

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

Эффективность первичной эскалации иммунохимиотерапии у больных MALT-лимфомами высокого риска: результаты пилотного исследования

А.К. Смольянинова, Н.Г. Габеева, С.А. Татарникова, А.В. Беляева, А.М. Ковригина, Э.Г. Гемджян, Е.Е. Звонков

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

Effectiveness of the Initial Escalation of Immunochemotherapy in Patients with High Risk MALT-Lymphoma: Pilot Study Results

AK Smol'yaninova, NG Gabeeva, SA Tatarnikova, AV Belyaeva, AM Kovrigina, EG Gemdzhian, EE Zvonkov

National Research Center for Hematology, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

РЕФЕРАТ

Актуальность. В большинстве случаев MALT-лимфома отличается индолентным течением. К факторам, влияющим на эффективность стандартной химиотерапии у больных MALT-лимфомами, относится группа риска по шкале MALT-IPI, а также высокий SUV_{max} по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Все известные для MALT-лимфомы факторы риска косвенно указывают на высокую вероятность трансформации в крупноклеточную лимфому. Поиски эффективной химиотерапии для данной категории больных продолжаются.

Цель. Оценить эффективность эскалированной иммунохимиотерапии по программе R-EPOCH/R-BAC у больных MALT-лимфомой с факторами неблагоприятного прогноза.

Материалы и методы. За 2016–2017 гг. в исследование включено 5 пациентов с MALT-лимфомой (средний возраст 41 год), из них 1 больная с ранним рецидивом после хирургического лечения и 4 — первичных. ПЭТ до начала терапии выполнена 4 больным. Средний SUV_{max} составил 10,04. В соответствии со шкалой MALT-IPI 2 пациентки были из группы высокого риска, а 3 — промежуточного. Всем больным было проведено лечение по схемам R-EPOCH/R-BAC. Через 1 мес. после окончания лечения всем пациенткам выполнена повторная ПЭТ.

Результаты. У 4 больных со сроком наблюдения 10–24 мес. установлены полные ремиссии, подтвержденные результатами гистологического исследования и ПЭТ. Лечение 1 больной не закончено. Переносимость курсов иммунохимиотерапии была удовлетворительной. Гематологическая токсичность III–IV степени имела место только после курсов R-BAC. Тяжелых инфекционных осложнений не отмечалось.

Заключение. У больных MALT-лимфомой необходима оценка всех прогностических факторов, чтобы выявить пациентов группы высокого риска, которым показана эскалация терапии уже в первой линии. Первый опыт применения программы R-EPOCH/R-BAC у больных MALT-лимфомами с факторами неблагоприятного прогноза показал удовлетворительные результаты и приемлемую переносимость.

ABSTRACT

Background. MALT-lymphoma is usually characterized with an indolent course. The factors underlying the effectiveness of the standard chemotherapy in patients with MALT-lymphomas include MALT-IPI risk group and a high SUV_{max} according to the results of positron emission tomography (PET). All well-known MALT-lymphoma risk factors indirectly indicate a high risk of transformation to large cell lymphoma. The search for an effective chemotherapy continues.

Aim. To evaluate the effectiveness of the R-EPOCH/R-BAC escalated immunochemotherapy for MALT-lymphoma patients with poor prognosis factors.

Materials & Methods. In the period of 2016–2017 the study included 5 female MALT-lymphoma patients (the mean age of 41 years), of which 1 patient had an early relapse after surgery and 4 patients were newly diagnosed. Prior to therapy 4 patients were evaluated with PET. The mean SUV_{max} was 10.04. According to MALT-IPI 2 patients belonged to a high-risk group and 3 belonged to a middle-risk group. All the patients received R-EPOCH/R-BAC regimen therapy. A month after completing the treatment all the patients were again evaluated with PET.

Results. In 4 patients with 10–24 months follow-up complete remission was reported, which was confirmed by the results of histology and PET. The treatment of 1 patient was not completed. The immunotherapy was well tolerated by the patients. Hematological toxicity grade 3–4 occurred only after completing R-BAC treatment regimens. No severe infectious complications were reported.

Conclusion. MALT-lymphoma patients need to be evaluated in terms of all prognostic factors to identify the high-risk patients for whom escalated therapy is to be used already in the first line treatment. This pilot study of the use of R-EPOCH/R-BAC for treatment of MALT-lymphoma patients with poor prognosis factors yielded positive results and showed its acceptable tolerance.

Ключевые слова: MALT-лимфома, иммунохимиотерапия, позитронно-эмиссионная томография, факторы неблагоприятного прогноза, ритуксимаб, рибомустин, цитарабин.

Keywords: MALT-lymphoma, immunochemotherapy, positron emission tomography, prognosis factors, rituximab, ribomustin, cytarabine.

Получено: 10 апреля 2018 г.

Принято в печать: 3 августа 2018 г.

Received: April 10, 2018

Accepted: August 3, 2018

Для переписки: Анна Константиновна Смольянинова, канд. мед наук, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(495)612-48-10; e-mail: annmo8@mail.ru.

Для цитирования: Смольянинова А.К., Габеева Н.Г., Татарникова С.А. и др. Эффективность первичной эскалации иммунохимиотерапии у больных MALT-лимфомами высокого риска: результаты пилотного исследования. Клиническая онкогематология. 2018;11(4):338–48.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-4-338-348

For correspondence: Anna Konstantinovna Smol'yaninova, MD, PhD, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(495)612-48-10; e-mail: annmo8@mail.ru.

For citation: Smol'yaninova AK, Gabeeva NG, Tatarnikova SA, et al. Effectiveness of the Initial Escalation of Immunochemotherapy in Patients with High Risk MALT-Lymphoma: Pilot Study Results. Clinical oncohematology. 2018;11(4):338–48.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-4-338-348

ВВЕДЕНИЕ

Лимфомы из клеток маргинальной зоны (ЛМЗ) представляют группу лимфоидных опухолей, которую классифицируют на подтипы в зависимости от области первичной локализации: селезеночная, нодальная и экстранодальная/MALT ЛМЗ. В 90 % случаев MALT-лимфома характеризуется индолентным течением [1]. В качестве иммунохимиотерапии (ИХТ) первой линии обычно применяется схема R-B (ритуксимаб + рибомустин), при этом длительные ремиссии достигаются у 90–92 % больных [2]. Однако у 8–10 % пациентов опухоль оказывается резистентной к стандартному лечению, поэтому у таких больных возникает необходимость проводить ИХТ второй линии (обычно это антрациклин-содержащие курсы).

Мы представляем первый опыт применения эскалированной многокомпонентной ИХТ в первой линии у 5 больных из наиболее сложной и редкой группы MALT-лимфомы высокого риска. ИХТ, которую получали пациенты, включала стандартную схему R-EPOCH, которая чередовалась со схемой R-BAC. В статье также приводится обзор литературы, посвященный возможностям ИХТ при MALT-лимфоме.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование проводится на базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ с января 2016 г. В работу включались первичные пациенты с диагнозом MALT-лимфомы (пересмотренная классификация ВОЗ опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей 2017 г.), имеющие 1 и более из следующих признаков: IV стадия (по классификации Ann-Arbor), повышение концентрации лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и стандартизованный показатель поглощения (Standard Uptake Value) $SUV_{max} \geq 5$ по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Из исследования исключались больные моложе 18 лет и старше 70 лет, пациенты в тяжелом состоянии (ECOG ≥ 2 баллов), ВИЧ-инфекцией, сифилисом и активным гепатитом В (ВГВ) и/или С (ВГС). Характеристика пациентов представлена ниже.

