

Успешный опыт терапии больного генерализованной non-GCB-ДВККЛ по протоколу R-mNHL-BFM-90 с леналидомидом: собственное наблюдение и обзор литературы

Н.Г. ГАБЕЕВА, Е.Е. ЗВОНКОВ, Д.А. КОРОЛЕВА, М.М. ЧУКАВИНА, Т.Н. ОБУХОВА, А.М. КОВРИГИНА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) классифицируется по профилю экспрессии генов на подтипы: происходящий из герминальных клеток (GCB-ДВККЛ) и из активированных В-клеток (ABC-ДВККЛ), иммуногистохимически определяемый как негерминальный (non-GCB-ДВККЛ). Патогенетически ABC-ДВККЛ характеризуется активацией NF-κB и высокой экспрессией В-клеточного транскрипционного фактора IRF4/MUM1. Прогноз при ABC-ДВККЛ на терапии по схеме R-CHOP неблагоприятный. Леналидомид в комбинации с R-CHOP позволил улучшить результаты терапии больных ABC-ДВККЛ. Однако около 40% пациентов остаются резистентными к проводимой терапии. Мы представляем опыт терапии больного с генерализованной ABC-ДВККЛ по интенсивной программе R-mNHL-BFM-90 с леналидомидом.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, ДВККЛ из активированных В-клеток, ДВККЛ из В-клеток герминального центра, иммуногистохимический подтип, коррелирующий с молекулярным подтипом ABC-ДВККЛ, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, леналидомид.

Successful experience of treatment of a patient with generalized non-GCB- DLBCL using the R-mNHL-BFM-90 protocol with lenalidomide: case report and review of literature

N.G. GABEEVA, E.E. ZVONKOV, D.A. KOROLEVA, M.M. CHUKAVINA, T.N. OBUKHOVA, A.M. KOVRIGINA

National Research Center for Hematology, Russian Federation, Moscow, Russia

Diffuse large B-cell lymphoma is categorized by gene expression profiling into germinal center (GCB) and activated B-cell (ABC) subtype, also referred to as non-germinal center B-cell (non-GCB) by immunohistochemistry. ABC DLBCL is characterized by NF-κB pathway activation and high expression of IRF4/MUM1, a key transcription factor in B cell differentiation. Patients with ABC DLBCL have a significantly worse outcome when treated with standard chemotherapy (R-CHOP). Lenalidomide have shown activity in the ABC-DLBCL in combination with R-CHOP. But about 40% of patients remain resistant. We present the experience of treatment of a patient with generalized non-GCB-DLBCL using the intensive protocol R-mNHL-BFM-90 with lenalidomide.

Keywords: DLBCL, ABC- DLBCL, GCB- DLBCL, non-GCB- DLBCL, auto-hematopoietic stem cell transplantation, lenalidomide.

ABC-ДВККЛ – ДВККЛ из активированных В-клеток
ауто-ТГСК – трансплантация аутологичных гемопоэтических
стволовых клеток
БПВ – беспрогрессивная выживаемость
БСВ – бессобытийная выживаемость
ДВККЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
КТ – компьютерная томография
МПИ – международный прогностический индекс
ОВ – общая выживаемость
ПХТ – полихимиотерапия

ПЦР – полимеразная цепная реакция
ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная томография совмещенная с
КТ
ФНП – факторы неблагоприятного прогноза
FISH – флуоресцентная гибридизация *in situ* (fluorescence *in situ*
hybridization)
GCB-ДВККЛ – ДВККЛ из В-клеток герминального центра
GEP – профиль экспрессии генов
non-GCB-ДВККЛ – иммуногистохимический подтип, коррелиру-
ющий с молекулярным подтипом ABC-ДВККЛ

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) является частым видом неходжкинских лимфом и характеризуется агрессивным течением [1]. Заболевание отличается гетерогенностью клинических, иммуноморфологических и молекулярно-генетических характеристик. В последнее время благодаря появлению новых методов диагностики достигнуты значительные успехи в понимании молекулярных и клеточных механизмов ДВККЛ. Благодаря работам А.А. Alizadeh и соавт. в результате исследования профиля экспрессии генов (GEP) выделены два молекулярных подтипа: происходящий из клеток герминального центра (GCB-ДВККЛ) и из активированных В-клеток (ABC-ДВККЛ) [2]. ABC-ДВККЛ диагностируется примерно в 60% случаев, преимущественно у взрослых пациентов.

