

«Современный взгляд на вопросы диагностики лимфом»

**С.А. Волкова - главный внештатный гематолог
министерства здравоохранения Нижегородской
области, доцент кафедры госпитальной терапии
и ОВП им В.Г.Вогралика «ПИМУ» Минздрава
России**

28.05.2019

Диагностика лимфом

Лечение лимфом

Лимфомы

это опухолевые заболевания
лимфоидной ткани

(т.е. опухоли из лимфоцитов)

Опухоль
Опухоль с возможным
локальным поражением
Требует биопсии
В определенных ситуациях
требует лучевой терапии

Опухоль из лимфоцитов, т.е. клеток крови,
Опухоль, которая «течет» (нет
метастазирования, а есть инфильтрация)
Опухоль, которая на определенном этапе
обязательно поражает костный мозг

Онкология

Гематология

Онкогематология

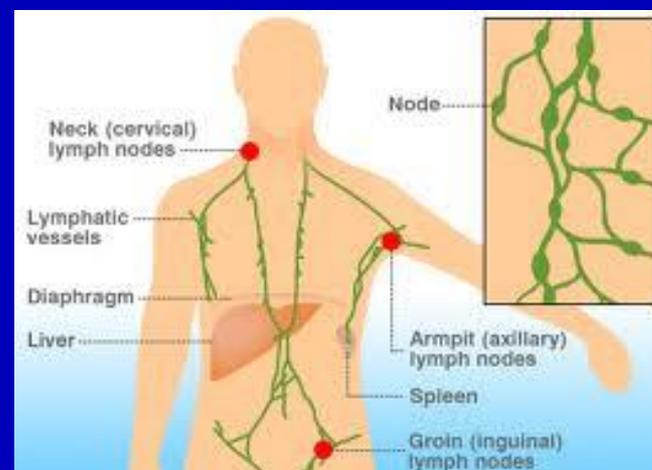
Гематология – наука, изучающая болезни крови

Общая гематология:

- анемии
- нарушения системы гемостаза
- неонкологические заболевания селезенки, лейкоцитов, антителообразования

Онкогематология:

- миелоидные опухоли
- **лимфомы**



Лимфомы

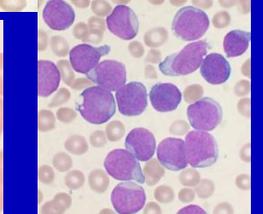
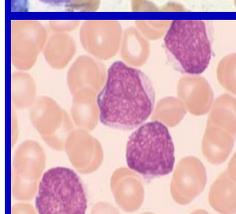
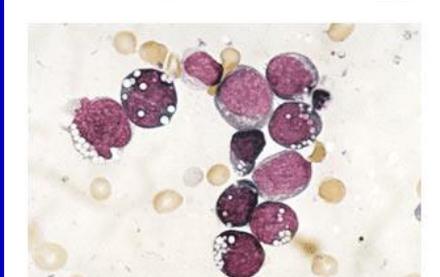
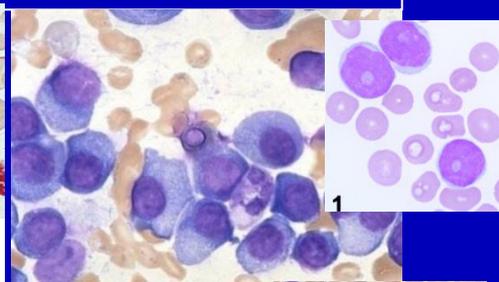
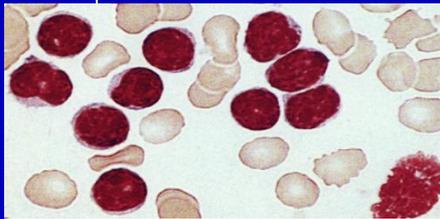
Большая семья опухолей с морфологическим субстратом из лимфоцитов различного иммунологического типа (В и Т), находящихся на различных стадиях дифференцировки

с первичным поражением
КОСТНОГО МОЗГА —

лейкозы

с первичным поражением вне
КОСТНОГО МОЗГА —

гематосаркомы (лимфомы)



Лимфомы

Лимфолейкозы (лейкемии)

- «Лейкемия» это «белокровие» – повышение лейкоцитов в периферической крови:
Бластов - острый лейкоз
Лимфоцитов – хронический лимфолейкоз
- Установление диагноза: **ОАК, пункция костного мозга**
Недостаточность костно-мозгового кроветворения (анемия, тромбоцитопения, нейтропения)
- **Лечение:** всегда химиотерапия + большая сопроводительная терапия, химиоиммуноterapia, лучевая терапия

Лимфомы

- «+ ткань» вне костного мозга
лимфоаденопатия,
спленомегалия, тканевая или органная опухоль
- Установление диагноза: **эксцизионная биопсия**
- **Лечение:**
Хирургическое удаление
Лучевая терапия
Химиотерапия
Химиоиммуноterapia
Иммуноterapia

Установление диагноза лимфомы

Оценка клинических проявлений болезни
и осуществление объема диагностических обследований

С целью назвать :

- болезнь (нозологическая классификация)
- стадию (классификация Анн Арбор)
- группу риска неблагоприятного прогноза (МПИ)

Общие клинические проявления лимфом

- Симптом «+ткань»: наличия признаков опухолевого роста в лимфоидных органах и лимфоидной ткани нелимфоидных органов;
- Симптомы опухолевой интоксикации: похудание, потливость, субфебрилитет.
- Симптомы поражения иммунной системы: иммунодефицит, аутоиммунные осложнения, дефект противоопухолевого иммунитета.

Алгоритм установления диагноза онкогематологического заболевания

1. Общий анализ крови
2. Биохимический , иммуноферментный анализ:
 - Показатели функции внутренних органов
 - ЛДГ, СРБ, мочевая кислота – маркеры клеточного цитолиза
 - Метаболиты эритропоэза (ферритин, витамин В12, фолиевая кислота) в случае наличия анемии
3. Исследование гемопоэтической ткани (субстрата болезни) в цитологических препаратах (пункция), гистологических препаратах (биопсия)
 - Морфологические исследования: миелограмма, морфологический результата биопсии (исследование морфологии клетки и ткани)
 - Иммунологические исследования: проточная цитофлюоресценция, иммуногистохимия (исследование дифференцированных антигенов)
 - Цитогенетические методы: стандартная цитогенетика (исследование хромосом)
 - Молекулярно-биологические методы: ПЦР в реальном времени, FISH (исследование онкогенов, онкопротеинов)
4. Методы визуальной диагностики для определения объема опухоли

