

## СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ

Ю.А. Алексеева

Отделение химиотерапии онкогематологических заболеваний  
с блоком ТКМ ФЦСКЭ им В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

**Внедрение в последнее десятилетие химерного моноклонального антитела ритуксимаб в клиническую практику позволило добиться определенных успехов в лечении В-клеточных лимфом. Эффективность ритуксимаба показана как в монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией, а также на этапе поддерживающего лечения. Дальнейшие успехи в лечении указанных заболеваний, вероятно, будут связаны с проведением риск-адаптированной терапии и комбинацией с таргетными генными ингибиторами.**

**Ключевые слова:** неходжкинская лимфома, химиотерапия, ритуксимаб

*In recent decade, introduction of chimeric monoclonal antibody rituximab in clinical practice led to some success in the treatment of B-cell lymphomas. The effectiveness of rituximab was shown in monotherapy and in combination with chemotherapy, as well as at the stage of maintenance treatment. Further advances in the treatment of these diseases are likely to be associated with the risk-adapted therapy and combination with targeted gene inhibitors.*

**Key words:** non-Hodgkin's lymphoma, chemotherapy, rituximab

**С**егодня мы имеем более чем десятилетний опыт клинического применения в лечении лимфопролиферативных процессов моноклональных антител. Существенные изменения, улучшившие результаты лечения, произошли в стандартах ведения больных с неходжкинскими лимфомами (НХЛ).

Впервые термин “лимфомы” был применен выдающимся ученым-патологом Вирховым в 1862 г. В последующем, в 1871 г., немецкий врач Бильрот при описании клинической картины болезни впервые использовал термин “злокачественные лимфомы”. Затем в 1930-х гг. стали применять термин “ретикулезы”, который после появления классификации Rapporort (1996) был заменен на другой – “злокачественные лимфомы”.

В классификации лимфом длительное время присутствовал описательный принцип (размеры клеток, тип роста, структура ядра). На этом этапе существенный вклад в представления о заболевании внесли Карл Штенберг и Дороти Рид, Джеймс Юинг, Генри Раппопорт и Карл Леннерт. Люкасом и Коллинзом были добавлены в классификацию лимфом иммунологические характеристики. Появились понятия кластеров дифференцировки – антигенов на поверхности и в цитоплазме клеток, набор которых позволяет диф-

ференцировать отдельные виды лимфом. Современная классификация WHO (World Health Organization of Hematology Malignancies) характеризует виды НХЛ с точки зрения стадии развития лимфоидной клетки и молекулярно-генетических нарушений.

Современное лечение лимфомы – это комплексное применение химиотерапии, моноклональных антител (МКАТ) и узконаправленных генных ингибиторов. Идея создания противоопухолевого гуморального фактора иммунитета принадлежит немецкому врачу Паулю Эрлиху (1854–1915). В 1885 г. он опубликовал труд под названием “Потребность организма в кислороде”, в котором сформулировал теорию боковых цепей деятельности клеток. “Живая протоплазма должна соответствовать гигантской молекуле, взаимодействующей с обычными химическими молекулами так, как солнце с мельчайшими метеоритами, – писал Эрлих. – Мы можем предположить, что в живой протоплазме ядро со специальной структурой отвечает за специфические, свойственные клетке функции и к этому ядру присоединены наподобие боковых цепей атомы и их комплексы”. Это высказывание можно считать прообразом представления о существовании клеточных рецепторов на поверхности клетки, ответственных за сигналы к

дифференцировке, размножению и апоптозу.