Первичное обследование пациентов проводилось в соответствии с протоколом для экстранодальных лимфом [3]. Программа обследования перед началом терапии включала, в частности, общий осмотр, клинический анализ крови, биохимическую панель (в т. ч. печеночные и почечные пробы, активность ЛДГ), оценку ВГВ/ВГС/ВИЧ-статуса; цитогенетическое исследование биоптатов опухоли методом G-дифференциальной окраски хромосом и/или флюоресцентной гибридизации *in situ*; гистологическое исследование трепанобиоптатов, определение В-клеточной клональности в крови и костном мозге по реаранжировкам генов вариабельного региона тяжелых цепей иммуноглобулинов; позитронно-эмиссионную томографию с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ).

Программа лечения

Всего было запланировано проведение 4 курсов ИХТ: R-EPOCH-R-BAC-R-EPOCH-R-BAC. R-EPOCH использовалась как стандартная схема без эскалации дозы препаратов. Схема **R-BAC**:

- ритуксимаб — 375 мг/м² в 1-й день;
- рибомустин — 70 мг/м² во 2–3-й день;
- цитарабин — 800 мг/м² во 2–4-й день.

Интервал между курсами ИХТ составлял 16–21 день.

Во время 1-го курса пациенты получали аллопуринол и внутривенную гидратацию. Всем больным проводилась профилактика инфекционных осложнений: сульфаметоксазол/триметоприм для профилактики *Pneumocystis jiroveci* пневмонии, ацикловир — реактивации вируса *Varicella zoster*. Для профилактики аллергических реакций при использовании ритуксимаба, цитарабина, рибомустина пациентам назначали дексаметазон, преднизолон и/или антигистаминные препараты (дифенгидрамин, клемастин). Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) назначался при развитии нейтропении III–IV степени.

Очередной курс противоопухолевого лечения начинали после восстановления абсолютного числа нейтрофилов более $1,5 \times 10^9$ /л и тромбоцитов более 75×10^9 /л.

Таблица 1. Характеристика больных ($n = 5$)

Показатель	Пациентка				
	1	2	3	4*	5
Возраст, лет	50	31	33	38	44
Стадия	IV	IV	II	IV	IV
Вовлечение костного мозга	Да	Да	Нет	Нет	Да
Вовлечение лимфатических узлов	Нет	Нет	Да	Да	Да
ПЭТ SUV _{max}	12,48	5,88	11,73	Не оценено	10,76
Повышение ЛДГ	Да	Нет	Нет	Нет	Да
В-симптомы	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Размеры опухоли, см	≥ 6	≥ 6	≥ 6	≥ 6	≥ 6
Генетика	46,XY, MALT1/18q21 не перестроен, трисомия 18 отрицательная, del(17p13)/TP53 отрицательная	Транслокация с участием IGH/14q32 и BCL6/3q27	MALT1/18q21 не перестроен	MALT1/18q21 перестроен	BCL6/3q27, MALT1/18q21, cMYC/8q24, CCND1/11q13 не перестроены, 1 дополнительный сигнал от BCL6/3q27
Время наблюдения после лечения, мес.	24	13	10	10	В процессе лечения

* Пациентка с рецидивом.

Оценка безопасности и противоопухолевого эффекта терапии

Оценка эффективности терапии (частичная ремиссия [ЧР], полная ремиссия [ПР], прогрессирование, рецидив) проводилась в соответствии с рекомендациями Национального института рака США (NCI) [4].

Контрольное обследование, включавшее фиброгастроуденоскопию (ФГДС), УЗИ, МРТ и КТ по показаниям, проводилось после 2-го и 4-го курсов ИХТ. Повторная биопсия костного мозга выполнялась при исходном его поражении.

В дальнейшем обследование осуществляли каждые 3 мес. в течение первого года, каждые 6 мес. в течение 2 последующих лет и далее 1 раз в год. ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ проводилась через 1 мес. после окончания программной терапии.

Токсичность оценивали по шкале NCI-CTC (NCI Common Toxicity Criteria) [5].

В соответствии с дизайном исследования основными оцениваемыми показателями были частота достижения ПР, ЧР и частота развития токсических осложнений. Результаты представлены согласно правилам описательной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С января 2016 г. по февраль 2018 г. в отделении высокодозной химиотерапии лимфом 36 пациентам был установлен диагноз ЛМЗ. Из этих 36 больных 5 (13 %) соответствовали критериям включения в настоящее исследование.

Характеристика пациентов

Средний возраст составил 41 год (диапазон 31–60 лет), все больные женского пола (табл. 1). Локализация опухоли: мочевого пузыря ($n = 1$), желудок + легкое ($n = 1$), множественное очаговое поражение костей ($n = 2$), плевра + мягкие ткани паравerteбральной области ($n = 1$). Поражение костного мозга выявлено у 3 пациенток, вовлечение лимфатических узлов — у 3. У 4 больных установлена IVE стадия, у

1 — IIE стадия. Размер опухоли превышал 6 см у всех больных. У 2 пациенток выявлена повышенная активность ЛДГ (> 480 ед./л). ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ до начала терапии была проведена 4 больным: средний SUV_{max} в опухоли составил 10,4 (диапазон 6,88–12,48). В соответствии со шкалой MALT-IP1 [6] 2 больных были из группы высокого риска и 3 — промежуточного.

Из 5 больных, включенных в исследование, 4 получили 4 курса ИХТ по схемам R-EPOCH/R-BAC (всего 4 цикла по 28 дней), а у 1 пациентки лечение не окончено. У всех больных после 2 курсов противоопухолевого лечения были получены ЧР, а после 4 курсов — ПР, подтвержденные результатами гистологического исследования ($n = 1$) и ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ ($n = 3$), при сроке наблюдения 10–24 мес.

Переносимость терапии была удовлетворительной. Гематологическая токсичность III–IV степени (нейтропения, тромбоцитопения) отмечена только после курсов R-BAC у 2 пациенток. Инфекционные осложнения (I–II степени) также наблюдались только после курсов R-BAC. Заместительная терапия компонентами крови и введение Г-КСФ потребовались 2 пациенткам после курсов R-BAC.

Ни одна больная не была снята с программы лечения.

В заключение этой части статьи нам бы хотелось коротко остановиться на особенностях каждого из 5 клинических случаев.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка, 60 лет, на протяжении 2 лет отмечала периодическое появление боли в шейном отделе позвоночника и затылочной области, нарастающей по продолжительности и интенсивности. По данным МРТ были выявлены множественные поражения тел позвонков шейного, грудного отделов с массивным мягкотканым компонентом, сужением позвоночного канала и сдавлением спинного мозга.

При ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ были получены данные о наличии очагов активной опухолевой ткани в различных костях с SUV_{max} 12,48 (рис. 1, А).

Больной была проведена биопсия опухоли, по результатам которой установлен диагноз экстрано-

