

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ И ПОСЛЕДНИЕ МИРОВЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ДИФFUЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ



76

И.А. Крячок, А.В. Мартынич, К.С. Филоненко, И.Б. Титоренко, Е.М. Алексик

Адрес:
Мартынич Арина
03022, Киев, Ломоносова, 33/43
Тел.: 0 (44) 257-21-56,
+38 (097) 727-06-05

Ключевые слова: неходжкинская В-крупноклеточная лимфома, ритуксимаб, химиотерапия первой линии, СНОР-21, СНОР-14, СНОЕР, R-СНОР, R-СНОР-14.

Диффузные В-крупноклеточные лимфомы — наиболее распространенное злокачественное заболевание лимфатической системы у взрослых. В статье представлен обзор клинических исследований, посвященных изучению эффективности различных режимов терапии больных с диффузными В-крупноклеточными лимфомами. Проведен анализ исследований, на основании которых разработаны руководства по лечению данной категории больных, приведены современные мировые тенденции. Также представлены результаты клинических испытаний, завершившихся в 2010–2011 гг., по результатам которых внесены изменения в существовавшие ранее стандарты. Подходы к терапии диффузных В-крупноклеточных лимфом динамично изменялись, начиная с принятого в 1993 г. стандарта лечения по схеме СНОР, с дальнейшей интенсификацией данного режима и внедрением в практику таких режимов, как СНОР-14, СНОЕР, M-MACOP-B и др., которые также нашли свое место в лечении определенных категорий больных с этой патологией. Существенное улучшение показателей выживаемости, начиная с 2006 г., было связано с добавлением моноклонального антитела ритуксимаб к химиотерапии и установлением нового стандарта терапии для пациентов молодого возраста — курса R-СНОР-21. Стандартом терапии пациентов пожилого возраста определенное время считался курс R-СНОР-14. Но в 2011 г. по результатам исследования LNH03-6B получены новые рекомендации относительно лечения этой категории пациентов. Продолжается изучение роли высокодозовой химиотерапии и трансплантации стволовых клеток в терапии первой линии, преимущества которых пока остаются недоказанными, а также поиск новых подходов к лечению.

ВВЕДЕНИЕ

Диффузные неходжкинские В-крупноклеточные лимфомы (ДВКЛ) составляют около 40% всех неходжкинских В-клеточных лимфом. К данной категории лимфом относится несколько подвидов, существование которых подтверждает разнообразие клинической картины и ответа на стандартную терапию. Такая гетерогенность объясняется существованием разных молекулярных подтипов ДВКЛ [10].

Молекулярно-генетический анализ опухолевой ткани, которая включает изучение около 12 тыс. генов, выявил расхождения в профиле экспрессии ключевых генов, на основании которых были идентифицированы 3 основных подтипа ДВКЛ [1]. Лимфома из В-клеток герминального центра (germinal center B-cell like type — GCB) является наиболее частым подтипом ДВКЛ, при котором опухолевые клетки экспрессируют большинство анти-

генов, характерных для экспрессии нормальных В-клеток герминального центра (CD10, BCL6, SERPINA9, GCET2). На парафиновых блоках возможно проведение иммуногистохимического определения маркеров CD10, BCL-6 и MUM-1 для дифференциальной диагностики между ДВКЛ из герминального и негерминального центра. Во многих исследованиях доказано, что развитие лимфомы из клеток герминального центра является независимым неблагоприятным прогностическим фактором для пациентов, которые получают СНОР или СНОР-подобные режимы полихимиотерапии (ПХТ). Лимфомы из клеток герминального центра характеризуются более агрессивным течением и низкой выживаемостью. С началом эры применения ритуксимаба ценность происхождения опухолевых клеток из герминального или не из герминального центра уменьшилась.

