

О.В. Юрченко  
О.В. Пономарева

Институт экспериментальной  
патологии, онкологии  
и радиобиологии  
им. Р.Е. Кавецкого НАН  
Украины, Киев, Украина

## ГИСТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ДИФFUЗНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

**Ключевые слова:** диффузная  
крупноклеточная В-клеточная  
лимфома, диагностика,  
химиотерапия, лучевая  
терапия, ритуксимаб.

Обобщены и проанализированы данные о морфологических, иммунофенотипических и молекулярно-биологических особенностях разных гистогенетических вариантов диффузных крупноклеточных В-клеточных лимфом. Представлены результаты клинических исследований, в которых изучали различные режимы (с использованием химио-, таргетной, лучевой терапии) лечения пациентов с диффузными крупноклеточными В-клеточными лимфомами в зависимости от возраста и прогноза течения заболевания.

Подавляющее большинство лимфоидных новообразований человека возникают вследствие злокачественной трансформации В-лимфоцитов разных стадий клеточной дифференцировки, что объясняет широкий спектр гетерогенности, присущий В-клеточным опухолям лимфоидной системы. Среди всех периферических неходжкинских злокачественных лимфом (НЗЛ) наиболее распространенной является диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДКВЛ), далее следует В-клеточная фолликулярная лимфома, остальные типы опухолей встречаются с частотой менее 10% [1, 2].

ДКВЛ представляет собой гетерогенное заболевание, составляющее более 40% всех НЗЛ взрослого населения [3]. Вариабельность ответа на проводимое лечение при применении его современных схем отражает гетерогенность данной группы лимфом, которая связана, по всей видимости, с уровнем дифференциации клона патологических клеток, их генетическими аномалиями и молекулярно-биологическими особенностями. К данной категории относят лимфомы, которые обладают клинической, морфологической, иммунофенотипической и цитогенетической гетерогенностью [4–6]. И хотя в классификации ВОЗ (2001 г.) ДКВЛ выделены в отдельную клинко-морфологическую категорию, сами эксперты ВОЗ утверждали, что эта группа является неоднородной, ее формирование искусственно, и на сегодняшний день не представлены четкие патологические критерии для прогнозирования протекания заболевания и ответа на проводимую терапию [7]. В классификации ВОЗ (2008 г.) лимфоидных новообразований из этой группы лимфом выделено несколько отдельных нозологических единиц, характеризующихся особенностями строения и клинического течения (табл. 1).

К гистогенетическим вариантам ДКВЛ отнесены медиастинальная (тимическая) крупноклеточная В-клеточная лимфома (МКВЛ); ДКВЛ с преобладанием Т-клеток/гистиоцитов (Т/Г-ДКВЛ); ALK<sup>+</sup>

(anaplastic lymphoma kinase — ALK) крупноклеточная В-лимфома [8].

Таблица 1

### Субклассификация ДКВЛ

<b>ДКВЛ, неспецифицированная иным способом (неуточненная)</b>
<b>ДКВЛ, гистогенетические варианты</b>
МКВЛ
Т/Г-ДКВЛ
ALK <sup>+</sup> крупноклеточная В-лимфома
<b>Экстранодальные ДКВЛ</b>
Первичная ДКВЛ центральной нервной системы
ДКВЛ кожи нижних конечностей
<b>Внутрисосудистая В-крупноклеточная лимфома</b>
<b>ДКВЛ, связанные с вирусной инфекцией</b>
EBV <sup>+</sup> диффузная В-крупноклеточная лимфома людей пожилого возраста
В-крупноклеточная лимфома, возникающая при ассоциированной мультицентрической болезни Кастанеллана
ДКВЛ, ассоциированная с хроническим воспалением
Первичная лимфома серозных оболочек
<b>Плазмобластная лимфома</b>
<b>Неклассифицированные</b>
Крупноклеточные лимфомы с промежуточными признаками ДКВЛ и лимфомы Беркитта
Крупноклеточные лимфомы с промежуточными признаками ДКВЛ и болезнью Ходжкина

МКВЛ составляет 6–10% от общего количества ДКВЛ, развивается в переднем средостении предположительно из В-клеток тимуса. Возможны экстранодальные вовлечения (почки, надпочечники, яичники, печень, центральная нервная система); поражение костного мозга отмечают крайне редко [9].

**Морфологические особенности.** Цитологически МКВЛ напоминает другие ДКВЛ и состоит из трансформированных клеток с признаками центробластов или иммунобластов. Морфологическая картина характеризуется диффузной пролиферацией злокачественных клеток на фоне выраженного фиброза стромы, что в ряде случаев делает эту лимфому похожей на классическую лимфому Ходжкина (ЛХ), вариант нодулярного склероза, особенно при исследовании материала трепанобиопсии опухоли средостения. Идентификация остаточной ткани тимуса возможна при применении иммуногистохимического (ИГХ)-метода исследования. Такие остаточные кластеры могут образовывать дольки (lobule)

и в некоторых случаях морфологически иметь вид участков карциномы. Коллагеновые волокна разделяют опухоль на отдельные группы клеток. Клетки МКВЛ полиморфны, их вид варьирует как в разных участках опухоли, так и в пределах одного клеточного скопления. Клетки различаются размерами — обычно крупные, с довольно обширной цитоплазмой, но могут быть и более мелкие, напоминающие клетки маргинальной зоны [10]. Часть опухолевых клеток (ОК) может иметь многодольчатое ядро, что делает их похожими на клетки Ходжкина и Березовского — Рид — Штернберга. В опухоли присутствуют реактивные элементы: малые лимфоциты, гистиоциты, что в некоторых случаях создает сходство с ЛХ [11].