Нозологические классификации лимфом

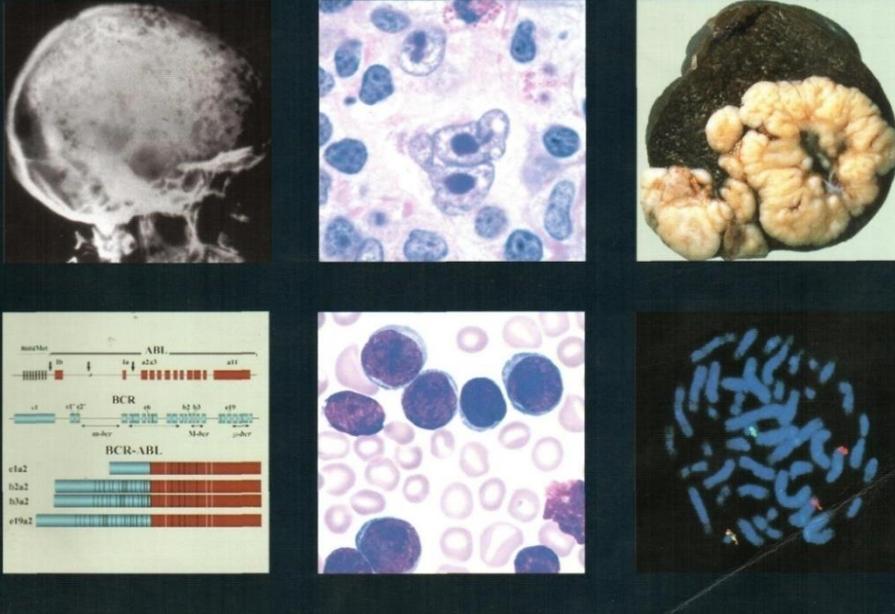
- 1974 – Кильская классификация (Европа)
- 1982 – Working Formulation – Рабочая формулировка (США)
- 1994 – REAL – классификация - Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms
- 1999-2001 – ВОЗ классификация опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани (3 редакции)
- **2008 - ВОЗ классификация опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани 4-ая редакция**



Pathology & Genetics

Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues

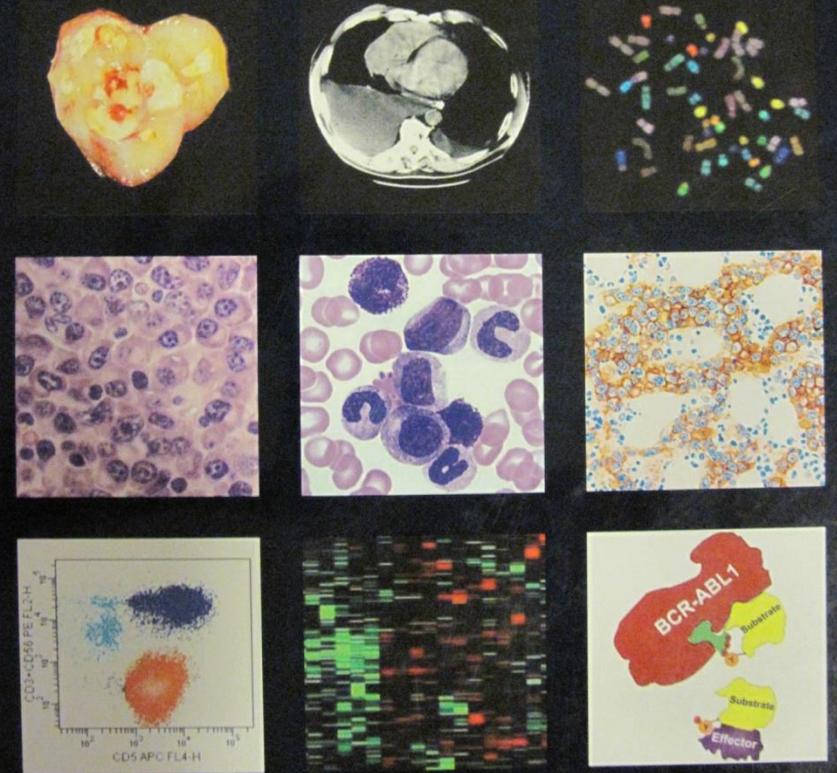
Edited by Elaine S. Jaffe, Nancy Lee Harris, Harald Stein, James W. Vardiman



1999, 2000, 2001

WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues

Edited by Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe, Stefano A. Pileri, Harald Stein, Jürgen Thiele, James W. Vardiman



2008

Принципы ВОЗ классификации

- Использование всей существующей информации, включая клинические данные, морфологию, иммунофенотип, генетическую картину, для определения болезни – варианта лимфомы, в частности
- Классификация «консенсус» или «согласие» не обязательно единогласное, но большинства экспертов с диагностическими критериями болезни

ВОЗ классификация опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани, 4-ая редакция (2008 г) подразделяет все опухоли кроветворения на:

- миелоидные опухоли;
- лимфомы;
- состояния, относящиеся к категории «предрасполагающих», «предопухолевых» или «раннеопухолевых» повреждений, таких как
MDUS (моноклональная гаммапатия неустановленного значения),
MBCL (моноклональный В-клеточный лимфоцитоз),
ICUS (идиопатическая цитопения неустановленного значения).

ВОЗ классификация лимфом (2008) выделяет 5 групп заболеваний:

1. Лимфомы (лимфоидные новообразования) из клеток предшественников (острый лимфобластный лейкоз/лимфома В или Т клеточные варианты).
2. Зрелые В клеточные лимфомы (лимфоидные новообразования).
3. Зрелые Т-клеточные лимфомы (лимфоидные новообразования)
4. Лимфома Ходжкина
5. Посттрансплантационные лимфопролиферативные болезни

ВОЗ (2008) классификация лимфом

Зрелые В клеточные 30 видов

- Диффузная В крупноклеточная лимфома - 30%
- Фолликулярная лимфома – 20%
- MALT-лимфома экстранадальная - 8%
- ХЛЛ/лимфома из малых лимфоцитов – 7%
- Лимфома из клеток мантийной зоны – 6%
- Лимфома Беркитта – 2%
- Нодальная лимфома из клеток маргинальной зоны – 2%
- Лимфоплазмочитарная лимфома (макроглобулинемия Вальденстрема) -1%

