

МЕДИЦИНА**MEDICINE**

УДК 616.428

<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2023-67-2-126-133>

Поступило в редакцию 18.08.2022

Received 18.08.2022

Академик С. А. Красный, Н. Е. Конопля, О. А. Каленик, П. Д. Демешко*Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии
имени Н. Н. Александрова, Лесной, Республика Беларусь***НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ СХЕМ
R-CHOP И R-CHOP + ИНТЕРЛЕЙКИН-2 В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ
У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ДИФфуЗНОЙ
В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ**

Аннотация. Исследование проведено с целью оценки влияния применения интерлейкина-2 (ИЛ-2) в составе схемы R-CHOP на частоту достижения полного метаболического ответа (ПМО) по данным ранней позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ/КТ) и выживаемость без прогрессирования в сравнении со стандартной схемой у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ). В исследование включены данные 152 пациентов с ДВКЛ, проходивших обследование и лечение в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова в период 2015–2020 гг. Из их числа 59 пациентов включены в проспективную группу (R-CHOP + ИЛ-2 в суммарной курсовой дозе 5 000 000 МЕ), группу исторического контроля составили 93 человека, получавших стандартную терапию R-CHOP. ПЭТ/КТ выполнялось после 4 курсов терапии, метаболический ответ оценивали по шкале Довиль, к ПМО относили Довиль 1-2. В группе R-CHOP + ИЛ-2 частота ПМО составила 67,8 %, в контрольной – 50,5 % ($p_{\chi^2} = 0,044$). 5-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) в группах R-CHOP + ИЛ-2 и R-CHOP составила соответственно 80,7 и 64,5 % ($p = 0,04$). В группах благоприятного и промежуточного прогноза (МПИ 0–3) ВБП статистически значимо не отличалась в зависимости от проведенного лечения. При высоком риске (МПИ 4–5) 5-летняя ВБП в группах R-CHOP + ИЛ-2 и R-CHOP составила 71,4 и 25,0 % соответственно ($p = 0,02$). Дополнительное включение ИЛ-2 в схему R-CHOP в первой линии лечения пациентов с ДВКЛ повышает частоту ПМО по данным 18-ФДГ ПЭТ/КТ после 4 курсов химиоиммунотерапии и ВБП в группе высокого риска.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, R-CHOP, интерлейкин-2, позитронно-эмиссионная томография

Для цитирования. Непосредственные и отдаленные результаты применения схем R-CHOP и R-CHOP + интерлейкин-2 в первой линии терапии у пациентов, страдающих диффузной В-крупноклеточной лимфомой / С. А. Красный [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2023. – Т. 67, № 2. – С. 126–133. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2023-67-2-126-133>

Academician Sergei A. Krasny, Natalya E. Konoplya, Volha A. Kalenik, Pavel D. Dziameshka*N. N. Alexandrov National Cancer Centre, Lesnoy, Republic of Belarus***RESULTS OF R-CHOP AND R-CHOP + INTERLEUKIN-2 REGIMENS IN FIRST-LINE THERAPY
IN PATIENTS WITH DIFFUSE B-CELL LYMPHOMA**

Abstract. The study was made to evaluate the effect of interleukin-2 (IL-2) as part of the R-CHOP regimen on the rate of a complete metabolic response (CMR) using the data of interim positron emission tomography (PET/CT) and progression-free survival compared to the standard regimen in patients with diffuse B-cell lymphoma (DCLC). The data of 152 patients with biopsy-proven DCLC who were treated in the period 2015–2020 were included. Among them, 59 patients were included in the prospective group (R-CHOP + IL-2 in a total course dose of 5,000,000 IU). The control group consisting of 93 patients received standard R-CHOP therapy. PET/CT was performed after 4 courses of therapy, metabolic response was assessed using the Deauville scale, and Deauville 1-2 was classified as CMR. The rate of CMR in the R-CHOP+IL-2 group was 67.8 %, while in the control group it was 50.5 % ($p_{\chi^2} = 0.044$). The 5-year progression-free survival (PFS) in the R-CHOP+IL-2 and R-CHOP groups was 80.7 and 64.5 %, respectively ($p = 0.04$). In the favorable and intermediate prognosis groups (IPI 0–3), PFS was not statistically significantly different depending on treatment. At high risk (IPI 4–5), the 5-year PFS in the R-CHOP + IL-2 and R-CHOP groups was 71.4 and 25.0 %, respectively ($p = 0.02$). Including IL-2 in the R-CHOP regimen in the first-line

treatment of patients with DCLC increases the incidence of CMR according to 18-FDG PET/CT after 4 courses of chemoimmunotherapy and PFS in the high-risk group.

Keywords: diffuse B-cell lymphoma, R-CHOP, interleukin-2, interim positron emission tomography

For citation. Krasny S. A., Konoplya N. E., Kalenik V. A., Dziameshka P. D. Results of R-CHOP and R-CHOP + interleukin-2 regimens in first-line therapy in patients with diffuse B-cell lymphoma. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2023, vol. 67, no. 2, pp. 126–133 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2023-67-2-126-133>

Введение. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) является наиболее часто встречающейся формой среди всех неходжкинских лимфом и составляет около 20–30 % случаев [1]. Эта форма лимфомы характеризуется агрессивным течением и без лечения медиана выживаемости составляет менее одного года [2].