**Иммунофенотипические особенности.** Как и во всех лимфомах В-клеточного происхождения, патологические клетки МКВЛ экспрессируют CD19, CD20, CD79a антигены. Отсутствует экспрессия sIg, а также CD5 и CD10 антигенов [12]. Экспрессию CD30 отмечают во многих случаях заболевания, но интенсивность окрашивания более слабая и менее гомогенная, чем при классической ЛХ или анапластической крупноклеточной лимфоме [13]. В некоторых случаях дифференциальная диагностика МКВЛ и ЛХ (вариант — нодулярный склероз) вызывает значительные трудности (так называемые лимфомы серой зоны) [14]. В таких случаях наличие экспрессии В-клеточных факторов транскрипции PAX5/BSAP (B-cell Specific Activating Protein), BOB.1, Oct-2 и PU.1 в патологических клетках МКВЛ при проведении ИГХ-исследования способствует установлению диагноза [15, 16]. ОК экспрессируют общий лейкоцитарный антиген CD45, что также отличает их от классической ЛХ, патогномоничные клетки которой, как правило, CD45-отрицательные [9]. Для МКВЛ характерна экспрессия CD23 антигена, который редко выявляют при других вариантах ДКВЛ [17, 18]. В части случаев определяется экспрессия BCL-6 и/или MUM1/IRF4. Пролиферативная активность вариабельная, в отдельных случаях очень высокая.

**Иммунофенотип злокачественных клеток** — sIg<sup>-</sup>; CD3<sup>-</sup>; CD5<sup>-</sup>; CD10<sup>-</sup>; CD19<sup>+</sup>; CD20<sup>+</sup>; CD22<sup>+</sup>; CD23<sup>+</sup>; CD30<sup>+</sup> (слабое окрашивание); CD45<sup>+</sup>; CD79a<sup>+</sup>; PAX-5/BSAP<sup>+</sup>; BOB.1<sup>+</sup>; Oct-2<sup>+</sup>; PU.1<sup>+</sup>; BCL-6<sup>+/-</sup>; MUM1/IRF4<sup>+/-</sup>.

**Молекулярно-генетические особенности.** В ОК при МКВЛ отмечают соматические мутации генов тяжелых цепей Ig, а также мутации генов PAX-5, c-Myc [12]. Во многих случаях происходят мутации p53, гиперэкспрессия генов BCL-6 и активация фактора NF-kB [19]. При МКВЛ в 42% случаев определяются делеции 1p, 3p, 4q, 6q, 7p и 17p, что играет важную роль в патогенезе данной нозологической формы НЗЛ [20]. Кроме того, характерными генетическими аномалиями являются амплификации в локусах 9p и 2p, что ассоциировано с тирозинкиназой JAK2 (9p24) и транскрипционным фактором

семейства NF-kB REL (2p16) [21, 22]. **Предполагаемый нормальный клеточный аналог** — В-клетка медулярного слоя тимуса.

**Т/Г-ДКВЛ** — вариант В-клеточной лимфомы со значительным количеством неопухлевых Т-клеток, в то время как неопластические В-лимфоциты составляют не более 10% клеток [23]. Т/Г-ДКВЛ — редкий вариант, составляющий 1–3% всех ДКВЛ. Опухоль имеет агрессивное течение и часто диагностируется в развернутой стадии с вовлечением в опухолевый процесс костного мозга [24, 25]. Гистологически Т/Г-ДКВЛ может иметь сходство с классической ЛХ или периферической Т-клеточной лимфомой [26]. И хотя клинические проявления Т/Г-ДКВЛ и ЛХ разнятся, некоторые случаи заболевания имеют общие для этих лимфом особенности, предполагающие тесную биологическую связь. В некоторых случаях показано, что обе лимфомы могут присутствовать одновременно или появляться постепенно у одного и того же больного, что также поддерживает гипотезу об их взаимосвязи. Кроме того, и Т/Г-ДКВЛ, и ЛХ могут прогрессировать в типичную ДКВЛ в результате пролиферации злокачественных клеток, тогда строма перестает быть преобладающим компонентом опухоли.

**Морфологические особенности.** Т/Г-ДКВЛ характеризуется пролиферацией крупных атипичных В-клеток, дискретно расположенных на фоне реактивного инфильтрата из зрелых Т-лимфоцитов и гистиоцитов. Опухолевые В-лимфоциты имеют вид центробластов, иммунобластов, а в отдельных случаях напоминают клетки Березовского — Штернберга. В селезенке отмечают мультифокальный микронодулярный тип поражения белой пульпы вышеописанной клеточной инфильтрацией. В печени инфильтрат располагается вдоль порталных трактов. Гетерогенность клеточного состава, преобладание клеток с гиперхромными округлыми или овальными ядрами, присутствие эпителиоидных гистиоцитов и Т-лимфоцитов, что подтверждено ИГХ исследованиями, а также наличие В-лимфоцитов, которые являются моноклональными, дают возможность диагностировать Т/Г-ДКВЛ [27, 28].

**Иммунофенотипические особенности.** Патологические клетки Т/Г-ДКВЛ экспрессируют CD45 и В-клеточные дифференцировочные маркеры CD20, CD79a и PAX-5. В большинстве клеток экспрессируется BCL-6, однако отмечается отсутствие экспрессии CD10, и в большей части случаев отсутствует экспрессия BCL-2, а также не выявляют транслокации t(14,18) (q32; q21) [26, 29]. В некоторых случаях определяется антиген мембран эпителиальных клеток (ЕМА). ОК не экспрессируют CD15 и CD30. Малые лимфоциты реактивного фона, количество которых намного превышает количество ОК, экспрессируют маркеры зрелых Т-лимфоцитов — CD2, CD3, CD5 и CD7; большинство из них являются CD8<sup>+</sup>. Выявляют разное ко-

личество CD68<sup>+</sup>-реактивных гистиоцитов. Пролиферативный индекс опухоли высокий, однако его оценка затруднена присутствием множества реактивных клеток. Таким образом, отличие Т/Г-ДКВЛ от классической ЛХ может быть установлено по наличию моноклональной реаранжировки тяжелой цепи Ig и иммунофенотипического профиля ОК. Моноклональная природа крупных патологических клеток при Т/Г-ДКВЛ подтверждается также экспрессией только одного типа легких цепей Ig [30]. Вариации в морфологических проявлениях и иммунофенотипе ОК при Т/Г-ДКВЛ дают возможность определить данную НЗЛ как гетерогенное лимфо-пролиферативное заболевание [26].

