

# Лечение рецидивов и резистентных форм диффузной В-клеточной крупноклеточной неходжкинской лимфомы

---

## *1 ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВАМИ И РЕЗИСТЕНТНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ДИФфуЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМЫ*

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) представляют собой группу злокачественных новообразований лимфоидной ткани значительно различающихся по морфологическим и иммунологическим характеристикам, генетическим поломкам, клиническому течению и чувствительности к химио- и радиотерапии. Наиболее часто встречающимся типом НХЛ является диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВКЛ), частота диагностики которой составляет до 40% от всех вариантов НХЛ взрослых в странах Европы, США и в России [1, 2]. ДВКЛ относится к высоко агрессивным опухолям и характеризуется быстрой генерализацией. Более половины пациентов, не получающих специфического лечения, погибают в течение 12 месяцев [3].

С 1970-х годов стандартом лечения ДВКЛ являлся режим, предусматривавший введение циклофосфида, доксорубина, винкристина и преднизолона каждые 3 недели (СНОР 21). Проведение 6-8 циклов СНОР 21 позволяло достичь полной ремиссии у 50 – 60% больных [4,5]. В то же время через 10 лет от момента диагноза в живых оставалось лишь 30% пациентов, получивших подобное лечение, что ставило под сомнение эффективность существовавших лечебных подходов к ДВКЛ. Попытки улучшения результатов путем увеличения доз химиопрепаратов и добавления к базовым цитостатикам – доксорубину, циклофосфиду и винкрестину – таких дополнительных как, метотрексат, блеомицин, цитарабин оказались безуспешными. Пятилетняя выживаемость при сравнении режима СНОР 21 с более интенсивными - mBACOD [6], ProMACE-CytaBOM [7] и MACOP-B [8] значимо не различалась. Последующие исследования немецкой группы по изучению НХЛ (DSHNHL) все-таки показали возможность улучшения результатов лечения за счет укорочения интервала между курсами СНОР с

3 до 2 недель (СНОР 14) и добавления к базовым препаратам этопозид (СНОЕР - 14). Использование этих режимов позволило не только увеличить частоту ремиссий до 90,4%, но и значимо улучшить общую выживаемость больных [9]. Однако проведение подобной терапии сопровождалось увеличением гематологической токсичности и необходимостью применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).

Появление в клинической практике ритуксимаба – моноклонального антитела против присутствующего на клетках подавляющего большинства ДВКЛ трансмембранного антигена CD 20 предоставило дополнительную возможность улучшить результаты лечения. Добавление ритуксимаба к стандартному режиму СНОР (R-СНОР 21) позволило получить полную ремиссию у 75 – 88% пациентов, а пятилетняя выживаемость достигла 50 - 80% [10]. При этом не было отмечено существенного увеличения гематологической токсичности.

В тоже время у части пациентов не удается достичь полной ремиссии и на самой современной терапии (резистентное или рефрактерное течение заболевания), а у некоторых больных после достижения ремиссии в дальнейшем отмечается рецидив заболевания (рецидивирующее течение заболевания). Результаты последующего лечения этой группы больных, составляющей по различным данным до 30-40% от больных ДВКЛ, в основном неудовлетворительны. В 1980х-1990-х годах в центре M.D.Anderson (США) проводились многочисленные исследования эффективности различных режимов лечения больных с резистентным и рецидивирующим течением агрессивных НХЛ (терапия 2-й линии или терапия спасения). В большинство этих режимов включались цитостатики активные в отношении лимфомы, но не обладающие перекрестной резистентностью с препаратами, использующимися первой линии. Применение режимов 2-й линии на основе цисплатина, цитарабина, этопозид, мелфалана, ифосфамида и других (IMVP-16, MIME, DHAP, ESHAP) позволяло индуцировать у ряда больных с резистентным или рецидивирующим течением ДВКЛ полную ремиссию, однако лишь у 25% из них она сохранялась на протяжении 2-х лет [11], а долговременная выживаемость не превышала 10% [12]. Недостаточная эффективность режимов 2-й линии заставила исследователей интенсифицировать лечение и, в частности, применять высокодозную химиотерапию (ВХТ) с трансплантацией аутологичных (полученных от самого больного) клеток предшественников гемопоэза (КПГ). Многочисленные исследования, проводимые в рамках отдельных центров в 1990х годах, показали хорошие результаты при использовании ВХТ для лечения данной группы больных. В дальнейшем было проведено рандомизированное контролируемое многоцентровое Европейское исследование PARMA, в которое было включено 215 пациентов с рецидивами или резистентным течением агрессивных НХЛ, получавших в качестве терапии первой линии режимы типа СНОР 21. На первом этапе исследования все пациенты

получали два курса химиотерапии 2-й линии по схеме DHAP (дексаметазон, цитарабин и цисплатин) и у 109 из них (58%) была получена полная или частичная ремиссия. Далее пациенты, достигшие ремиссии, были разделены на 2 группы. В первой пациентам дополнительно было проведено еще 4 курса химиотерапии по схеме DHAP, а во второй ремиссия закреплялась одним курсом ВХТ по схеме BEAC (BCNU, этопозида, цитарабин и циклофосфамид) с трансплантацией аутологичного костного мозга. При медиане наблюдения в 5 лет бессобытийная выживаемость в группе ВХТ составила 46%, в группе стандартной химиотерапии 2-й линии – только 12% ( $p=0,001$ ). Общая выживаемость в группе ВХТ также была значимо выше (53% и 32% соответственно,  $p=0,038$ ) [13]. Следует отметить, что 5-летняя выживаемость больных с рецидивами без дополнительных факторов риска (0 баллов по международному прогностическому индексу – IPI) существенно не различалась при стандартном и при высокодозном лечении (48% и 51% соответственно,  $p=0,9$ ). Напротив, больные с несколькими факторами риска (4-5 баллов по IPI) практически не имели шансов на длительную выживаемость на химиотерапии 2-й линии, а при проведении ВХТ их 5-летняя общая выживаемость составляла около 40%. Благодаря результатам исследования PARMA, начиная с 1995 года, ВХТ стала стандартом лечения рецидивов ДВКЛ, сохраняющих чувствительность к цитостатикам.

Однако за последние 5 лет химиотерапия первой линии изменилась. Начиная с 2004 года, пациенты стали получать либо дозоинтенсивные режимы (CHOP 14, CHOP 21), либо иммуно-химиотерапию с ритуксимабом (R-CHOP). Являются ли рецидивы после использования этих режимов столь же чувствительными к ВХТ как рецидивы после курсов CHOP 21, эффективность лечения которых оценивалась в исследовании PARMA? Этот вопрос остается открытым. Результаты ряда ретроспективных исследований свидетельствуют о том, что рецидивы у больных, получивших иммуно-химиотерапию R-CHOP, более резистентны к химиотерапии 2-й линии, чем рецидивы, возникшие после лечения по схеме CHOP. Так, по данным анализа испанской группы GEL/TAMO, проведение химиотерапии 2-й линии позволило индуцировать полную ремиссию у 56% больных получавших в качестве первой линии лечения режим CHOP и только у 37% пациентов, ранее получавших R-CHOP ( $p=0,015$ ). Приблизительно равная доля больных в этом исследовании (60% и 65% соответственно) получила ВХТ в качестве консолидации полной или частичной ремиссии. При этом, общая выживаемость (64% и 38%) и выживаемость без прогрессирования (57% и 17% соответственно) через 3 года были значимо ниже в группе больных, получавших R-CHOP в качестве первой линии лечения. Данное исследование было ретроспективным, однако тот факт, что лишь 17% больных ранее получавших R-CHOP сохранили ремиссию через 3 года после лечения рецидива, ставит под вопрос эффективность ВХТ в этой группе [14]. Эти опасения подтверждают и предварительные результаты

исследования CORAL, в котором 200 пациентов с резистентным или рецидивирующим течением ДВКЛ получали химиотерапию 2-й линии R-DHAP (дексаметазон, цитарабин и цисплатин с ритуксимабом) или R-ICE (ифосфамид карбоплатин и этопозид с ритуксимабом) с последующей ВХТ. Двухлетняя бессобытийная выживаемость больных, получавших в качестве первой линии лечения режим СНОР, составила 66%, а больных, ранее получавших режим R-СНОР, - только 34% ( $p=0,001$ ) [15].

***Заключение: Лучшим вариантом лечения рецидивов и резистентных форм ДВКЛ у пациентов, получивших в качестве терапии первой линии режимы типа СНОР и достигших полной или частичной ремиссии после проведения 2-3 курсов химиотерапии 2-й линии, является ВХТ с трансплантацией аутологичных КППГ. Целесообразность использования ВХТ у пациентов, получивших в качестве терапии первой линии режимы с ритуксимабом (R-СНОР или R-СНОЕР), требует подтверждения.***

## **2 Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных клеток предшественников гемопоэза**

ВХТ подразумевает введение цитостатиков в дозах, в 2 – 5 и более раз превышающих стандартно используемые в режимах 1-2 линии. Например, в один из наиболее часто используемых при НХЛ режим ВХТ – ВЕАМ входит BCNU в дозе 300 - 600 мг/м<sup>2</sup>, мелфалан в дозе 140 мг/м<sup>2</sup>, цитарабин и этопозид в дозе 1000 - 1500 мг/м<sup>2</sup>. Также могут использоваться режимы ВЕАС (BCNU 300 мг/м<sup>2</sup>, этопозид 1200 мг/м<sup>2</sup>, цитарабин 1500 – 2000 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 3500 – 4000 мг/м<sup>2</sup>), CBV (BCNU 350 – 600 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 6000 мг/м<sup>2</sup>, этопозид 1000 – 1500 мг/м<sup>2</sup>) и другие. Введение высоких доз химиопрепаратов позволяет в ряде случаев преодолеть резистентность опухолевых клеток, но при этом сопровождается глубокой и длительной (месяцы) гемодепрессией вследствие выраженного повреждения кроветворных клеток пациента. Однако кроветворные клетки (КППГ) можно выделить до ВХТ и заморозить на длительный срок (до нескольких лет). После окончания ВХТ они возвращают этому же больному (аутологичная трансплантация), что позволяет значительно уменьшить гемодепрессию и связанные с ней инфекционные и геморрагические осложнения.

Клетки предшественники гемопоэза для трансплантации могут быть выделены из костного мозга (КМ) и/или периферической крови (КППГ ПК) пациента. В настоящее время преимущественно используются КППГ ПК, т.к. при их трансплантации восстановление кроветворения наступает быстрее. Для получения достаточного количества КППГ ПК необходимо стимулировать их миграцию из костномозговых депо в кровь (мобилизация). Подобная мобилизация, резко увеличивающая содержание КППГ в периферической крови, происходит в фазу восстановления кроветворения после проведения миелосупрессивной химиотерапии, а также в результате введения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). Может использоваться комбинация обоих методов. Чаще всего мобилизацию проводят после одного

из курсов химиотерапии 2-й линии, проводимого с целью индукции ремиссии (циторедукции) перед ВХТ. Таким образом, желательно, чтобы режим 2-й линии, используемый для индукции ремиссии, обладал не только высокой противоопухолевой активностью, но и мобилизирующим эффектом, позволяющим получить достаточное количество КПГ ПК (см. ниже). У пациентов, получивших перед мобилизацией множественные курсы химиотерапии 2-й линии, особенно содержащие препараты, повреждающие КПГ (производные нитрозомочевины и мелфалан), чаще отмечается недостаточный сбор КПГ ПК. Количество полученных КПГ ПК оценивается по числу клеток, несущих на своей поверхности антиген CD34 (маркер КПГ). Высокий шанс на быстрое восстановление кроветворения имеют пациенты, получившие после ВХТ не менее 2 млн. CD34+ клеток на кг массы тела.

При трансплантации достаточного количества КПГ ПК срок восстановления гемопоэза после ВХТ сопоставим с таковым после интенсивных режимов химиотерапии 2-й линии. Приемлемой является и негематологическая токсичность современных режимов ВХТ. Как показало исследование PARMA токсическая смертность больных, получавших ВХТ, была сопоставима с таковой в контрольной группе, получавшей только химиотерапию 2-й линии [13]. В последние годы она составляет менее 3-5%. В то же время введение цитостатиков в высоких дозах, а также получение, заморозка (криоконсервация) и возвращение больному (реинфузия) КПГ – это высокотехнологичные процедуры, которые для обеспечения максимальной безопасности пациента должны проводиться в специализированных центрах.

Результаты применения таких распространенных режимов ВХТ как BEAM, CBV, BEAC сопоставимы и позволяют достичь 5-летней общей выживаемости у 40-50% больных, достигших частичной или полной ремиссии на фоне проведения химиотерапии 2-й линии. В то же время у пациентов, резистентных к химиотерапии 2-й линии, результаты использования этих режимов ВХТ малоудовлетворительны. В последние годы предпринимаются попытки улучшить результаты лечения подобных больных за счет добавления к ВХТ конъюгированных с радиоактивными изотопами моноклональных антител к антигенам ДВКЛ. Согласно результатам предварительных исследований сочетание режима BEAM с ибритумабом тиуксетаном (антитела к антигену CD 20 конъюгированные с радиоактивным иттрием) или тозитумабом (антитела к CD 20 конъюгированные с радиоактивным иодом) позволяет в ряде случаев преодолеть резистентность клеток лимфомы [16].

