Оценить уровень заболеваемости мантийноклеточной лимфомой, применяемые в повседневной практике режимы химиотерапии, выполнение аутоТГСК, выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость при терапии первой линии.

Материалы и методы. В нашем исследовании проанализированы данные 225 взрослых пациентов с диагнозом «мантийноклеточная лимфома» за 2018–2022 гг. У 188 пациентов диагноз был подтвержден Республиканским референс-центром по молекулярно-генетической и патологоанатомической диагностике лимфопролиферативных заболеваний, злокачественных новообразований мягких тканей и ЦНС РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова. Пациенты (n=37) без подтверждения диагноза референс-центром были исключены из анализа. Статистическая обработка данных выполнена посредством программы R-statistics версия 4.1.1, The R Foundation for Statistical Computing, 2021.

Результаты. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования для всей группы пациентов в течение 6 лет наблюдения составили $46\pm 5\%$ и $14\pm 4\%$ при медиане общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования 56,22 (95% ДИ 40,43–86,42) и 26,32 (95% ДИ 21,41–29,05) месяца соответственно. Наиболее часто применяемым режимом химиотерапии у пациентов любого возраста был ритуксимаб, бендамустин (RB). Цитарабинсодержащие режимы у пациентов в возрасте



до 65 лет использовались лишь в 12% случаев. Пациенты в возрасте до 65 лет имели лучшую выживаемость, чем пациенты старше 65 лет: медиана выживаемости без прогрессирования составила 28,09 (95% ДИ 22,63–51,25) и 15,63 (95% ДИ 9,08–31,09) месяца соответственно. Пациенты, получавшие лечение по схемам «ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон» (R-CHOP) (n=66), RB (n=47) и цитарабинсодержащим схемам (n=17), имели схожие медианы выживаемости без прогрессирования: 26,94 (95% ДИ 22,11–51,25), 24,93 (95% ДИ 17,63–72,0) и 26,94 (95% ДИ 22,11–28,45) месяца соответственно. Регрессионный анализ Кокса показал, что отсутствие поддерживающей терапии ритуксимабом, возраст старше 65 лет, высокий риск МИПИ, ECOG $\geq$ 2, а также непротокольное лечение были связаны со значительно более низкими значениями медиан выживаемости.

Выводы. Результаты лечения в нашей когорте оказались хуже, чем в других исследованиях, особенно у пациентов в возрасте младше 65 лет. Полученные данные отображают повседневную практику лечения данной категории пациентов и дают дополнительные сведения для планирования будущих исследований оценки новых схем лечения мантийноклеточной лимфомы.

Ключевые слова: мантийноклеточная лимфома, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования, иммунохимиотерапия, МИПИ

Konoplya N.✉, Savich T., Davydov D., Bydanov O., Evmenenko A., Portyanko A., Sukolinskaya E., Polyakov S.

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

Mantle Cell Lymphoma Treatment Results in Adult Patients in the Republic of Belarus 2018–2023

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Konoplya N. – research concept and design, literature review on the topic of the article, writing the text of the article; Savich T., Davydov D. – collection and processing of material, editing; Bydanov O., Evmenenko A. – statistical processing, editing; Sukolinskaya E., Portyanko A. – data analysis, editing; Polyakov S. – scientific guide.

Submitted: 03.09.2024

Accepted: 30.10.2024

Contacts: nkonoplya@mail.ru

Abstract

Introduction. Mantle cell lymphoma (MCL) is mature B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL) with poor prognosis and overall survival (OS) varying between 3–5 years. OS significantly improved upon the introduction of immunochemotherapy with cytarabine and anti-CD20-antibodies, addition of consolidation by high-dose polychemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation (autoHSCT). Supportive therapy with rituximab in patients ineligible for autoHSCT significantly improved survival in MCL.

Purpose. To assess MCL incidence, real-practice chemotherapeutic regimens used, the frequency of autoHSCT in MCL, progression free survival (PFS), and OS depending on first-line treatment.

Materials and methods. the study included data-analysis of 225 adult patients with MCL diagnosed in 2018–2022. In 188 cases, MCL was confirmed by Molecular Genetics

and Pathology Diagnostics State Reference Centre for Lymphoproliferative, Soft Tissue and CNS tumors (reference-center) of N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus. Patients (n=37) without reference-center confirmation of initial MCL diagnosis were excluded from the analysis. Statistical analysis was carried out in R-statistics v.4.1.1, The R Foundation for Statistical Computing, 2021.

Results. OS and PFS for all the patients during the 6-year observation period were $46 \pm 5\%$ и $14 \pm 4\%$. Median OS and PFS were 56,22 (95% CI 40,43–86,42) and 26,32 (95% CI 21,41–29,05) months respectively. The most commonly used chemotherapeutic regimen in all the age groups was rituximab with bendamustine (RB). Only 12% of patients under 65 y.o. received cytarabine-containing regimens. Patients under 65 y.o. had higher survival rates compared with patients above 65 y.o.: PFS was 28,09 (95% CI 22,63–51,25) and 15,63 (95% CI 9,08–31,09) months respectively. Patients treated with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone (R-CHOP) (n=66), RB (n=47), and cytarabine-containing schemes (n=17) had near similar median: 26,94 (95% CI 22,11–51,25), 24,93 (95% CI 17,63–72,0) and 26,94 (95% CI 22,11–28,45) months respectively. Cox regression analysis revealed that the absence of rituximab supportive therapy, age >65 years, MIPI high-risk, ECOG ≥ 2 , and off-protocol treatment were associated with significantly lower median survival.

Conclusion. Treatment results analysis in our cohort showed worse outcomes compared with other studies, especially in patients aged <65 years. This data reflects real routine practice in management of MCL patients and gives necessary information for planning further MCL treatment-schemes studies.

Keywords: mantle cell lymphoma, overall survival, progression free survival, immunochemotherapy, MIPI

■ ВВЕДЕНИЕ

Мантийноклеточная лимфома (МКЛ) относится к группе зрелых В-клеточных неходжкинских лимфом. Доля МКЛ в структуре неходжкинских лимфом в США и Европе варьирует от 3% до 7%, при этом заболеваемость составляет 4–8 случаев на миллион человек в год [1–3]. Заболеваемость увеличивается с возрастом, средний возраст на момент постановки диагноза составляет 68 лет. Примерно три четверти пациентов с МКЛ – мужчины.