Патологические лимфоциты при втором подтипе ДВКЛ по профилю экспрессии генов похожи на активированные В-клетки крови (activated В-cell — ABC-подтип), для которых характерна высокая экспрессия ядерных транскрипционных факторов (NFκB). Данный подтип ДВКЛ обладает негативной экспрессией CD10, позитивной экспрессией IRF4, при этом экспрессия VCL6 может быть как позитивной, так и негативной. Этот подтип ДВКЛ имеет наиболее неблагоприятный прогноз — 5-летняя выживаемость больных не превышает 35%. И, наконец, в 2004 г. идентифицирована третья молекулярная подгруппа ДВКЛ — первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (primary mediastinal large В-cell lymphoma-PMBL), профиль экспрессии генов которой отличается от GCB-и ABC-подтипов ДВКЛ и в то же время имеет большое сходство на молекулярном уровне с лимфомой Ходжкина. Для этого подтипа характерна позитивная экспрессия антигенов CD30, IRF4 и NFκB p65, негативная экспрессия CD10 и CD5 [2].

Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома имеет существенные клинические и молекулярные отличия от нодальной формы ДВКЛ, которые приведены в табл. 1.

Первый стандарт терапии больных ДВКЛ был определен на основании результатов клинических исследований, проведенных Юго-Западной онкологической группой (SWOG) и Восточной кооперативной онкологической группой (ECOG) в 1993 г. В исследование этих групп были включены пациенты со II стадией и большой опухолевой массой (bulky), III и IV стадией заболевания, которые были рандомизированы по назначению одного из четырех курсов ПХТ (СНОР, m-BACOD, ProMACE-CytaBOM, MACOP-B1) [5].

Средний возраст пациентов составил 54 года, 25% больных оказались старше 64 лет. 5-летняя общая выживаемость без неудач в лечении колебалась от 33 до 38%, 5-летняя общая выживаемость была в пределах 45–46%. Эффективность режимов, которые сравнивали, существенно не отличалась. Однако частота фатальных и угрожающих жизни случаев значительно отличалась в разных плечах исследования. СНОР и ProMACE-CytaBOM оказались менее токсичными по сравнению с режимами M-BACOD и MACOP-B ($p < 0,01$). В клинических исследованиях, в которых сравнивали СНОР с другими курсами ПХТ, получены аналогичные результаты. Все эти данные в совокупности с тем фактом, что СНОР является самым дешевым и самым простым в проведении курсом терапии именно он и был избран как

стандарт лечения во всем мире. В дальнейшем было показано, что показатель безрецидивной выживаемости при использовании данной схемы составляет не более 40%, что обусловило поиски усовершенствования лечения данной патологии.

Внедрение в клиническую практику моноклонального антитела ритуксимаб в комбинации с режимом СНОР существенно изменило результаты лечения таких больных. Группа GELA провела рандомизированное исследование, которое включало 399 пациентов с ДВКЛ, в возрасте 60–80 лет, часть из которых получила 8 курсов ПХТ по схеме СНОР каждые 3 нед, а часть — 8 курсов СНОР с добавлением ритуксимаба в 1-й день каждого цикла [3].

По завершении лечения частота полных ответов составила 76 и 63%, а 2-летняя общая выживаемость — 70 и 57% при применении схемы R-СНОР и СНОР соответственно ($p = 0,007$).

У пациентов из группы низкого риска одногодичная бессобытийная выживаемость составила 81 и 57% при лечении по схемам R-СНОР и СНОР соответственно ($p < 0,001$). Для пациентов из группы высокой группы риска аналогичный показатель составил 61 и 47% при R-СНОР и СНОР соответственно ($p = 0,001$) [9].

Данные результаты свидетельствуют о том, что добавление ритуксимаба к химиотерапии по схеме СНОР значительно увеличивает безрецидивную и общую выживаемость у пациентов пожилого возраста из группы как низкого, так и высокого риска без повышения токсичности [3]. В раннем анализе исследования схема R-СНОР

оказалась эффективнее по сравнению со схемой СНОР у VCL-2-позитивных пациентов, что указывает на возможность преодоления резистентности к лечению, связанной с экспрессией VCL-2.

Одним из путей улучшения результатов лечения больных с ДВКЛ является также повышение интенсивности дозы химиопрепаратов. Параллельно с исследованиями, направленными на изучение эффективности ритуксимаб-содержащих режимов, проводили исследования NHL-B1 и NHL-B2, в которых оценивали эффективность курсов СНОР-14, СНОЕР-21 и СНОЕР-14. По результатам данных исследований, были продемонстрированы определенные преимущества интенсифицированных режимов по сравнению со стандартными (табл. 2).