В основе патогенеза ABC-ДВККЛ лежит активация сигнального пути NF-κB (nuclear factor - kappa B) [3–5]. Его активация в свою очередь приводит к повышению экспрессии белка MUM1/IRF4 (Multiple Myeloma-1/Interferon Regulatory Factor 4). Белок MUM1/IRF4 играет ведущую роль в блокировании апоптоза и дифференцировке В-клеток на поздних этапах фолликулярной и постфолликулярной дифференцировки [6, 7]. Экспрессия MUM1 в комбинации с VCL6 является иммуногистохимическими маркерами негерминального подтипа ДВККЛ (non-GCB-ДВККЛ), коррелирующего с молекулярным ABC-типом [8]. Клинически non-GCB-ДВККЛ ассоциируется с более распространенной стадией заболевания, частым поражением экстра-нодальных органов, худшим ответом на терапию, что выра-

жаются в снижении показателя общей выживаемости (ОВ) и беспрогрессивной выживаемости (БПВ; 5-летняя ОВ non-GCB-ДВККЛ не превышает 30% против GCB-ДВККЛ – 59%) [9]. По данным С. Visco и соавт. у больных ABC-ДВККЛ, относящихся к группе высокого риска по международному прогностическому индексу (МПИ; 4–5 баллов), на терапии по программе R-CHOP 5-летняя БПВ составила 28% по сравнению с больными GCB-ДВККЛ + МПИ (0–1 балла) – 86% [10]. Применение программы R-mNHL-BFM-90 в нашей клинике в общей группе больных ДВККЛ с факторами неблагоприятного прогноза (ФНП) позволило улучшить результаты лечения: 5-летняя ОВ составила 65% [11,12]. Тем не менее анализ эффективности терапии в зависимости от групп риска по МПИ и молекулярного подтипа не проводился [13].

В настоящее время идет поиск наиболее эффективной терапии больных из самой неблагоприятной группы – non-GCB-ДВККЛ и 4–5 баллов по МПИ. Решение этой проблемы может идти двумя путями: первый – эскалация доз химиопрепаратов, и второй – интеграция в имеющиеся схемы полихимиотерапии (ПХТ) новых таргетных препаратов. Интенсификация ПХТ позволяет улучшить результаты терапии у больных из группы неблагоприятного прогноза. Однако, по данным С. Tarella и соавт., опубликованным в 2007 г., около 30% случаев оказываются резистентными даже к самым высокодозным программам в сочетании с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) [14].

В настоящее время активно идет оценка эффективности различных схем ПХТ (R-CHOP, R-DA-EPOCH) в комбинации с таргетными препаратами (ибрутиниб, бортезомиб, леналидомид) в лечении ДВККЛ. Так, в исследовании G. Nowakowski и соавт., опубликованном в 2015 г., показано, что применение леналидомида в комбинации с R-CHOP (R2-CHOP) в первой линии терапии non-GCB-ДВККЛ позволило улучшить показатели 2-летней БПВ и ОВ по сравнению с больными, получавшими лечение по программе R-CHOP (60% против 28%, 83% против 46% соответственно) [15].

Наиболее перспективным представляется использование преимуществ обоих подходов, что, возможно, позволит улучшить результаты терапии. Данных об эффективности и профиле токсичности сочетания леналидомида с интенсивными программами ПХТ в мировой литературе не существует.

В настоящей статье мы показали возможность применения интенсивной программы ПХТ в комбинации с леналидомидом в лечении пациента с non-GCB-ДВККЛ высокой группы риска по МПИ, а также приводим обсуждение и обзор литературы.

Клиническое наблюдение

Пациент К., 47 лет, с сентября 2016 г. стал отмечать слабость, нарастающие боли в области левого подреберья, субфебрилитет, увеличение размеров периферических лимфоузлов. При обследовании выявлена периферическая