С позиции морфологии МКЛ принадлежит к группе мелкоклеточных лимфом. Генетическим маркером МКЛ является транслокация t(11;14), ассоциированная с экспрессией белка cyclin D1 в ядрах опухолевых клеток. Помимо экспрессии cyclin D1, высокоспецифичной (но не абсолютной) иммунофенотипической чертой клеток МКЛ является экспрессия CD5 и SOX11.

Клиническое поведение МКЛ варьирует от вялотекущего, не требующего терапии в течение многих лет до высокоагрессивного, характеризующегося плохим прогнозом. На момент первичной диагностики у пациентов, как правило, наблюдается лимфаденопатия нескольких локализаций. У большинства пациентов диагностируется запущенная стадия заболевания (стадия III, IV по системе Анн-Арбор/Лугано). Экстранодальное распространение встречается у 90% пациентов и чаще всего заключается в поражении костного мозга (53–82%), вовлечении периферической



крови (50%), печени (25%), полых органов желудочно-кишечного тракта (20–60%), селезенки (40%) [4]. В некоторых случаях клинически превалируют лейкоэмические проявления в сочетании с массивной спленомегалией. Эти ненодальные лейкоэмические случаи часто характеризуются более вялотекущим клиническим течением. Согласно 5-му изданию классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ (Haematolymphoid Tumours (5th ed.), WHO IARC, 2022) МКЛ существует в двух клинико-морфологических формах: 1) собственно МКЛ (80–90% случаев) и 2) лейкоэмическая ненодальная МКЛ (10–20% случаев) [5, 6]. Обе формы характеризуются патогномоничной транслокацией $t(11;14)(q13;q32)$, приводящей к активации гена *CCND1* и гиперпродукции соответствующего белка. Лейкоэмическая ненодальная МКЛ характеризуется отсутствием либо незначительной степенью поражения лимфатических узлов, отсутствием экспрессии *SOX11* опухолевыми клетками, индолентным биологическим поведением.

В зависимости от цитоморфологии опухолевых клеток различают классический, плеоморфный и бластоидный варианты. Два последних ассоциированы с более высокой пролиферативной активностью, демонстрируют более агрессивное клиническое течение [7].

Традиционно МКЛ была связана с плохим прогнозом при средней общей выживаемости (ОВ) 3–5 лет. Данный показатель удалось значительно улучшить посредством внедрения иммунохимиотерапии с использованием цитарабина и анти-CD-20-антител, а также добавления консолидации высокодозной полихимиотерапией с аутоТГСК [8, 9]. Более того, введение поддерживающей терапии ритуксимабом, особенно для тех пациентов, которым не показана аутоТГСК, значительно улучшило показатели выживаемости при МКЛ.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить уровень заболеваемости МКЛ, применяемые в повседневной практике режимы химиотерапии, выполнение аутоТГСК, а также ОВ и выживаемость без прогрессирования (ВБП) при проведении терапии первой линии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В нашем исследовании проанализированы данные 225 взрослых пациентов с диагнозом МКЛ за 2018–2022 гг., зарегистрированных в Белорусском канцер-регистре (БКР). Критериями включения являлись: гистологическое подтверждение МКЛ в соответствии с диагностическими критериями, изложенными в 5-м издании классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ (Haematolymphoid Tumours (5th ed.), WHO IARC, 2022), возраст 18 лет и старше на момент постановки диагноза. Отбор данных из БКР осуществлялся по коду С83.1 Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) и морфологическому коду М 9673.3 МКБ-О-3.

У 188 пациентов диагноз был подтвержден референс-центром РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова (РНПЦ ОМР). Первичная диагностика и определение тактики ведения у 139 пациентов осуществлялись в условиях РНПЦ ОМР. Материал 49 пациентов был направлен региональными учреждениями здравоохранения с целью консультации и выполнения дополнительных иммуногистохимических и/или молекулярно-генетических исследований. Ввиду

присущего МКЛ относительно высокоспецифичного иммунофенотипа (CD5+, cyclin D1+, SOX11+) диагностика данного вида лимфопролиферативного заболевания в большинстве случаев не вызывала существенных затруднений при достаточном объеме диагностически значимого материала. Анализ результатов пересмотра входящих случаев, направленных в референс-центр, представлен на рис. 1.

В 94% случаев диагноз был правильно установлен в направившем учреждении. В 6% случаев имела место ошибочная диагностика МКЛ в связи с наличием экспрессии cyclin D1 в опухолевых клетках. Несмотря на высокую специфичность данного маркера, наличие экспрессии cyclin D1 в клетках лимфоидного инфильтрата не является единственным и достаточным критерием верификации МКЛ. Так, в одном случае направительный диагноз МКЛ был пересмотрен в пользу нодального поражения при волосатоклеточном лейкозе в связи с отсутствием коэкспрессии CD5, SOX11, транслокации t(11;14)(q13;q32) в опухолевых клетках, а также в связи с имеющимися анамнестическими указаниями на наличие у пациента волосатоклеточного лейкоза. В двух случаях экспрессия cyclin D1 была выявлена в опухолевых клетках при диффузной В-крупноклеточной лимфоме. При этом экспрессия cyclin D1 не сопровождалась наличием в опухолевых клетках t(11;14)(q13;q32), а также коэкспрессией CD5, SOX11. Таким образом, при проведении верификации МКЛ следует учитывать, что транслокация t(11;14)(q13;q32) не является единственным механизмом гиперэкспрессии cyclin D1, которая может наблюдаться при ряде других лимфопролиферативных заболеваний.

У 37 пациентов диагноз не был подтвержден референс-центром, в связи с чем они были исключены из анализа (рис. 2).

Первичная медицинская документация о 139 пациентах, получавших лечение в РНПЦ ОМР, была доступна как в электронном виде, так и на бумажном носителе. Информация для последующего анализа о 49 пациентах, получавших лечение в региональных организациях здравоохранения, извлекалась из БКР. На основании

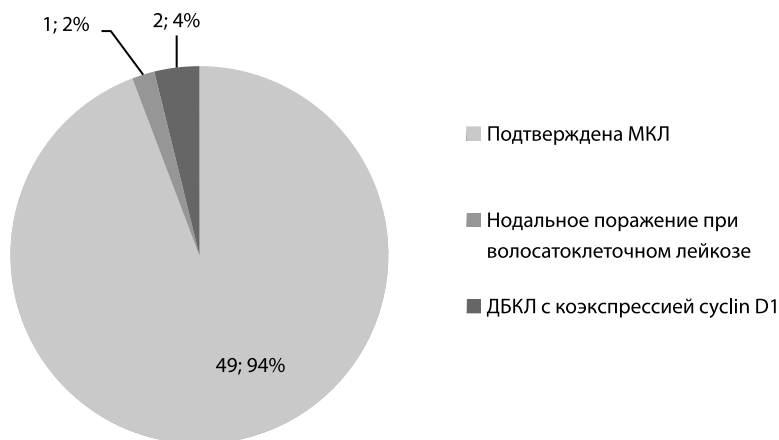


Рис. 1. Структура результатов пересмотра консультативного материала, направленного в референс-центр с диагнозом МКЛ

Fig. 1. Structure of the results of the revision of advisory material sent to the reference center with a diagnosis of MCL



Рис. 2. Дизайн ретроспективного исследования
Fig. 2. Retrospective study design

информации из БКР и первичной медицинской документации создана клиническая база данных пациентов с МКЛ, использованная для дальнейшего статистического анализа.