В Германское исследование NHL-B1 были включены больные, которым провели 6 курсов химиотерапии по схеме СНОР-21, СНОР-14, СНОЕР-21 или СНОЕР-14 [7]. Пациентам, которые получали двухнедельные курсы химиотерапии, с целью профилактики нейтропении планово назначали гранулоцитарные колониестимулирующие факторы, начиная с 4-го дня курса терапии. По завершении химиотерапии больным проводили лучевую терапию (36 Гр) на места bulky (большой опухолевой массы) или экстранодальное поражение. У пациентов в возрасте старше 60 лет 5-летняя общая выживаемость составила 40,6% при использовании режима СНОР-21 и 53,5% при использовании режима СНОР-14, что указывает на большую эффективность последнего режима у данной группы пациентов. Не вызывает сомнений

Таблица 1 Отличие ПМВКЛ от нодальной ДВКЛ

	Нодальная ДВКЛ	ПМВКЛ
Возраст, лет	50–60	30–35
Пол, мужчин/женщин	1:1	1:2
Стадия III–IV, %	60	20
Большая опухолевая масса, %	30	60–70
Экстранодальные поражения, %	35	100
Происхождение клеток	В-лимфоциты герминального, постгерминального центра	В-клетки тимуса
Амплификация 9 хромосомы, %	нет	75
Реорганизация Vcl-2, %	20	–
Vcl-6	Да	Редко
Экспрессия MAL	Редко	Большинство опухолей

Таблица 2 Эффективность режима СНОР-14, СНОЕР-21, СНОЕР-14 по сравнению с режимом СНОР-21

	СНОР-21, %	СНОР-14, %	СНОЕР-21, %	СНОЕР-14, %
Полный ответ	80,1 (73,4; 85,7)	78,5 (71,6; 84,4)	84,9 (78,9; 89,7)	90,4 (85,1; 94,3)
Частичный ответ	3,4 (1,3; 7,3)	6,4 (3,2; 11,2)	3,2 (1,2; 6,9)	2,8 (0,9; 6,5)
Стабилизация	1,1 (0,1; 4,0)	2,9 (1,0; 6,6)	1,6 (0,3; 4,7)	0,0 (0,0; 2,1)
Прогрессирование заболевания	10,2 (6,2; 15,7)	5,8 (2,8; 10,4)	7,0 (3,8; 11,7)	3,4 (1,2; 7,2)
Смерть, связанная с лечением	0,0 (0,0; 2,1)	0,0 (0,0; 2,1)	0,5 (0,0; 3,0)	1,1 (0,1; 4,0)
5-летняя безрецидивная выживаемость	54,7 (46,7; 62,6)	60,8 (52,9; 68,6)	69,2 (62,2; 76,1)	69,4 (62,0; 76,8)
5-летняя общая выживаемость	74,9 (67,8; 81,9)	85,0 (79,3; 90,6)	83,3 (77,6; 88,9)	85,1 (79,3; 90,9)

Число пациентов n=710; СНОР-21, n=176; СНОР-14, n=172; СНОЕР-21, n=185; СНОЕР-14, n=177. 95% доверительный интервал (CI). Средняя медиана наблюдения 58 мес

и то, что токсичность при лечении по схеме СНОР-14 также несколько выше по сравнению со схемой СНОР-21 (анемия 5,6% против 3,6%, частота инфекционных осложнений составила 4,2% против 1,8% при использовании СНОР-14 и СНОР-21 соответственно) [13].

При оценке эффективности терапии, установлено, что после лечения по схеме СНОЕР-21 частота полных ответов была выше (87,6% против 79,4%, $p=0,003$), а 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 69,2% против 57,6%, $p=0,004$ по сравнению с СНОР-21. Несмотря на то что при лечении по схеме СНОЕР-21 отмечали более выраженную миелосупрессию по сравнению со схемой СНОР-21 (73,6% против 34,1%, тромбоцитопения 7,0% против 2,4%, анемия 8,5% против 3,6%), переносимость всех режимов была относительно удовлетворительной. Добавление этопозиды к схеме СНОР увеличило частоту полных ответов на 5% и улучшило 5-летнюю безрецидивную выживаемость на 12% у молодых пациентов с хорошим прогнозом. На основании полученных данных СНОЕР считается режимом, который привел к повышению выживаемости больных с момента внедрения в практику схемы СНОР [6].