В 1970-е гг. исследователям Келеру и Мильштейну удалось разработать технологию получения особых клеточных линий, представляющих собой гибриды между нормальными селезеночными клетками мыши, вырабатывающими антитела, и клетками мышевой миеломы. Гибридомная технология стала основой создания МКАТ. Генно-инженерные технологии позволяют создавать гибридные антитела мышь/человек, различающиеся степенью “гуманизации”. Первым поколением таких гибридных антител стали химерные антитела. В химерных антителах константные регионы имеют человеческое происхождение, а вариабельные получены от мыши. Эта технология легла в основу разработки химерного антитела ритуксимаб. Направленное применение МКАТ при лечении НХЛ позволяет индивидуализировать терапию пациента в соответствии с конкретным иммунофенотипом. Наибольшие успехи были достигнуты при лечении диффузной В-крупноклеточной лимфомы, лимфомы зоны мантии и фолликулярной лимфомы.

### Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ)

На долю этого заболевания приходится 35 % всех случаев НХЛ. Эта

лимфома характеризуется агрессивным течением и потенциальной курабельностью. Основной лечебной стратегией при ДВКЛ является применение полихимиотерапии в сочетании с иммунотерапией ритуксимабом, в т. ч. использование высокодозных режимов с последующей трансплантацией стволовых клеток. Длительное время в лечении ДВКЛ существовал “золотой стандарт” – режим СНОР (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизолон). В 1993 г. были опубликованы данные, будто применение режимов m-BACOD, MACOP, PROMACE-СутаВОМ при сравнении с программой СНОР не приводит к возрастанию выживаемости в общей группе, а лишь увеличивает токсичность [1]. Исторически применение комбинации СНОР позволяло излечивать 40–50 % пациентов. Добавление ритуксимаба (R) способствовало еще более существенному увеличению излечиваемости – до 70 %. Таким образом, ритуксимаб общепризнанно является обязательным компонентом терапии ДВКЛ. Улучшение выживаемости в большей степени коснулось пациентов с благоприятным профилем риска, рассчитанным с использованием МПИ (международный прогностический индекс: возраст > 60 лет, общесоматический статус по шкале ECOG > 1, повышение уровня ЛДГ выше нормы, количество пораженных экстраподальных очагов > 1, 3–4-я стадии заболевания). При наличии более двух факторов риска пациента относят к группам промежуточно-высокого и высокого риска. Ожидаемая длительная 5-летняя выживаемость в этой группе не превышает 50 %. Кроме того, неблагоприятными прогностическими факторами являются высокая пролиферативная активность (маркер пролиферативной активности, определяемый при иммуногистохимическом исследовании опухоли, Ki-67 > 80 %) и выявление фенотипа негерминативного происхождения опухоли.

Современная теория лимфомогенеза предполагает, что конкретному виду лимфомы соответствует определенная стадия развития лимфоидной клетки, на которой и происходят клю-

чевые поломки генетического аппарата клетки. В большинстве случаев эти поломки не являются единичными и становятся причиной активации ряда проапоптотических генов, подавления антиапоптотических. Для ДВКЛ герминативного происхождения характерны классический профиль антигенов центра размножения и сохранение механизма соматической гипермутации. Лимфома негерминативного происхождения (активированный иммунофенотип) имеет черты постфолликулярных стадий и завершенную соматическую гипермутацию. Для последнего варианта выявлена активация NF- $\kappa$ B и m-TOR опухолевых сигнальных путей, что делает возможным более эффективное использование ингибиторов этих генов в лечении такой лимфомы. Определение принадлежности фенотипа происходит методом иммуногистохимии по протоколу, предложенному Hans в 2004 г. [2]. Метод геночипирования актуален только для ретроспективного анализа гистологического материала при проведении научных исследований.

Пятилетняя выживаемость в группе пациентов, страдающих лимфомой с негерминативным фенотипом, при использовании R-CHOP составляет 25–30 % [3]. Сокращение интервалов между курсами химиотерапии, увеличение кратности введения ритуксимаба и дозы цитостатиков, применение аутологичной трансплантации в первой линии терапии ДВКЛ в настоящее время активно изучаются [4–8]. В исследовании D. Cunningham [9] при изучении выживаемости и ответа на терапию пациентов с впервые выявленной ДВКЛ без выделения групп риска не подтвердились преимущества режима R-CHOP-14 × 6 по сравнению с R-CHOP-21 × 8. Общий ответ на терапию и частота полных ремиссий составили 90 и 60 % соответственно. При медиане наблюдения 39 месяцев 70 % пациентов были живы без прогрессирования в обеих группах.