Статистический анализ

ОВ и ВБП определяли с использованием метода Каплана – Мейера.

Для определения ОВ использовался факт наступления смерти, время наблюдения рассчитывалось как промежуток времени от начала лечения до наступления смерти. Живые пациенты цензурировались на 01.11.2023.

Для определения ВБП использовались следующие события: прогрессирование/рецидив и смерть, время наблюдения рассчитывалось как промежуток времени от начала лечения до наступления события. Пациенты без событий цензурировались на 01.11.2023.

Статистическая значимость различий кривых выживаемости оценивалась с помощью критерия Log-rank.

Для многофакторного анализа использовался регрессионный анализ Кокса, его результаты представлены в виде диаграммы Forest Plot.

Все статистические расчеты проводились с использованием программы R-statistics версия 4.1.1, The R Foundation for Statistical Computing, 2021 ($p < 0,05$).

Методы статистического анализа позволили выявить важные закономерности и тенденции в представленных результатах, обеспечивая основу для интерпретации данных и формирования выводов.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным БКР, в Республике Беларусь за 2013–2022 гг. диагноз МКЛ был установлен у 447 пациентов, что составляет 5,7% (около 6%) от всех случаев неходжкинских лимфом.

Стандартизованный (World) показатель заболеваемости составил 0,31 на 100 000 взрослого населения (0,48 среди мужчин и 0,19 среди женщин).

Базовые характеристики пациентов даны в табл. 1. Медиана возраста пациентов составила 64,38 года (диапазон 30,44–93,01).

Режимы иммунохимиотерапии, примененные в первой линии терапии, можно разделить на следующие: R-CHOP, RB и цитарабинсодержащие (включали все режимы с цитарабином, такие как R-DHAB, альтернирующий R-CHOP/R-DHAB, NORDIC и др.). Непротокольное лечение включало в себя: RCV (ритуксимаб, циклофосфан,

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов с документированной первой линией лечения МКЛ
Table 1
Clinical characteristics of patients with documented 1st line treatment for MCL

Характеристики	Все паци- енты		R-CHOP		RB		Цитарабин- содержащие режимы		Другие режимы	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Всего	188	100,0	66	100,0	47	100,0	17	100,0	58	100,0
Возраст, лет, медиана										
<65 лет	98	52,1	43 ^{1, 2}	65,2	17 ^{1, 3}	36,2	17 ^{2, 3}	100,0	21	36,2
≥65 лет	90	47,9	23	34,8	30	63,8	0	0,0	37	63,8
Пол, n (%)										
Мужской	123	65,4	46	69,7	29	61,7	14	82,4	34	58,6
Женский	65	34,6	20	30,3	18	38,3	3	17,6	24	41,4
Морфологический вариант										
Классическая	177	94,1	60	90,9	45	95,7	17	100,0	55	94,8
Плеоморфная/бласто- идная	11	5,9	6	9,1	2	4,3	0	0,0	3	5,2
Стадия исходно (Ann-Arbor)										
Стадия 1	6	3,2	2	3,0	1	2,1	0	0,0	3	5,2
Стадия 2	17	9,0	10	15,2	2	4,3	0	0,0	5	8,6
Стадия 3	46	24,5	15	22,7	8	17,0	5	29,4	18	31,0
Стадия 4	119	63,3	39	59,1	36	76,6	12	70,6	32	55,2
ECOG, %										
0–1	172	91,5	66	100,0	43	91,5	17	100,0	46	79,3
≥2	16	8,5	0	0,0	4	8,5	0	0,0	12	20,7
ЛДГ										
Норма	91	48,4	32	48,5	26	55,3	8	47,1	25	43,1
2 нормы	24	12,8	8	12,1	8	17,0	4	23,5	4	6,9
3 нормы и более	4	2,1	2	3,0	1	2,1	0	0,0	1	1,7
Нет данных	69	36,7	24	36,4	12	25,5	5	29,4	28	48,3
Ki-67										
≤30%	121	64,4	35	53,0	35	74,5	11	64,7	40	69,0
>30%	67	35,6	31	47,0	12	25,5	6	35,3	18	31,0
АутоТГСК	9	4,8	4 ⁴	6,1	0 ⁵	0,0	5 ^{4, 5}	29,4	0	0,0
Поддерживающий ритуксимаб	57	30,3	20	30,3	21	44,7	6	35,3	10	17,2

Примечания: 1 – p=0,0023; 2 – p=0,0042; 3 – p=0,0038; 4 – p=0,0057; 5 – p=0,0001.



винкристин, преднизолон), монотерапию ритуксимабом, оперативное лечение, R-Gemox (ритуксимаб, гемцитабин, оксалиплатин), монотерапию леналидомидом, бортезомибом, циклофосфаном, винкристином, преднизолоном. Поддерживающая терапия ритуксимабом определялась как монотерапия ритуксимабом ≥ 28 дней после первой линии индукционного лечения.

МИПИ был доступен только для 20% пациентов, однако ретроспективно был определен у всех пациентов. У 31 пациента (16,4%) МИПИ был высокий.

Индекс пролиферативной активности (по Ki-67), превышающий 30%, имели 67 пациентов (35,6%), у 11 (5,9%) был диагностирован бластоидный или плеоморфный цитоморфологический вариант. Большинство пациентов по оценке степени тяжести состояния в соответствии с версией ВОЗ/ECOG имели 0–1 балл.

С 2018 по 2023 г. у пациентов в возрасте младше 65 лет ($n=98$) использование различных схем терапии было неравномерным и изменялось с течением времени (рис. 3).