При использовании данного курса ПХТ не отмечали увеличения частоты вторичного миелодиспластического синдрома (МДС) или острой миелоидной лейкемии (ОМЛ). Преимущество добавления этопозиды отмечали у всех больных как с локальными, так и с поздними стадиями неходжкинских лимфом. Другие модификации курса СНОР с интенсификацией дозы, в отличие от схемы СНОЕР, привели к незначительному повышению безрецидивной выживаемости (только на 3,1% через 5 лет) и незначительному увеличению общей выживаемости (на 5,8% за 5 лет) у молодых пациентов с нормальным уровнем ЛДГ.

Нет точного объяснения, почему интенсификация доз химиотерапии имеет большее влияние на общую выживаемость, чем на безрецидивную по данным исследования NHL-V1.

В другом исследовании (NHL-V2) изучали эффективность и токсичность четырех аналогичных режимов у пациентов пожилого возраста [8]. В этом исследовании уменьшение интервалов между курсами химиотерапии привело к значительному увеличению числа полных ответов, частоты прогрессии и улучшения безрецидивной и общей выживаемости. Следовательно, лучший эффект от интенсификации дозы в исследовании NHL-V2 нельзя объяснить разными биологическими особенностями течения агрессивных лимфом у больных молодого и пожилого возраста. Более логическим объ-

яснением кажется тот факт, что из исследования NHL-V1 были исключены больные с повышенным уровнем ЛДГ, который относится к неблагоприятным факторам течения заболевания.

Улучшение 5-летней безрецидивной выживаемости благодаря добавлению к режиму СНОР этопозиды, который хорошо переносится, делает схему СНОЕР режимом выбора у пациентов молодого возраста с благоприятным прогнозом по сравнению с другими больными ДВКЛ.

В целом, при сравнении 3 интенсифицированных режимов со стандартной схемой СНОР установлено, что схема СНОР-14 является эффективнее, чем схема СНОР-21, безрецидивная выживаемость более высокая при лечении по схеме СНОЕР-21, а частота полных ответов более высокая при терапии по схеме СНОЕР-14 (10,3%). Также при лечении по схеме СНОЕР-14 отмечается более низкая частота прогрессии на фоне терапии (на 6,8%) и более высокие показатели безрецидивной и общей выживаемости (на 14,7 и 10,2% соответственно) по сравнению со схемой СНОР-21. Хотя по количеству полных ответов самым эффективным режимом является СНОЕР-14, при сравнении СНОЕР-14 с СНОЕР-21 достоверного преимущества данной схемы не выявлено (частота полных ответов; $p=0,111$, частота прогрессий, $p=0,121$; безрецидивная выживаемость, $p=0,842$; общая выживаемость, $p=0,472$), что оставляет большое пространство для дискуссий на тему, оправдана ли более выраженная токсичность и большие финансовые затраты на счет обязательного применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) при лечении по схеме СНОЕР-14 у больных ДВКЛ молодого возраста с хорошим прогнозом. Однако режим СНОЕР-14 может быть назначен молодым пациентам из группы низкого и промежуточного риска с повышенным уровнем ЛДГ как единственным фактором риска и как схема выбора у больных молодого возраста с неблагоприятным прогнозом. Согласно результатам исследования NHL-V2, у больных пожилого возраста курс ПХТ по схеме СНОЕР-14 сопровождается выраженной токсичностью, приводящей к частой отсрочке начала следующего курса и меньшей эффективностью по сравнению с СНОР-14.