Активно изучается применение поддерживающей терапии ритуксимабом при ДВКЛ. Преимущество ее назначения в первой линии было показано только для пациентов, получивших недостаточное число введений ритук-

симаба при индукционной терапии [10]. Опубликованы данные группы CORAL-GELA о роли ритуксимаба в поддержании ремиссии после трансплантации аутологичных периферических клеток. Статистически достоверных различий с группой сравнения, в которой осуществлялось наблюдение за больными, не получено [11].

### Лимфома зоны мантии (ЛЗМ)

Это опухоль В-клеточного происхождения, встречающаяся с частотой 5–10 % среди других лимфоидных опухолей. Средний возраст заболевших составляет 60 лет, мужчины болеют в 2 раза чаще. По клиническому течению в настоящее время ЛЗМ считают агрессивной, хотя в ряде случаев может наблюдаться индолентное течение с относительно длительной выживаемостью. В литературе есть указания на возможность корреляции индолентного течения с индексом пролиферации Ki-67 [12, 13].

По своему происхождению ЛЗМ относится к лимфомам герминативного центра и имеет соответствующий набор маркеров дифференцировки. На уровне герминативного центра наблюдается перестройка генов иммуноглобулинов. Клетки ЛЗМ могут нести черты как мутированного, так и немутированного варианта. Первый вариант также ассоциируется с более спокойным течением. Не менее чем в 85 % случаев при ЛЗМ наблюдается реципрокная транслокация, вовлекающая 11-ю и 14-ю хромосомы и затрагивающая область гена, кодирующего белок циклин D1. Функция этого белка заключается в регуляции клеточного цикла путем взаимодействия с циклин-зависимой киназой. У небольшой части пациентов выявляется экспрессия циклина D2 или D3.

В клинической картине присутствует лимфопролиферативный синдром, поражение костного мозга встречается с частотой 60 %, ЦНС – до 5 %. Очень часто (более 90 %) вовлекается желудочно-кишечный тракт. Описаны случаи тотального желудочно-кишечного полипоза. Данная форма сочетается с выраженной потерей веса, тошнотой и рвотой, болями в животе и анемией вследствие кровопотери.

Наилучшие результаты длительной безрецидивной и общей выживаемости получены при использовании режима R-HyperCVAD/MTx-Ara-C с консолидацией ATKM (аутологичная трансплантация костного мозга). Однако данный режим отличается высокой токсичностью, что ограничивает его применение. HyperCVAD/MTx-Ara-C индуцирует 93,5 % ответов (38 % полных и 55,5 % частичных ремиссий). Для пациентов с полной ремиссией трехлетняя общая и безрецидивная выживаемость составляют соответственно 92 и 72 % [14, 15]. Близки к этим результатам данные немецкой группы, в исследовании которой проводилась альтернирующая терапия R-CHOP/R-DHAP + ATKM. В программу были включены пациенты с ЛЗМ 2–4-й стадий в возрасте до 65 лет. Лечение проведено в двух вариантах: стандартной терапии R-CHOP и R-CHOP/R-DHAP, продолженной аутологичной трансплантацией стволовых клеток костного мозга. По завершении индукции полная ремиссия наблюдалась в 29 (R-CHOP) и 39 % случаев (R-CHOP/R-DHAP). Молекулярный ответ получен у 73 и 32 % больных. Наличие молекулярного ответа привело к статистически достоверному увеличению длительности ремиссии (89 и 74 % за 24 месяца наблюдения). Консолидация трансплантацией привела к удвоению числа молекулярных ответов. Результаты терапии R-CHOP неудовлетворительны из-за невысоких показателей длительной безрецидивной и общей выживаемости [16]. В ряде исследовательских программ для увеличения числа полных молекулярных ответов проводится очистка трансплантата *in vivo* с использованием ритуксимаба [17]. Эффективность данной тактики находится в стадии изучения.