лимфаденопатия (до 15–20 мм), множественные внутри- и забрюшинные лимфатические узлы (до 25 мм), увеличение размеров печени и спленомегалия (192×96 мм), уже через 3 нед состояние значительно ухудшилось: появились выраженные В-симптомы, боли в брюшной полости, обусловленные массивными конгломератами лимфатических узлов. При обращении в нашу клинику по данным ультразвукового исследования и компьютерной томографии (КТ) отмечалась отрицательная динамика: увеличение размеров периферических и висцеральных лимфатических узлов (подчелюстные, шейные, надключичные до 47×28 мм, аксиллярные до 31×16 мм, паховые до 40×9 мм, мезентеральные до 24×15 мм, паратрахеально справа конгломерат от верхнего края яремной вырезки до бифуркации трахеи, с поперечными размерами до 42×27 мм, конгломерат бифуркационных лимфоузлов до 90×48 мм, забрюшинные конгломераты до 103×43 мм, подвздошные до 30×22 мм), увеличение размеров печени (левая доля 113×65 мм, правая доля 190×124 мм), размеры селезенки составляли 240×98 мм (рис. 1). Позитронно-эмиссионное (ПЭТ) КТ исследование не выполнено из-за тяжести состояния больного и необходимости срочно начать терапию. При морфоиммуногистохимическом исследовании биоптата периферического лимфоузла лимфоидная ткань замещена диффузным пролифератом из крупных лимфоидных клеток с округло-овальными ядрами с большим количеством клеток с морфологией иммунобластов, наличием многоядерных форм. Опухолевые клетки экспрессировали CD20 (интенсивная мембранная реакция), BCL2 (цитоплазматическая реакция), BCL6 (интенсивная ядерная реакция), MUM1 (интенсивная ядерная реакция) и были негативны при реакциях с антителами к CyclinD1, CD3, CD10, индекс пролиферативной активности составил 90–95% (рис. 2, а–д, см. на цветной вклейке). При исследовании флуоресцентной гибридизацией *in situ* (FISH) клеток биоптата лимфоузла перестройки локуса гена *c-MYC* не выявлено, в 60% ядер выявлялась делеция 17p13/TP53 (рис. 3, см. на цветной вклейке) и дополнительный сигнал от BCL2/18q21. По данным иммунохимического исследования мочи и сыворотки крови определялись моноклональная секреция Мк (7,6 г/л) и белка Бенс-Джонса κ (0,09 г/сут), вторичная гипогаммаглобулинемия. При исследовании биоптата подвздошной кости выявлена диффузная инфильтрация костного мозга крупными лимфоидными клетками (рис. 2, е, см. на цветной вклейке). В костном мозге и периферической крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявлена В-клеточная клональность по реаранжировкам генов тяжелой цепи иммуноглобулина. Активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) составляла 3680 Ед/л (N – 378 Ед/л), уровень β2-микроглобулина – 6,5 мг/л (N < 2,4 мг/л).

Таким образом, на основании проведенного обследования установлен диагноз: диффузная В-крупноклеточная лимфома, non-GCB подтипа, BCL-2 позитивная, с высокой митотической и пролиферативной активностью. Поражение периферических, внутригрудных, внутрибрюшных, забрюшинных лимфоузлов, селезенки, печени, костного мозга, IVB стадия. Моноклональная секреция Мк и белка Бенс-Джонса κ. Учитывая крайне неблагоприятный прогноз, non-GCB подтип ДВККЛ, быстро прогрессирующее течение, массивное опухолевое поражение, диффузное поражение костного мозга, повышение активности ЛДГ, ре-

Сведения об авторах:

Звонков Евгений Евгеньевич – д.м.н., зав. отд-нием ИВХЛсКДС

Королева Дарья Александровна – аспирант ОИВХЛсКДС

Чукавина Марина Михайловна – ГБУЗ МО Коломенская ЦРБ

Обухова Татьяна Никифоровна – к.м.н., зав. лаб. кардиологии

Ковригина Алла Михайловна – д.б.н., зав. лаб. патологической анатомии

Контактная информация:

Габеева Нэлли Георгиевна – к.м.н., н.с. ОИВХЛсКДС;

тел.: 8(495)612-48-10, 8(905)722-61-95 (моб.);

e-mail: dr.gabeeva@gmail.com

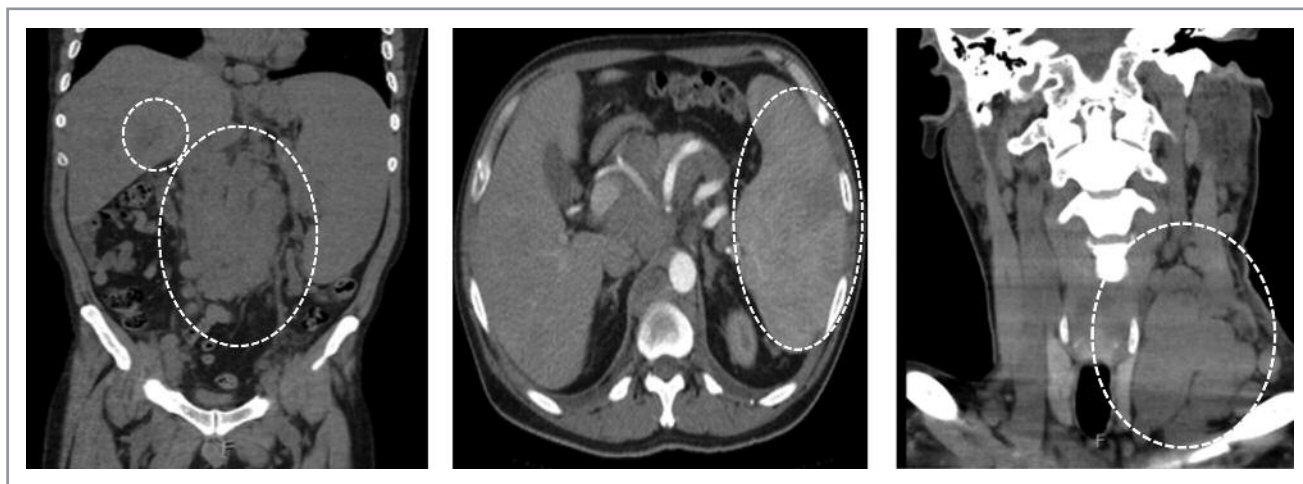


Рис. 1. КТ-исследование органов брюшной полости и шеи до начала терапии.