Согласно результатам исследования RICOVER-60 DSHNHL, опубликованным в 2006 г., схема R-СНОР-14 предложена как стандарт терапии больных пожилого возраста. Однако в 2011 г. по результатам второго промежуточного анализа III фазы рандомизированного исследования LNH03-6В не подтверждено преимуществ применения

схемы R-СНОР-14 по сравнению со схемой R-СНОР-21 у больных пожилого возраста. В исследование включено 600 пациентов из которых 304 получили 8 курсов терапии по схеме R-СНОР-21 и 296 по схеме R-СНОР-14. Средний возраст пациентов составил 70 лет. Характеристики пациентов были идентичны в обеих группах. IPI 3-5 составил 72% в группе R-СНОР-14 и 78% в группе R-СНОР-21. В группе пациентов, которые получили 8 курсов R-СНОР-14 у 89% пациентов курс лечения был проведен с поддержкой Г-КСФ. Общая эффективность составила 72% в группе R-СНОР-14 и 75% в группе R-СНОР-21 ($p=0,42$). 3-летняя бессобытийная выживаемость составила 57% в группе R-СНОР-14 и 60% в группе R-СНОР-21 (HR 1,03; CI 95% 0,81–1,31; $p=0,81$). Аналогичную тенденцию отмечали при оценке 3-летней беспрогрессивной выживаемости (показатель составил 60% против 62%, HR 0,98; CI 95% 0,77–1,26; $p=0,89$) и 3-летней общей выживаемости (70% против 72%, HR 0,98; CI 95% 0,77–1,26; $p=0,89$) в группе R-СНОР-14 и R-СНОР-21 соответственно. Не отмечали разницы в безрецидивной выживаемости в зависимости от интенсивности дозы. Токсичность 3–4-й степени была одинаковой в обеих группах за исключением нейтропений и анемий, которые чаще отмечали в группе больных, получавших R-СНОР-14. Большая частота трансфузий эритроцитарной массы зарегистрирована при лечении по схеме R-СНОР-14 (47% против 32%). Однако тромбоцитопении чаще выявляли в группе R-СНОР-21. На основании полученных данных схема R-СНОР-14 более не рассматривается как стандарт лечения больных пожилого возраста и стандартом считается схема R-СНОР-21[4].

В последнее время также широко дискутируется роль высокодозовой химиотерапии (ВДХТ) и трансплантации стволовых клеток (ТСК) в терапии 1-й линии больных ДВКЛ. По результатам исследования DLCL04 итальянской группы по изучению лимфом, 2-летняя безрецидивная выживаемость у пациентов молодого возраста с ДВКЛ из группы высокого риска с международным прогностическим индексом 2-3 (МПИ) при применении стандартной химиотерапии без ВДХТ и ТСК составляет лишь 50% по сравнению с 65% при использовании ВДХТ и ТСК. Так, согласно результатам этого исследования ВДХТ у пациентов молодого возраста с ДВКЛ из группы высокого риска улучшает безрецидивную выживаемость по сравнению со стандартной терапией по схеме R-СНОР. Однако увеличение безрецидивной выживаемости не отображает

ся на показателе общей выживаемости, который составил 83% в обеих группах. Таким образом, общая выживаемость у больных, которые получили ВДХТ и ТСК, не улучшается по сравнению с больными, которые получили стандартную терапию. Авторы указывают, что установление роли ВДХТ и ТСК требует более длительного периода наблюдения [125].

Существует мнение, что большинство исследований, в которых сравнивали ВДХТ и ТСК со стандартной химиотерапией, проводили без использования ритуксимаба в составе стандартной терапии. Поэтому Германская группа по изучению агрессивных неходжкинских лимфом (DSHNHL) сравнила эффективность 8 курсов СНОЕР-14 плюс 6 введений ритуксимаба с 4 курсами Мега-СНОЕР-14 с ТСК в сочетании с 6 введениями ритуксимаба. По результатам этого исследования стандартная химиотерапия (8 СНОЕР-14+6 введений ритуксимаба) позволила достичь хорошей безрецидивной (73,7%) и общей выживаемости (84,6%) для молодых пациентов с ДВВКЛ группы высокого риска. Эффективность стандартной химиотерапии была выше у молодых пациентов с МПИ=2 в зависимости от возраста по сравнению с ВДХТ+ТСК, однако преимущества стандартной терапии не отмечали у молодых пациентов при МПИ=3. Данное исследование также свидетельствует в пользу того, что ВДХТ с ТСК не может считаться стандартом терапии 1-й линии у молодых пациентов с ДВВКЛ группы высокого риска [11].