***Заключение:*** ВХТ относится к высокотехнологичным методам лечения и должна осуществляться в сертифицированных клиниках, обладающих достаточным опытом. Однако эффективность, а, зачастую, и сама возможность проведения ВХТ зависит от правильности выбора предшествующего ей режима 2-й линии (индукционная терапия). Правильный выбор индукционной терапии определяет возможность получения достаточного количества КПГ ПК и возможность достижения ремиссии перед проведением ВХТ.

### **3 Применение режимов химиотерапии 2-й линии перед высокодозной химиотерапией с трансплантацией аутологичных клеток предшественников гемопоэза**

Перед ВХТ пациенты с рецидивами и резистентным течением агрессивных НХЛ обычно получают 2-3 курса химиотерапии 2-й линии с целью уменьшения опухолевой массы (циторедукция) и получения очищенных от клеток лимфомы КПГ. При этом долговременная выживаемость больных зависит от выраженности регрессии опухоли, достигнутой на фоне терапии 2-й линии. Показано, что пациенты, достигшие перед ВХТ полной ремиссии, имеют значимо лучшие отдаленные результаты лечения, чем больные, у которых перед ВХТ имелась лишь частичная ремиссия. В случае же достижения частичной ремиссии долговременная выживаемость пациентов с размерами остаточных очагов менее 2 см значительно выше, чем в случае остаточных очагов большего размера (48% против 25% соответственно,  $p=0,04$ ) [17]. Таким образом, увеличивая эффективность химиотерапии 2-й линии, теоретически можно рассчитывать и на увеличение эффективности последующей ВХТ.

#### **3.1 Стандартные режимы химиотерапии 2-й линии**

Режимы химиотерапии 2-й линии, применяемые при рецидивах и резистентных формах агрессивных НХЛ, различаются по уровню гематологической токсичности. Использование режимов с включением таких препаратов как мелфалан и BCNU (Mini-BEAM, Dexam-BEAM) дает возможность несколько увеличить количество полных ремиссий в сравнении с режимами DHAP, ESHAP, или ICE, однако сопровождается более выраженной нейтропенией и тромбоцитопенией. Необходимо также принять во внимание, что кроме достижения противоопухолевого эффекта проведение стандартной химиотерапии должно увеличивать миграцию КПГ из костного мозга в периферическую кровь (мобилизация), что используется для их сбора с целью последующей трансплантации после ВХТ. Несмотря на то, что дополнительное назначение Г-КСФ усиливает мобилизирующий эффект химиотерапии и позволяет у многих пациентов заготавливать КПГ в достаточном для трансплантации количестве, влияние собственно цитостатиков на этот эффект также важно. В то же время химиопрепараты значимо отличаются по мобилизирующему эффекту. Так, циклофосфамид и ифосфамид значительно усиливают мобилизацию КПГ, а мелфалан и препараты нитрозомочевины подобным действием не обладают. Несмотря на применение комбинированной стратегии мобилизации (цитостатики и Г-КСФ) у 8 – 43% больных (в зависимости от режима химиотерапии, предшествующего облучения, опухолевого поражения костного мозга и т.д.) не удается собрать

достаточное количество КПГ для уверенного восстановления кроветворения после ВХТ ( $>2,0 \times 10^6 \text{CD34+}$  клеток/кг). В связи с этим даже был введен специальный индекс мобилизационно компенсированного противоопухолевого эффекта (ИМКПЭ или MARR), показывающий сколько больных, начавших получать тот или иной режим 2-й линии, в дальнейшем может получить ВХТ. Например, как видно из данных, представленных в таблице 1, такой режим как Mini-BEAM позволяет добиться ремиссии у 84% больных, но из-за недостаточного сбора КПГ ПК лишь 41% из начавших лечение пациентов могут в последующем получить ВХТ [18]. Напротив, проведение менее интенсивного режима ICE позволяет достичь ремиссии только в 66% случаев, но при этом ВХТ могут получить более половины (52%) от начавших лечение пациентов. Важным является также то, что менее интенсивные режимы реже сопровождаются глубокой тромбоцитопенией и инфекционными осложнениями и в большинстве случаев могут проводиться амбулаторно [19].

**Таблица 1.**

**Сравнительная эффективность режимов 2-й линии лечения пациентов с рецидивами и резистентным течением лимфом.**

Режим	Лимфома	n	Общий эффект	Полная ремиссия	Частичная ремиссия	CD34+ $\times 10^6/\text{кг}$ (медиана)	% неудачных сборов	ИМКПЭ
ICE <sup>19</sup>	НХЛ	163	66	24	42	8,4	14	<b>52</b>
R-ICE <sup>20</sup>	НХЛ	31	81	55	26	6,3	17	<b>64</b>
Mini-BEAM <sup>18</sup>	ЛХ НХЛ	55	84	51	33	2,7	43	<b>41</b>
IF/Vnr <sup>21</sup>	ЛХ НХЛ	10	40	0	40	10,9	10	<b>29-40</b>

MINE <sup>22</sup>	ЛХ НХЛ	27	67	38	29	13,3	8	<b>59</b>
VIM <sup>22</sup>	ЛХ НХЛ	46	56	39	17	10,6	8	<b>48</b>
ESHAP <sup>23</sup>	ЛХ НХЛ	84	64	37	27	4,9	15	<b>49</b>
DHAP <sup>24</sup>	НХЛ	38	64	25	39	5,9	15	<b>48</b>

*ЛХ – лимфома Ходжкина*

*НХЛ – неходжкинская лимфома*

*ИМКПЭ - индекс мобилизационно компенсированного противоопухолевого эффекта*

*Vnr - винорельбин*

Применение ритуксимаба в комбинации с цитостатиками не усиливает миелодепрессию, но может увеличить противоопухолевый эффект. При этом ритуксимаб не снижает результативность мобилизации. Это подтверждает исследование, сравнившее результаты использования трех курсов химиотерапии по схеме R-ICE у 36 больных с рецидивами ДВКЛ и аналогичного режима химиотерапии без ритуксимаба у 147 больных из группы исторического контроля. Частота достижения полной ремиссии была значительно выше в группе ритуксимаба - 53% против 27% в группе контроля. Нейтропеническая инфекция развилась в 7,5% случаев в обеих группах, а достаточное для трансплантации количество КПК ПК было получено у 64% и 52% больных соответственно. Следует отметить, что в этом исследовании доля больных, получивших ритуксимаб в первой линии лечения, была незначительна, и составила менее 5% [25].

Исследование, проведенное группой Швейцарских специалистов, включило 50 больных с рецидивирующим и резистентным течением ДВКЛ, мантийно-клеточной и трансформированной (из фолликулярной) лимфомы. Больные получали в качестве 2-й линии лечения курс химиотерапии, включающий доксорубин, этопозид, винкристин, циклофосфамид и преднизолон с ритуксимабом (R-EPOCH). Интересно, что это сочетание препаратов практически не отличается от стандартного режима первой линии (R-CHOP), однако длительная 96-часовая



инфузия доксорубина, этопозида и винкристина, предусмотренная в режиме R-EPOCH, по мнению авторов способна преодолеть резистентность. Полная ремиссия была достигнута у 26% больных, частичная у 38%. У 18 из 27 пациентов (67%) попытка получения КПГ ПК была успешной и в последующем им была проведена ВХТ. Двухлетняя общая выживаемость составила 52%, безрецидивная выживаемость - 36%. Токсичность режима R-EPOCH была низкой, большинство курсов проводилось амбулаторно, и необходимость во внеплановой госпитализации составила 7% (13 из 181 курса). Нейтропения 4 степени имела место в 56% проведенных курсов. Так же, как и в предыдущем исследовании, большинство пациентов (84%) ранее не получали ритуксимаб [26].

В исследовании по применению еще одного режима 2-й линии - R-DHAP было включено 46 больных с рецидивами или резистентным течением агрессивных В-клеточных лимфом. Частота полных ремиссий составила 28%, частичных - 20%. Наиболее частыми осложнениями 3 и 4 степени выраженности были тошнота и рвота, анемия, лейкопения, тромбоцитопения и инфекция. В связи с высокой частотой нейтропении и инфекционных осложнений суммарная доза цитарабина у больных старше 60 лет была снижена вдвое (с 4 г/м<sup>2</sup> до 2 г/м<sup>2</sup>) [27].

На настоящий момент представленные выше режимы (R-ICE, R-DHAP и R-EPOCH) являются наиболее используемыми режимами 2-й линии, однако данных о прямом сопоставлении их эффективности и безопасности пока недостаточно. Предварительные результаты, полученные в исследовании CORAL, свидетельствуют о сопоставимой непосредственной активности R-ICE и R-DHAP (частота ремиссий 67% и 68% соответственно) при несколько большей нефротоксичности режима R-DHAP [15].

Как было сказано выше, режим R-EPOCH является модифицированным режимом первой линии R-CHOP (R-CHOP с этопозидом). Основной расчет в борьбе с резистентностью к, казалось бы, «неэффективным» препаратам придается их длительной инфузии. Учитывая этот факт, данный режим скорее может быть рекомендован пациентам с поздними рецидивами или в случае использования дополнительных стратегий блокирования механизмов резистентности. Недавно получены интересные данные о возможности эффективного сочетания режима EPOCH с бортезомибом (EPOCH-B). В этом исследовании пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от подтипа клеток лимфомы (герминальные и постгерминальные). Известно, что в ДВКЛ из постгерминальных (активированных) клеток за счет повышения экспрессии ядерного транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B часто блокированы механизмы апоптоза, что может обуславливать резистентность к цитостатикам. Применение бортезомиба способно блокировать этот механизм резистентности. Несмотря на малую активность бортезомиба в

монотерапии (минимальный ответ был получен лишь у 1 из 23 больных с резистентной ДВКЛ) комбинирование его с режимом ЕРОСН (ЕРОСН-В) у пациентов с лимфомой из активированных клеток (n=12) позволило добиться выраженного противоопухолевого эффекта (частота ремиссий - 83%, полных ремиссий - 41%). Напротив, эффективность ЕРОСН-В у пациентов с лимфомой из герминального центра n=15 была крайне низкой (частота ремиссий - 13%). Несмотря на малый объем этого исследования и отсутствия данных о возможности сбора КПГ ПК, его результаты могут быть приняты во внимание при выборе режима химиотерапии 2-й линии у пациентов с ДВКЛ из активированных клеток [28].

### **3.2 Новые (альтернативные) режимы 2-й линии**

За последние несколько лет были предложены новые режимы химиотерапии 2-й линии. Многие из них обладают высоким мобилизационным потенциалом и имеют преимущество перед широко используемыми режимами (R-ICE, R-DHAP, R-EPOCH) благодаря меньшей токсичности. Кроме того, эти режимы могут быть использованы как дополнительный шанс индукции ремиссии и сбора КПГ ПК при неудаче в первой попытке.

В работе F. Cabanillas с соавт. в 2008 году были представлены результаты применения режима включающего гемцитабин, оксалиплаттин, ритуксимаб и пегфилграстим (GROC) у 37 больных с рецидивами и рефрактерными формами ДВКЛ. Общая эффективность составила 81%, частота полных ремиссий 40,5 %. Несмотря на незначительную долю больных, получивших ВХТ (11%), что было обусловлено пожилым возрастом (медиана 59 лет), 2-х летняя безрецидивная выживаемость составила 29%, а общая выживаемость 33%. При сравнении с наиболее часто используемыми платино-содержащими курсами – DHAP, ESHAP, ICE, терапия обладала меньшей нефротоксичностью, значительно реже отмечалась и инфекция связанная с нейтропенией (Таблица 2). Учитывая тот факт, что в данном режиме не используются препараты, оказывающие выраженное повреждающее действие на КПГ, перспективным является использование его и у молодых сохраннных больных с последующей мобилизацией КПГ и ВХТ [29].

**Таблица 2.**

**Эффективность и переносимость платино-содержащих режимов химиотерапии 2-й линии.**

Ответ и токсичность	GROC (N=37)	DHAP (N=63)	ESHAP (N=85)	RICE (N=34)
Медиана возраста (лет)	59	55	53	45
Общая эффективность (%)	81	56	58	78
Полная ремиссия (%)	41	31	38	53
Фебрильная нейтропения (%)	5	52	30	24
Почечная токсичность (%)	0	22	22	24
3 – х летняя выживаемость (%)	33	25	32	55

Данные о высокой противоопухолевой эффективности и мобилизационном потенциале комбинации ифосфомида, эпирубина и этопозида (IEV) были опубликованы в 2004 году Rosaly B. С соавт. После проведения двух курсов терапии по схеме IEV у 28 пациентов с резистентным течением агрессивных лимфом (24 пациента с ДВКЛ и 4 с лимфобластной лимфомой) полная ремиссия была достигнута у 64%

больных. У 93% (n = 26) была поведена успешная мобилизация КПГ, в последующем 25 из них проведена ВХТ. При медиане наблюдения 18 месяцев 18 из 24 больных (75%) сохраняли полную ремиссию, медиана выживаемости без прогрессирования достигнута не была [30].

Еще один новый режим 2-й линии РТ (паклитаксел и топотекан) был использован в комбинации с ритуксимабом у больных с резистентным и рецидивирующим течением В-клеточных агрессивных лимфом. Особенностью данного исследования явилось то, что около половины из 45 включенных больных имели первично резистентное течение заболевания, в том числе 33% имели резистентность и к химиотерапии 2-й линии (цитарабин + цисплатин). Высокая эффективность режима была отмечена как во всей группе больных (общая частота ремиссий - 68%, частота полных ремиссий - 44%), так и у больных с резистентным течением заболевания (общая частота ремиссий - 55%, частота полных ремиссий - 25%). Эти результаты оказались существенно лучше, чем результаты использования режима РТ без ритуксимаба в группе исторического контроля. В частности, частота полных ремиссий у больных с резистентным течением заболевания в контрольной группе не превышала 6%. О количестве больных, получавших ритуксимаб ранее, авторы не сообщают [31].