Несмотря на увеличение продолжительности жизни пациентов с ЛЗМ, рецидив развивается в 60 % случаев и более. В связи с этим актуальны исследования терапии второй и последующих линий. В качестве второй линии терапии в России зарегистрирован бортезомиб, в Европе – еще и темсиролимус.

Темсиролимус является препаратом группы ингибиторов m-TOR (мишень

Таблица Продолжительность безрецидивного периода при ФЛ в зависимости от терапии первой линии

Терапия	Длительность (месяцы)
Наблюдай и жди	24–32
Ритуксимаб (4 инфузии 375 мг/м <sup>2</sup> в течение месяца)	12–24
Ритуксимаб (4 инфузии 375 мг/м <sup>2</sup> в течение месяца) + поддерживающая терапия	32–36
Радиоиммунотерапия	73
CHOP + радиоиммунотерапия	> 60
R-CHOP	82

для рапамицина у млекопитающих, – серинтреониновая киназа, задействованная в PI3/AKT пути). Этот протеин функционирует в качестве сенсора митогенеза, факторов роста, а также уровней питательных веществ и энергии; участвует в продукции проангигенных факторов (например VEGF), регулирует трансляцию белков. Таким образом, действие препарата реализуется через прямое влияние на опухолевые клетки путем ингибирования клеточного роста и пролиферации, а также опосредованно – при подавлении аngиогенеза. Применение комбинации темсиролимуса 25 мг/нед. и ритуксимаба 375 мг/м<sup>2</sup> в течение 4 недель (суммарно до 12 циклов лечения) у 71 пациента с ЛЗМ позволило получить общий ответ в 59 % случаев, при этом полный ответ наблюдался у 19 % больных. При назначении терапии имели место лейкопения (21 %), тромбоцитопения (17 %), лимфопения (10 %), пневмониты (8 %) и гипертриглицеридемия (10 %) [18].

Леналидомид относится к классу иммуномодулирующих препаратов, действие которых связано с подавлением фактора некроза опухоли  $\alpha$ , стимуляцией Т-лимфоцитов и антиангиогенным эффектом. В настоящее время препарат зарегистрирован для лечения множественной миеломы и миелодиспластического синдрома с цитогенетической поломкой 5q-. Применение его при ЛЗМ происходит только в рамках клинических исследований, результаты которых весьма обнадеживающие. Основой для изучения эффективности леналидомида при ЛЗМ стали данные об остановке клеточного цикла в лимфомной клеточной линии на этапе перехода из фазы G1 в фазу G0, повышении связывания комплексов с циклин-D-киназами 2, 4, 6 при дезрегуляции p21WAF-1. Высокий уровень

экспрессии циклина D1 и низкий – p21 коррелирует с хорошим ответом на терапию леналидомидом. Есть данные, что биомаркером чувствительности к терапии может служить индукция гена SPARS. Гены SPARS и p21 выполняют функцию опухолевых супрессоров. Показано усиление эффекта ритуксимаба при комбинации с леналидомидом. В присутствии леналидомида возрастает ритуксимаб-индуцированный апоптоз за счет нарушения фосфорилирования JNK (c-Jun N-terminal protein kinases), Bcl-2, Bad; изменения активности каспаз 3, 8, 9 [19]. Частота общего ответа при лечении леналидомидом рефрактерных и рецидивирующих вариантов ЛЗМ составляет, по данным Т.Е. Witzig, 42 %. Медиана длительности ответа для пациентов с ЛЗМ не достигнута. Наиболее частым нежелательным явлением является миелосупрессия: нейтропения 4-й степени развивается в 17 %, тромбоцитопения – в 6 % случаев [20].