шено применить терапию по протоколу R-mNHL-BFM-90 в комбинации с леналидомидом. Лечение начато с предфазы с целью профилактики tumor-лизис синдрома. С ноября 2016 по февраль 2017 г. проведено 6 блоков VABAVA по протоколу R-mNHL-BFM-90. С 1-го по 10-й день каждого курса больной получал леналидомид в дозе 20 мг ежедневно. Продолжительность миелотоксического агранулоцитоза составляла не более 4 дней, минимальное количество лейкоцитов $0,7 \cdot 10^9/\text{л}$, тяжелых токсических и инфекционных осложнений не было. Заготовлено $8,8 \cdot 10^6/\text{кг}$ CD34+ клеток. По окончании терапии в результате гистологического и ПЦР исследований признаков поражения костного мозга не получено, отсутствовала моноклональная секреция в крови и моче. Сохранились резидуальные забрюшинные лимфоузлы (до 28×20 мм) и увеличение размеров селезенки до 180×60 мм. Однако по данным ПЭТ-КТ исследования данных за активную опухолевую ткань не получено (рис. 4). В марте 2017 г. в качестве консолидации выполнена ауто-ТГСК с кондиционированием в режиме SEAM. При контрольном обследовании? через 6 мес от окончания терапии лимфаденопатии не выявлено, размеры селезенки 160×50 мм.

В настоящее время ремиссия заболевания сохраняется 11 мес.

Обсуждение

ДВККЛ является одной из самых распространенных агрессивных лимфатических опухолей. Несмотря на большую частоту встречаемости и множество исследований, посвященных поиску наиболее эффективных видов ПХТ, единого алгоритма терапии ДВККЛ в настоящее время нет. Попытки улучшить результаты лечения с помощью модификации программы R-CHOP (увеличение количества курсов, доз и уменьшение интервалов между курсами) оказались неэффективны [16–19]. Преимущество в частоте достижения и продолжительности ремиссий по данным сравнительного исследования III фазы R-DA-EPOCH против R-CHOP не получено [20]. Нет единого мнения об эффективности высокодозной консолидации стандартной ПХТ. Результаты проспективных рандомизированных исследований показали противоречивые результаты применения ауто-ТГСК в первой линии у больных ДВККЛ, что возможно связано с гетерогенностью анализируемых групп пациентов и применяемых схем терапии. На основании ме-

та-анализа результатов 15 рандомизированных исследований сделано заключение, что, несмотря на увеличение БПВ у больных получавших ауто-ТГСК, улучшение ОВ не отмечалось [21]. В 2011 г. Р. Stiff и соавт. опубликовали результаты рандомизированного исследования по оценке ауто-ТГСК в качестве консолидации первой линии терапии у больных моложе 65 лет [22]. После 5 курсов по программе R-CHOP больные получали или еще 3 курса R-CHOP, или ауто-ТГСК. Оказалось, что высокодозная консолидация улучшила как БПВ, так и ОВ в группе больных высокого риска: 2-летняя БПВ составила 75% против 41%; ОВ – 82% против 64% соответственно. Данные в промежуточной группе риска оказались менее убедительными. Таким образом, показано, что ауто-ТГСК в первой линии терапии улучшает БПВ у больных из группы высокого риска. Обнадеживающие данные получены в международном рандомизированном исследовании при сравнении эффективности интенсивной программы R-ACVBP с консолидацией высокими дозами метотрексата, этопозиды и цитарабина с R-CHOP [23]. Трехлетняя БПВ и ОВ в группе R-ACVBP составили 87 и 92% против 73 и 84% в группе R-CHOP. Следует отметить, что данный результат получен у молодых больных только с одним ФНП. В еще одном рандомизированном исследовании Y. Oki и соавт., опубликованном в 2013 г., продемонстрирована эффективность интенсификации первой линии терапии [24]. Значительное преимущество в БПВ получено при применении R-NCVAD/R-MA против R-CHOP.