Использование RB выросло с 2% в 2018 г. до 50% в 2023 г. R-CHOP был самым часто применяемым режимом в 2018 г. (в 74% случаев), но его использование снизилось до 39% в 2023 г.

Необходимо отметить, что применение цитарабинсодержащих режимов началось в 2018 г. (9%) и незначительно возросло к 2023 г., достигнув 12%. Обращает на себя внимание большое количество непротокольных пациентов: в 2018 г. – около 20%, в 2020 и 2022 гг. – до 45%, хотя их процент к 2023 г. снизился практически до нуля.

9,2% (9/98) пациентов получили аутоТГСК. У 4 пациентов схемой индукции до аутоТГСК была R-CHOP, у 5 – цитарабинсодержащий режим (R-CHOP/R-DHAB).

30,3% (57/188) получили поддерживающую терапию ритуксимабом. Использование поддерживающей терапии ритуксимабом выросло с 14,3% в 2018 г. до 27,2% в 2022 г. у пациентов в возрасте младше 65 лет.

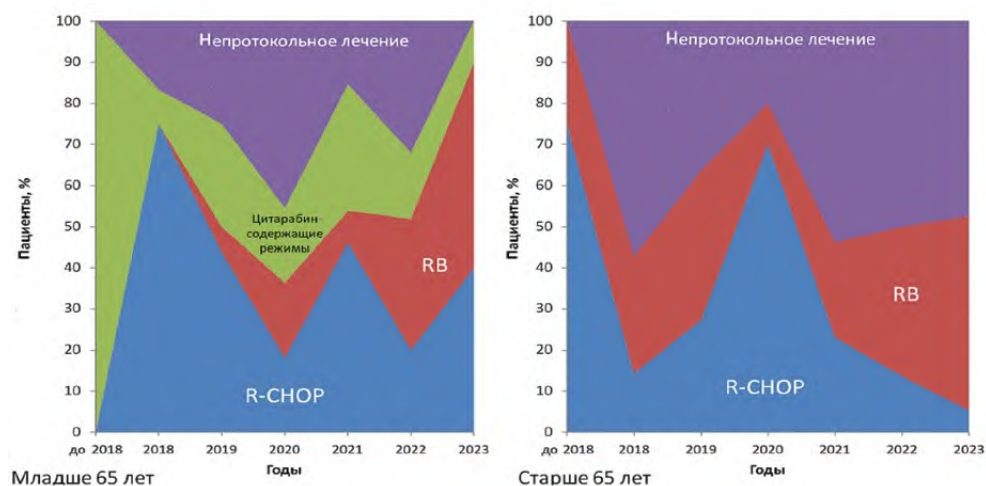


Рис. 3. Использование различных схем индукционной иммунохимиотерапии с 2018 по 2023 г.
Fig. 3. Use of various induction immunochemotherapy regimens from 2018 to 2023

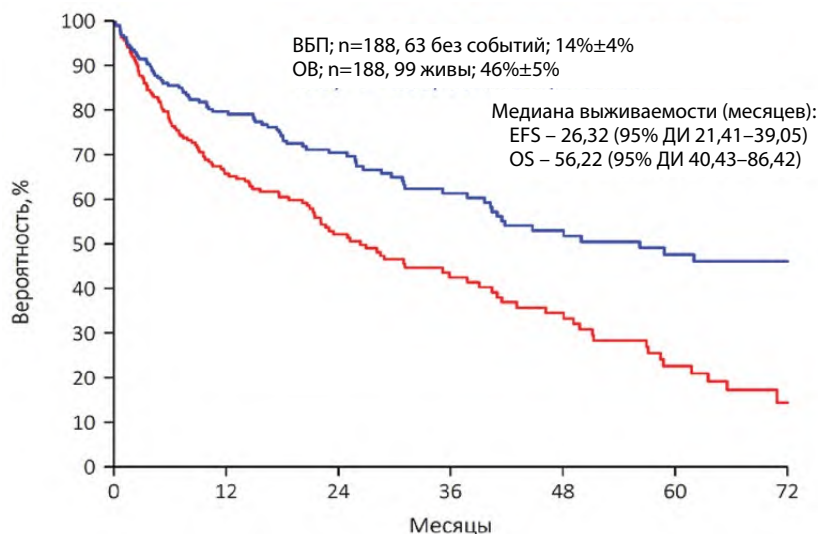


Рис. 4. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования всей когорты пациентов
Fig. 4. Overall survival and progression-free survival of the entire cohort of patients

У пациентов в возрасте старше 65 лет ($n=90$) RB применяли в 45%, R-CHOP – менее чем в 10%, более половины пациентов отнесены к непротокольным (рис. 3). Общее использование R-CHOP снизилось с 15% в 2018 г. до 9,1% в 2023 г., тогда как использование RB выросло с 28% в 2018 г. до 45% в 2023 г.

Цитарабинсодержащие режимы, аутоТГСК у пациентов в возрасте старше 65 лет не применялись.

Медиана наблюдения составила 13,55 месяца (0,32–89,34).

ОВ и ВБП для всей группы пациентов в течение 6 лет составили $46\pm 5\%$ и $14\pm 4\%$ при медиане ОВ и ВБП 56,22 (95% ДИ 40,43–86,42) и 26,32 (95% ДИ 21,41–39,05) месяцев (рис. 4).

Пациенты в возрасте младше 65 лет имели лучшую выживаемость, чем пациенты старше 65 лет: медиана ВБП составила 28,09 месяца (95% ДИ 22,63–51,25) и 15,63 месяца (95% ДИ 9,08–31,09) соответственно (рис. 5).

Значительно дольше жили пациенты с ECOG-статусом <2 , чем с ECOG-статусом ≥ 2 , медиана ВБП 25,2 месяца (95% ДИ 21,28–37,76) и 2,37 месяца (95% ДИ 1,71–31,09) соответственно (рис. 6).

Не получено статистически значимых различий выживаемости в зависимости от цитоморфологического подтипа (плеоморфный/бластоидный против классического), уровня Ki-67 ($\leq 30\%$ против $>30\%$) и лактатдегидрогеназы (норма против двух норм).

Вместе с тем медиана бессобытийной выживаемости значительно отличалась у пациентов с низким и промежуточным МИПИ и высоким МИПИ – 25,19 месяца (95% ДИ 21,41–37,76) и 8,68 месяца (95% ДИ 6,15–43,06) соответственно (рис. 7).