Зрелые Т клеточные 20 видов

- Периферическая Т клеточная лимфома – 8%

B-cell Differentiation

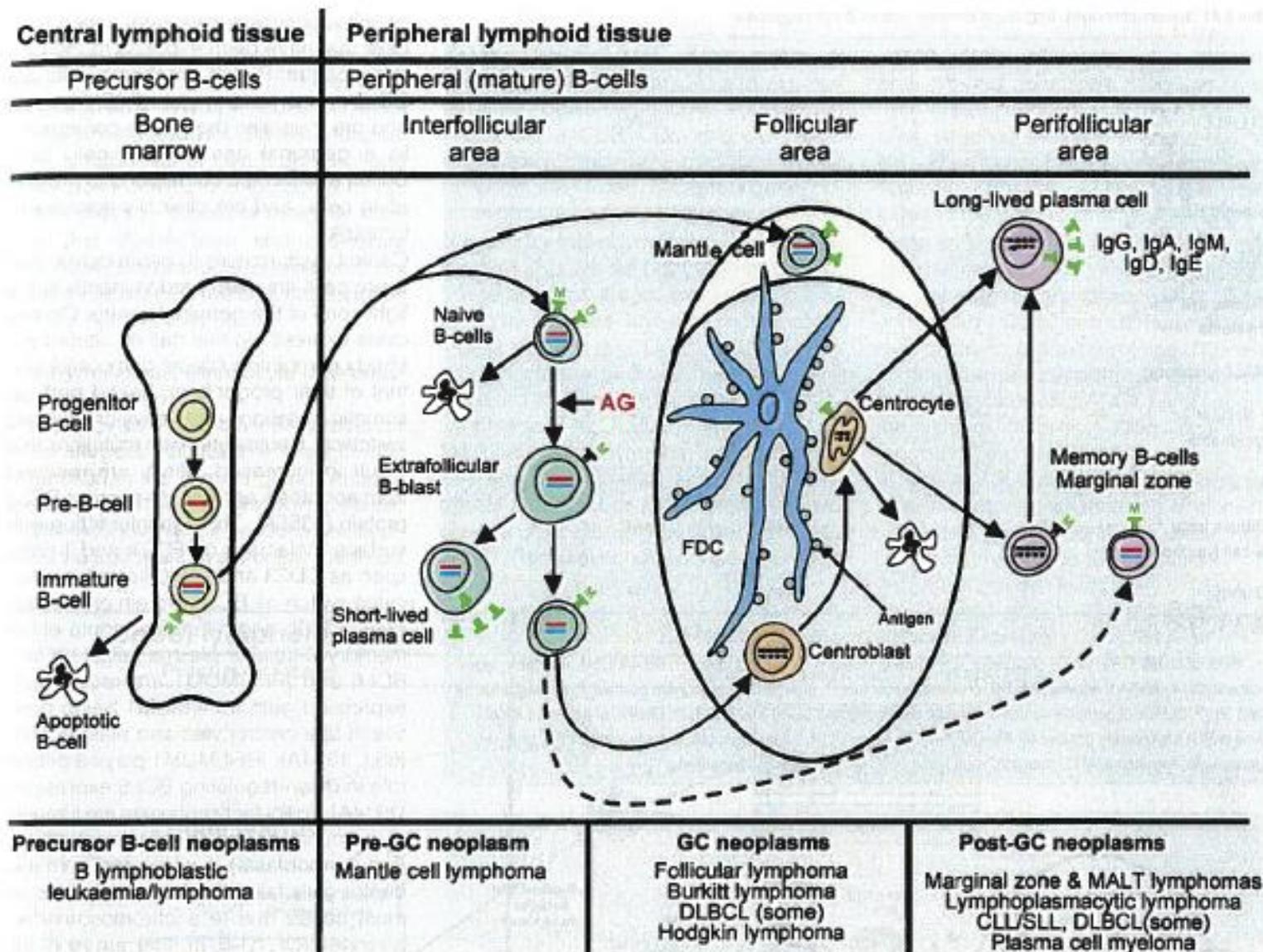


Fig. 8.02 Diagrammatic representation of B-cell differentiation and relationship to major B-cell neoplasms. B-cell neoplasms correspond to stages of B-cell maturation, even though

T-cell Differentiation

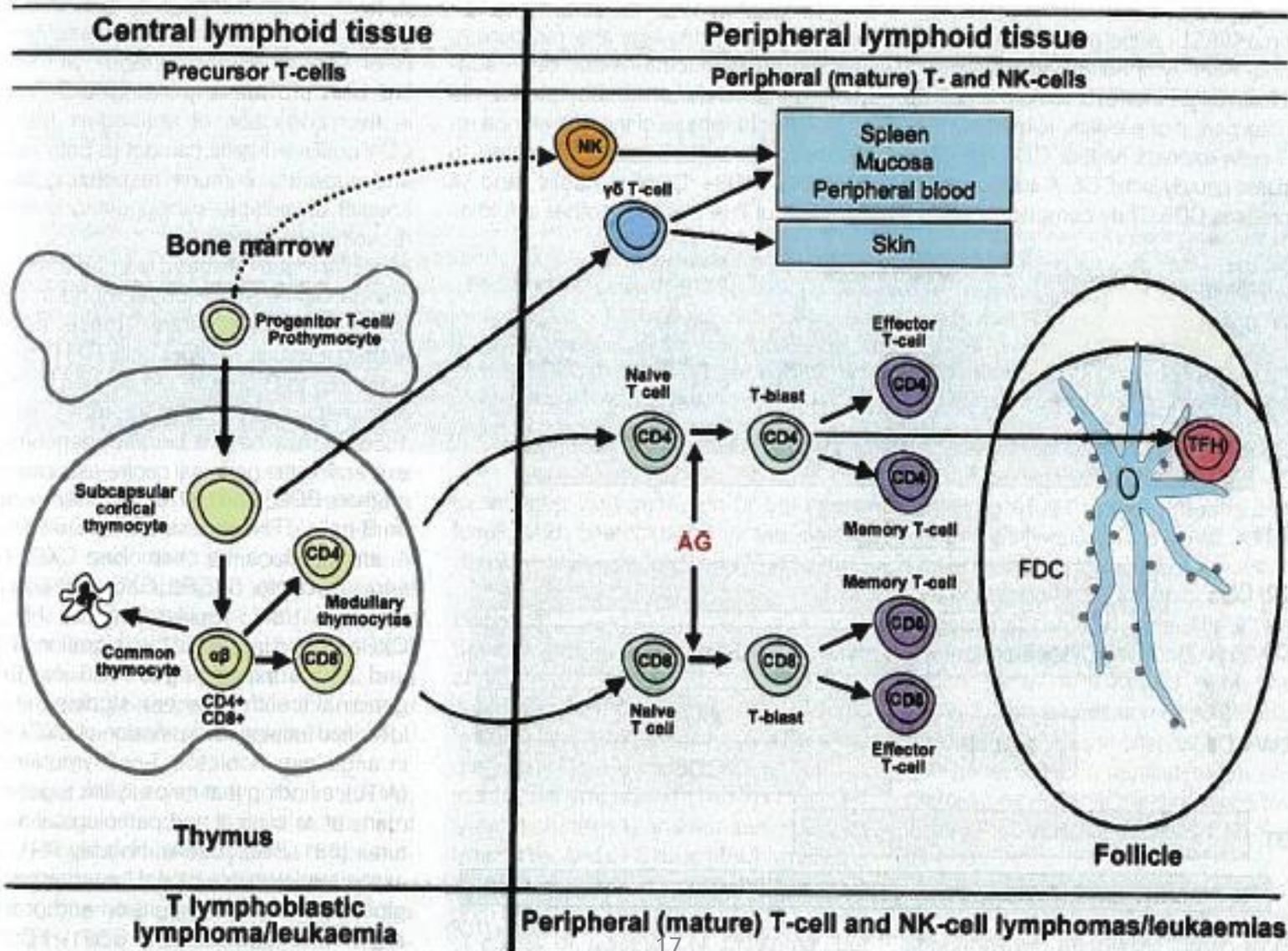
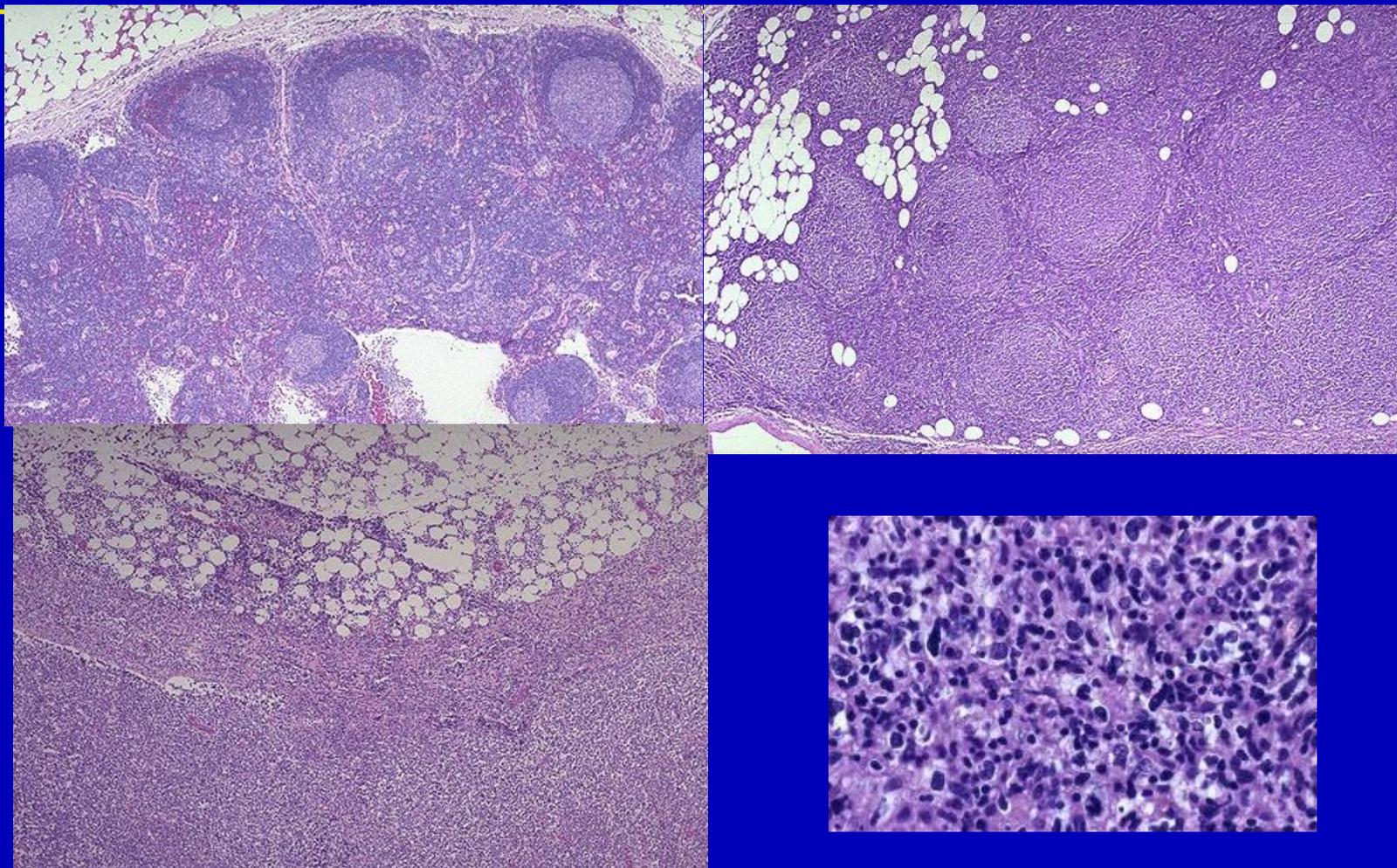