**Имунофенотип злокачественных клеток** — CD20<sup>+</sup>; CD79a<sup>+</sup>; PAX-5<sup>+</sup>; CD45<sup>+</sup>; Bcl-6<sup>+</sup>; EMA<sup>+</sup>; Bcl-2<sup>-</sup>; CD10<sup>-</sup>; CD15<sup>-</sup>; CD30<sup>-</sup>.

**Молекулярно-биологические особенности.** При Т/Г-ДКВЛ часто отмечают генетические аномалии; это относится как к амплификациям 4q, Xq, Xp и 18q хромосом, так и делеции 17p. Эти области хромосом содержат гены, которые вовлечены в этиопатогенез лимфом, а именно *BCL-2* (18q21), *MLT* (18q21) и *p53* (17p13) [31]. Однако роль этих генов при Т/Г-ДКВЛ остается не до конца установленной.

**Предполагаемый нормальный клеточный аналог** — периферическая В-клетка зародышевого центра или постгерминальная В-клетка [32].

**ALK<sup>+</sup> ДКВЛ** (ранее известная как ALK<sup>+</sup> плазмобластная лимфома) является очень редкой формой злокачественного лимфо-пролиферативного процесса и составляет менее 1% всех ДКВЛ.

**Морфологические особенности.** В большинстве случаев отмечают синусоидальное распределение ОК и образование больших опухолевых скоплений, которые по макро- и микроскопическим характеристикам напоминают карциному или меланому. Лимфома состоит из мономорфных иммунобластоподобных клеток с округлым светлым ядром, в котором определяется центрально расположенное ядрышко, и обильной базофильной цитоплазмой. В некоторых случаях присутствуют признаки плазмобластной дифференциации [33]. Часто выявляют клетки, напоминающие клетки Березовского — Штернберга.

**Имунофенотипические особенности.** ALK<sup>+</sup> ДКВЛ не имеет В- и Т-клеточных маркеров, не отмечают экспрессии CD30 (в отличие от ALK<sup>+</sup> анапластической Т-клеточной лимфомы) и CD45. ОК экспрессируют цитоплазматическую ALK гранулярного типа и антигены плазматических клеток CD138, MUM1/IRF4, кроме того, выявлена экспрессия EMA [33]. Злокачественные клетки могут экспрессировать цитоплазматический IgA (реже IgG), CD4, CD43 и CD57.

**Имунофенотип злокачественных клеток** — CD20<sup>-</sup>; CD30<sup>-</sup>; CD79a<sup>-</sup>; CD45<sup>-</sup>; ALK<sup>+</sup>; CD138<sup>+</sup>; MUM1/IRF4<sup>+</sup>; EMA<sup>+</sup>.

**Молекулярно-биологические особенности.** В отличие от транслокации t(2;5)/ALK-NPM1, которая определяется при ALK<sup>+</sup> анапластической Т-клеточной

лимфоме, 60% случаев ALK<sup>+</sup> ДКВЛ имеют транслокацию t(2;17)(p23;q23), в результате которой образуется слитный белок (клатрин и ALK). Редкая встречаемость данной нозологической формы не дает возможности более детального определения генетических нарушений, связанных с развитием данной патологии.

**Предполагаемый нормальный клеточный аналог** — не установлен.

ДКВЛ может возникать *de novo* или же развиваться на фоне предсуществующей лимфомы из зрелых клеток: лимфомы из малых лимфоцитов/хронического лимфолейкоза, фолликулярной лимфомы, лимфомы из клеток зоны мантии и некоторых других. Чаще всего происходит трансформация фолликулярной лимфомы [34].

## ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ДКВЛ

Как отмечалось выше, ДКВЛ является наиболее распространенным гистологическим подтипом НЗЛ и составляет от 30 до 40% случаев этого заболевания [7]. Хотя средний возраст на момент установления диагноза составляет 60–70 лет, ДКВЛ поражает пациентов всех возрастных групп. У больных может быть диагностирована локализованная или распространенная форма болезни с вовлечением только лимфатических узлов и/или экстранодными очагами ДКВЛ. Например, первичная МКВЛ представляет один из клинико-патологических вариантов, который чаще всего развивается у женщин молодого возраста, и обычно остается локализованной в средостении. Важно помнить, что ДКВЛ может также возникнуть в результате гистологической трансформации индолентной лимфомы. Хотя такая дифференциация не может повлиять на выбор лечения на начальном этапе, несомненно, она влияет на прогноз и течение болезни, и, следовательно, должна быть распознана в момент установления диагноза.