В 2007 и 2011 гг. представлены результаты двух крупных исследований, в которых применена тактика максимальной интенсификации терапии первой линии с высокодозной консолидацией. В работе О. Fitoussi и соавт. 155 пациентов после достижения ремиссии на программе R-ACVBP получили ауто-ТГСК [25]. Четырехлетняя БПВ и ОВ составили 76 и 78% соответственно. Эффективность программы была одинакова во 2-й и 3-й группах риска по возраст-адаптированному МПИ (aa-IPi). Другое исследование опубликовано С. Tarella и соавт. [14]. Программа включала 3 курса АРО, последовательное введение высоких доз циклофосфана, цитозара, везеида, цисплатины, митоксантрона и мельфалана с инфузией СКК. В протокол включено 112 пациентов моложе 65 лет. Полная ремиссия получена у 90 (80%) пациентов. При медиане наблюдения 48 мес 4-летняя ОВ и бессобытийная выживаемость (БСВ) составили 76 и 73% соответственно. Зарегистрировано 5

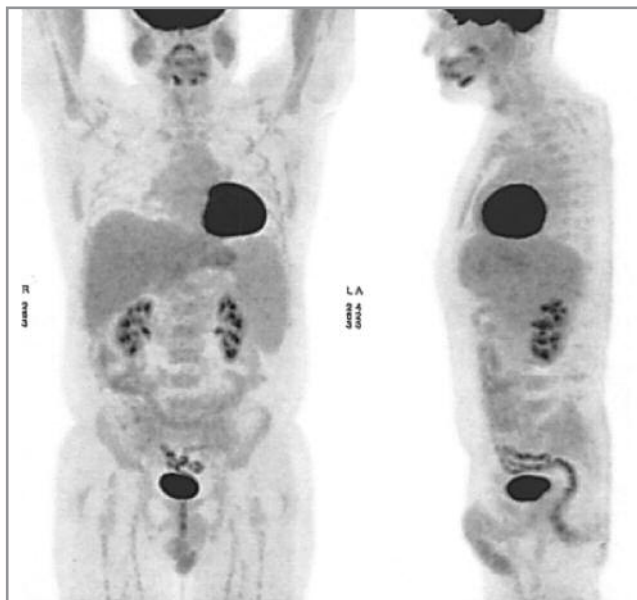


Рис. 4. ПЭТ-исследование после 6 курсов по программе R2-m-NHL-BFM-90.

ранних и 2 поздних смерти, связанных с токсичностью терапии. Важно отметить, что разницы в ОВ и БСВ в зависимости от молекулярного типа ДВККЛ не получено. Несмотря на применение самых высокодозных программ, около 30% пациентов оказываются резистентными к проводимой терапии.

Таким образом, неудовлетворительные результаты терапии больных с максимальным количеством ФНП (МПИ 4–5 баллов, non-GCB-ДВККЛ) требуют поиска новых программ лечения с учетом известных в настоящее время биологических особенностей ДВККЛ. Представленный нами случай является ярким примером прогностически неблагоприятного варианта ДВККЛ. Уже в дебюте заболевания наблюдались развернутые симптомы интоксикации, генерализованная лимфаденопатия, множественные экстракраниальные поражения, гигантская спленомегалия и поражение костного мозга. В соответствии с количеством ФНП по МПИ больной отнесен к высокой группе риска. Проведенное обследование выявило делецию гена *TP53*, высокую пролиферативную активность (*Ki67* – 95%) и экспрессию белков *BCL6*, *MUM1*, что соответствует non-GCB-ДВККЛ. Решающими факторами при выборе терапии у данного пациента являлись агрессивное течение и высокая экспрессия белка *MUM1*. Леналидомид является препаратом второго поколения на основе талидомида. Подобно своему предшественнику, он обладает иммуномодулирующим и антиангиогенным эффектом [26]. Механизм непосредственного противоопухолевого воздействия леналидомида основан на его способности связываться с церебральным, основным белком является E3-убиквитин лигазного комплекса. В результате запускается механизм активной убиквитинации и протеосомной деградации транскрипционных факторов *IKZF1/3*. Далее происходит ингибирование активности транскрипционного фактора *IRF4/MUM1*, что в свою очередь приводит к снижению активности сигнального пути *NF-kB* [27, 28]. Несколько клинических исследований показали эффективность леналидомида в монотерапии или в комбинации с ритуксимабом у больных с рецидивами ДВККЛ [29–31]. Отмечено, что лучшие показатели эффективности терапии леналидоми-