Fig. 8.04 Diagrammatic representation of T-cell differentiation. T-cell neoplasms correspond to different stages of maturation. Lymphoid progenitors enter the thymus where precursors differentiate into mature T-cells.

Морфология: характер опухолевого роста и морфология клеток



Иммунологическая диагностика лимфом

TABLE 2: Immunophenotypic and histochemical markers of B-cell lymphomas/leukemias

	sig	cig	CD5	CD10	CD20	CD23	CD43	CD103	Cyclin D1
Follicular	+	-	-	+	+	-(+)	-	-	-
CLL/SLL	dim ⁺	-(+)	+	-	dim ⁺	+	+	-	-
Mantle	+	-	+	-	+	-(+) [^]	+	-	+
MZL/ MALT	+/+	-(+)/(+)	-/-	-/-	+/+	-/-	-(+)/(+)	+	-/-
B-PLL*	+	-	-(+)	-	+	+(-)	+	+	-
DLBCL [#]	+(-)	-(+)	-(+)	-(+)	+	-	-	-	-
HCL	+	-	-	-	+	-	+	-	+(-)
BL/BLL	+	-	-	+	+	-	+	NA	-
LPL	+	+	-	-	+	-	-(+)	-	-

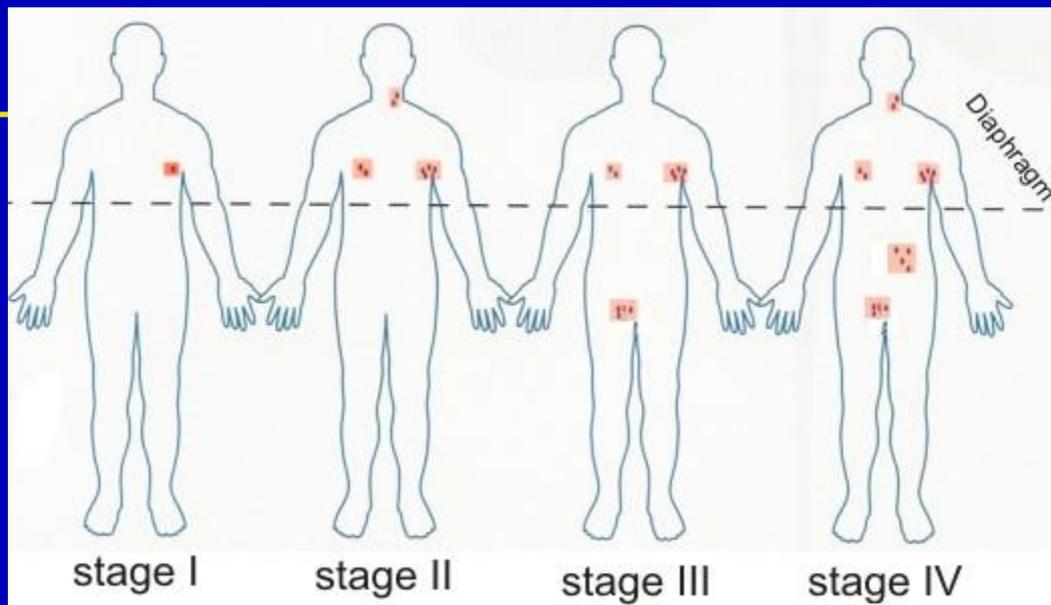
+ = > 90% positive; +(-) = > 50% positive; -(+) = < 50% positive; - = < 10% positive; MZL/MALT = splenic marginal zone/mucosa-associated lymphoid tissue; CLL = chronic lymphocytic leukemia; PLL = prolymphocytic leukemia; HCL = hairy cell leukemia; BL/BLL = Burkitt lymphoma/Burkitt-like lymphoma; DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma; LPL = lymphoplasmacytic lymphoma; sig = surface immunoglobulin; cig = cytoplasmic immunoglobulin; SLL = small lymphocytic leukemia

* = A T-cell variant is present in approximately 20% to 30% of PLL cases.