Основой лечения пациентов с ДКВЛ является системная химиотерапия (ХТ); проведение только лучевой терапии (ЛТ) недостаточно эффективно и связано с высокой частотой развития рецидивов [35]. Для ранней стадии заболевания повышение эффективности лечения вследствие добавления ЛТ к ХТ остается спорным. На основании результатов рандомизированного исследования, продемонстрировавших при ранних (I/II) стадиях агрессивных лимфом улучшение выживаемости при проведении ограниченного числа курсов ХТ по схеме СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) с последующей ЛТ на вовлеченные зоны по сравнению с полным курсом СНОР, комбинированная терапия ранних стадий агрессивных лимфом была признана стандартом [36]. Однако длительное последующее наблюдение за пациентами показало сближение кривых общей выживаемости (ОВ) из-за поздних системных рецидивов в группе комбинированной модальности, что привело к возобновлению дискуссии о целесообразности применения ЛТ у больных агрессивными лимфомами [36, 37]. В свя-

зи с этими данными в недавнем проспективном рандомизированном исследовании Группы по изучению лимфом взрослого населения (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte — GELA) 576 пациентов пожилого возраста с агрессивными лимфомами в ранней стадии заболевания и благоприятным прогнозом получали только СНОР (4 цикла) или СНОР с последующей ЛТ; выявлено, что комбинированная терапия не превосходит ХТ [38]. С учетом результатов этих исследований и убедительного улучшения результатов после применения режима СНОР после внедрения в клиническую практику ритуксимаба (режим R-СНОР) трудно оправдать рутинное использование ЛТ на ранней стадии заболевания.

Возможным исключением в плане назначения ЛТ при агрессивных НЗЛ является первичная МКВЛ, однако вопрос о применении ЛТ решают в зависимости от схемы индукционной ХТ. В исследовании [39] участвовали 50 пациентов с нелеченными первичными МКВЛ, которые получили ХТ по схеме МАСОР-В (метотрексат, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон, блеомицин) с последующим проведением ЛТ. 66% из них при наблюдении после ХТ и оценке статуса заболевания с помощью сканирования галлием постоянно демонстрировали положительные результаты исследования, что предполагает наличие остаточной активной опухоли. После консолидации ЛТ только 19% пациентов имели положительные результаты сканирования галлием, а 80% демонстрировали отсутствие активности, то есть у них отсутствовала остаточная активная опухолевая паренхима в течение среднего периода наблюдения 39 мес. Это исследование показало необходимость применения ЛТ после ХТ в таких клинических случаях.

В то же время клинические исследования разных лет свидетельствуют, что дозоинтенсивные схемы — МАСОР-В, VACOP-В (этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон, блеомицин) — превосходят по активности режим СНОР при первичных МКВЛ, что сохраняет актуальность вопроса об оптимизации ХТ для этой клеточной формы лимфомы [40–42]. Результаты ХТ с применением фармакодинамически скорректированных дозовых режимов DA-EPOCH-R (доксорубин, винкристин и этопозид — инфузия в течение 96 ч, с болюсным внутривенным введением циклофосфамида, применением ритуксимаба и приемом преднизолона внутрь) вновь ставят под сомнение необходимость проведения ЛТ при первичных МКВЛ [43, 44]. В исследовании фазы II режима DA-EPOCH-R при первичных МКВЛ (26 пациентов) 100% больных живы, безрецидивная выживаемость составила 91% при среднем сроке наблюдения 4,2 года; только 2 пациентам потребовалась ЛТ [45]. Эти результаты показывают, что режим DA-EPOCH-R устраняет необходимость в ЛТ у большинства пациентов с первичными МКВЛ, что исключает риск развития проявлений поздней токсичности, таких как вторичные злока-

чественные новообразования и болезни сердца. Это особенно важно с учетом того, что пациенты с первичными МКВЛ, как правило, молодого возраста и часто — женщины, которые имеют повышенный риск возникновения вторичного рака молочной железы и других видов рака, а также иных видов поздней токсичности. Не исключено, что больные, которые получают режим R-СНОР, также не нуждаются в ЛТ, но этот вопрос требует дополнительного изучения.

Для распространенных ДКВЛ необходимо системное лечение (табл. 2). Режим СНОР был разработан более 20 лет назад и на основании данных об его эффективности и токсичности предложен в качестве стандарта. Тот факт, что только 44% пациентов достигали полной ремиссии (ПР) после применения СНОР, предполагал, что есть необходимость в совершенствовании этого базового режима. Были инициированы многочисленные исследования, направленные на улучшение результатов ХТ, в частности, путем внесения изменений в базовый режим СНОР [46, 47]. В исследовании GELA сравнивали режимы ACVBP (доксорубин, циклофосфамид, виндезин, блеомицин, преднизолон) и СНОР у пожилых пациентов с агрессивной лимфомой; результаты исследования продемонстрировали превосходство ACVBP по показателям 5-летней бессобытийной выживаемости (БСВ) и ОВ (соответственно 39 и 46% по сравнению с 29 и 38% для СНОР) [48]. Значительная часть преимуществ у больных, получавших режим ACVBP, была связана с низкой частотой прогрессирования в области центральной нервной системы. У пациентов с низким IPI (International prognostic index) исследование режима ACVBP не показало его преимуществ по сравнению со схемой m-BACOD (метотрексат, фолиниевая кислота, блеомицин, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, дексаметазон), которая по эффективности эквивалентна СНОР [49].

В группе агрессивных лимфом с высокой степенью пролиферации, определяемой ИГХ-маркерами Ki-67 или MIB-1, показано, что неблагоприятный прогноз при проведении ХТ в режиме СНОР, возможно, связан с «кинетической» проблемой [50, 51]. Одной из стратегий преодоления «кинетического провала» является повышение плотности дозы методом уменьшения интервала между циклами ХТ. Немецкие исследователи (Deutsche Studiengruppe für Hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome — DSHNHL) оценивали влияние плотности дозы этопозид в двух сравнительных 4-группных исследованиях. СНОР назначали каждые 14 или 21 день, с (СНОЕР) или без этопозид, пациентам в возрасте старше 60 лет, а также 60 лет и моложе с низким уровнем риска [52, 53]. У молодых пациентов лечение по схеме СНОЕР-21 по сравнению со стандартным СНОР-21 было более эффективным: частота ПР — 88 против 79%, 5-летняя БСВ — 69 против 58% соответственно [53]. У пациентов старшей группы лучший результат (по сравнению со стандартным СНОР-21) показал дозоинтенсивный режим СНОР-14: частот-