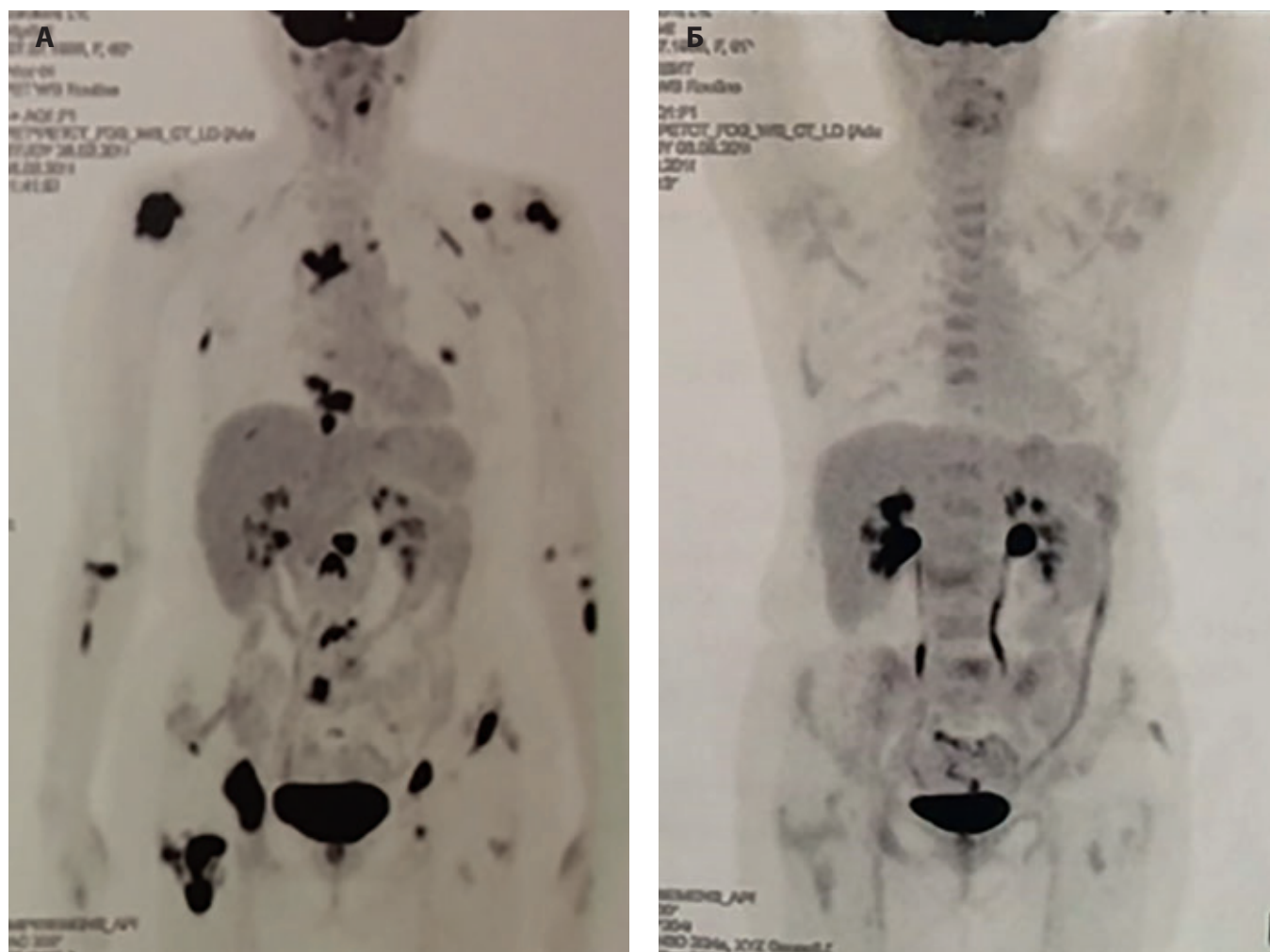


Рис. 1. Клиническое наблюдение 1. ПЭТ всего тела (А) до иммунохимиотерапии и (Б) через 1 мес. после ее окончания:

А — определяются признаки активной опухолевой ткани в крыле клиновидной кости справа, ветвях нижней челюсти, головках плечевых костей, левой лопатке, левой ключице, ребрах, проксимальных отделах лучевых и локтевых костей, грудины, в различных отделах позвонков: C_{III-IV} , Th_{IV-V} (с наличием интракраниального компонента по правой полуокружности), $Th_{VIII-XI}$, $L_{I-II,IV,V}$, S_{III} ; в подвздошных и седалищных костях, в бедренных костях и костномозговых каналах на всем протяжении, SUV_{max} 12,48; Б — данных о наличии активной опухолевой ткани не получено

Fig. 1. Clinical case No. 1. Whole body PET (A) prior to immunochemotherapy and (B) in a month after its completion:

А — signs of active tumor tissue in the right wing of sphenoid, mandibular rami, heads of humeri, left scapula, left clavicle, ribs, proximal radius and ulna, sternum, and multiple vertebrae: C_{III-IV} , Th_{IV-V} (with intracranial component on the right half-circle), $Th_{VIII-XI}$, $L_{I-II,IV,V}$, S_{III} ; in the ilium and ischium, femur and bone marrow canals along the entire length, SUV_{max} 12.48; Б — no signs of metabolically active tumor tissue

дальной ЛМЗ со множественным очаговым поражением костей.

Обследование у пациентки продолжалось около 0,5 года, на протяжении этого времени состояние значительно ухудшилось. Появилась клиническая картина синдрома компрессии спинного мозга (выраженная боль, онемение и слабость нижних конечностей).

Пациентке была проведена терапия по схеме R-ЕРОСН/R-ВАС (4 курса). Получен быстрый клинический эффект, что было подтверждено результатами контрольных обследований. По данным ПЭТ после окончания терапии установлена полная ПЭТ-отрицательная ремиссия опухоли (рис. 1, Б).

Клиническое наблюдение 2

Пациентка, 31 год, после травмы в области правого коленного сустава появилось образование, постепенно увеличивающееся в размерах на протяжении 1,5 года. По результатам МРТ было выявлено двустороннее

опухолевое поражение большеберцовых костей. При ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ определялись очаги гиперфиксации радиофармпрепарата (РФП) в большеберцовых и дистальных эпифизах бедренных костей (SUV_{max} 6,88). По данным гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований биоптата большеберцовой кости был подтвержден диагноз экстранодальной ЛМЗ. При цитогенетическом исследовании обращала на себя внимание следующая особенность: в клетках опухоли был перестроен ген *BCL6/3q27* с локусом генов тяжелых цепей иммуноглобулинов (типичная для крупноклеточных лимфом хромосомная aberrация). В то же время ни одной характерной для ЛМЗ поломки не обнаружено. По результатам гистологического исследования трепанобиоптата определялась инфильтрация костного мозга мелкими атипичными лимфоидными клетками, а при ПЦР выявлена В-клеточная клоальность в костном мозге. Таким образом, у пациентки установлена IVE стадия опухоли: двусто-

роннее очаговое поражение костей коленных суставов и системное вовлечение костного мозга. Больной проведено 4 курса по схеме R-ЕРОСН/R-ВАС, достигнута метаболическая ПР и санация костного мозга.

Клиническое наблюдение 3

Пациентка, 33 года, за 3 мес. до поступления в клинику впервые обратила внимание на появление примеси крови в моче. Консервативная терапия оказалась неэффективной, интенсивность кровотечения нарастала (появились крупные сгустки в моче). При УЗИ и МРТ была обнаружена опухоль стенки мочевого пузыря больших размеров (рис. 2, А). По результатам ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в мочевом пузыре определялось образование с гиперфиксацией РФП (SUV_{max} 11,73).

Пациентке была выполнена трансуретральная биопсия опухоли (рис. 2, Б), после чего развились

массивное кровотечение из мочевого пузыря и постгеморрагическая анемия тяжелой степени, что потребовало гемостатической и заместительной гемокомпонентной терапии. По данным гистологического и ИГХ-исследований установлен диагноз экстранодальной ЛМЗ/MALT-лимфомы. Больной проведено 4 курса по схеме R-ЕРОСН/R-ВАС. По данным контрольных МРТ, УЗИ и трансуретрального исследования отмечалась выраженная положительная динамика в виде практически полной регрессии патологических изменений стенки мочевого пузыря (рис. 2, В, Г). По данным гистологического исследования биоптата из области остаточных изменений в мочевом пузыре признаки специфического поражения не определялись. По результатам контрольной ПЭТ также была подтверждена ПР.