= A T-cell histiocyte-rich B-cell lymphoma variant is present in approximately 1% to 3% of DLBCL cases.

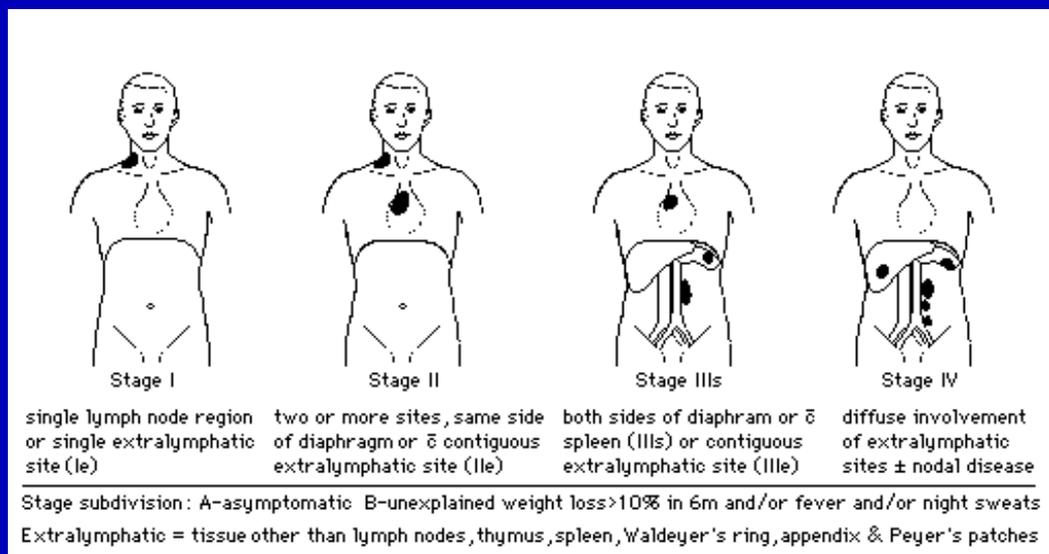
[^] = 20% to 25% of cases are CD23+ by flow cytometric immunophenotyping.

Определение стадии лимфомы



А – без симптомов интоксикации

В – с симптомами интоксикации:
похудание, ночные поты, субфебрилитет



Международный прогностический индекс

TABLE 6: International Prognostic Index

Parameter	Adverse factor
Age	≥ 60 years
Ann Arbor stage	III or IV
Serum LDH level	Above normal
Number of extranodal sites of involvement	≥ 2
Performance status	≥ ECOG 2 or equivalent

LDH = lactate dehydrogenase; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

From International non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project: N Engl J Med 329:987-994, 1993.

TABLE 11: Outcome according to International Prognostic Index (IPI) factors in 365 DLBCL patients treated with R-CHOP in British Columbia

Risk group	No. of IPI factors	% of patients	4-year PFS	4-year OS
Very good	0	10%	94%	94%
Good	1, 2	45%	80%	79%
Poor	3, 4, 5	45%	53%	55%

С внедрением ритуксимаба в терапию ДВККЛ пациенты при отсутствии факторов риска имеют вероятность 4-летней выживаемости 94%, при наличии от 3 до 5 факторов – 55%

Международный прогностический индекс для ФЛ FLIPI

TABLE 7: Follicular Lymphoma International Prognostic Index

Parameter	Adverse factor
Age	> 60 years
Ann Arbor stage	III or IV
Hemoglobin level	< 120 g/L
Serum LDH level	> ULN
Number of nodal sites	> 4

Low risk: 0-1 factors; intermediate risk: 2-3 factors; high risk: 4-5 factors

LDH = lactate dehydrogenase; ULN = upper limit of normal

From Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al: Follicular Lymphoma International Prognostic Index. Blood 104:1258-1265, 2004.

С внедрением ритуксимаба на основании мультифакторного анализа выявлена высокая прогностическая значимость **β-2-микроглобулина**

FLIPI 2: β-2-микроглобулин включен как прогностический фактор

3-х летняя	0	1-2	3-5	p
ОВ	91%	69%	51%	0,0001
ВБП	79%	51%	20%	0,0001

Другие прогностические факторы:

TABLE 1: Correlation of chromosomal abnormalities in NHL with histology, antigen rearrangement, and oncogene expression

Cytogenetic abnormality	Histology	Antigen rearrangement	Oncogene expression
B-cell lymphoma			
t(14;18)(q32;q21)	Follicular lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma	IgH	<i>bcl-2</i>
t(11;14)(q13;q32)	MALT lymphoma	IgH	MALT-1
t(1;14)(p22;q32)	Mantle cell lymphoma	IgH	<i>bcl-1</i>
t(11;18)(q21;q21)	MALT lymphoma	IgH	<i>bcl-10</i>
t(9;14)(p13;q32)	MALT lymphoma	IgH	API-2 on chromosome 11 MALT-1 on chromosome 18
t(9;14)(p13;q32)	Lymphoplasmacytic lymphoma	IgH	PAX-5
8q24 translocations t(8;14)(q24;q32) t(2;8)(p11-12;q24) t(8;22)(q24;q11)	Burkitt lymphoma and variants	IgH Ig-κ Ig-λ	<i>c-myc</i>
(3;22)(q27;q11)	Diffuse (large cell, small cleaved cell)	Ig-κ	<i>bcl-6</i> (LAZ-3)
T-cell lymphoma			
14q11 abnormalities inv 14(q11;q32) t(10;14)(q24;q11)	Variable Variable	TCR-α TCR-α	<i>tcl-1</i> <i>hox-11</i> (<i>tcl-3</i>)

Другие прогностические факторы:

Экспрессия **bcl2** онкогена при ДВККЛ ассоциирована с низкой выживаемостью

Экспрессия **bcl6** онкогена при ДВККЛ - маркер клеток герминативного центра – предиктор благоприятного ответа на терапию СНОР

Двойная экспрессия **bcl2** и **c-myc** при В-клеточных лимфомах – плохой прогностический фактор

Ki-67 – маркер клеточной пролиферации – высокий процент Ki-67 позитивных клеток неблагоприятный фактор для ДВККЛ и ЛМЗ

Диагностика лимфом

Лечение лимфом

Как лечить лимфому?