**Заключение:** *Применение таких режимов химиотерапии 2-й линии как ICE, DHAP, EPOCH позволяет достичь ремиссии более чем у половины пациентов с рецидивами и резистентным течением ДВКЛ с получением достаточного для трансплантации количества КПГ у 50-80% больных. Добавление ритуксимаба к этим режимам позволяет значительно увеличить частоту ответа и число полных ремиссий, по крайней мере, у больных не получавших ритуксимаб ранее. Добавление ритуксимаба не снижает количество получаемых КПГ ПК. Если применение подобных режимов химиотерапии 2-й линии не привело к достижению ремиссии, в последующем могут эффективно использоваться новые альтернативные режимы (GROC, IEV). Алгоритм лечения больных, которым планируется проведение ВХТ, представлен на странице XXX (схема 1).*

### **3.3 Тактика ведения больных, у которых в результате химиотерапии 2-й линии достигнут противоопухолевый эффект, но не получено достаточное для трансплантации количество клеток предшественников гемопоэза**

Несмотря на применение комбинированной стратегии (химиотерапия и Г-КСФ) у некоторых больных все же не удается собрать достаточное количество КПГ ПК для уверенного восстановления кроветворения после ВХТ (более  $2,0 \times 10^6 \text{CD34+}/\text{кг}$ ). Даже при проведении лечения по схемам ICE и R-ICE, обладающим наибольшим ИМКПЭ, достаточного количества КПГ ПК не удается получить у 15-20% больных, достигших ремиссии. Хотя у ряда больных трансплантация и меньшего количества КПГ ПК может приводить к устойчивому восстановлению гемопоэза, однако это сопровождается увеличением риска инфекционных и геморрагических осложнений и, соответственно, большей токсической летальности.

В ряде исследований была продемонстрирована возможность эффективной повторной мобилизации при использовании следующих методов.

### **3.3.1 Монотерапия Г-КСФ**

В исследовании Miclea et al. 108 пациентов после первой неудачной попытки мобилизации путем проведения цитостатической терапии подверглись повторной мобилизации, для чего использовалась монотерапия Г-КСФ (филграстим) в дозе 5 или 10 мкг/кг. Филграстим начинали вводить через 7 – 10 дней после неудачных сборов. При повторном сборе у 80,5% пациентов удалось получить необходимое для безопасного восстановления гемопоэза количество КПГ ПК (среднее количество  $\text{CD34+}$  клеток составило  $3,6 \times 10^6 /\text{кг}$ ). При этом существенного различия в результативности сбора между группами, получавшими различные дозы филграстима, не отмечалось [32].

### **3.3.2 Мобилизация с использованием высоких доз циклофосфида и Г-КСФ**

Циклофосфамид относится к цитостатикам, обладающим выраженным мобилизирующим эффектом. В частности, однократное введение циклофосфида в дозе  $4 \text{ г}/\text{м}^2$  приводит к 14 кратному увеличению содержания КПГ в периферической крови. Использование Г-КСФ после введения циклофосфида потенцирует мобилизирующий эффект последнего. В настоящее время введение циклофосфида в дозе  $4 - 7 \text{ г}/\text{м}^2$  с последующим назначением Г-КСФ эффективно используется для мобилизации КПГ при лимфопролиферативных заболеваниях (в том числе после неудачи предшествующей мобилизации) [33 - 36].

### **3.3.3 Использование костного мозга или комбинированного трансплантата (КПГ ПК + костный мозг)**

Если все вышеперечисленные методики получения КПК ПК оказались безуспешными, для трансплантации можно использовать костный мозг пациента. Хотя использование костного мозга и сопровождается более медленным (чем при использовании КПК ПК) восстановлением гемопоэза, однако его получение не занимает много времени, технически просто и позволяет успешно восстановить кроветворение у больных с неудачным сбором КПК ПК. Кроме того, с целью увеличения шанса на быстрое восстановление гемопоэза костный мозг может применяться совместно с КПК ПК, полученными ранее (при недостаточном их количестве).

**Заключение:** Применение Г-КСФ в монотерапии или в комбинации с циклофосфамидом позволяет получить достаточное для трансплантации количество КПК ПК более чем у половины больных с неудачными предшествовавшими попытками сбора. Использование костного мозга дополнительно к КПК ПК не гарантирует быстрого восстановления кроветворения, но, в ряде случаев, позволяет проводить трансплантацию при недостаточном количестве ранее полученных КПК ПК. *Алгоритм лечения подобных пациентов представлен на странице XXX (схема 1).*

### **3.4 Тактика ведения больных, у которых в результате химиотерапии 2-й линии не достигнута ремиссия**

В ряде случаев проведение малотоксичных режимов 2-й линии (R-ICE, R-DHAP, R-Gemox) не приводит к достижению противоопухолевого эффекта. Нередко это происходит и у молодых пациентов, у которых отсутствуют нарушения жизненно – важных функций и нет поражения кроветворения. В такой ситуации можно рассмотреть вопрос о попытке индукции ремиссии с помощью более миелотоксичных режимов, содержащих, как правило, препараты нирозомочевины (BCNU, CCNU) и/или мелфалан. Недостатком этих активных режимов является выраженное повреждение костномозгового кроветворения с длительным периодом постцитостатической цитопении, сопровождающейся инфекционными и геморрагическими осложнениями. С другой стороны высокая противоопухолевая активность курсов Mini-BEAM или Dexa-BEAM (BCNU, этопозид, цитарабин и мелфалан) признается большинством авторов. Поэтому в ситуации, когда назначение менее интенсивных курсов не привело к достижению ремиссии, а состояние больного (возраст, соматический статус) позволяет проводить интенсивное лечение,

терапия в режиме Dеха-BEAM (Mini-BEAM) может считаться целесообразной, т.к. альтернативой подобному подходу является лишь паллиативная терапия.

Редкое использование подобных курсов помимо токсичности связано также с плохой «собираемостью» КПГ ПК после их проведения. Немецкими авторами было показано быстрое истощение содержания КПГ в периферической крови уже после второго цикла Dеха-BEAM [53]. С другой стороны рядом специалистов все же продемонстрирована возможность успешного получения КПГ ПК более чем у половины больных с резистентным течением агрессивных лимфом, получающими аналогичное лечение [37].

Так в исследование G.Ness с соавторами было включено 67 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с рецидивным и рефрактерным течением В-клеточных лимфом, получивших на предыдущих этапах лечения 1-2 линии химиотерапии. Часть больных ранее получала ритуксимаб. В ходе работы проводился анализ безопасности и противоопухолевой эффективности комбинации Dеха-BEAM с ритуксимабом (R-Dеха-BEAM). После проведения двух курсов терапии R-Dеха-BEAM проводилась мобилизация КПГ. С целью консолидации эффекта проводилась ВХТ по схеме BEAM с ритуксимабом. Из включенных в анализ 67 пациентов (55 – ДВКЛ, 7 – лимфома зоны мантии, 5 – фолликулярная лимфома III цитологического типа) 25 больным ВХТ проведена не была (смерть от токсичности лечения - 3, прогрессия заболевания - 12, неудачный сбор КПГ ПК - 10 пациентов). Остальным пациентам (63%) была проведена ВХТ. В результате лечения противоопухолевого эффекта удалось добиться у 34 (80%) из них (полные ремиссии - 59%, частичные ремиссии - 21%). При медиане наблюдения 2,2 года выживаемость без прогрессирования составила 63%, общая выживаемость 83%. Авторами был сделан вывод о том, что терапия в режиме R-Dеха-BEAM является эффективным методом лечения рефрактерных В-клеточных лимфом. Важным наблюдением было отсутствие различий в эффективности терапии у пациентов, получавших и не получавших ритуксимаб на предыдущих этапах лечения [37].

**Заключение:** У молодых пациентов с сохранным кроветворением и резистентностью к «малотоксичным» режимам химиотерапии 2-й линии (ICE, DHAP, GROC и т.д.) могут быть использованы режимы, включающие BCNU и мелфалан (Dеха-BEAM, Mini-BEAM), возможно, в сочетании с ритуксимабом, и последующей ВХТ. Алгоритм лечения подобных пациентов представлен на странице XXX (схема 1).

## **4 Вторая линия химиотерапии у больных, которым не планируется проведение высокодозной химиотерапии**

В эту группу входит гетерогенный, в зависимости от причины невозможности проведения ВХТ, контингент пациентов. В первую очередь это пожилые больные, имеющие сопутствующие заболевания, препятствующие проведению токсичного лечения, или больные с рецидивами после ранее проведенной ВХТ. Кроме того, это молодые сохранные больные, у которых не удалось получить достаточного количества КПГ (до 20-30% от всех больных с рецидивами) или отсутствует техническая возможность проведения ВХТ. Единственным перспективным вариантом лечения для них остается проведение химиотерапии 2-й линии с или без радиотерапии. При этом требования к цитостатическим комбинациям в этих двух группах различаются. В первом случае главным требованием является низкая токсичность, в первую очередь, гематологическая. Во втором случае могут использоваться более интенсивные режимы, включающие высокомиелотоксичные препараты (BCNU, мелфалан). *Алгоритм лечения подобных пациентов представлен на странице XXX (схема 2).*

### **4.1 Пожилые и ослабленные больные с низким резервом кроветворения и больные с рецидивами после ранее проведенной высокодозной химиотерапии**

В последние годы в этой группе пациентов большое внимание стало уделяться режимам, включающим относительно новые для гематологии препараты – гемцитабин, оксалиплатин, винорельбин, паклитаксел, топотекан. Отличительной особенностью большинства этих препаратов является умеренная гематологическая токсичность и отсутствие перекрестной резистентности с базовыми препаратами для лечения лимфом. Появляются исследования, в которых при лечении рецидивов и резистентных форм ДККЛ, используют либо комбинации из новых препаратов (гемцитабин и винорельбин) либо классические режимы в которых некоторые «старые» препараты, заменяются на альтернативные (например –цисплатин в режиме DHAP, заменяется на оксалиплатин).



Оксалиплатин – препарат платины 3-го поколения, показавший активность при лечении рецидивов и резистентного течения НХЛ и обладающий отличным от цисплатина спектром токсичности - минимальной нефро- и ототоксичностью [38, 39]. В опубликованном в 2001 году Chau и соавт. исследовании (n=24), применение режима DNAOx (режим DNAp, в котором цисплатин заменен на оксалиплатин) ответ на лечение был получен у 77% пациентов с первым рецидивом агрессивных НХЛ, включая 23% полных ремиссий. В тоже время, ни у одного пациента резистентным течением ДВКЛ ответа на лечение получено не было. Гематологическая токсичность в виде нейтропении и тромбоцитопении 3-4 степени имела место в 75% случаев, однако негематологическая токсичность не превышала 1-2 степени. Нефротоксичности отмечено не было. Режим был предложен в качестве терапии 2-й линии для пожилых пациентов [40]. Значительно увеличивало эффективность режима добавление ритуксимаба (R-DNAOx). В исследование Machover D, 2001 восемь из пятнадцати больных (53%) с рецидивами и резистентным течением ДВКЛ достигли полной и трое (20%) частичной ремиссии после проведения 4 курсов терапии R-DNAOx. Наиболее частыми осложнениями лечения были периферическая сенсорная нейропатия и миелодепрессия [39].

Гемцитабин – препарат, имеющий структурное сходство с цитарабином, но способный накапливаться внутриклеточно в более высокой концентрации [41]. В монотерапии гемцитабин продемонстрировал активность в отношении рецидивов и рефрактерных форм агрессивных лимфом [42]. В 2007 г. французские исследователи предложили режим R-GemOx (ритуксимаб, гемцитабин, оксалиплатин) для лечения рецидивов и рефрактерных форм ДККЛ. В цитируемое исследование было включено 46 пожилых (медиана возраста 64 года) пациентов с ДВКЛ. Больные характеризовались высокой предлеченностью – 6 (13%) имели резистентное течение заболевания, 24 (52%) - множественные рецидивы, в том числе после ВХТ, и лишь 12 (26%) получали лечение в связи с первым рецидивом болезни. Ремиссия после 4-х циклов R-GemOx была зафиксирована у 38 (83%) пациентов при этом у 23(50%) она была полной. При медиане наблюдения 28 мес 2-летняя бессобытийная и общая выживаемость составили 43% и 66%, соответственно. Эти данные сопоставимы с результатами ВХТ. Переносимость лечения была хорошей. Лечение проводилось амбулаторно (плановая госпитализация требовалась только для первого введения ритуксимаба). Потребность в госпитализации в связи с осложнениями потребовалась лишь после 4% циклов химиотерапии. Нейтропения 3-4 степени отмечена в 44% случаев, тромбоцитопения 3-4 степени лишь в 23%. Негематологическая токсичность не превышала 1-2 степени. Смерти от токсичности лечения зарегистрировано не было. Еще раз следует отметить, что это группа пациентов ранее получала множественные, в том числе

высокодозные, курсы химиотерапии и низкая гематологическая токсичность наряду с высокой эффективностью, свидетельствует о перспективности данного режима [43].