Химиотерапевтические режимы для лечения ДКВЛ

Исследование	Рекомендованный режим ХТ	Группы больных	БСВ, %	ОВ, %	Ссылка
Фаза III, GELA, R-CHOP vs CHOP	R-CHOP	Возраст $\geq$ 60 лет, любой риск	5-летняя (EFS), 47	5-летняя, 58	57, 58
Фаза III, US Intergroup, R-CHOP vs CHOP	R-CHOP	Возраст $\geq$ 60 лет, любой риск	3-летняя (FFS), 53	Не определена	59
Фаза III, MInT, R-CHOP-подобный vs CHOP	R-CHOP-подобный	Возраст $\leq$ 60 лет, низкий риск	3-летняя (EFS), 79	3-летняя, 93	61
Фаза III, GELA, ACVBP vs CHOP	ACVBP	Возраст $\geq$ 60 лет, высокий риск (как минимум 1 фактор IPI)	5-летняя (EFS), 39	5-летняя, 46	48
Фаза II, NCI, однокурсное	DA-EPOCH-R	Возраст $\geq$ 18 лет, любой риск	При наблюдении 54 мес (PFS), 79	При наблюдении 54 мес, 80	62
Фаза III, DSHNHL, CHOP-14, CHOP-21, CHOP-14, CHOP-21	CHOP-21	Возраст 18–60 лет, низкий риск	5-летняя (EFS), 69	Не определена	53
Фаза III, DSHNHL, CHOP-14, CHOP-21, CHOP-14, CHOP-21	CHOP-14	Возраст 61–75 лет, любой риск	5-летняя (EFS), 44	5-летняя, 53	52
Фаза III, DSHNHL R-CHOP-14 $\times$ 8, R-CHOP-14 $\times$ 6, R-CHOP-21 $\times$ 8, R-CHOP-21 $\times$ 6	R-CHOP-14 ( $\times$ 6)	Возраст $\geq$ 60 лет, любой риск	3-летняя (EFS), 66	3-летняя, 78	60

EFS – event free survival; FFS – failure free survival; PFS – progression free survival.

та ПР составляла 76 против 60%, 5-летняя БСВ — 44 против 33% [52]. Хотя эти исследования послужили весомым доказательством того, что результаты лечения могут быть улучшены с помощью изменений в базисном режиме ХТ CHOP, остается неясным, почему оптимальные терапевтические опции отличались в разных возрастных группах. Вопрос о том, за счет чего происходит улучшение результатов лечения — за счет повышения интенсивности дозы или добавления этопозиды — продолжают изучать в других исследованиях [54, 55].

Альтернативной стратегией интенсификации ХТ является фракционирование дозы цитостатических препаратов и назначение их дробного введения для уменьшения количества ОК, которые могут выжить и размножиться между циклами. Более продолжительное воздействие противоопухолевых препаратов может дать возможность воспользоваться преимуществами повышенной чувствительности ОК в различные фазы клеточного цикла. Уже давно в лабораторных исследованиях продемонстрировано, что длительное воздействие низких концентраций винкристина и доксорубина, по сравнению с кратким воздействием более высокой концентрации, может привести к повышению цитотоксичности более чем на порядок [56]. Этот подход использован при фармакодинамической коррекции дозы режима DA-EPOCH, который продемонстрировал для вновь диагностированных ДКВЛ возможность увеличения 5-летней БСВ и ОВ до 70 и 73% соответственно. Интересно, что высокая степень пролиферации опухоли в этом исследовании при изучении неблагоприятных биомаркеров не выявлена [43].

Применение ритуксимаба (химерные моноклональные антитела к CD20) в сочетании с ХТ в режиме CHOP существенно повлияло на результаты лечения при ДКВЛ. Первое сравнительное исследование режимов CHOP и R-CHOP проведено GELA с участием пациентов в возрасте старше 60 лет [57]. В результате

применения R-CHOP по сравнению с CHOP достигнута ПР — 76 против 63% и 5-летняя БСВ — 47 против 29% соответственно, что сделало R-CHOP стандартом в лечении при ДКВЛ [57, 58]. Преимущества применения ритуксимаба подтверждены в США (US Intergroup) в многоцентровом исследовании на аналогичной популяции пациентов [59].

Когда был установлен факт улучшения результатов ХТ при сочетании традиционных режимов с ритуксимабом, ряд исследователей приступили к изучению целесообразности назначения этого препарата в различных клинических ситуациях и программах лечения. Группа DSHNHL исследовала вопрос о различии в результатах лечения с применением разного количества циклов ХТ  $\pm$  ритуксимаб: в рандомизированном исследовании RECOVER-60 Trial сравнивали эффективность 6 *versus* 8 циклов CHOP-14 с ритуксимабом или без него у пациентов пожилого возраста с ДКВЛ. Не выявлено различий в результатах лечения в зависимости от количества его циклов [60]. Данное исследование продемонстрировало отличный результат 3-летней выживаемости без признаков прогрессирования — 66% — при использовании режима R-CHOP-14 в течение 6 циклов, что лучше, чем результаты исследований GELA и межгруппового исследования США [57, 59]. Однако, с учетом всех предостережений о сравнительном анализе результатов различных исследований, нельзя сделать однозначный вывод, что R-CHOP-14 превосходит стандартный R-CHOP-21. Международное исследование MabThera International Trial (MInT) было посвящено изучению преимуществ использования ритуксимаба с режимами — производными CHOP у более молодых пациентов ( $\leq$  60 лет) с благоприятными прогностическими характеристиками, определенными в группу низкого риска (согласно IPI); почти половина больных получали ЛТ на вовлеченные зоны [61]. Как и в других рандомизированных исследованиях, у пациентов, получавших ритукси-

маб, 3-летняя БСВ была значительно выше — 79%. Интересно, что по данным этого исследования, ритуксимаб нивелирует преимущества режима СНОЕР у более молодых пациентов.