Бортезомиб является первым зарегистрированным в России препаратом второй линии лечения ЛЗМ. Под его действием происходит гибель опухолевых лимфоидных клеток, реализующаяся через ингибирование фактора NF- $\kappa$ B. Регистрация препарата для лечения рецидивов и рефрактерности ЛЗМ произошла на основании данных исследования PINNACLE, где было получено 35 % ответов (полный ответ [CR + Cru] = 8 %) с медианой длительности ответа 9,2 месяца [21]. Эффективность комбинированной терапии ритуксимабом, бортезомибом и бендамустином выше, и частота общего ответа составляет 83 %, двухлетняя безрецидивная выживаемость – 47 % [22].

### Фолликулярная лимфома (ФЛ)

ФЛ 1–2-й градаций – вариант лимфопролиферативного заболевания с

индолентным течением, что означает медленный темп прогрессирования и хороший ответ на первичное химиолучевое лечение, однако в дальнейшем наблюдается развитие рецидивов. Встречается в 20 % случаев НХЛ. Наряду с ДВКЛ и лимфомой Беркита относится к группе лимфом герминативного центра. Диагноз верифицируется на основании морфологического, цитогенетического исследований, данных иммуногистохимии. Характерно наличие транслокации (14; 18) (q32;q21) при цитогенетическом или FISH-исследовании. При ФЛ клетки экспрессируют пан-В-клеточные маркеры CD19, CD20, CD22 и CD79a, антигены герминативного центра, включая CD10, Bcl-6 и Bcl-2, экспрессия которого коррелирует с наличием транслокации t (14; 18), хотя повышение его экспрессии может выявляться и в случаях без нее.

В 50–60 % случаев ФЛ в дебюте заболевания наблюдается поражение костного мозга. Длительная (10-летняя) общая выживаемость при этом заболевании составляет 48 %. Две трети пациентов в дебюте ФЛ имеют ее распространенную стадию.

На основании морфологического исследования ФЛ подразделяется на 3 градации (grade), критерием которых является число центробластов в опухолевых фолликулах в поле зрения:

1-я градация – 0–5;

2-я градация – 6–15;

3-я градация подразделяется на 2 подтипа:

- За > 15 в поле зрения, наличие центроцитов;
- 3b поля центробластов без центроцитов.

Существуют данные, что течение ФЛ градации IIIa, IIIb достаточно агрессивно, а тактика ведения и лечения этого варианта аналогична таковой при ДВКЛ.

Длительная общая выживаемость при ФЛ не однозначно коррелирует с достигнутым ответом на терапию. Не оправдались надежды на применение интенсивных режимов химиотерапии, направленных на эрадикацию опухолевого клона.

По-прежнему актуальна тактика “наблюдай и жди”, и для начала тера-

пии необходимо наличие хотя бы одного из перечисленных ниже критериев:

- большая опухолевая масса (диаметр одного очага > 7 см или 3 узла в 3 различных регионах более 3 см, боли при росте селезенки, компрессия органов, асцит, плеврит);
- В-симптоматика;
- повышение уровня ЛДГ или β2-микроглобулина;
- прогрессирование заболевания в течение 3 месяцев;
- вовлечение жизненно важных органов в процесс опухолевой пролиферации (в т. ч. макроскопически выявляемая инфильтрация печени, почек, поражение костей);
- снижение уровней гемоглобина или тромбоцитов, обусловленное поражением костного мозга лимфомой;
- снижение общесоматического статуса за счет симптомов лимфопролиферативного заболевания (ECOG > 1).

Длительность безрецидивного периода ФЛ в зависимости от терапии 1-й линии по данным исследования FIT приведена в таблице [23].

Лечение ФЛ включает:

- этап первичной индуцирующей терапии;
- поддерживающее лечение;
- противорецидивное лечение.