Corazzelli и соавт. модифицировали режим R-GemOx добавив ифосфамид (R-GIFOX). Ифосфамид вводили в 3-й день цикла в виде суточной инфузии или (пациентам старше 65 лет) фракционировано за 3 дня в виде коротких инфузий [44]. В исследование было включено 14 пациентов (медиана возраста 63 года) с рецидивами (n = 9) или резистентным течением ДВКЛ (n = 5). Восемь пациентов (53%) предварительно получали моноклональные антитела - ритуксимаб или ибритумаб (Зевалин). Ответ на лечение был получен у 77% больных, включая 7 (50%) полных и 3 (21%) частичных ремиссии. Частота ремиссий была выше у больных с рецидивом заболевания (89%), чем при резистентном течении (40%). Была отмечена хорошая переносимость терапии: 3-4 степень тромбоцитопении отмечена после 26% курсов, фебрильная нейтропения и инфекции осложнили 8 и 6% курсов, соответственно. [44].

## **4.2 Терапия сдерживания и лечение пациентов, которым полихимиотерапия не может быть проведена из за накопленной токсичности**

Повторные рецидивы после нескольких линий химиотерапии это наиболее трудная ситуация для врача. Рано или поздно наступает предел регенерации кроветворной системы, накапливается органная токсичность или развивается вторичный миелодиспластический синдром. Проведение интенсивной химиотерапии в таких условиях чревато длительной (месяцы) глубокой цитопенией с высоким риском инфекционных и геморрагических осложнений. В таких условиях единственным способом приостановить прогрессию опухоли может являться терапия с минимальной гематологической и органной токсичностью (монокимиотерапия и/или использование гормональных и иммуномодуляторных препаратов). Проведение подобной терапии должно в первую очередь служить для сдерживания прогрессирования опухоли при сохранении приемлемого качества жизни пациента, и решение о ее проведении должно приниматься индивидуально.

### **4.2.1 Использование цитостатиков в монорежиме**

Эффективности монотерапии у пациентов с множественными рецидивами агрессивных НХЛ посвящен обзор литературы, опубликованный Webb MS с соавторами в 2002 году. Были проанализированы результаты исследований, посвященных использованию различных препаратов в монорежиме, опубликованные за период с 1996 года. Согласно данному анализу наибольшую эффективность в монотерапии продемонстрировали этопозид, винкристин, винорельбин, и, в ряде случаев, ритуксимаб, назначение которых позволяло достигать эффекта (полная или частичная ремиссия) более чем у 30% больных [45].

В работе M. Balzarotti et al. исследовалась эффективность монотерапии винорельбином у больных с рецидивами и резистентным течением агрессивных НХЛ. Полные и частичные ремиссии были достигнуты у 46% больных, медиана выживаемости без прогрессирования составила 6 месяцев [46].

Значительно меньшую эффективность у этой категории больных показал гемцитабин. Ответ на лечение был получен только у 20% больных, при этом все ремиссии были частичными. Медиана длительности частичных ремиссий составила 6 месяцев [47].

Таким образом, монотерапия цитостатиками позволяет добиться краткосрочного противоопухолевого эффекта у небольшой части больных. Данный вид лечения может быть целесообразным у пациентов, которым проведение полихимиотерапии невозможно из-за плохого соматического статуса, низких резервов кроветворения, больных старческого возраста.

#### **4.2.2 Иммуномодуляторные препараты**

Препараты этой группы (талидомид, леналидомид, помалидомид) успешно используются при лечении миеломной болезни. Механизм их действия плеiotропен и включает как активацию натуральных киллеров с повышением продукции ИЛ-2, так и антиангиогенное (снижение продукции сосудистого эндотелиального фактора роста - VEGF) и проапоптотическое действие (торможение NF-κB активации в опухолевых клетках).

В первых исследованиях леналидомид продемонстрировал существенный противоопухолевый эффект в группе больных с различными лимфомами, ранее получивших более 4-х линий терапии. Анализ подгруппы пациентов с ДВКЛ (73 человека) показал, что объективный эффект был достигнут у трети больных (у 4% больных были достигнуты полные ремиссии). Дополнительно у 15% больных была отмечена длительная стабилизация заболевания. Несмотря на то, что пациенты ранее получали множественные курсы химиотерапии, гематологическая токсичность

лечения была невелика: частота нейтропении 3-4 степени составила 32%, тромбоцитопении - 15% [48]. В настоящее время проводятся исследования по выявлению биологических маркеров, позволяющих выявить подгруппу пациентов с наибольшей вероятностью ответа на терапию леналидомидом.

#### **4.2.3 Моноклональные антитела**

Как уже отмечалось ранее, ритуксимаб вошел в стандарты лечения ДВКЛ и активно используется в комбинации с химиотерапией первой и второй линии. Возможности повторного использования препарата у больных, уже получавших ритуксимаб ранее, ограничены. Однако использование у подобных пациентов (больные, ранее уже получавшие активное лечение по поводу ДВКЛ) моноклональных антител, «усиленных» добавлением радиоактивных изотопов или токсинов, и антител к альтернативным (кроме CD 20) опухолевым антигенам показало многообещающие результаты. Также исследуются возможности преодоления резистентности к ритуксимабу.

#### **4.2.4 Радиоиммуноконъюгаты и антитела, конъюгированные с токсинами**

Моноклональные антитела, конъюгированные с радиоактивными изотопами, способны доставлять их непосредственно к опухоли, что позволяет направленное «системное» лучевое воздействие на опухолевые очаги. Примером подобных препаратов являются анти-CD20 антитела связанные с иттрием ( $^{90}\text{Y}$ -ибритумомаб тиуксетан -Зевалин) или с йодом ( $^{131}\text{I}$ -тозитумомаб – Бекссар). Радиоактивные изотопы позволяют усилить терапевтический эффект антител, однако одновременно увеличивается миелотоксичность лечения. Миелотоксичность препятствует их использованию при быстрорастущих опухолях, когда требуются множественные курсы химиотерапии. Первые исследования по применению Зевалина при ДВКЛ проводились у больных с резистентным течением заболевания, имеющих противопоказания к проведению ВХТ (как вариант терапии «спасения»). В группе больных, не получавших ранее ритуксимаб, результаты оказались обнадеживающими (частота ремиссий 58%), однако у пациентов, уже получавших ритуксимаб ранее, ремиссии удалось получить лишь в 19% случаев [49].

Соединения моноклональных антител с цитотоксическими препаратами позволяет осуществлять адресную доставку последних к клеткам опухоли. Один из таких препаратов, представляющий конъюгат антитела к CD 22 с цитотоксином (калихеамицин), получил название инотозумаб озигомицин (СМС-544). Использование данного препарата в комбинации с ритуксимабом у 61 пациента с резистентным или рецидивирующим течением фолликулярной лимфомы или ДВКЛ привело к регрессии опухоли практически у всех из 30 оцененных больных, а у 6 из них (20%) была достигнута полная ремиссия [50].

#### **4.2.5 Антитела к альтернативным антигенам диффузной В-клеточной крупноклеточной неходжкинской лимфомы**

Существуют и другие, помимо CD 20, антигены, которые могут выступать потенциальными мишенями для применения моноклональных антител. Одной из таких молекул является CD 40 – представитель семейства рецепторов к фактору некроза опухоли. Эта молекула экспрессируется на большинстве В-клеток (от пре-В до плазматических клеток). Моноклональные антитела к CD 40 – дацетумаб – были использованы у 46 пациентов с резистентным течением ДВКЛ. Объективный эффект был отмечен в 10% случаев (5% полных ремиссий). Дополнительно у 23% больных была отмечена стабилизация заболевания [51].

#### **4.2.6 Механизмы резистентности к ритуксимабу и возможности их преодоления**

Как уже было отмечено, рецидивы после режимов первой линии, содержащих ритуксимаб (R-CHOP), являются более резистентными. Одним из объяснений этого факта может быть исходная или формирующаяся в процессе лечения резистентность к ритуксимабу. Эта проблема интенсивно изучается в последнее время. Рассматриваются причины резистентности, связанные с особенностями, как лимфомы, так и пациента. Причинами снижения эффективности ритуксимаба могут стать индивидуальные особенности его метаболизма (низкая концентрация в плазме, быстрый клиренс), слабая экспрессия антигена CD20 на мембране клеток опухоли, нарушение проведения сигналов внутри клетки, блокирование механизмов апоптоза, ингибирование комплемент-опосредованного лизиса или торможение клеточно-опосредованной цитотоксичности. Последний факт чрезвычайно важен, так как фиксация антител на клетках лимфомы должна привлекать цитотоксические лимфоциты уничтожающие опухоль. Контакт между ними определяет соединение константной части антитела (Fc фрагмента) с соответствующим рецептором лимфоцита (Fc рецептор). Есть 3 класса этих рецепторов, и отмечается функциональный полиморфизм рецепторов внутри классов. Некоторые пациенты имеют рецепторы со слабой афинностью к Fc фрагменту ритуксимаба (FCGR3A-158F подтип).

Исходя из этих механизмов, предлагаются пути преодоления резистентности: увеличение дозы и длительности назначения ритуксимаба в случае недостаточной концентрации препарата и модуляции (снижения плотности) CD20 представительства на мембране. Использование ритуксимаба в комбинации с препаратами, способствующими усилению комплемент зависимой цитотоксичности (конъюгаты с C3b компонентом комплемента, комбинирование с ингибиторами CD55 и CD59). В небольших по объему работах показано, что экспрессия антигена

CD20 на мембране клеток опухоли, сниженная у многих больных с резистентностью к ритуксимабу, может восстанавливаться после назначения демитилирующих агентов (децитабин).

Одним из направлений стратегии усиления атаки на антиген CD20 является создание новых классов антител с улучшенными характеристиками. В первую очередь это касается модификация константного участка молекулы тяжелой цепи иммуноглобулина с целью улучшения контакта с FcγIII рецептором. Подобные «модифицированные» антитела получили название антител второго типа. В настоящее время несколько новых антител проходят клинические испытания и некоторые из них – офатумимаб, PR0131921, GA-101- показали клиническую эффективность, превосходящую ритуксимаб.

## **5 Аллогенная трансплантация**

В настоящее время роль ВХТ с трансплантацией аллогенных (донорских) КПГ при ДВКЛ ограничена. Несмотря на то, что потенциальное преимущество аллогенной трансплантации, помимо отсутствия опухолевых клеток в трансплантате, включает также иммунную реакцию трансплантат против лимфомы, клиническая эффективность этого вида лечения при ДВКЛ неоднозначна. Сравнительный метаанализ результатов применения аутологичной и аллогенной трансплантации при ДВКЛ не показал преимущества последней в отношении общей выживаемости. Большинство авторов зафиксировано снижение числа рецидивов после трансплантации донорских КПГ, однако токсическая летальность оказалась неприемлемо высокой (25-42%) [52]. Результаты применения аллогенной трансплантации у больных с рецидивами после аутологичной трансплантации оказались разочаровывающими – 5-летняя выживаемость составила около 5% [53].

## **6 Алгоритм лечения больных, которым планируется проведение высокодозной химиотерапии**

## **7 Алгоритм лечения больных, которым не планируется проведение высокодозной химиотерапии**

## **8 Отдельные режимы, применяемые для лечения больных с рецидивами и резистентным течением диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы**

## **8.1 Режимы на основе препаратов платины**

### **8.1.1 Режимы с однодневным введением высоких доз цисплатина**

#### ***8.1.1.1 DHAP-II***

#### ***8.1.1.2 R-DHAP-II***

#### ***8.1.1.3 GEM-P-28***

#### ***8.1.1.4 Gem-P-21***

#### ***8.1.1.5 GDP-21***

### **8.1.2 Режимы с дробным введением цисплатина**

#### ***8.1.2.1 R-DHAP-I***

#### ***8.1.2.2 ESHAP-21***

#### ***8.1.2.3 R-ESHAP***

### **8.1.3 Режимы на основе карбоплатина**

#### ***8.1.3.1 ICE-14***

#### ***8.1.3.2 R-ICE-14***

### **8.1.4 Режимы на основе оксалиплатина**

#### ***8.1.4.1 GEMOX-14***

#### ***8.1.4.2 R-GEMOX***

#### ***8.1.4.3 DHAOX-21***

#### ***8.1.4.4 R-DHAOX-21***

#### **8.1.4.5 GROC-14**

### **8.2 Режимы, не содержащие препаратов платины**

#### **8.2.1 Режимы на основе гемцитабина и винорельбина**

##### **8.2.1.1 GV-21**

##### **8.2.1.2 GVP-21**

##### **8.2.1.3 ViGEPP-21**

##### **8.2.1.4 IEV-21**

##### **8.2.1.5 MINE-21-28-I**

#### **8.2.2 CHOP (R-CHOP)-подобные режимы**

##### **8.2.2.1 EPOCH-21**

##### **8.2.2.2 R-EPOCH-21**

#### **8.2.3 Mini-BEAM**

#### **8.2.4 Деха-BEAM**

#### **8.2.5 Монотерапия леналидомидом**

Режимы на основе препаратов платины.

Режимы с однодневным введением высоких доз цисплатина.

#### **Режим DHAP-II**



День 1	День 2	День 3	День 4	День 5
5HT <sub>3</sub> антагонист	5HT <sub>3</sub> антагонист			
Апрепитант 125 мг	Апрепитант 80 мг	Апрепитант 80 мг		
Дексаметазон 40 мг*	Дексаметазон 40 мг*	Дексаметазон 40 мг*	Дексаметазон 40 мг*	Дексаметазон 8 мг x 2*
Циплатин 100 мг/м <sup>2</sup> 24-х часовая инфузия				
	Цитарабин 2 г/м <sup>2</sup> x 2**			
В/в гидратация***	Обильное питье 2-3 л/сут			

\* - при приеме апрепитанта доза дексаметазона, вводимого per os редуцируется на 50%

\*\* - 3-х часовая инфузия с интервалом 12 часов

\*\*\* - для достижения диуреза не менее 125 мл/час, начиная за 6 часов до введения цисплатина, в период введения цисплатина и 4-5 часов после инфузии.