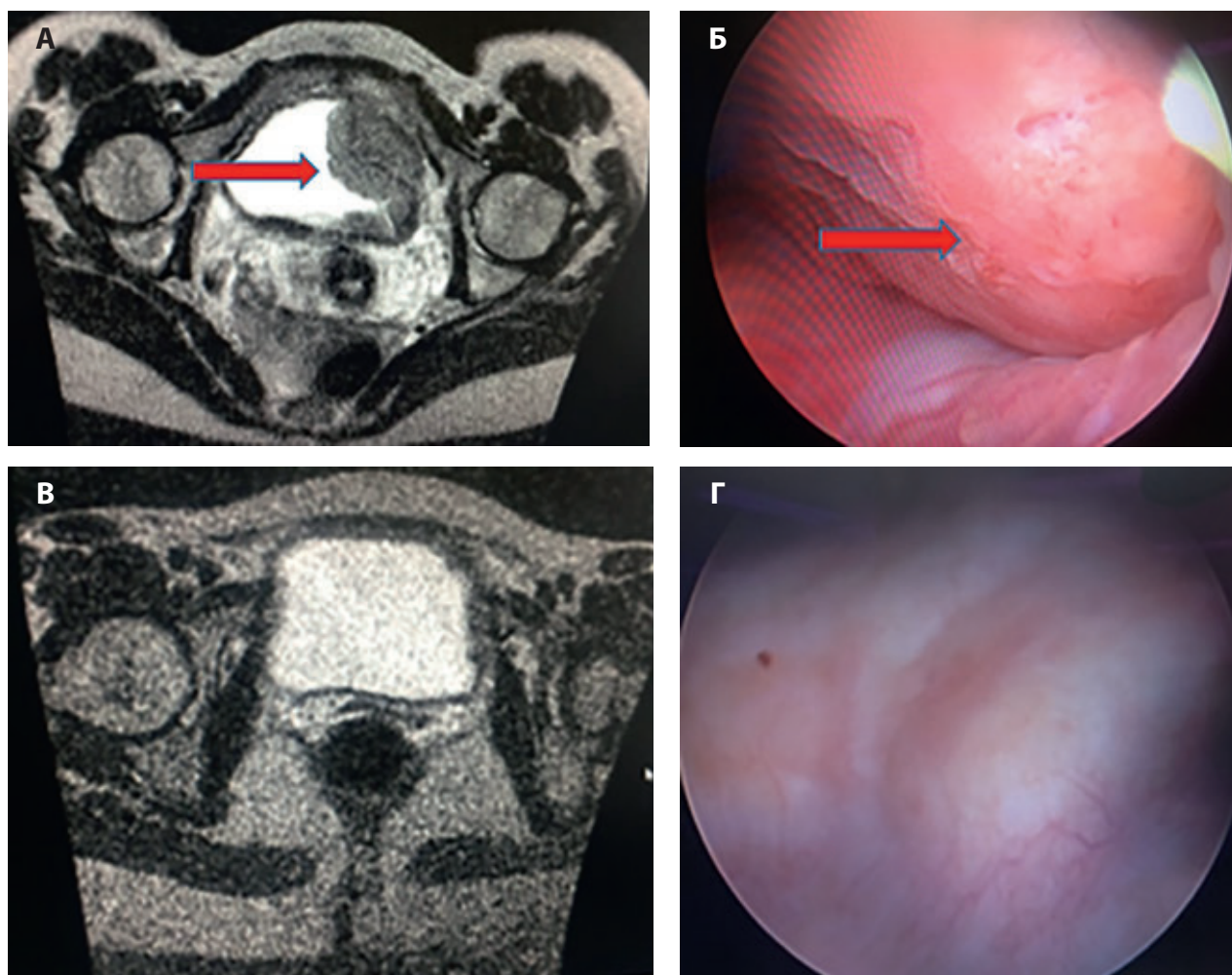


Рис. 2. Клиническое наблюдение 3:

А — МРТ органов малого таза до иммунохимиотерапии: в мочевом пузыре определяется опухолевое образование с бугристыми контурами, неоднородным МР-сигналом, не дифференцирующееся от левой, верхней, нижней, задней стенок; отмечается выбухание стенок в просвет мочевого пузыря до 41 мм от левой стенки и до 23 мм — от верхней; Б — цистоскопия до иммунохимиотерапии: в полости мочевого пузыря визуализируется опухолевое образование с ровными стенками, легко кровоточащее при соприкосновении с инструментами, размером до 12 см; В — МРТ органов малого таза после 2 курсов иммунохимиотерапии: выраженная положительная динамика в виде практически полной регрессии ранее выявляемой инфильтрации стенок мочевого пузыря; Г — цистоскопия после 4 курсов иммунохимиотерапии: в полости мочевого пузыря объемные образования не определяются

Fig. 2. Clinical case No. 3:

А — MRI of pelvic organs prior to immunotherapy: tumor mass with bulging contours in the bladder with inhomogeneous MR signal, no differentiation from the left, upper, lower, back walls; bulging walls in the bladder lumen up to 41 mm from the left wall and up to 23 mm from the upper wall; Б — cystoscopy prior to immunotherapy: tumor mass inside the bladder with smooth walls, slightly bleeding in contact with instruments, size up to 12 cm; В — MRI of pelvic organs after 2 immunotherapy cycles: visible positive change in the form of almost complete regression of the former bladder wall infiltration; Г — cystoscopy after 4 immunotherapy cycles: no tumor masses are visualized inside the bladder

Клиническое наблюдение 4

Пациентка, 38 лет, при плановой флюорографии обнаружено образование в верхней доле левого легкого. Без предоперационной верификации пациентке была выполнена левосторонняя лобэктомия с лимфодиссекцией. На основании гистологического и ИГХ-исследований операционного материала установлен диагноз MALT-лимфомы легкого. После операции выполнена ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ, данных о наличии активной специфической ткани не получено. Учитывая радикальное удаление опухоли, дополнительное лечение больной не проводилось. Менее чем через год после операции пациентка отметила появления боли в эпигастрии, чувства жжения, тяжести после еды. По данным ФГДС в средней трети тела желудка обнаружена распространенная зона инфильтрации около 5 × 5 см со множественными изъязвлениями. По результатам морфологического и ИГХ-исследований, определения В-клеточной клональности в опухоли был подтвержден рецидив MALT-лимфомы (рис. 3). Из особенностей: у пациентки в клетках опухоли желудка выявлялась перестройка MALT1/18q21. После 4 курсов по схеме R-ЕРОСН/R-ВАС получена ПР, подтвержденная результатами гистологического и молекулярного исследований.

Клиническое наблюдение 5

Пациентка, 42 года, осенью 2017 г. отметила появление острой боли в правом плече. В течение последующих 2 мес. на фоне постоянного приема обезболивающих препаратов состояние с отрицательной динамикой, нарастал болевой синдром, появились лающий кашель и одышка. На КТ и МРТ выявлен правосторонний экссудативный плеврит на фоне опухолевого образования в правых отделах грудной клетки с распространением паравертебрально, по плевре, в эпидуральное пространство (рис. 4, А, Б). При ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ определялся опухолевый конгломерат от уровня надключичных лимфатических узлов справа протяженностью 141 мм с выраженной гиперфиксацией РФП (SUV_{max} 10,76). Выполнена биопсия опухоли, по данным морфологического и ИГХ-исследований был установлен диагноз MALT-лимфомы. Кроме того, при дообследовании выявлена В-клеточная клональность в костном мозге и крови, что свидетельствовало, с учетом диагноза по биопсийному материалу и данных обследования, о специфическом поражении. Пациентке решено проводить противоопухолевое лечение по программе R-ЕРОСН/R-ВАС. Ко времени оформления статьи завершен 1-й курс R-ЕРОСН, получен отчетливый клинический эффект в виде исчезновения боли и одышки. По результатам КТ и МРТ после 1-го курса отмечено сокращение размеров образования примерно на 50 %. Планируется продолжение противоопухолевого лечения по выбранной программе.