Пациенты, получавшие лечение по схемам R-CHOP ($n=66$), RB ($n=47$) и цитарабинсодержащим схемам ($n=17$), имели схожие медианы ВБП, составлявшие 26,94 месяца (95% ДИ 22,11–51,25), 24,93 (95% ДИ 17,63–72,0) и 26,94 месяца (95% ДИ 22,11–28,45)

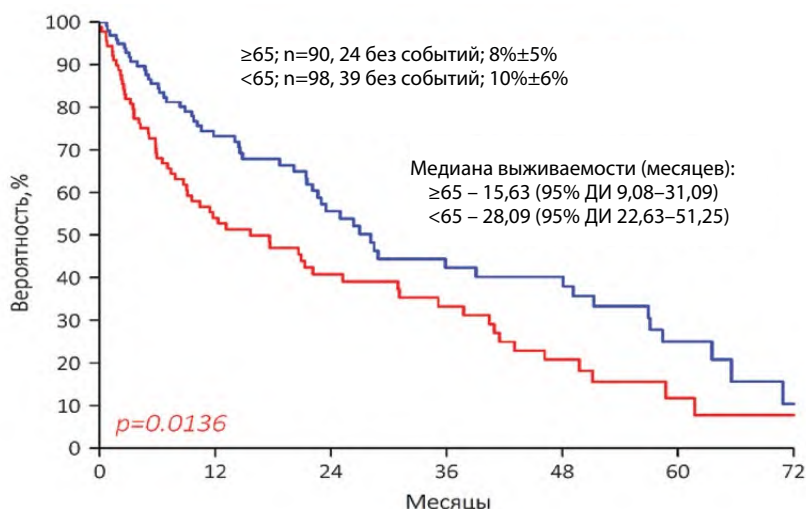


Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от возраста
Fig. 5. Progression-free survival by age

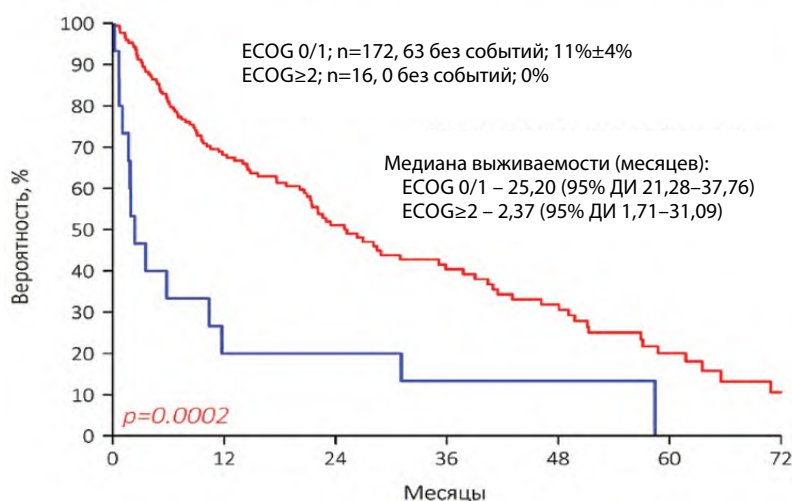


Рис. 6. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от ECOG-статуса
Fig. 6. Progression-free survival depending on ECOG status

соответственно. 6-летняя ВБП составила $13\% \pm 6\%$ при R-CHOP, $12\% \pm 10\%$ при RB и 0% при режимах, содержащих цитарабин (рис. 8).

В группе пациентов непротокольного лечения медиана ВБП была значительно ниже – 7,37 месяца (95% ДИ 5,76–28,45, $p < 0,05$). Причем медианы ВБП пациентов в возрастных группах до и после 65 лет не различались.

Долговременное применение поддерживающей терапии ритуксимабом улучшило результаты при всех режимах химиотерапии (рис. 9). Медиана продолжительности поддерживающей терапии была 19,9 месяца.

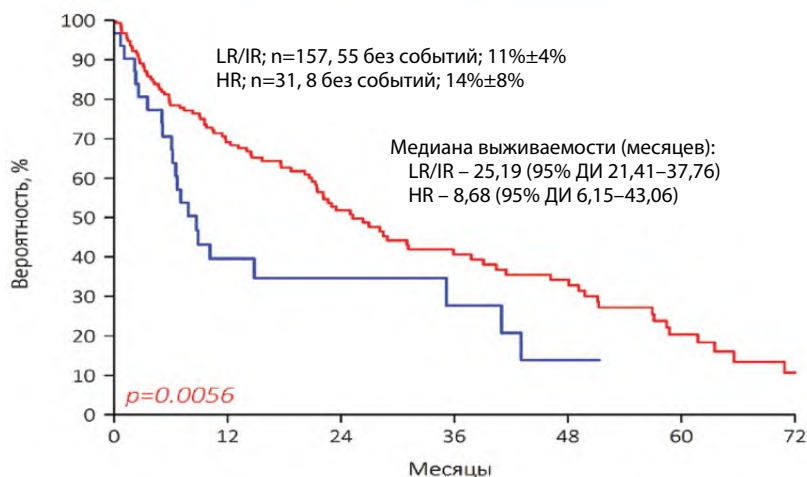
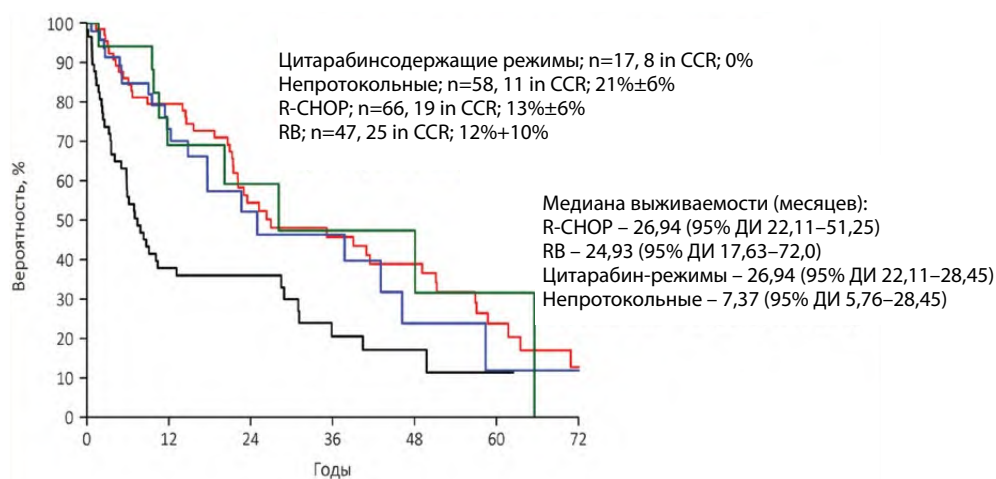