Интервал между курсами 21 день (отсчет от первого дня химиотерапии)

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.

- Использование цисплатина сопровождается высоким риском развития рвоты, поэтому к стандартной противорвотной комбинации антагониста 5-HT<sub>3</sub> рецепторов и дексаметазона (входит в сам режим химиотерапии) рекомендуется добавлять апрепитант. При использовании апрепитанта доза дексаметазона, принимаемого внутрь, должна редуцироваться на 50%.

- Цисплатин теряет стабильность при концентрации NaCl в конечном растворе менее 0,3%, поэтому препарат должен вводиться в физиологическом растворе или растворе глюкозы на физиологическом растворе (использование водного раствора глюкозы недопустимо)
- Цисплатин обладает высокой нефротоксичностью. Для уменьшения нефротоксичности необходима гидратация, позволяющая поддерживать диурез не менее 125 мл/час. Для гидратации предпочтительно использовать физиологический раствор (в связи с дополнительным нефропротективным действием хлоридов). Гидратация начинается за 6 часов до введения цисплатина, продолжается на фоне введения препарата и заканчивается через 6 часов после окончания инфузии. При диурезе менее 125 мл/час, перед введением цисплатина может быть введен осмотический диуретик (маннитол). Использование фуросемида не рекомендовано, т.к. он может потенцировать нефротоксичность цисплатина. Обильное потребление жидкости и поддержание диуреза необходимо соблюдать на фоне и в течение 24 часов после окончания инфузии цисплатина
- С целью снижения риска нефротоксичности не рекомендуется проведение (продолжение лечения) химиотерапии с цисплатином у пациентов с повышенным уровнем креатинина. Необходим контроль уровня креатинина перед каждым курсом химиотерапии.
- При введении высоких доз цитарабина следует контролировать функции ЦНС и легких, так как возможны осложнения со стороны ЦНС (атаксия, спутанность сознания) и развитие респираторного дистресс синдрома или отека легких (отмечаются редко).
- С целью уменьшения риска язвенных осложнений желудка, 12-ти перстной кишки на фоне назначения дексаметазона, больным рекомендуется соблюдение щадящей диеты, прием ингибиторов протонной помпы (например, омепразола 20 мг в сутки)
- При проведении терапии необходимо контролировать общий анализ крови, уровень сахара (возможно развитие «стероидной» гипергликемии), содержание электролитов в плазме крови (возможно нарушение электролитного баланса вследствие воздействия цисплатина или дексаметазона).
- Проведение химиотерапии по схеме DHAP сопровождается риском развития фебрильной нейтропении >20% в связи с чем рекомендуется использование первичной профилактики гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (филграстим, пэгфилграстим).

#### **Режим R-DHAP-II**

День 1	День 2	День 3	День 4	День 5
Ритуксимаб 375 мг/м <sup>2</sup> в/в				
5НТ <sub>3</sub> антагонист	5НТ <sub>3</sub> антагонист			
Апрепитант 125 мг	Апрепитант 80 мг	Апрепитант 80 мг		
Дексаметазон 40 мг*	Дексаметазон 40 мг*	Дексаметазон 40 мг*	Дексаметазон 40 мг*	Дексаметазон 8 мг x 2*
Циплатин 100 мг/м <sup>2</sup> 24-х часовая инфузия				
	Цитарабин 2 г/м <sup>2</sup> x 2**			
В/в гидратация***	Обильное питье 2-3 л/сут			

\* - при приеме апрепитанта доза дексаметазона, вводимого per os редуцируется на 50%

\*\* - 3-х часовая инфузия с интервалом 12 часов

\*\*\* - для достижения диуреза не менее 125 мл/час, начиная за 6 часов до введения цисплатина, в период введения цисплатина и 4-5 часов после инфузии.

Интервал между курсами 21 день (отсчет от первого дня химиотерапии)

#### ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

- Введение ритуксимаба может сопровождаться развитием реакции гиперчувствительности и «цитокинового взрыва» (редко). При проведении лечения необходимо предусмотреть необходимость борьбы с подобными реакциями (наличие антигистаминных препаратов, кортикостероидов, катехоламинов и, при необходимости, проведения интенсивной терапии в отделении ОРИТ).

- Остальные рекомендации аналогичны таковым при курсе DHAP

#### Режим GEM-P-28

День 1	Дни 2, 3, 4 и 5	День 8	День 15	День 16	День 17	День 18
Метилпреднизолон 1 г/м <sup>2</sup> в/в	Метилпреднизолон 1 г/м <sup>2</sup> в/в	Дексаметазон 8 мг в/в	Дексаметазон 20 мг в/в	Дексаметазон 4 мг x 2	Дексаметазон 4 мг x 2	Дексаметазон 4 мг x 2
Гемцитабин 1 г/м <sup>2</sup> в/в		Гемцитабин 1 г/м <sup>2</sup> в/в				
			5HT <sub>3</sub> антагонист			
			Апрепитант 125 мг	Апрепитант 80 мг	Апрепитант 80 мг	
			Цисплатин 100 мг/м <sup>2</sup> 24-х часовая инфузия			
			В/в гидратация*	Обильное питье (2-3 л/сутки)		

\* - для достижения диуреза не менее 125 мл/час, начиная за 6 часов до введения цисплатина, в период введения цисплатина и 4-5 часов после инфузии.

Интервал между курсами 28 дней (отсчет от первого дня химиотерапии)

## ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

- В связи с риском раннего развития нейтропении и/или тромбоцитопении необходим контроль клинического анализа крови перед введением цитостатиков в 8 и 15 дни.
- Остальные рекомендации аналогичны таковым при курсе DНАР

## Gem – P - 21

День 1	День 2	День 3	День 4	День 8
5НТ3 антагонист				
Апрепитант 125 мг	Апрепитант 80 мг	Апрепитант 80 мг		
Дексаметазон 20 мг в/в	Дексаметазон 4 мг х 2	Дексаметазон 4 мг х 2	Дексаметазон 4 мг х 2	Дексаметазон 8 мг в/в
Циплатин 100 мг/м <sup>2</sup> 24-х часовая инфузия				
Гемцитабин 1 г/м <sup>2</sup> в/в				Гемцитабин 1 г/м <sup>2</sup> в/в
В/в гидратация*	Обильное питье 2-3 л/сут			

\*- для достижения диуреза не менее 125 мл/час, начиная за 6 часов до введения цисплатина, в период введения цисплатина и 4-5 часов после инфузии.

Интервал между курсами 21 день (отсчет от первого дня химиотерапии)

#### ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

- В связи с риском раннего развития нейтропении и/или тромбоцитопении необходим контроль клинического анализа крови перед введением цитостатиков в 8 день.
- Остальные рекомендации аналогичны таковым при курсе DHAP

#### Режим GDP-21

День 1	День 2	День 3	День 4	День 8
5НТ3 антагонист				
Апрепитант 125 мг	Апрепитант 80 мг	Апрепитант 80 мг		
Дексаметазон 40 мг	Дексаметазон 40 мг	Дексаметазон 40 мг	Дексаметазон 40 мг	Дексаметазон 8 мг в/в
Циплатин 75 мг/м <sup>2</sup> в/в				

60 мин.				
Гемцитабин 1 г/м <sup>2</sup> в/в				Гемцитабин 1 г/м <sup>2</sup> в/в
В/в гидратация*	Обильное питье 2-3 л/сут			

\* - для достижения диуреза не менее 125 мл/час (введение не менее 1000 мл растворов за 3-4 часа до инфузии цисплатина и 1000 мл после инфузии).

Интервал между курсами 21 день (отсчет от первого дня химиотерапии)

#### ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

- В связи с риском раннего развития нейтропении и/или тромбоцитопении необходим контроль клинического анализа крови перед введением цитостатиков в 8 день.
- Внутривенная гидратация должна быть представлена инфузией как минимум 1000 мл физиологического раствора (суммарно) в течение 3-4 часов до введения цисплатина и еще как минимум 1000 мл в течение 3-4 часов после инфузии цисплатина. Рекомендовано поддерживать скорость диуреза не менее 125 мл/час.
- Остальные рекомендации аналогичны таковым при курсе DHAP

#### Режимы с дробным введением цисплатина

##### Режим R-DHAP-I

День 1	День 2	День 3	День 4	День 5	День 6	День 7	День 8	День 15
Ритуксимаб 375 мг/м <sup>2</sup> в/в							Ритуксимаб 375 мг/м <sup>2</sup> в/в	Ритуксимаб 375 мг/м <sup>2</sup> в/в
	5НТ <sub>3</sub> антагонист	5НТ <sub>3</sub> антагонист	5НТ <sub>3</sub> антагонист	5НТ <sub>3</sub> антагонист	5НТ <sub>3</sub> антагонист			
	Дексаметазон 20 мг	Дексаметазон 40 мг	Дексаметазон 40 мг	Дексаметазон 40 мг	Дексаметазон 40 мг	Дексаметазон 8 мг x 2*		
	Цитарабин 2 г/м <sup>2</sup> x 2*							
		Циплатин 25 мг/м <sup>2</sup> в/в 60 мин.	Циплатин 25 мг/м <sup>2</sup> в/в 60 мин.	Циплатин 25 мг/м <sup>2</sup> в/в 60 мин.	Циплатин 25 мг/м <sup>2</sup> в/в 60 мин.			
		в/в гидратация ≥1 л.	в/в гидратация ≥1 л	в/в гидратация ≥1 л.	в/в гидратация ≥1 л.			

\* - 3-х часовая инфузия с интервалом 12 часов

Интервал между курсами 21 день (отсчет от первого дня химиотерапии)



## ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

- Внутривенная гидратация должна быть представлена инфузией как минимум 1000 мл физиологического раствора (суммарно) до, в период и после инфузии цисплатина. Рекомендовано поддерживать скорость диуреза не менее 125 мл/час.
- При многодневном введении малых доз цисплатина использование апрепитанта не предусмотрено.
- Введение ритуксимаба может сопровождаться развитием реакции гиперчувствительности и «цитокинового взрыва» (редко). При проведении лечения необходимо предусмотреть необходимость борьбы с подобными реакциями (наличие антигистаминных препаратов, кортикостероидов, катехоламинов и, при необходимости, проведения интенсивной терапии в отделении ОРИТ).
- Остальные рекомендации аналогичны таковым при курсе DNAP

## Режим ESNAP-21

День 1	День 2	День 3	День 4	День 5	День 6
5НТ3 антагонист	5НТ3 антагонист	5НТ3 антагонист	5НТ3 антагонист	5НТ3 антагонист	
Метилпреднизолон 500 мг/м <sup>2</sup> в/в	Метилпреднизолон 500 мг/м <sup>2</sup> в/в	Метилпреднизолон 500 мг/м <sup>2</sup> в/в	Метилпреднизолон 500 мг/м <sup>2</sup> в/в	Метилпреднизолон 500 мг/м <sup>2</sup> в/в	Дексаметазон 8 мг в/в x 2
Циплатин 25 мг/м <sup>2</sup> 24-х часовая инфузия	Циплатин 25 мг/м <sup>2</sup> 24-х часовая инфузия	Циплатин 25 мг/м <sup>2</sup> 24-х часовая инфузия	Циплатин 25 мг/м <sup>2</sup> 24-х часовая инфузия		
Этопозид 40 мг/м <sup>2</sup> в/в 60 мин.	Этопозид 40 мг/м <sup>2</sup> в/в 60 мин.	Этопозид 40 мг/м <sup>2</sup> в/в 60 мин.	Этопозид 40 мг/м <sup>2</sup> в/в 60 мин.		

				Цитарабин 2 г/м <sup>2</sup> 2-х часовая инфузия	
В/в гидратация ≥1 л.	В/в гидратация ≥1 л.	В/в гидратация ≥1 л.	В/в гидратация ≥1 л.		

Интервал между курсами 21 день (отсчет от первого дня химиотерапии)

#### ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

- Внутривенная гидратация должна быть представлена инфузией как минимум 1000 мл физиологического раствора (суммарно) до, в период и после инфузии цисплатина. Рекомендовано поддерживать скорость диуреза не менее 125 мл/час.
- При многодневном введении малых доз цисплатина использование апрепитанта не предусмотрено.
- Остальные рекомендации аналогичны таковым при курсе DHAP

#### Режим R-ESHAP

День 1	День 2	День 3	День 4	День 5	День 6
Ритуксимаб 375 мг/м <sup>2</sup> в/в					
5НТ3 антагонист	5НТ3 антагонист	5НТ3 антагонист	5НТ3 антагонист	5НТ3 антагонист	
Метилпреднизолон	Метилпреднизолон	Метилпреднизолон	Метилпреднизолон	Метилпреднизолон 500	Дексаметазон 8 мг в/в x 2 раза в сутки

500 мг/м <sup>2</sup> в/в	500 мг/м <sup>2</sup> в/в	500 мг/м <sup>2</sup> в/в	500 мг/м <sup>2</sup> в/в	мг/м <sup>2</sup> в/в	
Циплатин 25 мг/м <sup>2</sup> 24-х часовая инфузия	Циплатин 25 мг/м <sup>2</sup> 24-х часовая инфузия	Циплатин 25 мг/м <sup>2</sup> 24-х часовая инфузия	Циплатин 25 мг/м <sup>2</sup> 24-х часовая инфузия		
Этопозид 40 мг/м <sup>2</sup> в/в 60 мин.	Этопозид 40 мг/м <sup>2</sup> в/в 60 мин.	Этопозид 40 мг/м <sup>2</sup> в/в 60 мин.	Этопозид 40 мг/м <sup>2</sup> в/в 60 мин.		
				Цитарабин 2 г/м <sup>2</sup> 2-х часовая инфузия	
В/в гидратация $\geq 1$ л.	В/в гидратация $\geq 1$ л.	В/в гидратация $\geq 1$ л.	В/в гидратация $\geq 1$ л.		