При наличии 2a и выше стадий ФЛ для индукции ремиссии лимфомы используется иммунотерапия в сочетании с полихимиотерапией. В качестве первой линии лечения применяются режимы R-SCHOP, ритуксимаб–бендамустин, R-SOP, флударабин–содержащие программы. Доказательность преимущества применения бендамустина в первой линии лечения ФЛ в рекомендациях NCCN 2012 г. снижена со степени 1 до 2. Пожилыми пациентами используется и монотерапия ритуксимабом. Фармакокинетическими исследованиями было показано, что активная концентрация ритуксимаба в сыворотке крови (25 мг/мл сохраняется 3,0–3,5 месяца (медиана) после инфузии, что позволило рекомендовать режим поддерживающего введения ритуксимаба 1 раз в 2 месяца как наиболее оптимальный [24].

Большинством исследований показана эффективность поддерживающей терапии ритуксимабом в плане удли-

нения безрецидивной выживаемости, однако общая выживаемость достоверно выше только в группе больных с большой опухолевой массой, получивших индукцию полихимиотерапией (CVP – циклофосфамид, винкристин, преднизолон) и ритуксимабом, но не монотерапию ритуксимабом [25].

Исследование PRIMA группы GELA (French Group d'Etude des Lymphomas de l'Adulte), наиболее крупное в этой области, было проведено в 223 клиниках 25 стран. В программу вошли пациенты с ФЛ 1–3а градаций, у которых впервые возникли показания к лечению. Распределение по шкале риска FLIPI было следующим: низкий риск – 21 %, промежуточный – 36 %, высокий – 43 %. В качестве первой линии химиотерапии были использованы режимы CHOP – 6 (75 %) циклов или CVP – 8 (22 %) циклов, или FCM (флударабин, циклофосфамид, митоксантрон; 6 циклов; 3 %) в сочетании с ритуксимабом. Пациенты, ответившие на терапию, были randomизированы в две группы: получавших поддерживающую терапию ритуксимабом и наблюдение. Группы были сопоставимы по риску и виду индукционной терапии. В результате показано, что поддерживающая терапия не привела к повышению смертности от лечения, возросла 2-летняя безрецидивная выживаемость (с 60 до 79 %), на 40 % уменьшилось применение противорецидивного лечения в течение 2-летнего периода наблюдения. Частота побочных эффектов 3–4-й степеней была сравнима в двух группах (17 и 24 %) [26]. В схожих исследованиях нейтропения у пациентов на поддерживающей терапии ритуксимабом была выявлена в 10 % случаев. Гипогаммаглобулинемия регистрировалась с частотой до 39 %. Однако при сравнении “поддержка+” и “поддержка-” различий по уровню иммуноглобулинов выявлено не было, т. е. можно сказать, что пациенты и так скомпрометированы и само заболевание играет не последнюю роль. Удлинение общей выживаемости пациентов с ФЛ при использовании поддерживающей терапии ритуксимабом вслед за индукцией схемой бендамустин–ритуксимаб показано M.J. Rummel и соавт. [27].

Новым препаратом, исследуемым при ФЛ в качестве терапии первой линии и для поддерживающего лечения, является леналидомид. Комбинированная терапия, включающая леналидомид 20 мг/сут в 1–21-й дни и ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день 28-дневного цикла, продемонстрировала в первой линии лечения ФЛ обнадеживающие результаты: общий ответ – 90 % при 66 % полных ремиссий. Альтернативный поддерживающей терапии ритуксимабом метод радиоиммунотерапии в России недоступен из-за отсутствия на фармацевтическом рынке радиоиммунных комплексов (зевалин, бексаар) [28].