Рис. 7. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от МИПИ
Fig. 7. Progression-free survival depending on MIPI



Непротокольные статистически значимо хуже всех остальных режимов $p<0,05$

Рис. 8. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от режима терапии
Fig. 8. Progression-free survival depending on treatment regimen

Медиана ВБП при применении поддерживающей терапии ритуксимабом после RB значительно превышала медиану ВБП при применении RB без последующей поддерживающей терапии ритуксимабом: 48,06 месяца (95% ДИ 28,1–72,0) и 20,2 месяца (95% ДИ 10,5–72,0) соответственно. Медиана выживаемости после R-CHOP и поддерживающей терапии ритуксимабом vs R-CHOP без поддержки – 35,13 месяца (95% ДИ 26,94–72,0) и 23,49 месяца (95% ДИ 20,92–58,75) соответственно. При использовании цитарабинсодержащих режимов медиана выживаемости при поддержке

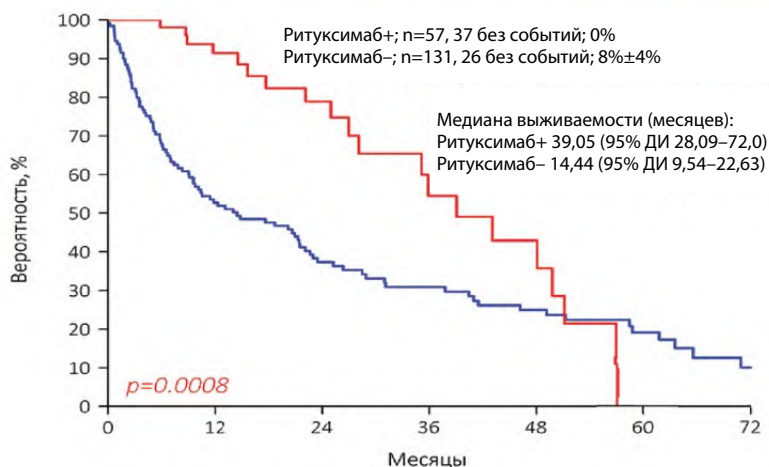


Рис. 9. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от наличия поддерживающей терапии ритуксимабом
Fig. 9. Progression-free survival depending on the presence of rituximab maintenance therapy

ритуксимабом составила 48,06 месяца (95% ДИ 28,09–72,0) и без поддержки – 20,49 месяца (95% ДИ 10,53–72,0).

Регрессионный анализ Кокса показал, что отсутствие поддерживающей терапии ритуксимабом, возраст старше 65 лет, высокий риск МИПИ, ECOG≥2, а также непротокольное лечение были связаны со значительно более короткой выживаемостью (рис. 10).

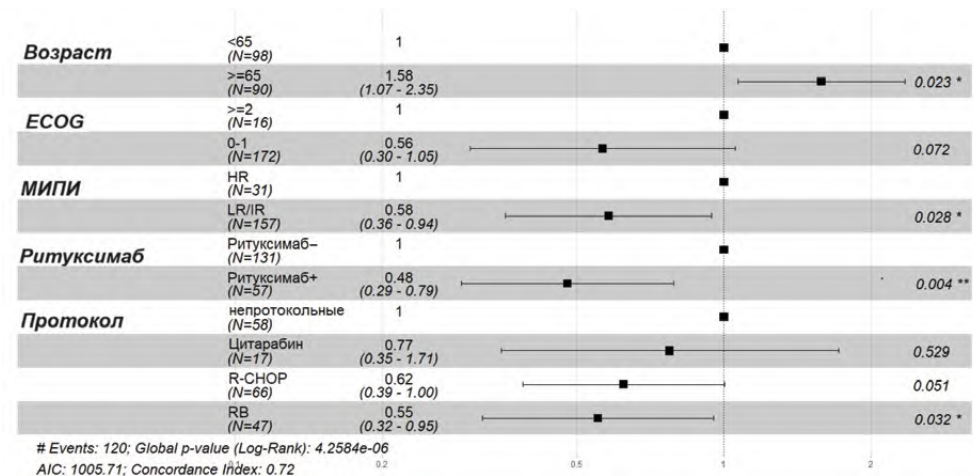


Рис. 10. Многофакторный анализ предикторов выживаемости в зависимости от возраста, ECOG-статуса, МИПИ, наличия поддерживающей терапии, ритуксимабом, режима терапии, * p<0,05, ** p<0,01
Fig. 10. Multivariate analysis of predictors of survival depending on age, ECOG status, MIPI, presence of maintenance therapy with rituximab, treatment regimen, * p<0.05, ** p<0.01

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время стандартным подходом к лечению классической МКЛ является агрессивная индукционная химиоиммунотерапия на основе цитарабина с последующей консолидацией аутоТГСК и поддерживающая терапия ритуксимабом у пациентов, являющихся кандидатами на трансплантацию [11–13]. Менее агрессивная индукционная терапия с последующей поддерживающей терапией ритуксимабом рекомендуется пациентам, не являющимся кандидатами на трансплантацию [14].

В нашей группе пациентов в возрасте до 65 лет режимы RB, R-CHOP применялись в 88% случаев. Цитарабинсодержащий режим применялся лишь в 12%. Его применение берет начало в 2018 г. и, по-видимому, связано с изданием в том году очередной версии клинического протокола «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований». Однако частота применения режимов с содержанием цитарабина оставалась крайне низкой. Медиана ВБП в этой возрастной группе составляет 28,09 месяца (95% ДИ 22,63–51,25). При сравнении результатов лечения в зависимости от примененного режима медиана ВБП при применении цитарабинсодержащих режимов составляет 41,1 месяца, что превышает медианы ВБП при R-CHOP и RB, однако статистической достоверности не получено (табл. 2). Возможное объяснение связано с небольшой численностью группы пациентов, в лечении которых использовался цитарабин.

Обращает на себя внимание низкий процент использования высокодозной химиотерапии с аутоТГСК – 9,2% от всех пациентов в возрасте младше 65 лет. Четверо из них получили индукционный режим R-CHOP, из них живы двое. У 5 пациентов применен NORDIC-режим, четверо живы (один умер в ремиссии от острого нарушения мозгового кровообращения в отдаленный период после аутоТГСК). В ряде других исследований, проведенных в США, Канаде, Швеции, сообщалось о гораздо более высоких показателях использования аутоТГСК у молодых пациентов – около 60%. Различные тенденции использования аутоТГСК в нашей когорте и других исследованиях позволяют предположить, что на решение о проведении этой процедуры могут влиять различные причины, такие как сопутствующие заболевания, ограниченный ответ на индукционное лечение, предпочтения врача и пациента, а также наличие доступа к лечению [16–19].