Интервал между курсами 21 день (отсчет от первого дня химиотерапии)

#### ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

- Внутривенная гидратация должна быть представлена инфузией как минимум 1000 мл физиологического раствора (суммарно) (суммарно) до, в период и после инфузии цисплатина. Рекомендовано поддерживать скорость диуреза не менее 125 мл/час.
- При многодневном введении малых доз цисплатина использование апрепитанта не предусмотрено.
- Остальные рекомендации аналогичны таковым при курсе R-DHAP

# РЕЖИМЫ НА ОСНОВЕ КАРБОПЛАТИНА

ICE – 14

День 1	День 2	День 3	День 4
Дексаметазон 8 мг в/в.	Дексаметазон 8 мг в/в.	Дексаметазон 8 мг в/в.	
Этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> в/в 60 мин.	Этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> в/в 60 мин.	Этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> в/в 60 мин.	
	5НТ <sub>3</sub> антагонист		
	Карбоплатин АУС 5* в/в 30-60 мин.		
	Ифосфамид 5000 мг/м <sup>2</sup> + месна 5000 мг/м <sup>2</sup> – 24-х часовая инфузия		
	Внутривенная гидратация**		
			Г-КСФ***.

\* - максимально 800 мг

\*\* - для поддержания диуреза 100 мл/час

\*\*\* - Филграстим 5 мкг/кг/сут или пэгфилграстим 6 мг однократно

Интервал между курсами 14 дней (отсчет от первого дня химиотерапии)

#### ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

- Введение карбоплатина не требует гидратации.
- Карбоплатин выводится почками, от функциональных способностей которых зависит длительность пребывания препарата в организме и, соответственно токсичность. В связи с этим доза препарата рассчитывается не в зависимости от площади поверхности тела, а в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которая в большинстве случаев соответствует клиренсу креатинина.

Доза карбоплатина рассчитывается по формуле Кальверта

**Доза (мг) = (необходимая AUC) x (СКФ+25)**

**ВАЖНО! В результате расчета получается СУММАРНАЯ НЕОБХОДИМАЯ доза карбоплатина, а не доза в мг/м<sup>2</sup>.**

**Клиренс креатинина определяется лабораторно или рассчитывается по формуле ( $K \times (140 - \text{возраст}) \times \text{вес в кг}$ ) / (креатинин сыворотки),**

**где K = 1,05 для женщин, K = 1,23 для мужчин.**

- Контроль уровня креатинина и расчет дозы карбоплатина необходим перед каждым курсом лечения.
- Введение ифосфамида может вызывать развитие геморрагического цистита, риск которого зависит от времени пребывания метаболита ифосфамида – акролеина в мочевом пузыре. В связи с этим введение ифосфамида проводится на фоне гидратации и контроля скорости диуреза, которая должна составлять не менее 100 мл/час. Гидратацию рекомендуется начинать за несколько часов до начала инфузии ифосфамида, продолжать на фоне инфузии, и заканчивать спустя несколько часов после окончания инфузии. Одновременно для инактивации акролеина используется препарат месна

(уромитексан), который вводится в дозе не менее 100% дозы ифосфамида одновременно с ним. Месна может смешиваться с ифосфамидом в одном флаконе. Рядом авторов рекомендуется дополнительно вводить месну в дозе 20% от дозы ифосфамида болюсно перед началом инфузии ифосфамида и продолжать введение месны (в дозе 50% от дозы ифосфамида) в течение еще 12 часов после окончания инфузии ифосфамида.

- В случае появления гематурии лечение ифосфамидом необходимо приостановить.
- Необходимо наблюдение за функциями ЦНС – при введении ифосфамида возможно развитие спутанности сознания, ажитации, галлюцинаций, судорожные припадки, кома, периферическая полинейропатия. Лечение данных проявлений симптоматическое на фоне введения уромитексана.
- У пациентов, получающих противодиабетические средства, необходим тщательный контроль глюкозы крови, в связи с тем, что ифосфамид усиливает гипогликемическое действие данных препаратов.

#### R-ICE – 14

День 0	День 1	День 2	День 3	День 4
Ритуксимаб 375 мг/м <sup>2</sup> в/в	Дексаметазон 8 мг в/в	Дексаметазон 8 мг в/в	Дексаметазон 8 мг в/в	
	Этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> 60 минутная инфузия	Этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> 60 минутная инфузия	Этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> 60 минутная инфузия	
		5HT3 антагонист		
		Карбоплатин AUC 5* в/в 30-60 мин.		
		Ифосфамид 5000 мг/м <sup>2</sup> + месна 5000 мг/м <sup>2</sup> – 24-х часовая инфузия		

		В/в гидратация**		
				Г-КСФ***.

\* - максимально 800 мг

\*\* - для поддержания диуреза 100 мл/час

\*\*\* - Филграстим 5 мкг/кг/сут или пэгфилграстим 6 мг однократно

Интервал между курсами 14 дней (отсчет от первого дня химиотерапии)

#### ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

- Введение ритуксимаба может сопровождаться развитием реакции гиперчувствительности и «цитокинового взрыва» (редко). При проведении лечения необходимо предусмотреть необходимость борьбы с подобными реакциями (наличие антигистаминных препаратов, кортикостероидов, катехоламинов и, при необходимости, проведения интенсивной терапии в отделении ОРИТ).
- Остальные рекомендации аналогичны таковым при курсе ICE-14

**Режимы на основе оксалиплатина.**

#### **ГЕМОХ - 14**

День 1	День 2
5HT <sub>3</sub> антагонист	
Дексаметазон 8 мг	Дексаметазон 8 мг

Оксалиплатин 100 мг/м <sup>2</sup> 2-х часовая инфузия	
Гемцитабин 1 г/м <sup>2</sup> 30-минутная инфузия	

Интервал между курсами 14 дней (отсчет от первого дня химиотерапии)

#### ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

- Введение оксалиплатина не требует дополнительной гидратации. Расчетная доза вводится в 250 – 500 мл 5% глюкозы
- Одним из основных видов токсичности Оксалиплатина является периферическая нейротоксичность, проявляющаяся развитием парестезии, дизестезии, болевым синдромом в конечностях. Развитие периферической нейротоксичности должно мониторироваться и является поводом для редукции дозы препарата.
- Явления нейротоксичности провоцируются холодом, что может привести к резкому усугублению симптомов или их внезапному появлению. В связи с этим в холодную погоду не рекомендуется покидать помещение спустя 1-2 часа после введения оксалиплатина.

#### R- GEMOX

День 1	День 2
Ритуксимаб 375 мг/м <sup>2</sup> в/в	
5HT <sub>3</sub> антагонист	
Дексаметазон 8 мг	Дексаметазон 8 мг
Оксалиплатин 100 мг/м <sup>2</sup> 2-х часовая инфузия	
Гемцитабин 1 г/м <sup>2</sup> 30-минутная инфузия	



Интервал между курсами 14 дней (отсчет от первого дня химиотерапии)

#### ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

- Введение ритуксимаба может сопровождаться развитием реакции гиперчувствительности и «цитокинового взрыва» (редко). При проведении лечения необходимо предусмотреть необходимость борьбы с подобными реакциями (наличие антигистаминных препаратов, кортикостероидов, катехоламинов и, при необходимости, проведения интенсивной терапии в отделении ОРИТ).
- Остальные рекомендации аналогичны таковым при курсе GEMOX

### 8.3 ДНАОх – 21

День 1	День 2	День 3	День 4
5НТ <sub>3</sub> антагонист	5НТ <sub>3</sub> антагонист		
Дексаметазон 40 мг	Дексаметазон 40 мг	Дексаметазон 40 мг	Дексаметазон 40 мг
Оксалиплатин 130 мг/м <sup>2</sup> 2-х часовая инфузия			
	Цитарабин 2 г/м <sup>2</sup> x 2*		

\* - 3-х часовая инфузия с интервалом 12 часов

Интервал между курсами 21 день (отсчет от первого дня химиотерапии)

#### ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

- Рекомендации в отношении профилактики потенциальной токсичности дексаметазона и высоких доз цитарабина аналогичны таковым для режима DНАР.
- Остальные рекомендации аналогичны таковым при курсе GEMOX

#### 8.4 R-DHAOx - 21

День 1	День 2	День 3	День 4
Ритуксимаб 375 мг/м <sup>2</sup> в/в			
5НТ <sub>3</sub> антагонист	5НТ <sub>3</sub> антагонист		
Дексаметазон 40 мг	Дексаметазон 40 мг	Дексаметазон 40 мг	Дексаметазон 40 мг
Оксалиплатин 130 мг/м <sup>2</sup> 2-х часовая инфузия			
	Цитарабин 2 г/м <sup>2</sup> x 2*		

\* - 3-х часовая инфузия с интервалом 12 часов

Интервал между курсами 21 день (отсчет от первого дня химиотерапии)

#### ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

- Введение ритуксимаба может сопровождаться развитием реакции гиперчувствительности и «цитокинового взрыва» (редко). При проведении лечения необходимо предусмотреть необходимость борьбы с подобными реакциями (наличие антигистаминных препаратов, кортикостероидов, катехоламинов и, при необходимости, проведения интенсивной терапии в отделении ОРИТ).
- Остальные рекомендации аналогичны таковым при курсе DHAOx

## 8.5 R-GIFOX - 21

День 1	День 2	День 3	День 4
Ритуксимаб 375 мг/м <sup>2</sup> в/в			
	Дексаметазон 8 мг в/в	Дексаметазон 8 мг в/в	Дексаметазон 8 мг р.о.
	Гемцитабин 1 г/м <sup>2</sup> 30-минутная инфузия	5НТ3 антагонист	
		Оксалиплатин 130 мг/м <sup>2</sup> 2-х часовая инфузия	
		Ифосфамид 5000 мг/м <sup>2</sup> + месна 5000 мг/м <sup>2</sup> – 24-х часовая инфузия	
		В/в гидратация.	

Интервал между курсами 21 день (отсчет от первого дня химиотерапии)

### ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

- Введение ритуксимаба может сопровождаться развитием реакции гиперчувствительности и «цитокинового взрыва» (редко). При проведении лечения необходимо предусмотреть необходимость борьбы с подобными реакциями (наличие антигистаминных препаратов, кортикостероидов, катехоламинов и, при необходимости, проведения интенсивной терапии в отделении ОРИТ).
- Рекомендации по введению Ифосфамида и профилактике его токсичности аналогичны таковым при режиме ICE.
- Остальные рекомендации аналогичны таковым при курсе GEMOX

## 8.6 GROC - 14

День 1	День 2	День 3
Ритуксимаб 375 мг/м <sup>2</sup> в/в		
	Дексаметазон 8 мг в/в	Дексаметазон 8 мг р.о.
	5НТ3 антагонист	
	Гемцитабин 1250 мг/м <sup>2</sup> 30-минутная инфузия	
	Оксалиплатин 130 мг/м <sup>2</sup> 2-х часовая инфузия	
		Пэгфилграстим 6 мг п/к

Интервал между курсами 14 дней (отсчет от первого дня химиотерапии)

### ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

- Рекомендации по введению аналогичны рекомендациям при режиме R-GEMOX

### РЕЖИМЫ, НЕ СОДЕРЖАЩИЕ ПРЕПАРАТОВ ПЛАТИНЫ.

#### 8.6.1 Режимы на основе гемцитабина и винорельбина.

#### 8.6.2 GV – 21

День 1	День 8
Дексаметазон 8 мг в/в	Дексаметазон 8 мг в/в
Гемцитабин 1 г/м <sup>2</sup> 30-минутная инфузия	Гемцитабин 1 г/м <sup>2</sup> 30-минутная инфузия
Винорельбин 30 мг/м <sup>2</sup> 10-минутная инфузия	Винорельбин 30 мг/м <sup>2</sup> 10-минутная инфузия

Интервал между курсами 21 день (отсчет от первого дня химиотерапии)

#### ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

- Винорельбин должен вводиться в виде 6 - 10 минутной инфузии в 20 – 50 мл физиологического раствора, после завершения инфузии вену надо тщательно промыть физиологическим раствором. Увеличение длительности инфузии приводит к развитию тяжелых флебитов.