дом получены у больных non-GCB-ДВККЛ по сравнению с GCB-ДВККЛ (общий ответ 53% против 8,7%, полных ремиссий 23% против 4%, медиана БПВ 6,2 мес против 1,7 мес) [32]. Полученные результаты позволили теоретически обосновать рациональность применения леналидомида в комбинированной терапии больных non-GCB-ДВККЛ. В 2015 г. G. Nowakowski и соавт. представили результаты сравнительного проспективного исследования II фазы по эффективности программы R-СНОР + леналидомид (R2-СНОР) против R-СНОР в первой линии терапии ДВККЛ [15]. В группе больных non-GCB-ДВККЛ программа R2-СНОР позволила улучшить показатели 2-летней БПВ и ОВ (60 и 83%) по сравнению с R-СНОР (28 и 46%). Прироста в показателях эффективности терапии в группе больных GCB-ДВККЛ не получено. Токсичность программы R2-СНОР не превышала таковую по программе R-СНОР. Введение леналидомида в схему R-СНОР позволило нивелировать негативное влияние non-GCB-ДВККЛ варианта на прогноз без увеличения токсичности. Тем не менее эффективность программы R2-СНОР остается неудовлетворительной: у 40% пациентов развивается рецидив в течение 2 лет. Учитывая наш опыт терапии ДВККЛ, мы сочли рациональным включение леналидомида в программу R-mNHL-BFM-90 (R2-mNHL-BFM-90), что позволило использовать преимущества интенсивного цитостатического и таргетного воздействия.

Обсуждая возможность проведения данной терапии, особое опасение вызывала вероятность усиления гематологической токсичности. К этому предрасполагали сразу несколько факторов: спленомегалия, диффузное поражение костного мозга и миелотоксическое воздействие интенсивной блоквой ПХТ. В литературе встречаются сообщения о леналидомид-ассоциированной миелосупрессии у больных множественной миеломой. У 20–30% пациентов в связи с развитием гематологической токсичности III–IV степени потребовалось снизить дозу или прервать терапию леналидомидом [33]. Отмечено также ухудшение результатов сбора *CD34+* клеток [34]. Однако в представленном случае степень гематологической токсичности оказалась даже меньше ожидаемой. После первого курса ПХТ самое низкое количество лейкоцитов составило $1,2 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитов – $60 \cdot 10^9/\text{л}$. Миелотоксический агранулоцитоз продолжительностью 4 дня развился однократно после пятого курса. Сбор *CD34+* клеток ($8,8 \cdot 10^6/\text{кг}$) осуществлен за 1 сеанс цитафереза. Продолжительность миелотоксического агранулоцитоза после ауто-ТГСК составила 8 дней.