Ритуксимаб также исследован в сочетании с режимом DA-EPOCH. В данном исследовании (72 пациента) при среднем сроке наблюдения 54 мес зафиксированы БСВ и ОВ — 79 и 80% соответственно. При анализе результатов лечения в подгруппах низкого и высокого риска (с использованием критериев IPI) в этот период заболевание не прогрессировало у 91% (IPI 0–1), 90% (IPI 2), 67% (IPI 3) и 47% (IPI 4–5) больных соответственно. Хотя в интерпретации предварительных итогов нужно быть весьма осторожными, следует отметить, что зависимость эффективности режима DA-EPOCH-R от группы риска (по системе критериев IPI) отмечена и в другие сроки наблюдения [62]. Оценка эффективности режима DA-EPOCH-R по сравнению с R-СНОР для не леченных ранее пациентов с ДКВЛ в настоящее время продолжается в исследовании Cancer and Leukemia Group B (CALGB) в сочетании с анализом микрочипов.

Хотя очевидно, что ритуксимаб значительно улучшил результаты лечения при ДКВЛ в целом, некоторые исследования показывают, что эффективность ритуксимаба ограничена биологическими особенностями опухоли. По данным 2 исследований, эффективность ритуксимаба зависит от экспрессии BCL-2 (наиболее высока в случаях BCL-2(+) ДКВЛ), другие исследователи продемонстрировали зависимость от экспрессии BCL-6 (ограничение эффективности ритуксимаба при BCL-6(–) ДКВЛ [63–65]). Совокупность данных позволила предположить, что ритуксимаб в первую очередь может способствовать улучшению результатов лечения лимфом из В-клеток постзародышевого центра [50, 66, 67]. На данный момент, однако, невозможно точно определить, какая подформа лимфом максимально эффективно может быть пролечена ритуксимаб-содержащими режимами, и дальнейший прогресс экспериментальной и клинической онкологии имеет решающее значение в выявлении новых терапевтических стратегий и молекулярных мишеней в группах пациентов, для которых ритуксимаб не является оптимальным препаратом.

Роль высокодозной ХТ и трансплантации аутологичных гемопоэтических клеток в первичном лечении при ДКВЛ остается спорной [68, 69]. Некоторые исследования, что продемонстрировали преимущества такой тактики, проводились до эпохи ритуксимаба [70]. Аутологичная трансплантация гемопоэтических клеток связана с различными проявлениями поздней токсичности, в том числе с развитием лейкемии и вторичной миелодисплазии, которые должны быть рассмотрены в контексте «риск — польза» лечения [71]. Таким образом, несмотря на безусловные достижения в области диагностики и лечения пациентов с ДКВЛ, результаты весьма далеки от желаемых. В дальнейшем усовершенствовании терапевтических программ значительные надежды возлагают на новые цитотокси-

ческие и таргетные агенты, оптимизацию подходов к применению агрессивных режимов ХТ и ЛТ.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma classification Project. *Blood* 1997; **89**: 3909–18.
2. Cortelazzo S, Ponzoni M, Ferreri AJ, Hoelzer D. Lymphoblastic lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; **79** (3): 330–43.
3. Gatter KC, Warnke RA. Diffuse large B-lymphoma. In: World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. / *ES Jaffe, NL Harris, H Stein, JW Vardiman* (Eds). Lyon, France: IARC Press, 2001: 171–5.
4. Pileri SA, Dirnhofer S, Went P, et al. Diffuse large B-cell lymphoma: one or more entities? Present controversies and possible tools for its subclassification. *Histopathology* 2002; **41**: 482–509.
5. Lossos IS. Molecular pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 6351–7.
6. Bea S, Colomo L, Lopez-Guillermo A, et al. Clinicopathologic significance and prognostic value of chromosomal imbalances in diffuse large B-cell lymphomas. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 3498–508.
7. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues / *ES Jaffe, NL Harris, H Stein, JW Vardiman* (Eds). Lyon, France: IARC Press, 2001.
8. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery *Blood* 2008; **112**: 4384–99.
9. Pileri SA, Zinzani PL, Gaidano G, et al. Pathobiology of primary mediastinal B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2003; **44**, Suppl 3: S21–6.
10. Paulli M, Strater J, Gianelli U, et al. Mediastinal B-cell lymphoma: a study of its histomorphologic spectrum based on 109 cases. *Hum Pathol* 1999; **30** (2): 178–87.
11. Cazals-Hatem D, Lepage E, Brice P, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. A clinicopathologic study of 141 cases compared with 916 nonmediastinal large B-cell lymphomas, a GELA (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte) study. *Am J Surg Pathol* 1996; **20** (7): 877–88.
12. Kanavaros P, Gaulard P, Charlotte F, et al. Discordant expression of immunoglobulin and its associated molecule mb-1/CD79a is frequently found in mediastinal large B-cell lymphomas. *Am J Pathol* 1995; **146** (3): 735–41.
13. Higgins JP, Warnke RA. CD30 expression is common in mediastinal large B-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol* 1999; **112**: 241–47.
14. Rudiger T, Jaffe ES, Delsol G, et al. Workshop report on Hodgkin's disease and related diseases («grey zone» lymphoma). *Ann Oncol* 1998; **9** (suppl 5): S31–8.
15. Pileri SA, Gaidano G, Zinzani PL, et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma: high frequency of BCL-6 mutations and consistent expression of the transcription factors OCT-2, BOB.1, and PU.1 in the absence of immunoglobulins. *Am J Pathol* 2003; **162**: 243–53.
16. Jundt F, Kley K, Anagnostopoulos I, et al. Loss of PU.1 expression is associated with defective immunoglobulin transcription in Hodgkin and Reed — Sternberg cells of classical Hodgkin disease. *Blood* 2002; **99**: 3060–2.
17. Calaminici M, Piper K, Lee AM, Norton AJ. CD23 expression in mediastinal large B-cell lymphomas. *Histopathology* 2004; **45**: 619–24.
18. Martelli M, Ferreri AJ, Johnson P. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; **68** (3): 256–63.
19. Dunphy CH, O'Malley DP, Cheng L, et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma: detection of BCL2 gene rearrangements by PCR analysis and FISH. *J Hematol* 2008; **1** (2): 77–84.