#### GVP – 21

День 1	День 2	День 3	День 4	День 5	День 6	День 7	День 8
Преднизолон 100 мг/м <sup>2</sup> в/в	Преднизолон 100 мг/м <sup>2</sup> в/в или р.о.	Преднизолон 100 мг/м <sup>2</sup> в/в или р.о.	Преднизолон 100 мг/м <sup>2</sup> в/в или р.о.	Преднизолон 100 мг/м <sup>2</sup> в/в или р.о.	Преднизолон 100 мг/м <sup>2</sup> в/в или р.о.	Преднизолон 100 мг/м <sup>2</sup> в/в или р.о.	Преднизолон 100 мг/м <sup>2</sup> в/в
Гемцитабин 1 г/м <sup>2</sup> 30-минутная инфузия							Гемцитабин 1 г/м <sup>2</sup> 30-минутная инфузия



Гемцитабин 1 г/м <sup>2</sup> 30-минутная инфузия							Гемцитабин 1 г/м <sup>2</sup> 30-минутная инфузия
Винорельбин 30 мг/м <sup>2</sup> 10- минутная инфузия							Винорельбин 30 мг/м <sup>2</sup> 10- минутная инфузия

Интервал между курсами 21 день (отсчет от первого дня химиотерапии)

#### ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

- Рекомендации аналогичны таковым при режиме GVP

#### Режимы на основе ифосфамида.

IEV – 21

День 1	День 2	День 3	День 4
Дексаметазон 8 мг в/в	Дексаметазон 8 мг в/в	Дексаметазон 8 мг в/в	Дексаметазон 8 мг в/в струйно или per os
5НТЗ антагонист	5НТЗ антагонист	5НТЗ антагонист	

Этопозид 150 мг/м <sup>2</sup> 60 минутная инфузия	Этопозид 150 мг/м <sup>2</sup> 60 минутная инфузия	Этопозид 150 мг/м <sup>2</sup> 60 минутная инфузия	
Эпирубицин 100 мг/м <sup>2</sup> в/в медленно (3-5 минут)			
Ифосфамид 2500 мг/м <sup>2</sup> + месна 2500 мг/м <sup>2</sup> – 24-х часовая инфузия	Ифосфамид 2500 мг/м <sup>2</sup> + месна 2500 мг/м <sup>2</sup> – 24-х часовая инфузия	Ифосфамид 2500 мг/м <sup>2</sup> + месна 2500 мг/м <sup>2</sup> – 24-х часовая инфузия	
Гидратация для поддержания диуреза 100 мл/час.	Гидратация для поддержания диуреза 100 мл/час.	Гидратация для поддержания диуреза 100 мл/час.	

Интервал между курсами 21 день (отсчет от первого дня химиотерапии)

#### ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

- При использовании антрациклинов возможно развитие кумулятивной кардиотоксичности. В случае, если больной ранее получал антрациклины необходим контроль Эхо-КГ (фракция выброса левого желудочка).
- В остальном рекомендации аналогичны таковым при режиме ICE

#### MINE – 21 – 28 – I

День 1	День 2	День 3	День 4
Дексаметазон 8 мг в/в	Дексаметазон 8 мг в/в	Дексаметазон 8 мг в/в	Дексаметазон 8 мг в/в струйно или per os



5НТЗ антагонист	5НТЗ антагонист	5НТЗ антагонист	
Этопозид 300 мг/м <sup>2</sup> 60 минутная инфузия	Этопозид 300 мг/м <sup>2</sup> 60 минутная инфузия	Этопозид 300 мг/м <sup>2</sup> 60 минутная инфузия	
Ифосфамид 3300 мг/м <sup>2</sup> + месна 3300 мг/м <sup>2</sup> – 24-х часовая инфузия	Ифосфамид 3300 мг/м <sup>2</sup> + месна 3300 мг/м <sup>2</sup> – 24-х часовая инфузия	Ифосфамид 3300 мг/м <sup>2</sup> + месна 3300 мг/м <sup>2</sup> – 24-х часовая инфузия	
Гидратация для поддержания диуреза 100 мл/час.	Гидратация для поддержания диуреза 100 мл/час.	Гидратация для поддержания диуреза 100 мл/час.	

**Если не получена полная ремиссия после первого курса, то второй курс:**

День 1	День 2	День 3	День 4
Дексаметазон 8 мг в/в	Дексаметазон 8 мг в/в	Дексаметазон 8 мг в/в	Дексаметазон 8 мг в/в струйно или per os
5НТЗ антагонист	5НТЗ антагонист	5НТЗ антагонист	
Митоксантрон 20 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно, медленно (в течение 10 мин) или капельно (в течение 30 мин).			
Ифосфамид 3300 мг/м <sup>2</sup> + месна 3300 мг/м <sup>2</sup> – 24-х часовая	Ифосфамид 3300 мг/м <sup>2</sup> + месна 3300 мг/м <sup>2</sup> – 24-х часовая	Ифосфамид 3300 мг/м <sup>2</sup> + месна 3300 мг/м <sup>2</sup> – 24-х часовая	

инфузия	инфузия	инфузия	
Гидратация для поддержания диуреза 100 мл/час.	Гидратация для поддержания диуреза 100 мл/час.	Гидратация для поддержания диуреза 100 мл/час.	

Интервал между курсами 21 – 28 дней (отсчет от первого дня химиотерапии)

#### ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

- При использовании антрациклинов возможно развитие кумулятивной кардиотоксичности. В случае, если больной ранее получал антрациклины необходим контроль Эхо-КГ (фракция выброса левого желудочка).
- В остальном рекомендации аналогичны таковым при режиме ICE.

#### MINE – 21 – 28 -II

День 1	День 2	День 3	День 4
Дексаметазон 8 мг в/в	Дексаметазон 8 мг в/в	Дексаметазон 8 мг в/в	Дексаметазон 8 мг в/в струйно или per os
5HT3 антагонист	5HT3 антагонист	5HT3 антагонист	
Митоксантрон 8 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно, медленно (в течение 10 мин) или капельно (в течение 30 мин).			
Этопозид 300 мг/м <sup>2</sup> 60	Этопозид 300 мг/м <sup>2</sup> 60	Этопозид 300 мг/м <sup>2</sup> 60	

минутная инфузия	минутная инфузия	минутная инфузия	
Ифосфамид 1300 мг/м <sup>2</sup> + месна 1300 мг/м <sup>2</sup> – 24-х часовая инфузия	Ифосфамид 1300 мг/м <sup>2</sup> + месна 1300 мг/м <sup>2</sup> – 24-х часовая инфузия	Ифосфамид 1300 мг/м <sup>2</sup> + месна 1300 мг/м <sup>2</sup> – 24-х часовая инфузия	
Гидратация для поддержания диуреза 100 мл/час.	Гидратация для поддержания диуреза 100 мл/час.	Гидратация для поддержания диуреза 100 мл/час.	

Интервал между курсами 21 – 28 дней (отсчет от первого дня химиотерапии)

#### ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

- При использовании антрациклинов возможно развитие кумулятивной кардиотоксичности. В случае, если больной ранее получал антрациклины необходим контроль Эхо-КГ (фракция выброса левого желудочка).
- В остальном рекомендации аналогичны таковым при режиме ICE

### III. СНОР (R-СНОР) – подобные режимы

#### 8.7 ЕРОСН – 21

День 1	День 2	День 3	День 4	День 5	День 6	День 7	День 8
Преднизолон 60 мг/м <sup>2</sup> в/в или р.о.	Преднизолон 60 мг/м <sup>2</sup> в/в или р.о.	Преднизолон 60 мг/м <sup>2</sup> в/в или р.о.	Преднизолон 60 мг/м <sup>2</sup> в/в или р.о.	Преднизолон 60 мг/м <sup>2</sup> в/в или р.о.	Преднизолон 60 мг/м <sup>2</sup> в/в или р.о.	Дексаметазон 4 мг в/в или р.о.	Дексаметазон 4 мг в/в или р.о.
5НТ3 антагонист	5НТ3 антагонист	5НТ3 антагонист	5НТ3 антагонист		5НТ3 антагонист		
Этопозид 50 мг/м <sup>2</sup> 24-х	Этопозид 50 мг/м <sup>2</sup> 24-х	Этопозид 50 мг/м <sup>2</sup> 24-х	Этопозид 50 мг/м <sup>2</sup> 24-х				

часовая инфузия	часовая инфузия	часовая инфузия	часовая инфузия				
Винкристин 0,4 мг/м <sup>2</sup> 24-х часовая инфузия	Винкристин 0,4 мг/м <sup>2</sup> 24-х часовая инфузия	Винкристин 0,4 мг/м <sup>2</sup> 24-х часовая инфузия	Винкристин 0,4 мг/м <sup>2</sup> 24-х часовая инфузия				
Доксорубицин 10 мг/м <sup>2</sup> 24-х часовая инфузия	Доксорубицин 10 мг/м <sup>2</sup> 24-х часовая инфузия	Доксорубицин 10 мг/м <sup>2</sup> 24-х часовая инфузия	Доксорубицин 10 мг/м <sup>2</sup> 24-х часовая инфузия				
					Циклофосфамид 750 мг/м <sup>2</sup> 60- минутная инфузия		

Интервал между курсами 21 день (отсчет от первого дня химиотерапии)

#### ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

- Нет

#### 8.8 R-EPOCH – 21

День 1	День 2	День 3	День 4	День 4	День 5	Дни с 6 по 14
Преднизолон 60 мг/м <sup>2</sup> в/в или р.о.	Преднизолон 60 мг/м <sup>2</sup> в/в или р.о.	Преднизолон 60 мг/м <sup>2</sup> в/в или р.о.	Преднизолон 60 мг/м <sup>2</sup> в/в или р.о.	Преднизолон 60 мг/м <sup>2</sup> в/в или р.о.	Преднизолон 60 мг/м <sup>2</sup> в/в или р.о.	Преднизолон 60 мг/м <sup>2</sup> в/в или р.о.

Ритуксимаб 375 мг/м <sup>2</sup> в/в						
	5НТ3 антагонист	5НТ3 антагонист	5НТ3 антагонист		5НТ3 антагонист	
	Этопозид 65 мг/м <sup>2</sup> 24-х часовая инфузия	Этопозид 65 мг/м <sup>2</sup> 24-х часовая инфузия	Этопозид 65 мг/м <sup>2</sup> 24-х часовая инфузия			
	Винкристин 0,5 мг/м <sup>2</sup> 24-х часовая инфузия	Винкристин 0,5 мг/м <sup>2</sup> 24-х часовая инфузия	Винкристин 0,5 мг/м <sup>2</sup> 24-х часовая инфузия			
	Доксорубицин 15 мг/м <sup>2</sup> 24-х часовая инфузия	Доксорубицин 15 мг/м <sup>2</sup> 24-х часовая инфузия	Доксорубицин 15 мг/м <sup>2</sup> 24-х часовая инфузия			
					Циклофосфамид 750 мг/м <sup>2</sup> 60- минутная инфузия	

Интервал между курсами 21 день (отсчет от первого дня химиотерапии)

#### ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

- Нет

#### 8.8.1.1.1 MiniBEAM

День 1	День 2	День 3	День 4
Дексаметазон 8 мг в/в	Дексаметазон 8 мг в/в	Дексаметазон 8 мг в/в	Дексаметазон 4 мг в/в струйно или per os
5НТЗ антагонист	5НТЗ антагонист	5НТЗ антагонист	
Кармустин 60 мг/м <sup>2</sup> 60-минутная инфузия			
Этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> 60 минутная инфузия	Этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> 60 минутная инфузия	Этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> 60 минутная инфузия	
Цитарабин 150 мг/м <sup>2</sup> 60 минутная инфузия	Цитарабин 150 мг/м <sup>2</sup> 60 минутная инфузия	Цитарабин 150 мг/м <sup>2</sup> 60 минутная инфузия	
		Мелфалан 30 мг/м <sup>2</sup> 30 минутная инфузия	

Интервал между курсами 21 – 28 дней (отсчет от первого дня химиотерапии)

#### ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

- Режим вызывает тяжелую гемодепрессию у большинства больных в связи с чем должен использоваться в стационарах, обеспеченных компонентами крови и противомикробными препаратами. Рекомендуется проведение первичной профилактики нейтропенической инфекции с использованием Г-КСФ (филграстим или пэгфилграстим).

**ДехаBEAM**

День 1	День 2	День 3	День 4	День 5	День 6	День 7	Дни с 8 по 10
Дексаметазон 24 мг р.о.	Дексаметазон 24 мг р.о.	Дексаметазон 24 мг р.о.	Дексаметазон 24 мг р.о.	Дексаметазон 24 мг р.о.	Дексаметазон 24 мг р.о.	Дексаметазон 24 мг р.о.	Дексаметазон 24 мг р.о.
	5HT3 антагонист	5HT3 антагонист	5HT3 антагонист	5HT3 антагонист	5HT3 антагонист	5HT3 антагонист	
	Кармустин 60 мг/м <sup>2</sup> 60-миутная инфузия	Мелфалан 20 мг/м <sup>2</sup> 30 минутная инфузия					
			Этопозид 75 мг/м <sup>2</sup> 60 минутная инфузия	Этопозид 75 мг/м <sup>2</sup> 60 минутная инфузия	Этопозид 75 мг/м <sup>2</sup> 60 минутная инфузия	Этопозид 75 мг/м <sup>2</sup> 60 минутная инфузия	
			Цитарабин 200 мг/м <sup>2</sup> 60 минутная инфузия x 2 с интервалом 12 часов	Цитарабин 200 мг/м <sup>2</sup> 60 минутная инфузия x 2 с интервалом 12 часов	Цитарабин 200 мг/м <sup>2</sup> 60 минутная инфузия x 2 с интервалом 12 часов	Цитарабин 200 мг/м <sup>2</sup> 60 минутная инфузия x 2 с интервалом 12 часов	

Интервал между курсами 21 – 28 дней (отсчет от первого дня химиотерапии)

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

- Режим вызывает тяжелую гемодепрессию у большинства больных в связи с чем должен использоваться в стационарах, обеспеченных компонентами крови и противoinфекционными препаратами. Рекомендуется проведение первичной профилактики нейтропенической инфекции с использованием Г-КСФ (филграстим или пэгфилграстим).
- Рекомендации по профилактики токсичности дексаметазона аналогичны таковым при режиме DНАР.