Таблица 2
Медиана ВБП при применении различных режимов индукционной химиоиммунотерапии
Table 2
Median PFS with different induction chemoimmunotherapy regimens

Возраст	R-CHOP		RB		Цитарабинсодержащие режимы		Другие режимы	
	n	медиана	n	медиана	n	медиана	n	медиана
<65 лет	13	39,4 CI 95% 26,9–72,0	7	24,9 CI 95% 24,8–72,0	6	48,1 CI 95% 28,8–72,0	5	35,9 CI 95% 0–72,0
≥65 лет	7	35,2 CI 95% 22,1–72,0	14	43,1 CI 95% 17,7–72,0	–	–	5	29,2 CI 95% 5,8–72,0



RB был самым часто используемым режимом в первой линии лечения у пожилых пациентов, доля которого в структуре применяемых режимов увеличилась с 28% до 45% с 2018 по 2023 г. Это сопровождалось устойчивым сокращением использования R-CHOP с течением времени, что соотносится с опубликованными в 2013 г. результатами исследования, подтверждающими эффективность RB по сравнению с R-CHOP у пожилых пациентов [15]. Медиана ВБП у пациентов старше 65 лет составляет 15,63 месяца (95% ДИ 9,08–31,09).

Результаты лечения в нашей когорте оказались хуже, чем в других исследованиях, особенно у пациентов в возрасте до 65 лет (табл. 3).

При сопоставлении результатов лечения пациентов старшей возрастной группы также отмечалась более низкая эффективность лечения (табл. 4).

Интересно наблюдать увеличение частоты использования поддерживающей терапии ритуксимабом за 2018–2023 гг. с 22% до 48%, что совпадает с публикацией данных клинических испытаний III фазы, подтверждающих пользу ритуксимаба в качестве поддерживающей терапии [27].

Регрессионный анализ Кокса показал, что отсутствие поддерживающей терапии ритуксимабом, возраст старше 65 лет, высокий риск МИПИ, ECOG $\geq$ 2, а также непротокольное лечение были связаны со значительно более короткой медианой выживаемости.

Таблица 3
Основные результаты лечения пациентов с МКЛ младше 65 лет
Table 3
Main results of treatment of patients with MCL less than 65 years of age

Исследование и протокол лечения	Число пациентов	Медиана наблюдения	Медиана ВБП	Медиана ОВ	Комментарии
1. LyMA-режим: Rituximab, Dexamethasone, Cytarabine (RDHA), and Platinum (carboplatin, cisplatin, or oxaliplatin) + аутоТТСК + Rmaint (поддерживающая терапия ритуксимабом vs наблюдение) [20, 21]	257	4,2 года	4-летняя ВБП 87% vs 65%	4-летняя ОВ 92% vs 76%	Оценивали роль поддерживающей терапии ритуксимабом и прогностическое влияние препаратов платины цис-, оксали-, карбо-
2. NORDIC-режим: R-maxi-CHOP/R+HD Cytarabine + аутоТТСК [22]	160	15 лет	9 лет	13 лет	У 145 пациентов, получивших аутоТТСК, медиана ОВ не достигнута, медиана ВБП 11 лет
3. Rituximab and Bendamustine/ R+HD Cytarabine + аутоТТСК [23]	88	33 месяца	3-летняя ВБП 83%	3-летняя ОВ 92%	–
4. Rituximab + HyperCVAD/ HD-Methotrexate and Cytarabine (без аутоТТСК) [24]	97	40 месяцев	3-летняя ВБП 78%	3-летняя ОВ 82%	При наблюдении 10 лет медиана ОВ не достигнута, медиана ВБП 5 лет
5. Исследуемая когорта (РБ)	98	13,5 месяца	Медиана 28,09 месяцев; 4-летняя ВБП 39%	–	–

Таблица 4
Основные результаты лечения пациентов с МКЛ старше 65 лет
Table 4
Main results of treatment of patients with MCL over 65 years of age

Исследование и протокол лечения	Число пациентов	Медиана наблюдения	Медиана ВБП	Медиана ОВ	Комментарии
1. Stil: RB vs R-CHOP [25, 26]	46 vs 48	45 месяцев	35 месяцев vs 22 месяца	Не достигнута	RB-режим связан с меньшей гематологической и инфекционной токсичностью
2. BRIGHT: RB vs R-CHOP и RCVP [27]	224 vs 223	5 лет	5-летняя ВБП 66% vs 56%; p=0,0025	Разницы между группами не было	–
3. Леналидомид + ритуксимаб + поддерживающая терапия ритуксимабом [28]	38	64 месяца	3-летняя ВБП 80%; 5-летняя ВБП 64%	3-летняя ОВ 90%; 5-летняя ОВ 77%	–
4. RBAC500 (ритуксимаб, бендамустин и цитарабин) vs RB [29]	127	46 месяцев	2-летняя ВБП 87% для R-BAC и 64% для RB	121 месяц для R-BAC и 78 месяцев для RB	RBAC связан со значительно большей эффективностью p=0,01
5. Исследуемая когорта (РБ)	90	13,5 месяца	Медиана 15,63 месяца; 4-летняя ВБП 23%	–	–

Ценность нашего ретроспективного анализа заключается в охвате большого количества пациентов, что позволяет с высокой степенью достоверности характеризовать популяционные закономерности, а также сложившуюся практику лечения пациентов с МКЛ в онкологических учреждениях Республики Беларусь. Ограничения выполненного ретроспективного анализа включают отсутствие некоторых данных об исходных характеристиках пациентов, ответе опухоли, намерениях врача в начале индукционной терапии использовать аутоТГСК и поддерживающую терапию ритуксимабом.