Детализированный диагноз лимфомы с установлением:

- иммунологического варианта (иммуногистохимия),
- стадии заболевания (МСКТ всех зон, трепанобиопсия обязательна в случае bulk, цитопении в ОАК),
- определения количества факторов риска (МПИ)

-

основание для выбора оптимальной тактики лечения

Терапевтические возможности лечения лимфом

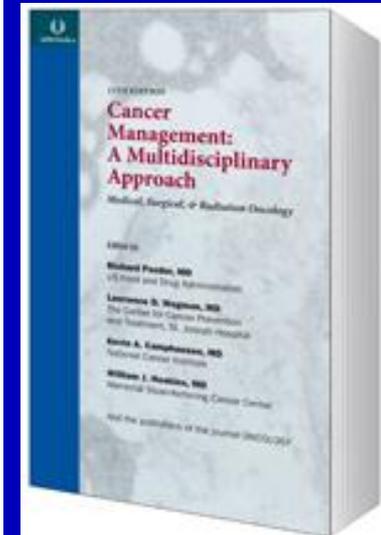
Лечение определяется вариантом (субтипом) лимфомы и стадией

- **Химиотерапия - основной вид лечения**
- **Лучевая терапия**
- **Хирургическое иссечение опухоли**
- **Биологические агенты: моноклональные антитела, интерфероны**
- **Аутологичная и аллогенная трансплантация ГСК**

Основные режимы химиотерапии

<http://www.cancernetwork.com>

Regimen	Dose	Route and frequency
CVP ± rituximab		
Cyclophosphamide	750–1,000 mg/m ²	IV on day 1
Vincristine	1.4 mg/m ²	IV on day 1 (maximum, 2 mg)
Prednisone	100 mg or po on days 1–5	
	100 mg/m ²	
Rituximab	375 mg/m ²	IV on day 1
<i>Repeat treatment every 21 days.</i>		
CHOP ± rituximab		
Cyclophosphamide	750 mg/m ²	IV on day 1
Doxorubicin	50 mg/m ²	IV on day 1
Oncovin (vincristine)	1.4 mg/m ²	IV on day 1 (maximum, 2 mg)
Prednisone	40 mg/m ² or	po on days 1-5
	100 mg/d or	
	100 mg/m ² /d	
Rituximab	375 mg/m ²	IV on day 1
<i>Repeat treatment every 21 days or every 14 days (with granulocyte colony-stimulating factor).</i>		
CMED (T-cell lymphoma)		
Cyclophosphamide	2,000 mg/m ²	IV on day 1
Methotrexate	300 mg/m ²	IV on day 1 followed at 24 hours by leucovorin rescue (15 mg IV q6h for 12 doses)
Etoposide	400 mg/m ²	IV on days 1 and 2
Dexamethasone	20 mg/m ²	PO on days 1–5
<i>Each cycle every 14 days for total of 6 cycles (with growth factor support and prophylactic antibiotic support such as fluconazole, acyclovir, and trimethoprim-sulfamethoxazole.</i>		



Основные режимы химиотерапии

FCR

Fludarabine	25 mg/m ²	IV on days 1–3
Cyclophosphamide	300 mg/m ²	IV on days 1–3
Rituximab	375 mg/m ²	IV on day 1

Repeat treatment every 28 days.

FCM + R

Fludarabine	25 mg/m ²	IV on days 1–3
Cyclophosphamide	200 mg/m ²	IV on days 1–3
Mitoxantrone	6 mg/m ²	IV on day 1
Rituximab	375 mg/m ²	IV on day 0

Repeat treatment every 28 days.

R-B

Rituximab	375 mg/m ²	
Bendamustine	90 mg/m ²	on days 1 and 2

Repeat treatment every 28 days.

Основные режимы химиотерапии спасения

EPOCH^a

Etoposide	50 mg/m ² /d	Continuous 96-h IV infusion on days 1–4
Oncovin (vincristine)	0.4 mg/m ² /d	Continuous 96-h IV infusion on days 1–4
Doxorubicin	10 mg/m ² /d	Continuous 96-h IV infusion on days 1–4
Cyclophosphamide	750 mg/m ²	IV on day 5
Prednisone	60 mg	po on days 1–5

Repeat treatment every 21 days. Doses of etoposide, doxorubicin, and cyclophosphamide are adjusted 20% each cycle to achieve an absolute neutrophil count below $0.5 \times 10^9/L$.

DHAP^a

Platinol (cisplatin)	100 mg/m ²	Continuous 24-h IV infusion on day 1
Cytarabine	2 g/m ²	3-h IV infusion q12h for 2 doses on day 2
Dexamethasone	40 mg	IV on days 1–4

Repeat treatment every 21–28 days depending on hematologic recovery.

ESHAP^a

Etoposide	40 mg/m ²	1-h IV infusion on days 1–4
Solu-Medrol (MPS)	250-500 mg	15-min IV infusion on days 1–5
Cytarabine	2 g/m ²	2-h IV infusion on day 5
Platinol (cisplatin)	25 mg/m ²	Continuous 96-h IV infusion on days 1–4 (total dose, 100 mg/m ²)

GEMOX^a

Gemcitabine	1,000 mg/m ²	IV on day 1
Oxaliplatin	100 mg/m ²	IV on day 1

Repeat treatment every 14–21 days depending on hematologic recovery.

ICE^a

Ifosfamide	5,000 mg/m ²	Continuous IV × 24 h on day 2
Mesna	5,000 mg/m ²	Continuous IV × 24 h on day 2
Carboplatin	AUC 5 mg/mL/min	IV on day 2
Etoposide	100 mg/m ²	IV on days 1–3

^a ± Rituximab

AUC = area under the curve; MPS = methylprednisolone

Биологические агенты: моноклональные антитела

TABLE 10: Monoclonal antibodies for lymphoid malignancies

Antigen	Antibody	Type	Investigational status
CD20	Rituximab	Chimeric	FDA approved
	Ibritumomab	Y-90-murine	FDA approved
	Tositumomab	I-131 murine	FDA approved
	Ofatumumab	Humanized	Phase III planned
	Ocrelizumab	Humanized	Phase I/II
CD52	Alemtuzumab	Humanized	FDA approved
CD22	Epratuzumab	Humanized	Phase II/III
CD80	Galiximab (IDEC-114)	Primatized	Phase II
CD23	Lumiliximab (IDEC-152)	Primatized	Phase I
CD30	SGN-30	Chimeric	Phase II
CD40	SGN-40	Humanized	Phase III