## Монотерапия леналидомидом 28

- Леналидомид перорально в дозе 25 мг 1 – 21 дни, терапия продолжается до прогрессирования.

При назначении препарата необходим еженедельный контроль показателей крови, коагулограммы, в связи с частым возникновением нейтропении и тромбоцитопении, риском тромбоза глубоких вен и тромбозмболии легочной артерии. Прием леналидомида может сопровождаться повышенной утомляемостью, головокружением, артралгией, болью в спине, тошнотой, кашлем, мышечными судорогами

Таблица 1.

Рекомендованные дозы антагонистов 5HT<sub>3</sub> рецепторов для профилактики тошноты/рвоты после высоко- и среднеэметогенной химиотерапии.

Препарат	в/в	per os
	(за 15 минут до химиотерапии)	за 30-60 минут до химиотерапии
Гранисестрон (Китрил)	1* мг (0,01** мг/кг)	2 мг
Ондансетрон (Зофран)	8 мг (0,15** мг/кг)	16 мг



Трописетрон (Навобан)	5 мг	5 мг
-----------------------	------	------

\* - в РФ зарегистрирована доза 3 мг

\*\* - расчет дозы для использования в педиатрии

## 9 Список литературы

1. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds.). World Health Organisation classification of tumours pathology and genetics of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2001
2. Edwards B.K., Howe H.L., Ries L.A. et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973–1999, featuring implications of age and aging on U.S. cancer burden // Cancer. – 2002. – Vol.94. – P.2766,2792.
3. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1993;328: 1002-1006.
4. Coiffier B. Fourteen years of high, dose CHOP (ACVB regimen): preliminary conclusions about the treatment of aggressive lymphoma patients. Hamilton Fairley Award Lecture, Eur-ocean Society for Medical Oncology Meeting, Lisbon, November 21, 1994 // Ann. Oncol. – 1995. – Vol.6. – P.211,217.
5. Fisher R.I., Gaynor E.R., Dahlberg S. et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma // J.V. Engl J. Med. – 1993. – Vol.328. – P.1002 - 1006.
6. Kaplan L.D., Straus D.J., Testa M.A. et al. Low,dose compared with standard,dose m,BACOD chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma associated with human immunodeficiency virus infection. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group // TV. Engl. J. Med. – 1997. – Vol.336. – P.1641,1648.

7. Longo D.L., DeVita Vol.T.J., Duffey P.L. et al. Superiority of ProMACE,CytaBOM over ProMACE,MOPP in the treatment of advanced diffuse aggressive lymphoma: results of a prospective randomized trial published erratum appears in J. Clin. Oncol.– 1991. – Apr.– Vol.9(4). – P.710. // J. Clin. Oncol. – 1991. – Vol.9. – P.25,38.
8. Resegotti L., Vitolo U., Bertini M. et al. MACOP,B for advanced stage large cell lymphoma (DLCL). More is better? Italian Multiregional Cooperative Study Group (IMCSGL) // Leukemia. – 1991. – Vol.5(Suppl. 1). – P.86,89.
9. Pfreundschuh M., Trumper L., Kloess M., et al, for the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL) Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL Blood. 2004; 104: 626-633)
10. Coiffier B, Lepage E., Briere J, et al: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med 346:235-242, 2002.
11. Cabanillas F., Hagemeister F., Bodey G.P., Freireich E. IMVP-16: an effective regimen for patients with lymphoma who relapsed after after initial combination chemotherapy. Blood. 1982, 60, 693-697
12. Velasquez E., Hagemeister F., Mclaughlin P. Et al. E-SHAP: an effective treatment for refractory and relapsing lymphoma. A long follow up. J. Clin. Oncol. 1992, 11, abstr 326
13. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al: Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 333:1540-1545,1995.
14. Martín A, Conde E, Arnan M, et al: R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: The influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study. Haematologica 93:1829-1836, 2008.
15. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, et al: R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse 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 (abstract 517). Blood 110, 2007.
16. Khouri IF, Harrell R, Valverde1 R, et al: Stem Cell Transplantation with 90yttrium Ibritumomab Tiuxetan(90YIT) in Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL): Observations From PET Pre-Treatment Imaging and Responses in Allografted Refractory Follicular Histologies. Blood 2009; 114: 51st annual ASH meeting abstracts, abs 868.

17. Prince HM, Imrie K, Keating A. Autologous Bone Marrow Transplantation with Etoposide and Melphalan for Poor Prognosis Non Hodgkin's Lymphoma: The Importance of Disease Status at Transplant. In: Autologous Marrow and Blood Transplantation. Proceedings of the Seventh International Symposium. Eds. KA Dicke and A Keating. The Cancer Treatment Research and Educational Institute. (1995) pp 339-356
18. Dreger P, Marquardt P, Haferlach T et al. Effective mobilisation of peripheral blood progenitor cells with 'Dexa-BEAM' and G-CSF: timing of harvesting and composition of the leukapheresis product. Br J Cancer 1993; 68: 950-957.
19. Moskowitz CH, Bertino JR, Glassman JR, et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: a highly effective cytoreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplanteligible patients with non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 1999;17:3776-3785.
20. Kewalramani T, Zelenetz A, Bertino J et al. Rituximab significantly increases the complete response rate in patients with relapsed or primary refractory DLBCL receiving ICE as second-line therapy (SLT). Orlando, FL, USA: American Society of Hematology 2001
21. Magagnoli M, Sarina B, Balzarotti M et al. Mobilizing potential of ifosfamide/vinorelbine-based chemotherapy in pretreated malignant lymphoma. Bone Marrow Transplant 2001; 28: 923-927.
22. Mayer J, Vasova I, Koristek Z et al. Ifosfamide- and etoposide-based chemotherapy as salvage and mobilizing regimens for poor prognosis lymphoma. Eur J Haematol Suppl 2001; 64: 21-27.
23. Watts MJ, Ings SJ, Leverett D et al. ESHAP and G-CSF is a superior blood stem cell mobilizing regimen compared to cyclophosphamide 1.5 g/m<sup>2</sup> and G-CSF for pre-treated lymphoma patients: a matched pairs analysis of 78 patients. Br J Cancer 2000; 82: 278-282.
24. Pavone V, Gaudio F, Guarini A et al. Mobilization of peripheral blood stem cells with high-dose cyclophosphamide or the DHAP regimen plus G-CSF in non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplant 2002; 29: 285-290.
25. T.Kewalramani, A. D. Zelenetz, S. Nimer, et al, and Craig H. Moskowitz. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma Blood, 15 May 2004, Vol. 103, No. 10, pp. 3684-3688
26. Jermann M., Jost L. M., Ch. Taverna, et al. Rituximab-EPOCH, an effective salvage therapy for relapsed, refractory or transformed B-cell lymphomas: results of a phase II study. Annals of Oncology 15:511-516, 2004
27. T. E. Witzig, S. M. Geyer, P. J. Kurtin et al. Salvage chemotherapy with rituximab DHAP (RDHAP) for relapsed non-hodgkin lymphoma (NHL): A phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), 2006: 7574

28. Dunleav K., Pittaluga S, Czuczman M.S. et al., Differential efficacy of bortezomib plus chemotherapy within molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma *Blood*, 11 June 2009, Vol. 113, No. 24, pp. 6069-6076
29. F. Cabanillas, I. Liboy, E. Rodriguez-Monge, O. Pavia, N. Robles, N. Maldonado, E. Rivera, I. Torres, J. Perdomo, L. Acaba. GROG (gemcitabine, rituximab, oxaliplatin combination) plus pegfilgrastim is less toxic and as active as DHAP and ESHAP for relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 8530)
30. B. Pocali, M. De Simone, M. Annunziata, et al. Ifosfamide, epirubicin and etoposide (IEV) regimen as salvage and mobilization therapy for refractory or early relapsing patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk. lymphoma*; 2004;45(8):1605-9
31. Gibson A. D., D'Orazio A. Rituximab Improves Activity of Paclitaxel/Topotecan in Patients with Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma *Highlights From: VIII International Conference on Malignant Lymphoma* June 12-15, 2002 Lugano, Switzerland *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 2002; 3(2): 75-76
32. Miclea JM, Makki J, Lefrere F, et al. Successful PBPC harvesting with G-CSF alone a short time after previous mobilization failure by both chemotherapy and hematopoietic growth factor: an update. Program and abstracts of the 41st American Society of Hematology Annual Meeting; December 3-7; New Orleans, La. *Blood*. 1999;94:328a. Abstract 1466.
33. Watts MJ, Sullivan AM, Jamieson E et al. Progenitor-cell mobilization after low-dose cyclophosphamide and granulocyte colony-stimulating factor: an analysis of progenitor-cell quantity and quality and factors predicting for these parameters in 101 pretreated patients with malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 1997; 15: 535-546
34. Goldschmidt H, Hegenbart U, Haas R et al. Mobilization of peripheral blood progenitor cells with high-dose cyclophosphamide (4 – 7 g//m<sup>2</sup>) and granulocyte colony-stimulating factor in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17: 691-697
35. L.B., Shepperd K.M., Haylock D.N. Single high doses cyclophosphamid enable the collection of high numbers of hemopoietic stem cells from the peripheral blood. *Experimental hematology* 1990, 18, 442-447.
36. Lie AK, Rawling TP, Bayly JL et al. Progenitor cell yield in sequential blood stem cell mobilization in the same patients: insights into chemotherapy dose escalation and combination of haemopoietic growth factor and chemotherapy. *Br J Haematol* 1996;95:39-44.
37. G. Hess, F.T. Flohr, S.K. Kirschey, et al. Rituximab combined with Dexamethasone salvage therapy followed by high dose therapy in patients with relapsed or refractory B-NHL: first results of a phase II multicentre study. 12th Congress of the European Hematology Association, June 7-10, 2007. *Haematologica* 2007; 92[suppl.2]:111. Abstract 0308

38. Raymond E, Chaney SG, Taamma A, Cvitkovic E. Oxaliplatin: a review of preclinical and clinical studies. *Ann Oncol* 1998; 9: 1053–1071.
39. Machover D, Delmas-Marsalet B, Misra SC et al. Dexamethasone, high-dose cytarabine, and oxaliplatin (DHAOx) as salvage treatment for patients with initially refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2001; 12: 1439–1443.
40. Chau I, Webb A, Cunningham D et al. An oxaliplatin-based chemotherapy in patients with relapsed or refractory intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2001; 115: 786–792.
41. Storniolo AM, Allerheiligen SR, Pearce HL. Preclinical, pharmacologic, and phase I studies of gemcitabine. *Semin Oncol* 1997; 24: S7-2–S7-7.
42. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K, Jais JP, Rahmouni A, Copie-Bergman C, et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann Oncol* 2007;18:1363-8
43. T. El Gnaoui, J. Dupuis, K. Belhadj, et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy *Annals of Oncology Advance Access published May 11, 2007*.
44. G. Corazzelli, F. Russo, G. Capobianco, G. Marcacci, P. Della Cioppa and A. Pinto Gemcitabine, ifosfamide, oxaliplatin and rituximab (R-GIFOX), a new effective cytoreductive/mobilizing salvage regimen for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a pilot study *Annals of Oncology* 2006 17 (Supplement 4)
45. Webb MS, Saltman DL, Connors JM, et al. A literature review of single agent treatment of multiply relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2002; 43:975-982.
46. M. Balzarotti, A. Santoro, C. Tondini, M. Fornier & G. Bonadonna Activity of single agent vinorelbine in pretreated non-Hodgkin's lymphoma *Annals of Oncology* 7: 970-972, 1996.
47. A. Fossa, A. Santoro, W. Hiddemann, L. Truemper, N. Niederle, S. Buksmaui, G. Bonadonna, S. Seeber, M. R. Nowrousian Gemcitabine as a Single Agent in the Treatment of Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma *Journal of Clinical Oncology*, Vol 17, Issue 12 (December), 1999: 3786-3792
48. Zinzani PL, Witzig TE, Vose JM, et al: Confirmation of the efficacy and safety of lenalidomide oral monotherapy in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: Results of an international study (NHL-003) (abstract 262). *Blood* 112, 2008.
49. Morschhauser F, Illidge T, Huglo D, et al: Efficacy and safety of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma not appropriate for autologous stem-cell transplantation. *Blood* 110:54-58, 2007.

50. Fayad L, Patel H, Verhoef G, et al: Safety and clinical activity of the anti-CD22 immunoconjugate inotuzumab ozogamicin (CMC-544) in combination with rituximab in follicular lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma: Preliminary report of a phase 1/2 study (abstract 266). Blood 112, 2008.
51. Advani R, De Vos S, Ansell SM, et al: A phase 2 clinical trial of SGN-40 monotherapy in relapsed diffuse large B-cell lymphoma (abstract 1000). Blood 112, 2008.
52. Schmitz N, Dreger P, Glass B, Sureda A. Allogeneic transplantation in lymphoma: current status. Haematologica 2007, Vol 92, 1533-1548.
53. Freytes CO, Loberiza FR, Rizzo JD, et al. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients who experience relapse after autologous stem cell transplantation for lymphoma: a report of the International Bone Marrow Transplant Registry. Blood. 2004;104:3797–3803.
54. Dreger P, Klöss M, Petersen B, et al. Autologous progenitor cell transplantation: prior exposure to stem cell-toxic drugs determines yield and engraftment of peripheral blood progenitor cell but not of bone marrow grafts. Blood. 1995 Nov 15;86(10):3970-8.