20. **Kimm LR, deLeeuw RJ, Savage KJ, et al.** Frequent occurrence of deletions in primary mediastinal B-cell lymphoma. *Gen Chromosom Cancer* 2007; **46** (12): 1090–7.
21. **Bentz M, Barth TF, Bruderlein S, et al.** Gain of chromosome arm 9p is characteristic of primary mediastinal B-cell lymphoma (MBL): comprehensive molecular cytogenetic analysis and presentation of a novel MBL cell line. *Gen Chromosom Cancer* 2001; **30**: 393–401.
22. **Scarpa A, Taruscio D, Scardoni M, et al.** Nonrandom chromosomal imbalances in primary mediastinal B-cell lymphoma detected by arbitrarily primed PCR fingerprinting. *Gen Chromosom Cancer* 1999; **26**: 203–9.
23. **Ramsay AD, Smith WJ, Isaacson PG.** T-cell-rich B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1988; **12** (6): 433–43.
24. **Delabie J, Vandenbergh E, Kennes C, et al.** Histiocyte-rich B-cell lymphoma. A distinct clinicopathologic entity possibly related to lymphocyte predominant Hodgkin's disease, paragranuloma subtype. *Am J Surg Pathol* 1992; **16**: 37–48.
25. **Rudiger T, Gascoyne RD, Jaffe ES, et al.** Workshop on the relationship between nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma and T cell/histiocyte-rich B cell lymphoma. *Ann Oncol* 2002; **13**: 44–51.
26. **Lim MS, Beaty M, Sorbara L, et al.** T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma: a heterogeneous entity with derivation from germinal center B cells. *Am J Surg Pathol* 2002; **26** (11): 1458–66.
27. **Павловская АИ, Ковригина АМ, Шолохова ЕН и др.** О дифференциальной диагностике В-клеточной лимфомы, богатой Т-клетками, и периферических Т-клеточных лимфом. *Арх патол* 2000; **62** (4): 8–11.
28. **Ковригина АМ, Пробатова НА.** Морфоиммунологическая дифференциальная диагностика лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием и В-крупноклеточных лимфом. *Арх патол* 2005; **67** (4): 10–6.
29. **Achten R, Verhoef G, Vanuysel L, De Wolf-Peeters C.** Histiocyte-rich, T-cell-rich B-cell lymphoma: a distinct diffuse large B-cell lymphoma subtype showing characteristic morphologic and immunophenotypic features. *Histopathology* 2002; **40** (1): 31–45.
30. **Baddoura FK, Chan WC, Masih AS, et al.** T-cell-rich B-cell lymphoma. A clinicopathologic study of eight cases. *Am J Clin Pathol* 1995; **103** (1): 65–75.
31. **Willis TG, Dyer MJS.** The role of immunoglobulin translocations in the pathogenesis of B-cell malignancies. *Blood* 2000; **96** (3): 808–22.
32. **Brauninger A, Kuppers R, Spieker T, et al.** Molecular analysis of single B cells from T-cell-rich B-cell lymphoma shows the derivation of the tumor cells from mutating germinal center B cells and exemplifies means by which immunoglobulin genes are modified in germinal center B cells. *Blood* 1999; **93** (8): 2679–87.
33. **Delsol G, Lamant L, Mariama B, et al.** A new subtype of large B-cell lymphoma expressing the ALK kinase and lacking the 2,5 translocation. *Blood* 1997; **89** (5): 148–90.
34. **Haarer CF, Roberts RA, Frutiger YM, et al.** Immunohistochemical classification of *de novo*, transformed, and relapsed diffuse large B-cell lymphoma into germinal center B-cell and nongermlinal center B-cell subtypes correlates with gene expression profile and patient survival. *Arch Pathol Lab Med* 2006; **130** (12): 1819–24.
35. **Spicer J, Smith P, Maclennan K, et al.** Long-term follow-up of patients treated with radiotherapy alone for early-stage histologically aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer* 2004; **90**: 1151.
36. **Miller TP, Leblanc M, Spier C, et al.** CHOP alone compared to CHOP plus radiotherapy for early stage aggressive non-Hodgkin's lymphomas: Update of the Southwest Oncology Group (SWOG) randomized trial. *Proc Am Soc Hematology* 2001; **98**: Abstr 3024.
37. **Horning SJ, Weller E, Kim K, et al.** Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 3032.
38. **Bonnet C, Fillet G, Mounier N, et al.** CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 787.
39. **Zinzani PL, Martelli M, Magagnoli M, et al.** Treatment and clinical management of primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: MACOP-B regimen and mediastinal radiotherapy monitored by (67) Gallium scan in 50 patients. *Blood* 1999; **94**: 3289.
40. **O'Reilly SE, Hoskins P, Klimo P, Connors JM.** MACOP-B and VACOP-B in diffuse large cell lymphomas and MOPP/ABV in Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1991; **2** (Suppl 1): 17.
41. **Todeschini G, Secchi S, Morra E, et al.** Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBCL): long-term results from a retrospective multicentre Italian experience in 138 patients treated with CHOP or MACOP-B/VACOP-B. *Br J Cancer* 2004; **90**: 372.
42. **Zinzani PL, Martelli M, Bertini M, et al.** Induction chemotherapy strategies for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a retrospective multinational study on 426 previously untreated patients. *Haematologica* 2002; **87**: 1258.
43. **Wilson WH, Grossbard ML, Pittaluga S, et al.** Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy. *Blood* 2002; **99**: 2685.
44. **Wilson WH, Gutierrez M, O'Connor P, et al.** The role of rituximab and chemotherapy in aggressive B-cell lymphoma: a preliminary report of dose-adjusted EPOCH-R. *Semin Oncol* 2002; **29**: 41.
45. **Dunleavy K, Pittaluga S, Janik J, et al.** Novel treatment of Burkitt lymphoma with dose-adjusted EPOCH-rituximab: preliminary results showing excellent outcome. *ASH Annual Meeting Abstr* 2006; **108**: 2736.
46. **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.
47. **Messori A, Vaiani M, Trippoli S, et al.** Survival in patients with intermediate or high grade non-Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of randomized studies comparing third generation regimens with CHOP. *Br J Cancer* 2001; **4**: 303.
48. **Tilly H, Lepage E, Coiffier B, et al.** Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003; **102**: 4284.
49. **Tilly H, Mounier N, Lederlin P, et al.** Randomized comparison of ACVBP and m-BACOD in the treatment of patients with low-risk aggressive lymphoma: the LNH87-1 study. *Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol* 2000; **18**: 1309.
50. **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.
51. **Miller TP, Grogan TM, Dahlberg S, et al.** Prognostic significance of the Ki-67-associated proliferative antigen in aggressive non-Hodgkin's lymphomas: a prospective Southwest Oncology Group trial. *Blood* 1994; **83**: 1460.
52. **Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al.** 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* 2004; **104**: 634.
53. **Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al.** 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.
54. **Brusamolino E, Rusconi C, Montalbetti L, et al.** Dose-dense R-CHOP-14 supported by pegfilgrastim in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a phase II study of feasibility and toxicity. *Haematologica* 2006; **91**: 496.
55. **Verdonck LF, Notenboom A, de Jong DD, et al.** Intensified 12-week CHOP (I-CHOP) plus G-CSF compared with standard