Таким образом, на основании опубликованных результатов исследований при более чем 40% вероятности продолжающейся ремиссии в течение 10 лет, выравнивании кумулятивной частоты неудач лечения через 8 лет и приемлемом уровне токсичности некоторые пациенты с МКЛ могут быть излечены. На базе этих превосходных долгосрочных результатов схемы лечения с использованием высоких доз цитарабина должны оставаться стандартом лечения более молодых пациентов. Тем не менее ретроспективный анализ показал, что RB с аутоТГСК и поддержкой ритуксимабом является осуществимым и эффективным лечением первой линии с результатами, сравнимыми с R-CHOP/R-DHAB с аутоТГСК. Интересно, что ретроспективный анализ исследования Flatiron Health показал, что поддерживающая терапия



ритуксимабом после RB без выполнения аутоТГСК может дать аналогичный результат [29]. Многие исследования направлены на улучшение результатов за счет включения новых препаратов, таких как ингибиторы тирозинкиназы Bruton (ингибиторы ВТК), в схемы первой линии.

Текущие рандомизированные исследования, такие как European MCL Network Triangle (ClinicalTrials.gov identifier: NCT02858258) и E4151 (ClinicalTrials.gov identifier: NCT03267433), призваны ответить на этот вопрос. У пациентов, рефрактерных к схемам с цитарабином или RB, необходимо исследовать новые бесхимиотерапевтические подходы, такие как CAR-T-клетки и биспецифические антитела.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом наши результаты дают дополнительные сведения для планирования будущих исследований оценки новых схем лечения МКЛ. Исследование инновационных лекарственных средств (ингибиторы ВТК, леналидомид, венетоклакс) с уникальным механизмом действия должно расширить варианты лечения этого заболевания, возможно, освобождая часть пациентов от традиционной химиотерапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, et al. US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin.* 2016;66:443–459. doi: 10.3322/caac.21357
2. Armitage JO, Longo DL. Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;386:2495–2506. doi: 10.1056/NEJMra2202672
3. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood.* 2010;116:3724–3734. doi: 10.1182/blood-2011-02-335794
4. 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 Off J Eur Soc Med Oncol.* 2017;28(Suppl. 4):iv62–iv71. doi: 10.1093/annonc/mdx223
5. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1720–1748. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2
6. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The international consensus classification of mature lymphoid neoplasms: a report from the clinical advisory committee. *Blood.* 2022;140(11):1229–1253. doi: 10.1182/blood.2022015851
7. Hoster E, Rosenwald A, Berger F, et al. Prognostic value of Ki-67 index, cytology, and growth pattern in mantle-cell lymphoma: results from randomized trial of the European mantle cell lymphoma network. *J Clin Oncol.* 2016;34(12):1386–1394. doi: 10.1200/JCO.2015.63.8387
8. McKay P, Leach M, Jackson B, et al. Guideline for the management of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2018;182(1):46–62. doi: 10.1111/bjh.15283
9. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas/Mantle Cell Lymphoma. Version 3.2023, April 25, 2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf
10. Rummel M, Knauf W, Goerner M, et al. Two years rituximab maintenance vs. observation after first-line treatment with bendamustine plus rituximab (B-R) in patients with mantle cell lymphoma: First results of a prospective, randomized, multicenter phase II study (a subgroup study of the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial). *J Clin Oncol.* 2016;34(Suppl. 15):7503–7503. doi: 10.1200/jco.2016.34.15 suppl.7503
11. Graf SA, Stevenson PA, Holmberg LA, et al. Maintenance rituximab after autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2015;26:2323–2328. doi: 10.1093/annonc/mdv364
12. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab after autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;377:1250–1260. doi: 10.1056/NEJMoa1701769
13. Klener P, Salek D, Pytlík R, et al. Rituximab maintenance significantly prolongs progression-free survival of patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma treated with the Nordic MCL2 protocol and autologous stem cell transplantation. *Am J Hematol.* 2019;94:E50–E53. doi: 10.1002/ajh.25362
14. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of older patients with mantle cell lymphoma (MCL): Long-term follow-up of the randomized European MCL Elderly Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38:248–256. doi: 10.1200/JCO.19.01294
15. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: An open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2013;381:1203–1210. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61763-2
16. Sawalha Y, Radivoyevitch T, Jia X, et al. The impact of socioeconomic disparities on the use of upfront autologous stem cell transplantation for mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2022;63:335–343. doi: 10.1080/10428194.2021.1978085
17. Gerson JN, Handorf E, Villa D, et al. Survival outcomes of younger patients with mantle cell lymphoma treated in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2019;37:471–480. doi: 10.1200/JCO.18.00690
18. 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;4:3486–3494. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002068

19. Glimelius I, Smedby KE, Albertsson-Lindblad A, et al. Unmarried or less-educated patients with mantle cell lymphoma are less likely to undergo a transplant, leading to lower survival. *Blood Adv.* 2021;5:1638–1647. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003645
20. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab after autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;377:1250–1260. doi: 10.1056/NEJMoa1701769
21. Tessoulin B, Chiron D, Thieblemont C, et al. Oxaliplatin before autologous transplantation in combination with high-dose cytarabine and rituximab provides longer disease control than cisplatin or carboplatin in patients with mantle-cell lymphoma: results from the LyMA prospective trial. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(7):1700–1709. doi: 10.1038/s41409-020-01198-2
22. 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):410–418. doi: 10.1111/bjh.14241
23. Merryman RW, Edwin N, Redd R, et al. Rituximab/bendamustine and rituximab/cytarabine induction therapy for transplant-eligible mantle cell lymphoma. *Blood Adv.* 2020;4:858–867. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001355
24. Bernstein SH, Epner E, Unger JM, et al. A phase II multicenter trial of hyper CVAD MTX/Ara-C and rituximab in patients with previously untreated mantle cell lymphoma; SWOG 0213. *Ann Oncol.* 2013;24:1587–1593. doi: 10.1093/annonc/mdt070
25. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2013;381:1203–1210. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61763-2
26. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl B, et al. First-line treatment of patients with indolent non-hodgkin lymphoma or mantle-cell lymphoma with bendamustine plus rituximab versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-year follow-up study. *J Clin Oncol.* 2019;37:984–991. doi: 10.1200/JCO.18.00605
27. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab after autologous stem-cell transplantation in mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;377:1250–1260. doi: 10.1056/NEJMoa1701769
28. Ruan J, Martin P, Christos P, et al. Five-year follow-up of lenalidomide plus rituximab as initial treatment for mantle cell lymphoma. *Blood.* 2018;132:2016–2025. doi: 10.1182/blood-2018-07-859769
29. Martin P, Cohen J, Wang M, et al. Treatment Outcomes and Roles of Transplantation and Maintenance Rituximab in Patients With Previously Untreated Mantle Results From Large Real-World Cohorts. *J Clin Oncol.* 2022;41(3):541–554. doi: 10.1200/JCO.21.02698