Заключение

В представленном наблюдении мы впервые с успехом применили интенсивную программу R-mNHL-BFM-90 в комбинации с леналидомидом для лечения больного ДВККЛ из группы неблагоприятного прогноза. Этот случай представлял особую сложность, так как эффективность лечения в подобных случаях невысока даже при применении высокодозных схем ПХТ. Современные диагностические возможности позволяют с большей точностью прогнозировать результат терапии и дают основания для рационального применения таргетных препаратов. Мы продемонстрировали возможность интеграции новых таргетных препаратов в интенсивные схемы ПХТ в первой линии терапии, что является перспективным направлением в лечении прогностически самых неблагоприятных агрессивных В-клеточных лимфом.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. (2008) WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, Revised 4th edn. IARC, Lyon, 2016.
2. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000; 403: 503-11.
3. Davis RE, Brown KD, Siebenlist U, Staudt LM. Constitutive nuclear factor kappa B activity is required for survival of activated B Cell-like diffuse large B cell lymphoma cells. *J Exp Med*. 2001; 194: 1861-74.
4. Davis RE, Ngo VN, Lenz G, Tolar P, Young RM, Romesser PB, Kohlhammer H, Lamy L, Zhao H, Yang Y et al. Chronic active B-cell-receptor signalling in diffuse large B-cell lymphoma. *Nature*. 2010; 463: 88-92.
5. Compagno M, Lim WK, Grunn A, Nandula SV, Brahmachary M, Shen Q, Bertoni F, Ponzoni M, Scandurra M, Califano A et al. Mutations of multiple genes cause deregulation of NF-kappaB in diffuse large B-cell lymphoma. *Nature*. 2009; 459: 717-721.
6. Gaidano G, Carbone A. MUM1: a step ahead toward the understanding of lymphoma histogenesis. *Leukemia*. 2000 Apr; 14(4):563-6.
7. Iqbal J, Greiner TC, Patel K. Distinctive patterns of BCL6 molecular alterations and their functional consequences in different subgroups of diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia*. 2007 November; 21(11):2332-2343.
8. Christine P, Hans, Dennis D, Weisenburger, Timothy C, Greiner, Randy D, Gascoyne, Jan Delabie, German Ott, H. Konrad Müller-Hermelink, Elias Campo, Rita M. Braziel, Elaine S. Jaffe, Zenggang Pan, Pedro Farinha, Lynette M. Smith, Brunangelo Falini, Alison H. Banham, Andreas Rosenwald, Louis M. Staudt, Joseph M. Connors, James O. Armitage, Wing C. Chan. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004 (January); 103(1).
9. Rosenwald A, Wright G, Chan WC et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002; 346:1937-1947.
10. Visco C, Yan Li, Xu-Monette ZY, Miranda RN, Green TM, Yong Li, Tzankov A, Wei Wen, Wei-min Liu, Kahl BS, E.S.G.d' Amore ESGd', Montes-Moreno S, Dybkaer K, Chiu A, Tam W, Orazi A, Youli Zu, Bhat G, Winter JN, Wang Huan-You, O'Neill S, C.H. Dunphy CH, Hsi Eric D, Zhao X Frank, Go RS, Choi WWL, Zhou Fan, Czader M, Jiefeng Tong, Xiaoying Zhao, van Krieken J Han, Qing Huang, Weiyun Ai, Joan Etzell, Ponzoni M, Ferreri AJM, Piris MA, Møller MB, Bueso-Ramos CE, Medeiros LJ, Lin Wu, Young Ken H. Comprehensive gene expression profiling and immunohistochemical studies support application of immunophenotypic algorithm for molecular subtype classification in diffuse large B-cell lymphoma: A report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Leukemia*. 2012 September; 26(9): 2103-2113.
11. Магомедова А.У., Кравченко С.К., Кременецкая А.М., Звонков Е.Е., Барях Е.А., Мангасарова Я.К., Капранская И.Б., Самойлова Р.С., Воробьев И.А., Обухова Т.Н., Карагюлян С.Р., Шулуток Е.М., Галстян Г.М., Марьян Д.С., Габеева Н.Г., Воробьев А.И., Десятилетний опыт лечения больных диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомой. *Терапевтический архив*. 2011; 83(7): 5-10. [Magomedova AU, Kravchenko SK, Kremenetskaya AM, Zvonkov EA, Baryakh EA, Mangasarova YaK, Kapranskaya IB, SamoiloVA RS, Vorobiev IA, Obukhova TN, Karagyulyan SR, Shulutko EM, Galstyan GM, Maryin DS, Gabeeva NG, Vorobiev AI. Nine-year experience in the treatment of patients with diffuse large B-cell lymphosarcoma. *Terapevticheskii arkhiv*. 2011; 83(7): 5-10. (In Russ.)].
12. Звонков ЕЕ, Морозова АК, Кравченко СК. Лечение взрослых больных первичной диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомой желудка по модифицированной программе NHL-BFM-90. Программное лечение злобулени системы крови / Под ред. В.Г. Савченко, академика РАН. М.: Практика, 2012; Т. II: 659-678. [Zvonkov EE, Morozova AK, Kravchenko SK. Treatment of adults with primary diffuse large B-cell lymphosarcoma of the stomach according to the modified program NHL-BFM-90. Program treatment of diseases of the blood system. Under the editorship of V.G. Savchenko, M.: Praktika. 2012; V II: 659-678. (In Russ.)].
13. Магомедова А.У. Диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома лимфоидных органов: клинические формы, лечение: дис. ... д.м.н. М., 2008. [Magomedova AU. Diffuse large B-cell lymphoma of lymphoid system: clinic, diagnosis and treatment. Doctoral dissertation. Moscow, 2008. (In Russ.)].
14. Tarella C, Zanni M, Di Nicola M, Patti C, Calvi R, Pescarollo A, Zoli V, Fornari A, Novero D, Cabras A, Stella M, Comino A, Remotti D, Ponzoni M, Caracciolo D, Ladetto M, Magni M, Devizzi L, Rosato R, Boccadoro M, Bregni M, Corradini P, Gallamini A, Majolino I, Mirto S, Gianni AM. Prolonged survival in poor-risk diffuse large B-cell lymphoma following front-line treatment with rituximab-supplemented, early-intensified chemotherapy with multiple autologous hematopoietic stem cell support: a multicenter study by GITIL (Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi). *Leukemia*. 2007 Aug; 21(8):1802-11.
15. Nowakowski GS, LaPlant B, Macon WR, Reeder CB, Foran JM, Nelson GD, Thompson CA, Rivera CE, Inwards DJ, Micallef IN, Johnston PB, Porrata LF, Ansell SM, Gascoyne RD, Habermann TM, Witzig TE. Lenalidomide Combined With R-CHOP Overcomes Negative Prognostic Impact of Non-Germinal Center B-Cell Phenotype in Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2015; 33:251-257.
16. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M et al. Six versus eight cycles of biweekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20 B-cell lymphomas: A randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol*. 2008; 9:105-116.
17. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: A phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet*. 2013; 381:1817-1826.
18. Delarue R, Tilly H, Mounier N et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): A randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14:525-533.
19. Shipp MA, Neuberger D, Janicek M et al. High-dose CHOP as initial therapy for patients with poor-prognosis aggressive non-Hodgkin's lymphoma: A dose-finding pilot study. *J Clin Oncol*. 1995; 13:2916-2923.
20. Wilson WH, sin-Ho J, Pitcher BN et al: Phase III randomized study of R-CHOP versus DA-EPOCH-R and molecular analysis of untreated diffuse large B-cell lymphoma: CALGB/Alliance 50303. *Blood*. 2016; 128(22): 469.
21. Greb A, Bohlius J, Schiefer D et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the first line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23; (1): CD004024.
22. Patrick J, Stiff MD, Joseph M, Unger PhD, James R, Cook MD, Louis S, Constine MD, Stephen Couban, Douglas A. Stewart MD, Thomas C. Shea MD, Pierluigi Porcu, Jane N. Winter MD, Brad S. Kahl MD, Thomas P. Miller MD, Raymond R. Tubbs DO, Deborah Marcellus, Jonathan W. Friedberg, Kevin P. Barton, Glenn M. Mills, M.D., Michael LeBlanc, Ph.D., Lisa M. Rimsza, M.D., Stephen J. Forman, M.D., and Richard I. Fisher, M.D. Autologous Transplantation as Consolidation for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2013; 369:1681-1690.
23. Christian Récher, Bertrand Coiffier, Corinne Haioun, Thierry Jo Molina, Christophe Fermé, Olivier Casasnovas, Catherine Thiéblemont, André Bosly, Guy Laurent, Franck Morschhauser, Hervé Ghesquière, Fabrice Jardin, Serge Bologna, Christophe Fruchart, Bernadette Corrent, Jean Gabarre, Christophe Bonnet, Maud Janvier, Danielle Canioni, Jean-Philippe Jais, Gilles Salles, Hervé Tilly, for the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011; 378: 1858-67.
24. Oki Y1, Westin JR, Vega F, Chuang H, Fowler N, Neelapu S, Hagemeyer FB, McLaughlin P, Kwak LW, Romaguera JE, Fanale M, Younes A, Rodriguez MA, Orłowski RZ, Wang M, Ouzounian ST, Samaniego F, Fayad L. Prospective phase II study of rituximab with alternating cycles of hyper-CVAD and high-dose methotrexate with cy-