ДВККЛ I-II стадия

Table 2

Randomized Trials Evaluating Consolidation RT in Early-Stage DLBCL

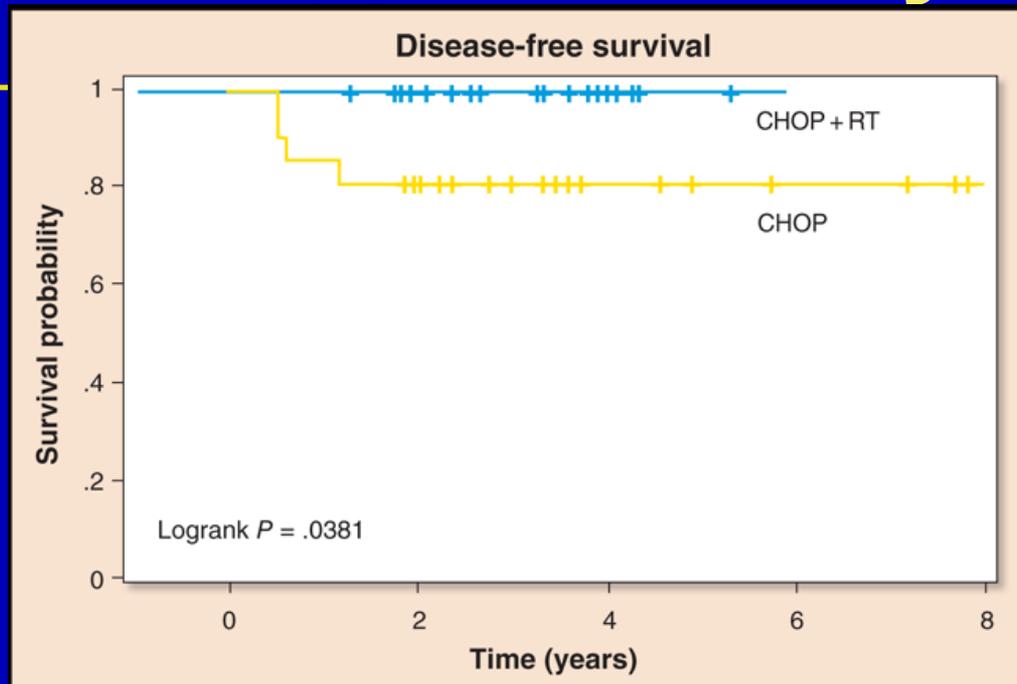
Study	n	Disease Characteristics	Randomization	Progression-Free Survival ^a	Comments
SWOG[15,16]	401	I II (non-bulky)	CHOP × 8 CHOP × 3 + RT	64% 77% (<i>P</i> =.03)	More late relapses in arm 2
ECOG[13]	172	I (high-risk) II	CHOP × 8 CHOP × 8 + RT	56% 73% ^b (<i>P</i> =.05)	Only patients in CR randomized
GELA 93-4[14]	576	I-II without risk factors	CHOP × 4 CHOP × 4 + RT	61% 64% (<i>P</i> =.6)	Only patients ≥ 60 yrs old
GELA 93-1[17]	674	I-II without risk factors	ACVBP × 3 ^c CHOP × 3 + RT	82% 74% (<i>P</i> <.01)	Only patients ≤ 61 yrs old
IELSG[18]	44	I-II gastric DLBCL	CHOP ^d CHOP ^d + RT	82% 100% (<i>P</i> =.04)	Closed early due to poor accrual

R-CHOP (3-4 цикла), PET – подтверждение ПР, консолидация: ЛТ - 30 Гр на зону поражения

Radiation Therapy in the Management of Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Still Relevant?

Chris R. Kelsey, MD¹, Anne W. Beaven, MD²,
Louis F. Diehl, MD³, Leonard R. Prosnitz, MD⁴ | 17 Декабрь 2010 г.

ДВККЛ желудка I-II стадия



Рандомизация после достижения ПР (КТ и ФГДС) после 4,6 курсов ХТ
СНОР на 2 консолидирующих курса ХТ или консолидирующую ЛТ в
дозе минимум 30 Гр

Radiation Therapy in the Management of Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Still Relevant?

Chris R. Kelsey, MD¹, Anne W. Beaven, MD²,
Louis F. Diehl, MD³, Leonard R. Prosnitz, MD⁴ | 17 Декабрь 2010 г.

ДВККЛ III-IV стадия

Table 3

Randomized Trials Evaluating Consolidation RT in Advanced DLBCL

Study	n	Disease Characteristics	Randomization	Progression-Free Survival	Overall Survival
Aviles[29]	88	Stage IV with bulky disease (>10 cm) achieving CR to chemotherapy ^a	RT (40-50 Gy) Observation	72% 35% (5-yr) (<i>P</i> <.01)	81% 55% (5-yr) (<i>P</i> <.01)
Aviles[30]	341	Stage IV with bulky disease (>10 cm) achieving CR to chemotherapy ^b	RT (40 Gy) Observation	82% 55% (5-yr) (<i>P</i> <.01)	87% 66% (5-yr) (<i>P</i> <.01)

Роль консолидирующей ЛТ при продвинутых стадиях не доказана. У отдельных пациентов с большим объемом опухоли, ответивших на ХТ консолидирующая ХТ м.б. проведена, рекомендуемая доза 18-20 Гр

ЛТ с паллиативной целью при рефрактерности к стандартной ХТ эффективна в дозе 20-30 ГР

Radiation Therapy in the Management of Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Still Relevant?

Chris R. Kelsey, MD¹, Anne W. Beaven, MD²,

Louis F. Diehl, MD³, Leonard R. Prosnitz, MD⁴ | 17 Декабрь 2010 г.

Лучевая терапия при ДВККЛ: больше вопросов, чем ответов (Philip J. Bierman)

1. MinT: 3-х летняя ВБП и ОВ после 6 циклов R-CHOP у пациентов с IPI – 0, без bulk-опухоли составили 97% и 100% без консолидирующей ЛТ
2. phase III FLYER study тестировало аналогичны результаты после 4-х циклов R-CHOP в сравнении с 6-ю R-CHOP для пациентов “very favorable” группы: ДВККЛ I-II, без bulk (<10 см)