ОБСУЖДЕНИЕ

ЛМЗ составляют примерно 5–17 % всех неходжкинских лимфом у взрослых и объединяются общими иммунофенотипическими маркерами, включающими В-клеточные антигены CD19, CD20 и CD22, при этом

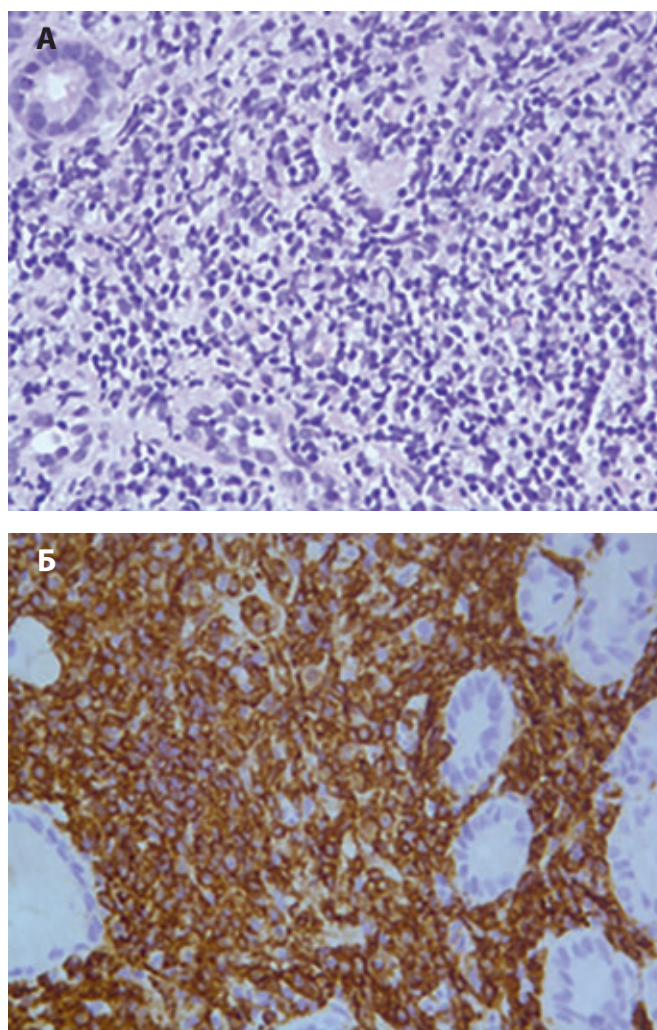


Рис. 3. Клиническое наблюдение 4:

А — в гистологических препаратах биоптата желудка выявляется нодулярно-диффузный лимфоидный инфильтрат, представленный лимфоидными клетками небольшого размера с округло-овальными/угловатыми ядрами, примесью плазматических клеток. На свободных от инфильтрата участках определяется выраженный отек собственной пластинки слизистой с умеренной лимфоплазматической инфильтрацией (×400); Б — при иммуногистохимическом исследовании клетки лимфоидного инфильтрата экспрессируют CD20, интенсивная мономорфная мембранная реакция (×400), BCL2 (цитоплазматическая реакция). Клетки лимфоидного инфильтрата отрицательны при реакции с BCL6, циклином D1, CD5. Антиген CD23 экспрессируется в фолликулярных дендритных клетках дезорганизованной сети

Fig. 3. Clinical case No. 4:

A — histological samples of gastric biopsy with nodular diffuse lymphoid infiltration presented by lymphoid microcells with round-oval/angular nuclei, plasma cell contamination. Uninfiltrated parts are characterized by marked deep mucosa edema with a moderate lymphoplasmacytic infiltration (×400); B — immunohistochemical analysis with lymphoid infiltration cells expressing CD20, intensive monomorphic membrane-associated reaction (×400), BCL2 (cytoplasmic reaction). Lymphoid infiltration cells are negative on reaction with BCL6, Cycline D1, CD5. The CD23 antigen is expressed in follicular dendritic cells of disorganized network

опухолевые клетки обычно негативны по CD5, CD10 и CD23. Название ЛМЗ связано с происхождением патологических лимфоидных клеток, неопухолевым аналогом которых являются В-клетки маргинальной зоны вторичных лимфоидных фолликулов [1]. MALT-лимфомы составляют 50–70 % всех ЛМЗ и 7–8 % всех не-

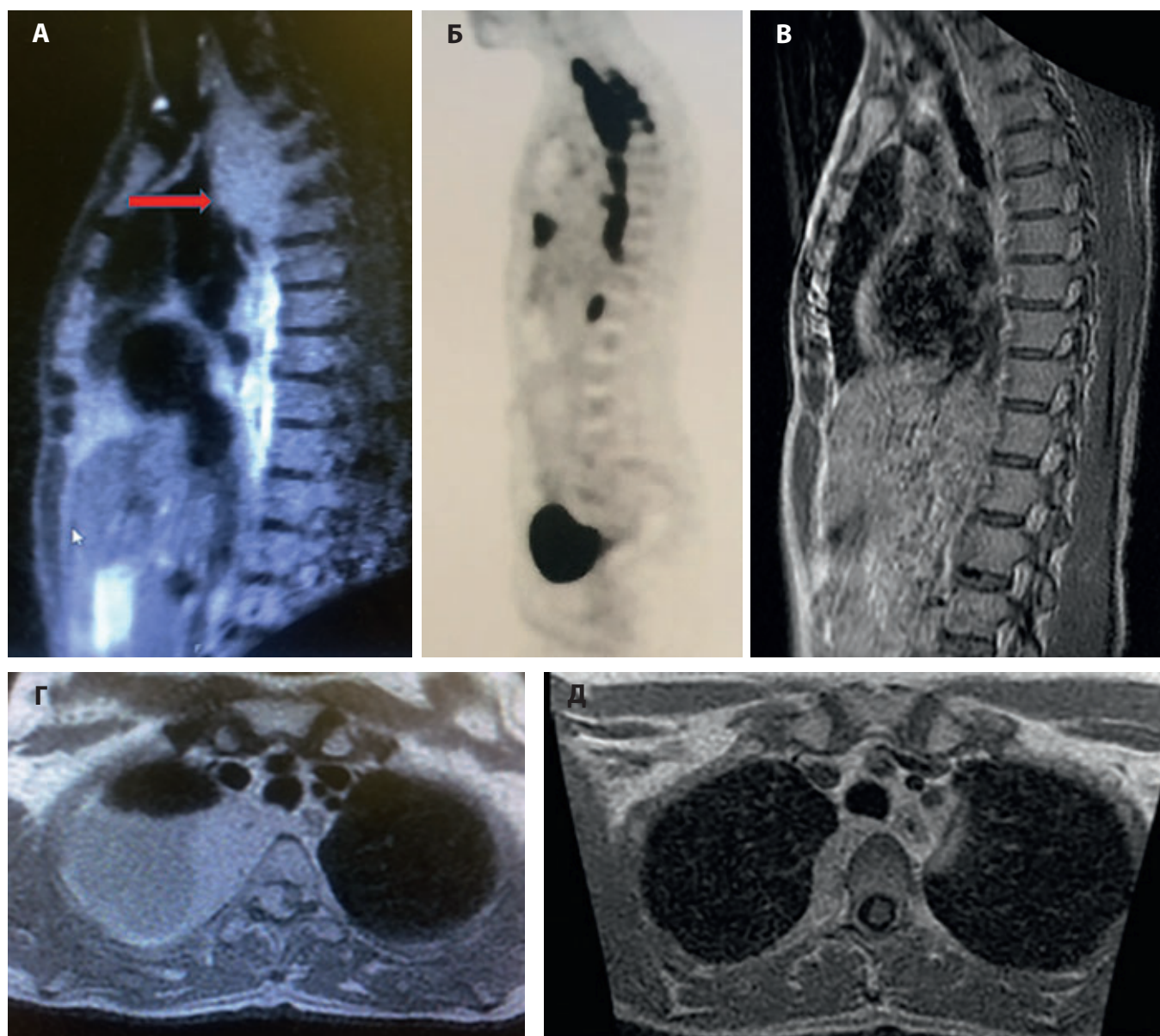


Рис. 4. Клиническое наблюдение 5:

А, Г — МРТ поясничного отдела позвоночника до иммунохимиотерапии: опухолевый конгломерат от уровня надключичных лимфатических узлов справа с распространением паравертебрально и на паратрахеальные и субкраниальные лимфатические узлы, плевру правого легкого и в позвоночный канал на уровне позвонков Th₁₋₅, сдавливающий плечеголовную вену. Правосторонний экссудативный плеврит; Б — ПЭТ с 18F-ФДГ до иммунохимиотерапии: образование грудного отдела позвоночника с выраженной гиперфиксацией радиофармпрепарата, общим размером 54 × 29 мм, протяженностью 141 мм, SUV_{max} 10,76; В, Д — МРТ грудного отдела позвоночника после 1-го курса иммунохимиотерапии: выявленное ранее опухолевое образование уменьшилось в размерах по протяженности до 69 мм, в аксиальной плоскости — до 39 × 18 мм. Отмечается восстановление просвета дурального мешка за счет уменьшения опухоли и практически полная регрессия выпота в правой плевральной полости

Fig. 4. Clinical case No. 5:

А, Г — MRI of lumbar spine prior to immunochemotherapy: conglomerate tumor from the supraclavicular level on the right with paravertebral extension to paratracheal and subcranial lymph nodes, pleura of the right lung, and to spinal canal at the level of Th₁₋₅ spinal bones, squeezing the brachiocephalic veins. Right-sided pleural effusion; Б — PET with 18F-FDG prior to immunochemotherapy: a mass in thoracic spine with marked radiopharmaceutical hyperfixation, total size is 54 × 29 mm, length is 141 mm, SUV_{max} is 10.76; В, Д — MRI of thoracic spine after the first immunochemotherapy line 1: the length of the former tumor mass decreased up to 69 mm, and axially to 39 × 18 mm. Thecal sac recanalization can be identified due to tumor reduction and almost complete regression of the effusion in the right pleura cavity

ходжкинских лимфом. Установлена тропность опухоли к ЖКТ, являющемуся наиболее частой локализацией (гастроинтестинальный тип MALT-лимфомы). В то же время хорошо известно, что MALT-лимфома может обнаруживаться практически в любом органе (экстранодальный неастроинтестинальный тип ЛМЗ) [7].

Клиническая картина при MALT-лимфоме разнообразна и обычно связана с локализацией опухоли.

MALT-лимфома гастроинтестинального типа может проявляться такими клиническими признаками, как тошнота, рвота, боль в животе, диспепсия или даже желудочно-кишечное кровотечение. Клиника MALT-лимфомы неастроинтестинальной локализации также напрямую зависит от топике процесса: легкие, орбита, щитовидная, слюнная железы, кожа, молочная железа и т. д. [1].

Долгое время считалось, что MALT-лимфома — это локализованная опухоль и может распространяться только в пределах первичной локализации. В 2013 г. С. Thieblemont и соавт. представили результаты исследования, опровергающие положение о MALT-лимфомах как о локализованной опухоли. При расширенном первичном обследовании 158 больных с MALT-лимфомами различных локализаций, включавшем гастро-, колоно- и бронхоскопию у всех пациентов, в 34 % случаев были выявлены отдаленные очаги опухоли/мультицентрический характер поражения. После широкого внедрения ПЭТ частота выявления поздних стадий при лимфатических опухолях, в т. ч. и при MALT-лимфомах, возросла еще больше [1, 8].

Как известно, MALT-лимфомы отличаются лучшим прогнозом по сравнению с другими экстра-нодальными лимфатическими опухолями, а также с селезеночной и нодальной формами ЛМЗ. Случаи трансформации в крупноклеточную лимфому наблюдаются примерно в 10 % случаев [9, 10].

Одной из основных проблем при изучении эффективности различных схем противоопухолевого лечения при MALT-лимфомах является их сравнительная редкость. Опубликованные работы гетерогенны по составу больных, срокам наблюдения, тактике лечения и т. д. При анализе эффективности различных методов лечения авторы обычно объединяют MALT-лимфомы в общую группу индолентных лимфом с такими опухолями, как хронический лимфолейкоз, фолликулярная лимфома, лимфома из клеток мантийной зоны и др. [11–13]. Сегодня по-прежнему стандарта химиотерапии первой линии при MALT-лимфоме не существует, тактика определяется с учетом особенностей каждого конкретного случая.

Первым многоцентровым рандомизированным исследованием эффективности химиотерапии при MALT-лимфомах является работа Международной группы по изучению экстранодальных лимфом (IELSG-19), стартовавшая в 2003 г. Первоначально предполагалось разделять больных на две группы: монотерапия хлорамбуцилом и комбинация хлорамбуцила с ритуксимабом. Позже была добавлена 3-я группа: монотерапия ритуксимабом. Всего в исследование было включено 454 пациента с MALT-лимфомами. Авторами установлено, что эффективность комбинации ритуксимаба с хлорамбуцилом достоверно выше, чем монотерапия каждым из препаратов. Однако преимущество наблюдалось только в частоте достижения ПР, бессобытийной (БСВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ), в то время как статистически значимых отличий в общей выживаемости (ОВ) между 3 группами не получено. Так, 5-летняя БСВ составила 51 % в группе хлорамбуцила, 50 % — ритуксимаба и 68 % — комбинированной терапии ($p = 0,0119$), а 5-летняя ОВ во всех 3 группах была приблизительно равна 90 %. Лечение хорошо переносилось, токсичность была минимальной у всех пациентов [14].

В 2004 г. P.L. Zinzani и соавт. сообщили о результатах сравнительного анализа эффективности лечения по схеме FM (флударабин, митоксантрон) vs CVP (циклофосфамид, винкристин, преднизолон) у 31 больного с MALT-лимфомами. Показано, что при применении схемы FM 5-летняя БРВ была значимо выше — 100

(FM) vs 85 % (CVP) [15]. Полученные результаты превосходили эффективность всех прежних комбинаций, что на тот момент позволило расценивать схемы с флударабином как оптимальные для больных MALT-лимфомами. Однако дальнейшие исследования показали, что выводы оказались преждевременными.

В работе J.R. Brown, результаты которой были представлены в 2009 г., оценивалась эффективность и безопасность схемы R-F у 26 пациентов с ЛМЗ (8 — MALT-лимфомы, 14 — нодальные ЛМЗ, 4 — селезеночные ЛМЗ). Эффективность терапии, как и в предыдущих исследованиях, была высокой: БРВ составила 79,5 % при среднем сроке наблюдения 37 мес. Тем не менее оказалось, что токсичность схем с флударабином также была существенной: только у 58 % больных удалось провести запланированные 6 курсов ИХТ, у остальных 42 % пациентов лечение было прервано из-за плохой переносимости. Токсичность III и IV степени наблюдалась у 35 и 44 % больных соответственно. Среди осложнений преобладали тяжелая цитопения (в т. ч. аплазия костного мозга у 2 больных), инфекции (пневмоцистная, нокардиальная пневмония, герпетическая инфекция) [10, 16, 17]. Сходные результаты по токсичности получены в итальянском исследовании E. Cencini: у 7 (53 %) из 13 пациентов с MALT-лимфомой, получивших ИХТ по схеме R-F, лечение было прервано из-за осложнений. Развитие токсичности наблюдалось у 12 (92,3 %) из 13 больных, причем это была преимущественно нейтропения IV степени ($n = 11$; 84,6 %). Инфекции, в т. ч. отсроченные, зафиксированы у 3 (23 %) пациентов [18].

Во всех 3 указанных исследованиях средний возраст пациентов был сопоставим и составлял около 60–65 лет. Следовательно, наряду с высокой эффективностью применение флударабина сопряжено со значительной токсичностью.

Еще одним препаратом, показавшем высокую эффективность у больных ЛМЗ, является рибомустин. Самым известным исследованием эффективности схемы R-B у первичных больных MALT-лимфомой является протокол MALT2008-01 испанской группы GELTAMO, который проводится в рамках II фазы клинической апробации рибомустина. В 2017 г. были опубликованы долгосрочные результаты исследования: всего 60 пациентов с MALT-лимфомой получили лечение по схеме R-B (4–6 курсов). ПР достигнута у 98 % больных, из них в 75 % случаев после 3 курсов ИХТ. ОВ и БСВ 7-летние составили 92,8 и 88 % соответственно. Токсичность III–IV степени наблюдалась у 60 % больных, из них гематологическая — у 29 %. Авторы делают вывод о высокой эффективности и приемлемой токсичности схемы RB и рекомендуют ее в качестве терапии первой линии у пациентов с MALT-лимфомами [19].