- tarabine for young patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2013 Dec;163(5):611-20.
25. Fitoussi O, Belhadj K, Mounier N, Parrens M, Tilly H, Salles G, Feugier P, Ferme C, Ysebaert L, Gabarre J, Herbrecht R, Janvier M, Van Den Neste E, Morschhauser F, Casasnovas O, Ghesquieres H, Anglaret B, Brechignac S, Haioun C, Gisselbrecht C. Survival impact of rituximab combined with ACVBP and upfront consolidation autotransplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma for GELA. *Haematologica.* 2011; 96(8).
 26. Chang DH, Liu N, Klimek V et al. Enhancement of ligand-dependent activation of human natural killer T cells by lenalidomide: Therapeutic implications. *Blood.* 2006;108:618-621.
 27. Ito T, Ando H, Suzuki T, Ogura T, Hotta K, Imamura Y et al. Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. *Science.* 2010; 327.
 28. Yang Y, Shaffer AL 3rd, Emre NC et al: Exploiting synthetic lethality for the therapy of ABC diffuse large B cell lymphoma. *Cancer Cell.* 2012; 21:723-737.
 29. Wiernik PH, Lossos IS, Tuscano JM et al. Lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008; 26:4952-4957.
 30. Witzig TE, Vose JM, Zinzani PL et al. An International Phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2011; 22:1622-1627.
 31. Ivanov V, Tabouret E, Chuto G et al. Rituximab-lenalidomide-dexamethasone induces complete and durable remission in relapsed refractory diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2010; 51:1758-1760.
 32. Hernandez-Ilizaliturri FJ, Deeb G, Zinzani PL, Pileri SA, Malik F, Maccioni WR, Goy A, Witzig TE, Czuczman MS. Higher response to lenalidomide in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma in nongerminal center B-cell-like than in germinal center B-cell-like phenotype. *Cancer.* 2011 Nov 15;117(22):5058-66.
 33. Zonder JA, Crowley J, Hussein MA et al. Lenalidomide and high-dose dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for multiple myeloma: a randomized Southwest Oncology Group trial (S0232). *Blood.* 2010;116(26):5838-5841.
 34. Popat U, Saliba R, Thandi R et al. Impairment of filgrastim induced stem cell mobilization after prior lenalidomide in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15:718-723.

Поступила 16.03.2018