Таким образом, подходы к терапии ДВКЛ в настоящее время претерпели существенные изменения, начиная со стандарта лечения по схеме СНОР, эффективность которой была доказана Юго-Западной онкологической

группой (SWOG) и Восточной кооперативной онкологической группой (ECOG) в 1993 г., до дальнейшей интенсификации данного режима и внедрением в практику таких режимов, как СНОР-14 и СНОЕР, которые также нашли свое место в лечении определенных категорий больных с ДВКЛ. Существенное улучшение показателей выживаемости было связано с добавлением моноклонального антитела ритуксимаб к химиотерапии и установлением нового стандарта терапии — курса R-СНОР-21 для пациентов молодого возраста. Выявлено, что режим СНОР-14 является более эффективным по сравнению с курсом СНОР у пациентов пожилого возраста. Курс R-СНОР-14 определенное время также считался стандартом терапии пациентов пожилого возраста, однако в 2011 г. по результатам второго промежуточного анализа III фазы рандомизированного исследования LNH03-6В доказано, что его эффективность не выше по сравнению с курсом R-СНОР-21, а токсичность более выражена. Таким образом, данная схема более не рекомендована в качестве стандарта лечения больных ДВКЛ пожилого возраста.

Продолжаются изучение роли ВДХТ и ТСК в терапии 1-й линии и поиск новых подходов лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alizadeh A.A., Eisen M.B., Davis R.E. et al. (2000) Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*, 403: 503–11.
2. Calvo K. R. et al. (2004) Molecular profiling provides evidence of primary mediastinal large B-cell lymphoma as a distinct entity related to classic Hodgkin lymphoma: implications for mediastinal gray zone lymphomas as an intermediate form of B-cell lymphoma. *Adv. Anat. Pathol.* 11(5): 227–238.
3. Coiffier B., Lepage E., Briere J. et al. (2002) CHOP chemotherapy plus rituximab compared with

CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.*, 346: 235–242.

4. Delarue R. et al. (2011) R-CHOP-14 compared to R-CHOP-21 in elderly patients (>70 years) with diffuse large B-cell non-hodgkin's lymphoma (DLBCL): results of the second interim analysis of the LNH03-6B Gela study. *Ann. of Onc.*, 22 (suppl. 4).

5. Fisher R.I., Gaynor E.R., Dahlborg S. et al. (1993) Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.*, 328: 1002–1006.

6. McKelvey E.M., Gottlieb J.A., Wilson H.E. et al. (1976) Hydroxyldaunomycin (Adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma. *Cancer*, 38: 1484–1493.

7. Pfreundschuh M., Truemper L., Kloess M. et al. (2002) 2-weekly vs. 3-weekly CHOP with and without etoposide for patients >60 years of age with aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL): Results of the completed NHL-B-2 trial of the DSHNHL. *Ann. Oncol.*, 13 (suppl 2)

8. Pfreundschuh M., Truemper L., Kloess M. et al. (2004) Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood*, 104: 634–641.

9. Pfreundschuh M., Truemper L., Osterborg A. et al. (2006) CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MinT) Group. *Lancet Oncol.*, 7: 379–391.

10. Rossi D., Gaidano G. (2002) Molecular Heterogeneity of Diffuse Large B-cell Lymphoma: Implications for Disease Management and Prognosis. *Hematology*, 7(4): 239–252.

11. Schmitz N. et al. (2011) Conventional chemoimmunotherapy (R-CHOP-14) or high-dose therapy (R-MEGA-CHOEP) for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: final results of the randomized MEGA-CHOEP-TRIAL of the German high grade non-hodgkin lymphoma study group (DDSHNHL). *Ann. of Onc.*, 22 (suppl. 4).