### Другие лимфомы

Частота встречаемости Т-клеточных лимфом (ТКЛ) значительно ниже (15 % случаев НХЛ), чем В-клеточных (85 %). При этом у большинства пациентов заболевание протекает агрессивно и имеет худший прогноз. По данным литературы, стандарты лечения

ТКЛ менее разработаны. Для выбора терапии важно выделение агрессивных форм (периферическая ТКЛ неуточненная, ангиоиммунобластная ТКЛ, анапластическая крупноклеточная лимфома, гепатолиенальная ТКЛ), кожных лимфом (грибовидный микоз), а также Т-пролимфоцитарного лейкоза (Т-ПЛЛ) и синдрома Сезари. Режим индукционной терапии для агрессивных лимфом – СНОР. Для применения комбинаций с алемтузумабом в первой линии сегодня нет убедительной доказательной базы данных. В силу плохого прогноза (3-летняя общая выживаемость менее 30 %, за исключением ALK-позитивной анапластической лимфомы) в первой линии целесообразно выполнение трансплантации гемопоэтических клеток [29–31]. Алемтузумаб в первой линии используется при Т-ПЛЛ и синдроме Сезари в силу их малой чувствительности к другим видам лечения. При кожных формах применяются терапия электронным пучком, топиче-

ская химиотерапия, ультрафиолетовое облучение, производные ретиноевой кислоты, МКАТ к рецептору интерлейкина-2, интерферон альфа. При ТКЛ изучаются комбинации СНОР с бевацизумабом, алемтузумабом, пралатрекватом, вориностатом, леналидомидом и бортезомибом.

Определенный успех достигнут в лечении рецидивирующей и рефрактерной ALK-позитивной анапластической лимфомы. Это связано с появлением препарата брентуксимаб ведотин, представляющего собой коньюгат МКАТ брентуксимаба и ингибитора тубулина монометила ауристатина. В 2011 г. этот препарат одобрен FDA к использованию по указанному показанию [32].

Таким образом, первый шаг, сделанный десятилетие назад и связанный с появлением ритуксимаба, в настоящее время стал обычной клинической практикой и основой для использования следующих поколений препаратов таргетного действия.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin lymphoma. *N Engl J Med* 1993;328(14):1002–06.
2. Hans CP, Weisenburger DD, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004;103(1):275–82.
3. Rosenwald A, Wright G, Leroy K. Molecular Diagnosis of Primary Mediastinal B Cell Lymphoma Identifies a Clinically Favorable Subgroup of Diffuse Large B Cell Lymphoma Related to Hodgkin Lymphoma. *J Experim Med* 2003;198(6):851–62.
4. Gregory SA, Trumper L. Chemotherapy dose intensity in non-Hodgkin lymphoma: is dose intensity an emerging paradigm for better outcomes? *Annals of Oncology* 2005;16:1413–24.
5. Barlett NL, Petroni GR. Dose-escalated CHOEP for patients with diffuse lymphoma. *Cancer and Leukemia Group B studies 8852 and 8854*. *Cancer* 2001;92:207–17.
6. Martelli N, Gherlinzoni F. Early autologous stemcell transplantation versus conventional chemotherapy as front-line therapy in high
- risk aggressive non-Hodgkins lymphoma; an Italian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2003;21:1255–62.
7. Vitolo U, Chiappella A, Angelucci E, et al. Dose-dense and high-dose chemotherapy plus Rituximab with autologous stem cell transplantation for primary treatment of diffuse large B-cell lymphoma at poor prognosis: a phase II multicenter study. *Haematologica* 2009;94(9):1250–58.
8. Pfreundschuh M. Therapy of diffuse large B-cell lymphomas. *Eur J Cancer* 45:386–87.
9. Cunningham D, Smith P, Mounsey P, et al. R-CHOP14 versus R-CHOP21: Result of a randomized phase III trial for the treatment of patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2011;29:abstract 8000.
10. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al. Rituximab-CHOP Versus CHOP Alone or With Maintenance Rituximab in Older Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24(19):3121–27.
11. Giesselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, et al. R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 difuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by stem cell transplantation and maintenance treatment with rituximab or not: first interim analysis on 200 patients. *CORAL study*. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007;110:517.
12. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008;111:558–65.
13. Dertemann O, Hoster E, Ott G, et al. Ki-67 predicts outcome in advanced-stage mantle cell lymphoma patients treated with anti-CD20 immunochemotherapy: results from randomized trials of the European MCL Network and the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2008;111:2385–87.
14. Khouri IF, Romaguera J, Kantarjian H, et al. Champlin Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem-cell transplantation: an active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1998;16(12):3803.
15. Ganti AK, Bierman PJ, Lynch JC, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 2005;16:618–24.
16. Williams ME, Dreyling M, Winter J, et al. Management of Mantle Cell Lymphoma: Key Challenges and Next Steps. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010;10(5):336–46.

17. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immuno-chemotherapy with *in vivo*-purged stem cell rescue: a nonrandomized Phase II multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood* 2008;112:2687–93.
18. Ansell SM, Tang H, Kurtin PJ, et al. Temsirolimus and rituximab in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 2011;12(4):361.
19. Zhang L, Qian Z, Cai Z, et al. Synergistic antitumor effects of lenalidomide and rituximab on mantle cell lymphoma *in vitro* and *in vivo*. *Am J Hematol* 2009;84(9):553–59.
20. Witzig TE, Vose JM, Zinzani PL, et al. An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2011;22(7):1622.
21. Goy SH, Bernstein BS, Kahl B, et al. Bortezomib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL): Results of the PINNACLE study. ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. *J Clin Oncol* 2006;24(18S):7512.
22. Friedberg JW, Vose M, et al. The combination of bendamustine, bortezomibe, and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and mantle cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011;117:2807–12.
23. Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, et al. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:5156–64.
24. Gordan LN, Grow WB, Pusateri A, et al. Phase II trial of individualized rituximab dosing for patients with CD20-positive lymphoproliferative disorders. *J Clin Oncol* 2005;23:1096–102.
25. Hochster H, Weller E, Gascoyne RD, et al. Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and prednisone prolongs progression-free survival in advanced indolent lymphoma: results of the randomized phase III ECOG1496 Study. *J Clin Oncol* 2009;27:1607–14.
26. Moccia IA HP, Klasa R, Savage KJ, et al. Front-Line Therapy with Rituximab, Cyclophosphamide, Vincristine, and Prednisone (R-CVP) Followed by 2 Years of Rituximab Maintenance for Follicular Lymphoma (FL) Is Associated with Excellent Outcomes and Improved Progression-Free Survival (PFS) In Comparison to No Maintenance. *Blood* (Meeting abstracts) 2010;116:1803.
27. Rummel MJ, Balser C, Stauch MB, et al. Bendamustine Plus Rituximab vs 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). *Blood* (Meeting abstracts) 2010;116:856.
28. Habermann TM, Lossos IS, Justice G, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces a high response rate in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2009;145:344–49.
29. Rodriguez J, Conde E, Gutierrez A, et al. The results of consolidation with autologous stem-cell transplantation in patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL) in first complete remission: the Spanish Lymphoma and Autologous Transplantation Group experience. *Ann Oncol* 2007;18:652–57.
30. Feyler S, Prince HM, Pearce R, et al. The role of high-dose therapy and stem cell rescue in the management of T-cell malignant lymphomas: a BSBMT and ABMTTR study. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:443–50.
31. Corradini P, Tarella C, Zallio F, et al. Long-term follow-up of patients with peripheral T-cell lymphomas treated up-front with high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 2006;20:1533–38.
32. Minich SS. Brentuximab Vedotin: A New Age in the Treatment of Hodgkin Lymphoma and Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Ann Pharmacother* 2012;46:377–83.

## Информация об авторе:

**Алексеева Ю.А.** – кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний с блоком ТКМ ФЦСКЭ им В.А. Алмазова