24-week CHOP (CHOP-21) for patients with intermediate-risk aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 trial of the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group (HOVON). *Blood* 2007; **109**: 2759.

56. **Lai GM, Chen YN, Mickley LA, et al.** P-glycoprotein expression and schedule dependence of adriamycin cytotoxicity in human colon carcinoma cell lines. *Int J Cancer* 1991; **49**: 696.

57. **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* 2002; **346**: 235–42.

58. **Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al.** Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 4117.

59. **Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al.** Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-Cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; **24** (19): 3121–7.

60. **Pfreundschuh M, Kloess M, Zeynalova S, et al.** Six vs. eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab for elderly patients with diffuse large B-Cell lymphoma (DLBCL): results of the completed RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *ASH Ann Meet Abstr* 2006; **108**: 205.

61. **Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al.** 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* 2006; **7**: 379.

62. **Wilson WH, Dunleavy K, Pittaluga S, et al.** DA-EPOCH-R is highly effective in both BCL-6<sup>+</sup> and BCL-6<sup>-</sup> untreated de novo diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): study update and analysis of survival outcomes for multiple biomarkers. *ASH Ann Meet Abstr* 2006; **108**: 206.

63. **Wilson WH, O'Connor P, Hegde U, et al.** Rituximab may overcome BCL-2-associated chemotherapy resistance in untreated diffuse large B-cell lymphomas. *Blood* 2001; **98**: 343a. (abstr 1447).

64. **Mounier N, Briere J, Gisselbrecht C, et al.** Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl-2-associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Blood* 2003; **101**: 4279.

65. **Winter JN, Weller EA, Horning SJ, et al.** Prognostic significance of Bcl-6 protein expression in DLBCL treated with CHOP or R-CHOP: a prospective correlative study. *Blood* 2006; **107** (11): 4207.

66. **Rosenwald A, Wright G, Leroy K, et al.** Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically

favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J Exp Med* 2003; **198**: 851.

67. **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.

68. **Gisselbrecht C, Lepage E, Molina T, et al.** Shortened first-line high-dose chemotherapy for patients with poor-prognosis aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; **20**: 2472.

69. **Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al.** Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 1244.

70. **Milpied N, Deconinck E, Gaillard F, et al.** Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. *N Engl J Med* 2004; **350**: 1287.

71. **Metayer C, Curtis RE, Vose J, et al.** Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after autotransplantation for lymphoma: a multicenter case-control study. *Blood* 2003; **101**: 2015.

## REVIEW OF HISTOGENETIC VARIANTS OF DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA: DIAGNOSTICS AND TREATMENT

*O.V. Yurchenko, O.V. Ponomareva*

**Summary.** *The data on the morphological, immunophenotypic and molecular biological characteristics of different histogenetic variants of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) are summarized and analyzed. The article presents the results of the clinical studies that have studied different treatment regimens (using chemotherapy, targeted, and radiation therapy) in patients with DLBCL depending on the age and prognosis of the course of the disease.*

**Key words:** diffuse large B-cell lymphoma, diagnostics, chemotherapy, radiotherapy, rituximab.

### Адрес для переписки:

Пономарева О.В.  
03022, Киев, ул. Васильковская, 45  
Институт экспериментальной  
патологии, онкологии и радиобиологии  
им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины  
E-mail: pola59@rambler.ru