12. Vitolo U. et al. (2011) A Randomized multicentre phase III study for first line treatment of young patients with high risk (AAPI 2-3) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Rituximab (R) plus dose-dense chemotherapy CHOP14/MEGACHOP14 with or without intensified high-dose chemotherapy (HDC) and autologous stem cell transplantation (ASCT). Results of DLCL04 trial of Italian lymphoma foundation (FIL). *Ann. of Onc.*, 22 (suppl. 4).

13. Wilson W.H., Grossbard M.L., Pittaluga S. et al. (2002) Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy. *Blood*, 99: 2685–2693.

Сучасні підходи до терапії першої лінії та останні світові тенденції лікування дифузної В-великоклітинної лімфоми

І.А. Крячок, А.В. Мартинчик, К.С. Філоненко, І.Б. Титоренко, О.М. Алексик

Національний інститут раку, Київ

Резюме. Дифузні В-великоклітинні лімфоми — найрозповсюдженіше злоякісне захворювання лімфатичної системи у дорослих. У статті наведено огляд клінічних досліджень, що присвячені вивченню ефективності різних режимів терапії хворих з дифузними В-великоклітинними лімфомами. Проведено аналіз досліджень, на основі яких розроблені настанови з лікування даної категорії хворих, наведено сучасні світові тенденції. Також наведено результати клінічних досліджень, що завершилися у 2010–2011 рр., згідно з результатами яких внесено зміни в існуючі стандарти. Підходи до терапії дифузних В-великоклітинних лімфом динамічно змінювалися, починаючи зі стандарту лікуван-

ня за схемою СНОР, прийнятого у 1993 р., до подальшої інтенсифікації даного режиму та впровадженням у практику таких режимів, як СНОР-14, СНОЕР, М-МАСОР-В, що знайшли своє місце у терапії певних категорій хворих з цією патологією. Суттєве покращення показників виживаності, починаючи з 2006 р., було пов'язано з включенням моноклонального антитіла ритуксимаб до хіміотерапії та встановленням нового стандарту терапії для пацієнтів молодого віку — курсу R-СНОР-21. Стандартом терапії хворих похилого віку певний час вважався курс R-СНОР-14. Однак у 2011 р. згідно з результатами дослідження LNH03-6В отримані нові рекомендації стосовно терапії цієї категорії пацієнтів. Продовжується вивчення ролі високодозової терапії та трансплантації стовбурових клітин в терапії першої лінії, переваги яких ще не доведено, а також пошук нових підходів до лікування.

Ключові слова: неходжкінські В-великоклітинні лімфоми, ритуксимаб, хіміотерапія першої лінії, СНОР-21, СНОР-14, СНОЕР, R-СНОР, R-СНОР-14.

Modern approaches to the first line treatment and modern world trends of Diffuse Large B-cell lymphoma

I.A. Kriachok, A.V. Martynchyk, K.S. Filonenko, I.B. Tytorenko, O.M. Aleksik

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. Diffuse large B-cell lymphoma are the most common lymphoid malignancy in adults. The article provides an overview of clinical studies of the different DLBCL therapy regimens effectiveness. The authors made the analysis of studies which are base for the clinical guidelines for the treatment of this category of patients, provided current global trends and results of clinical trials that finished in 2010-2011, according to their results there were changes in existing standards. Approaches to the treatment of DLBCL are changing dynamically from the introduction of first standard regimen CHOP in 1993, to farther

intensification of this regimen and introduction of such regimens as CHOP-14, CHOEP, M-MACOP-B etc., which are also used in treatment of some categories of DLBCL. The introduction into clinical practice the monoclonal antibody rituximab in combination with CHOP regime has significantly improved treatment outcomes, and R-CHOP-21 from 2006 is considered the gold standard therapy for young patients. R-CHOP-14 was considered as a standard therapy for elderly patients. But in 2011 according to the results of the second interim analysis of phase III randomized study LNH03-6B new recommendations regarding treatment of these patients are given. The role of high dose chemotherapy and stem cell transplantation in first-line therapy are being investigated, the benefits of this approach are not proved yet. Searching for new approaches to the therapy has been going on.

Key words: non-hodgkin's diffuse large B-cell lymphoma, Rituximab, first line chemotherapy, CHOP-21, CHOP-14, CHOEP, R-CHOP, R-CHOP-14.