Однако, как и с флударабином, по мере накопления опыта использования препарата, появились сообщения, что комбинация ритуксимаб + рибомустин не является столь безопасной, как представлялось ранее. Так, на конгрессе Американского общества клинических онкологов (ASCO) в 2017 г. во время дискуссии руководитель исследования BRIGHT (R-B vs R-CHOP/R-CVP) доктор B.S. Kahl обратил внимание,

что, по их данным, частота развития вторичных опухолей после R-B выше, чем после R-CHOP/CVP, — 19 vs 11 % ($p = 0,022$). Кроме того, во всех крупных работах, посвященных исследованию эффективности схемы R-B (MALT2008-01, BRIGHT, StiL NHL1), отмечена высокая частота развития глубокой лимфопении и отсроченных инфекционных осложнений [13, 20].

В связи с этим вопрос об оптимальном в отношении эффективности и токсичности противоопухолевом режиме при MALT-лимфомах по-прежнему остается открытым.

До недавнего времени общепринятой прогностической шкалы для MALT-лимфомы не существовало. В разных исследованиях использовались такие индексы, как IPI, FLIPI, однако основные факторы неблагоприятного прогноза (ФНП), которые включают эти шкалы, при MALT-лимфоме не имеют прогностического значения. Например, лимфатические узлы при MALT-лимфоме поражаются довольно редко, а экстранодальные очаги, напротив, являются типичной локализацией опухоли. Снижение концентрации гемоглобина у пациентов с MALT-лимфомой практически не наблюдается, также исключительно редки симптомы интоксикации (B-симптомы).

В 2017 г. С. Thieblemont впервые предложил адаптированную для MALT-лимфомы прогностическую шкалу [6]. На основании результатов многофакторного анализа базы данных протокола IELSG-19, о котором упоминалось выше, были выделены специфические для пациентов с MALT-лимфомой прогностические факторы. Оказалось, что наибольшее значение для БРВ имеют три фактора: возраст 70 лет и старше (отношение рисков [ОР] 1,72), IV стадия по Ann-Arbor (ОР 1,79) и повышение активности ЛДГ (ОР 1,87). Разработанная прогностическая шкала получила название MALT-IPI. На основании указанных трех ФНП предложено выделить группы низкого, промежуточного и высокого риска (0, 1 и ≥ 2 ФНП соответственно). 5-летняя БРВ распределялась между этими группами следующим образом: 70, 56 и 29 % соответственно (медиана БРВ в группе высокого риска составила 2,8 года). Статистически значимые различия также были получены при анализе БСВ и ОВ во всех трех группах исследования. Крупноклеточная трансформация в исследовании IELSG-19 зафиксирована у 10 пациентов. Интересно, что 7 из этих 10 больных относились к группе высокого риска по MALT-IPI и еще 3 — к группе промежуточного риска ($p \leq 0,0001$). В работе А. Salar и соавт. (протокол MALT2008-01 группы GELTAMO) также было подтверждено прогностическое значение шкалы MALT-IPI в когорте пациентов, получавших лечение по схеме R-B. 7-летняя выживаемость без прогрессирования в группах низкого, промежуточного и высокого риска составила 96, 88 и 50 % соответственно ($p = 0,004$) [6, 19].

Результаты исследований по изучению чувствительности и специфичности ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ при MALT-лимфомах противоречивы, что связано с разнообразием локализаций опухоли, значительно отличающихся по интенсивности накопления РФП. Например, чувствительность ПЭТ при поражении MALT-лимфомой бронхолегочной системы, органов

головы и шеи высока и составляет 94 и 90 %, а для таких локализаций, как желудок и орбита, — только 62 и 49 % соответственно [21]. Среднее значение SUV_{max} для MALT-лимфом составляет, по разным данным, от 3,3 до 6,9 [22, 23]. Интересно, что высокий SUV_{max} при индолентных лимфомах (в т. ч. ЛМЗ) может свидетельствовать о крупноклеточной трансформации ($SUV_{max} > 10$ — признак трансформации с 80%-й вероятностью и $SUV_{max} > 13$ — признак трансформации с 90%-й вероятностью) [24].

В исследовании J.P. Hwang и соавт., включавшем 23 больных MALT-лимфомой, показано, что при $SUV_{max} \leq 5,2$ 5-летняя ОВ составляла 100 vs 60 % при $SUV_{max} > 5,2$ (различия были статистически незначимыми, вероятно вследствие небольшого числа наблюдений). Обращало на себя внимание, что у больных с $SUV_{max} > 5,2$ чаще диагностировались поздние стадии опухоли и повышение уровня ЛДГ [23].

Прогностическое значение отрицательной ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ после терапии при MALT-лимфомах составляет 100 %, в то время как сохранение резидуальной метаболической активности обусловлено остаточной опухолью только у 83,3 % пациентов (т. е. возможен ложноположительный результат ПЭТ) [19, 22].

В нашем исследовании мы представили результаты обследования и лечения 5 пациенток с MALT-лимфомой из группы высокого риска. При определении группы риска наряду с ФНП, входящими в MALT-IPI, мы учитывали интенсивность накопления РФП при ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и клинические агрессивные проявления опухоли.

Практически у всех больных наблюдалась яркая клиническая картина: синдром компрессии спинного мозга, массивное кровотечение из опухоли, специфический плевральный выпот, интенсивный болевой синдром. Такая манифестация опухоли нехарактерна для MALT-лимфомы, которая обычно проявляется минимально и нередко случайно обнаруживается при обследовании. При анализе данных инструментальных методов (КТ, МРТ) у больных выявлялось распространенное опухолевое поражение, прорастание и сдавление окружающих органов. По данным ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ, значения SUV_{max} у всех пациенток примерно в 2–3 раза превышали средние показатели при MALT-лимфомах. В соответствии с MALT-IPI у всех наших пациенток выявлялись ФНП ≥ 1 , т. е. все они относились к промежуточной ($n = 3$) и высокой ($n = 2$) группам риска. Все описанные выше признаки (яркая клиническая картина, интенсивное накопление РФП, клинико-лабораторные признаки опухолевой интоксикации, поздняя стадия) можно отнести к суррогатным маркерам вероятной трансформации MALT-лимфомы в диффузную В-крупноклеточную лимфому.

Для лечения пациентов в нашей работе мы использовали ротирующую схему R-EPOCH/R-BAC. Инфузионный антрациклин-содержащий курс R-EPOCH давно и с успехом используется в терапии агрессивных лимфатических опухолей. Идея применения схемы R-EPOCH в нашем исследовании заключалась в воздействии на компонент опухоли, в котором произошла трансформация ЛМЗ в В-крупноклеточную лимфому. Использование схемы R-BAC, включающей

ритуксимаб, рибомустин и высокие дозы цитарабина, основано на данных доклинических исследований, в которых отмечалось выраженное взаимопотенцирующее цитотоксическое действие рибомустина и цитарабина в клеточных линиях различных лимфатических опухолей (лимфома из клеток мантийной зоны, хронический лимфолейкоз, диффузная В-крупноклеточная, фолликулярная лимфомы). В исследовании показано значительное возрастание антиапоптотического эффекта, ингибирование пролиферации и метаболизма в опухоли при совместном использовании рибомустина и цитарабина [25]. Позже эффективность лечения по схеме R-ВАС была подтверждена и в клинических исследованиях, в частности, у пациентов с лимфомой из клеток мантийной зоны [26].