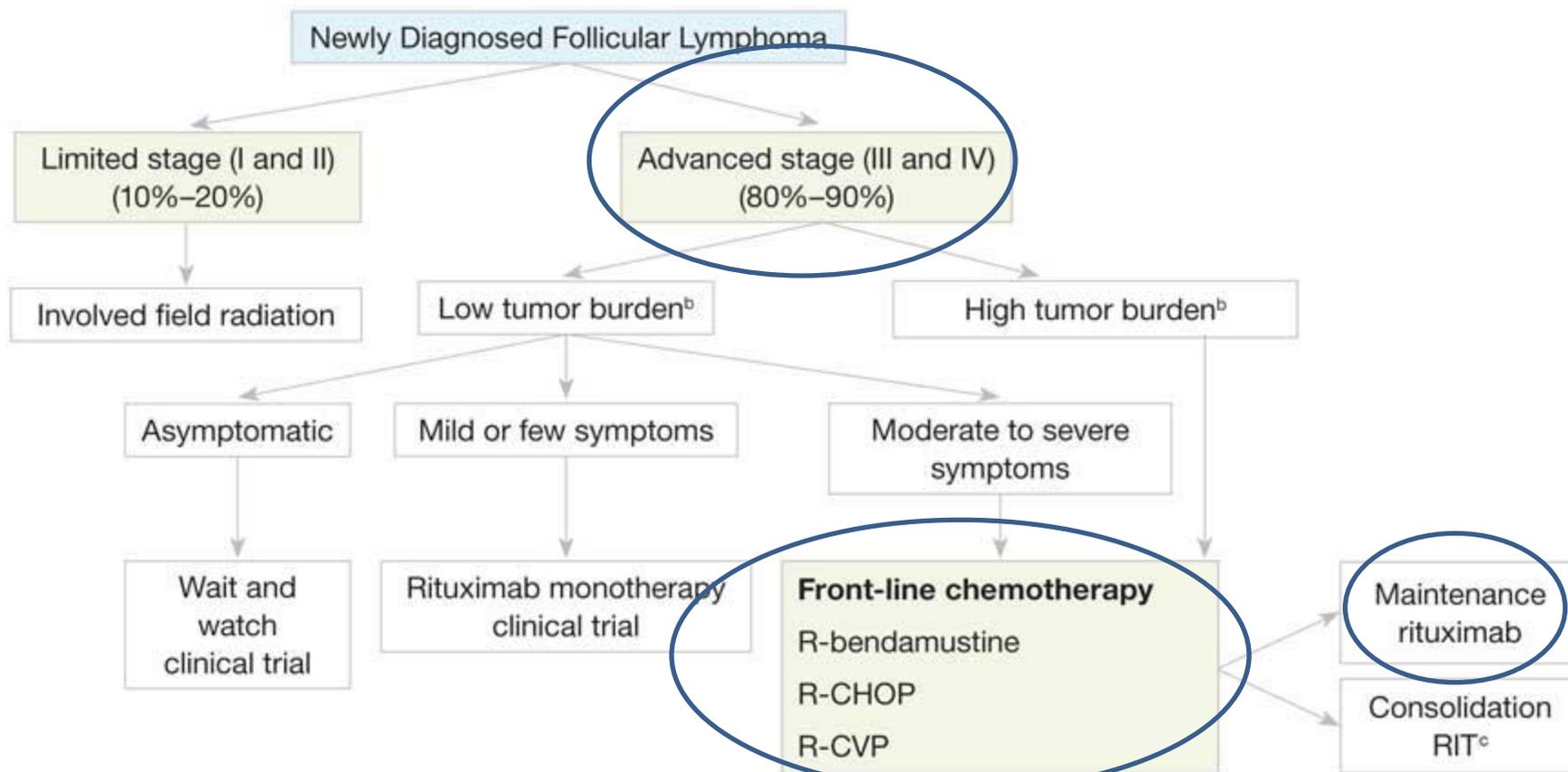
R-CHOP №3 - PET негативный – R-CHOP№1

ВБП и ОВ - 97%

1. Pfreundschuh M, Trümper L, Österborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2006;7:379-91.
2. Sehn LH, Savage KJ, Hoskins P, et al. Limited-stage DLBCL (DLBCL) patients with a negative PET scan following three cycles of R-CHOP can be effectively treated with abbreviated chemoimmunotherapy alone. *Blood.* 2007;110:242a (abstr 787).

Figure 1

Clinical Considerations in the Up-Front Treatment of Follicular Lymphoma^a



^a This algorithm applies to grades I and II follicular lymphoma. Grade III follicular lymphoma is commonly treated as diffuse large B-cell lymphoma.

^b According to GELF criteria: single nodal site >7 cm, 3 or more nodal sites >3 cm, B symptoms, splenomegaly, cytopenia, leukemia or malignant effusions (Solal-Celigny 1998[1]).

^c Randomized data with advantage with RIT mainly included patients who received chemotherapy without rituximab as initial induction.

GELF = Groupe d'Etudes des Lymphomes Folliculaires; R-CHOP = rituximab + cyclophosphamide/vincristine/prednisone; R-CVP = rituximab + cyclophosphamide/vincristine/prednisone; RIT = radioimmunotherapy.

Table 9 Reported Response Rates in Various Trials in Up-Front Treatment of Follicular Lymphoma

Study	Phase	N	Arm(s)	OR (CR)
Marcus[5]	III	321	CVP R-CVP	57% (10%) 81% (41%)
Hiddemann[6]	III	428	CHOP R-CHOP	90% (17%) 96% (20%)
Rummel[3]	III	513	R-CHOP B-R	91% (30%) 93% (40%)
Hainsworth[7]	II	62	R	73% (37%)
Hochster[11]	III	282	CVP CVP → R	74% (12%)
Czuczman[12]	II	38	R-CHOP	100% (87%)
Kaminski[13,14]	II	76	¹³¹ I-tositumumab	95% (75%)

OR = overall response; CR = complete response; R = rituximab; C = cyclophosphamide; V = vincristine; H = doxorubicin; O = vincristine; P = prednisone; B = bendamustine.

STEPHANIE A. GREGORY, BRUCE D. CHESON, MYRON S. CZUCZMAN.

Management of Follicular Lymphoma in the Up-Front and Relapsed Settings /Research To Practice

| 10 Декабрь 2010 г.

Table 13**Select Key Clinical Trials of Approved and Investigational Agents and Radioimmunotherapy in Relapsed Follicular Lymphoma**

Study	Phase	N	Regimen	ORR
Vose[19]	II	45	¹³¹ I-tositumumab	57%
Witzig[20,21]	III	143	Ibritumomab tiuxetan vs rituximab	80%
Robinson[22]	II	67	Bendamustine, rituximab	92%
McLaughlin[23]	—	166	Rituximab monotherapy	48%
Czuczman[24]	II	9	R-CHOP	100%
Fowler[25]	II	59	Bortezomib, bendamustine, rituximab	86%
Dutia[26]	II	12	Lenalidomide, rituximab	74%

ORR = overall response rate; R-CHOP = rituximab + cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone.

STEPHANIE A. GREGORY, BRUCE D. CHESON, MYRON S. CZUCZMAN.

Management of Follicular Lymphoma in the Up-Front and Relapsed Settings /Research To Practice

| 10 Декабрь 2010 г.

Table 6

**StiL NHL 1-2003: Bendamustine/Rituximab (BR)
vs R-CHOP as First-Line Therapy for Advanced
Follicular, Indolent, and Mantle-Cell Lymphomas:
Final Results of a Phase III Study**

Efficacy	BR (n = 260)	R-CHOP (n = 253)	P-value
Overall response	92.7%	91.3%	—
Complete response	39.6%	30.0%	0.0262
Median progression-free survival (all)	54.9 mo	34.8 mo	0.00012
Median progression-free survival (FL only)	Not reached	46.7 mo	0.0281
≥Grade III adverse events	(n = 1,450) (% of cycles)	(n = 1,408) (% of cycles)	P-value
Neutropenia	10.7%	46.5%	<0.0001
G-CSF administered	4.0%	20.0%	<0.0001
All CTC-grade adverse events	(n = 260)	(n = 253)	P-value
Alopecia	—	+++	<0.0001
Paresthesias	6.9%	28.9%	<0.0001
Stomatitis	6.2%	18.6%	<0.0001
Skin (erythema)	16.2%	9.1%	0.0122
Allergic reaction (skin)	15.4%	5.9%	0.0003
Infectious complications	36.9%	50.2%	0.0025

BR = bendamustine/rituximab; FL = follicular lymphoma; G-CSF = granulocyte colony-stimulating factor; NHL = non-Hodgkin lymphoma; R-CHOP = rituximab + cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone; StiL = Study Group of Indolent Lymphomas [Germany]; TC = Common Toxicity Criteria.

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). Proc ASH. 2009:Abstract 405.

Table 7**Cross-Sectional Case Survey: Newly Diagnosed Follicular Lymphoma – Proportion of Patients Receiving Treatment, by Year Initial Therapy Started**

	2008 (n = 80)	2009 (n = 80)	2010 (n = 26)
R-CHOP	26%	30%	15%
R-CVP	25%	25%	23%
R monotherapy	16%	11%	8%
Radiation therapy	9%	6%	12%
Bendamustine/rituximab	0%	4%	31%

R-CHOP = rituximab + cyclophosphamide/doxorubicin HCl/vincristine/prednisone; R-CVP = rituximab + cyclophosphamide/vincristine/prednisone; R = rituximab.

STEPHANIE A. GREGORY, BRUCE D. CHESON, MYRON S. CZUCZMAN.

Management of Follicular Lymphoma in the Up-Front and Relapsed Settings /Research To Practice

| 10 Декабрь 2010 г.

Спасибо за внимание!