У наших пациенток лечение по программе R-ЕРОСН/R-ВАС оказалось высокоэффективным. Токсичность ИХТ была минимальной. Мы представили первые результаты исследования, сроки наблюдения небольшие для MALT-лимфом. Однако, как упоминалось выше, достижение ПЭТ-отрицательной ремиссии при ЛМЗ является фактором, связанным с лучшими ОВ и БСВ. Следовательно, получение полного метаболического ответа у больных в нашем исследовании позволяет предположить, что достигнутые ремиссии также будут длительными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на индолентное течение у большинства больных с MALT-лимфомами, существует небольшая группа, требующая принципиально другого подхода к терапии. Выделение групп риска, поиск прогностических факторов и разработка дифференцированных алгоритмов выбора терапии, по нашему мнению, являются актуальным и перспективным направлением в изучении MALT-лимфом.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

А.М. Ковригина, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не принимала участия в рецензировании рукописи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: А.К. Смольянинова, Е.Е. Звонков.
Сбор и обработка данных: А.К. Смольянинова, А.В. Беляева.

Предоставление материалов исследования: Н.Г. Габеева, С.А. Татарникова, А.В. Беляева, А.М. Ковригина.

Анализ и интерпретация данных: А.К. Смольянинова, А.М. Ковригина, Э.Г. Гемджян, Е.Е. Звонков.

Подготовка рукописи: А.К. Смольянинова, Н.Г. Габеева, А.М. Ковригина, Э.Г. Гемджян, Е.Е. Звонков.

Окончательное одобрение рукописи: А.К. Смольянинова, А.М. Ковригина, Е.Е. Звонков.

Административная поддержка: Е.Е. Звонков.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rosand CB, Valla K, Flowers CR, et al. Effective management strategies for patients with marginal zone lymphoma. *Fut Oncol*. 2018;14(12):1213–22. doi: 10.2217/fo-2017-0480.
2. Salar A, Domingo-Domenech E, Panizo C, et al. First-line response-adapted treatment with the combination of bendamustine and rituximab in patients with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT2008-01): a multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2014;1(3):e104–e11. doi: 10.1016/s2352-3026(14)00021-0.
3. Морозова А.К., Звонков Е.Е., Кравченко С.К. Лечение взрослых больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой с первичным поражением костей по модифицированной программе NHL-BFM-90. В кн.: Программное лечение заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2012. Т. 2. С. 679–99.
[Morozova AK, Zvonkov EE, Kravchenko SK. Treatment of adult patients with diffuse large B-cell lymphoma and primary bone lesions using the modified NHL-BFM-90 program. In: Savchenko VG, ed. Programmnoe lechenie zaboolevanii sistemy krovi. (Programmed treatment of blood diseases.) Moscow: Praktika Publ.; 2012. Vol. 2. pp. 679–99. (In Russ)]
4. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI sponsored International Working Group. *J Clin Oncol*. 1999;17(4):1244. doi: 10.1200/jco.1999.17.4.1244.
5. Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0 (CTCAE). Published August 9, 2006. Available from: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf. (accessed 30.05.2018).
6. Thieblemont C, Cascione L, Conconi A, et al. A MALT lymphoma prognostic index. *Blood*. 2017;130(12):1409–17. doi: 10.1182/blood-2017-03-771915.
7. Ekstrom SK, Vajdic CM, Falster M, et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood*. 2008;111(8):4029–38. doi: 10.1182/blood-2007-10-119974.
8. Thieblemont C, Berger F, Dumontet C, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. *Blood*. 2000;95(3):802–6.
9. Yoon RG, Kim MY, Songb JW, et al. Primary Endobronchial Marginal Zone B-Cell Lymphoma of Bronchus-Associated Lymphoid Tissue: CT Findings in 7 Patients. *Korean J Radiol*. 2013;14(2):366–74. doi: 10.3348/kjr.2013.14.2.366.
10. Zinzani PL, Pellegrini C, Gandolfi L, et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the lung: experience with fludarabine and mitoxantrone-containing regimens. *Hematol Oncol*. 2012;31(4):183–8. doi: 10.1002/hon.2039.
11. Borie R, Wislez M, Thabut G, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of pulmonary MALT lymphoma. *Eur Respir J*. 2009;34(6):1408–16. doi: 10.1183/09031936.00039309.
12. Rummel MJ, Kaiser U, Balsler C. Bendamustine Plus Rituximab Versus Fludarabine Plus Rituximab In Patients with Relapsed Follicular, Indolent and Mantle Cell Lymphomas – Final Results of the Randomized Phase III Study NHL 2-2003 on Behalf of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2010;116:856.
13. 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(9873):1203–10. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61763-2.
14. Zucca E, Conconi A, Martinelli G, et al. Final Results of the IELSG-19 Randomized Trial of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma: Improved Event-Free and Progression-Free Survival With Rituximab Plus Chlorambucil Versus Either Chlorambucil or Rituximab Monotherapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(17):1905–12. doi: 10.1200/jco.2016.70.6994.
15. Zinzani PL, Stefoni V, Musuraca G, et al. Fludarabine-Containing Chemotherapy as Frontline Treatment of Nongastrointestinal Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. *Cancer*. 2004;100(10):2190–4. doi: 10.1002/cncr.20237.
16. Brown JR, Friedberg JW, Feng Y, et al. A phase 2 study of concurrent fludarabine and rituximab for the treatment of marginal zone lymphomas. *Br J Haematol*. 2009;145(6):741–8. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07677.x.
17. Prabhaskar K, Vikram GS, Nair R, et al. Fludarabine in lymphoproliferative malignancies: a single-centre experience. *Natl Med J India*. 2008;21(4):171–4.
18. Cencini E, Fabbri A, Lauria F, et al. Long-term efficacy and toxicity of rituximab plus fludarabine and mitoxantrone (R-FM) for gastric marginal zone lymphoma: a single-center experience and literature review. *Ann Hematol*. 2018;97(5):821–9. doi: 10.1007/s00277-018-3243-7.
19. Salar A, Domingo-Domenech E, Panizo C, et al. Long-term results of a phase II study of rituximab and bendamustine for mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Blood*. 2017;130(15):1772–4. doi: 10.1182/blood-2017-07-795302.

- 20.** Flinn I, van der Jagt R, Chang J, et al. First-line treatment of iNHL or MCL patients with BR or R-CHOP/R-CVP: results of the BRIGHT 5-year follow-up study. *Hematol Oncol.* 2017;35:140–1. doi: 10.1002/hon.2437_130.
- 21.** Treglia G, Zucca E, Sadeghi R, et al. Detection rate of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with marginal zone lymphoma of MALT type: a meta-analysis. *Hematol Oncol.* 2015;33(3):113–24. doi: 10.1002/hon.2152.
- 22.** Carrillo-Cruz E, Marin-Oyaga V, de la Cruz VF, et al. Role of 18F-FDG-PET/CT in the management of marginal zone B cell lymphoma. *Hematol Oncol.* 2015;33(4):151–8. doi: 10.1002/hon.2181.
- 23.** Hwang JP, Lim I, Byun BH, et al. Prognostic value of SUVmax measured by pretreatment 18F-FDG PET/CT in patients with primary gastric lymphoma. *Nucl Med Commun.* 2016;37(12):1267–72. doi: 10.1097/mnm.0000000000000579.
- 24.** Noy A, Schoder H, Gonen M, et al. The majority of transformed lymphomas have high standardized uptake values (SUVs) on positron emission tomography (PET) scanning similar to diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Ann Oncol.* 2009;20(3):508–12. doi: 10.1093/annonc/mdn657.
- 25.** Castegnaro S, Visco C, Chiericato K, et al. Cytosine arabinoside potentiates the apoptotic effect of bendamustine on several B- and T-cell leukemia/lymphoma cells and cell lines. *Leuk Lymphoma.* 2012;53(11):2262–8. doi: 10.3109/10428194.2012.688200.
- 26.** Visco C, Chiappella A, Nassi L, et al. Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. *Lancet Haematol.* 2017;4(1):e15–e23. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30185-5.
-