Стандартом лечения этой нозологической формы опухоли на протяжении последних двух десятилетий во всех странах мира является комбинация анти CD-20 моноклонального антитела – ритуксимаба с режимом СНОР (винкристин + доксорубин + циклофосфамид + преднизолон) или при наличии противопоказаний к ритуксимабу – в режиме СНОР. Стандартный терапевтический подход эффективен примерно у 60 % пациентов [3]. В 40 % наблюдается либо первичная химиорезистентность, либо возникает ранний рецидив болезни, что характеризуется плохим прогнозом [4; 5]. Ожидаемая продолжительность жизни таких пациентов резко снижается, так как режимы спасения, включая высокодозную химиотерапию с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, показывают весьма скромные показатели ответа [6]. Поэтому продолжается поиск новых стратегических подходов для усиления противоопухолевой активности ритуксимаба или преодоление резистентности. Одним из таких подходов может быть дополнительное использование цитокинов, в частности рекомбинантного интерлейкина-2 (ИЛ-2).

Использование позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ/КТ) с фтордезоксиглюкозой для стадирования и мониторинга пациентов с лимфомами заметно расширилось в последнее время. ПЭТ/КТ рекомендуется выполнять до начала индукционной терапии и после ее завершения. В недавних исследованиях показано, что проведение промежуточной (этапной) ПЭТ/КТ демонстрирует высокую прогностическую значимость относительно безрецидивной выживаемости. В частности, по данным [7], у пациентов, достигших полного метаболического ответа (ПМО) после 4 курсов химиотерапии, риск прогрессирования заболевания в течение 2 лет снижался в 2,95 раза по сравнению с теми, у кого был зафиксирован неполный метаболический ответ (НМО).

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния применения ИЛ-2 в составе схемы R-CHOP на частоту достижения ПМО по данным ранней ПЭТ/КТ и выживаемость без прогрессирования в сравнении со стандартной схемой у пациентов с ДВКЛ.

Материалы и методы исследования. *Характеристика пациентов.* Материалом исследования стали данные 152 пациентов с ДВКЛ, проходивших обследование и лечение в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова в период 2015–2020 гг. Из их числа 59 пациентов включены в проспективную (основную) группу, группу исторического контроля составили 93 человека, получавших стандартную терапию.

Критериями включения в исследование для обеих групп являлись: впервые выявленная, гистологически верифицированная ДВКЛ; возраст старше 18 лет; общее состояние пациентов, оцениваемое по критериям восточной онкологической группы (ECOG) 0–2 балла, ожидаемая продолжительность жизни более 3 месяцев; отсутствие поражения центральной нервной системы. Для пациентов из группы контроля дополнительным критерием был факт завершения запланированного курса лечения в виде не менее 6 циклов химиотерапии.

Общая характеристика пациентов представлена в таблице.

Исследуемые группы пациентов были полностью сопоставимы по основным параметрам, имеющим прогностическое значение, статистически значимые различия по приведенным показателям в группах отсутствовали ($p > 0,05$). Большинство пациентов в обеих группах имели распространенную (III–IV) стадию болезни (63,4 % в контрольной и 71,2 % в основной группе).

Разделение пациентов на группы прогноза течения заболевания осуществлялось на основе международного прогностического индекса (МПИ), включающего следующие клинические характеристики (неблагоприятные прогностические факторы) [8]:

Общая характеристика пациентов ($n = 152$)General characteristics of patients ($n = 152$)

Показатель Index	Группа Group		Критерий U Манна–Уитни Mann–Whitney U test
	Контрольная Control	Основная Main	
Число пациентов	93	59	–
Пол (мужской/женский)	47/46	33/26	–
Возраст (лет), абс. (%): Медиана (разброс значений): ≥ 60 лет, абс. (%):	58 (23–73) 32 (34,4)	57 (21–76) 29 (49,1)	0,9
Стадия заболевания, абс. (%): I–II III–IV	34 (36,6) 59 (63,4)	17 (28,8) 42 (71,2)	0,4
МПИ, абс. (%): 0–1 2–3 ≥ 3	20 (21,3) 53 (56,4) 20 (22,3)	18 (30,5) 27 (45,8) 14 (23,7)	0,2

возраст 60 лет и старше;

повышение уровня лактатдегидрогеназы сыворотки крови выше нормы;

статус ECOG 2–4 балла;

III–IV стадия заболевания;

поражение более одного экстранодального органа.

На основании указанных факторов когорта стратифицирована на группы: благоприятный прогноз (МПИ 0–1), промежуточный прогноз (МПИ 2–3) и неблагоприятный прогноз (МПИ 4–5).

Характеристика схем лечения. При использовании режима R-СНОР пациенты получали в 1-й день каждого цикла ритуксимаб в дозе 375 мг/м², во 2-й день – циклофосфамид 750 мг/м², доксорубин 50 мг/м² и винкристин 1,4 мг/м² (максимально 2 мг). Преднизолон в дозе 60 мг/м² (максимально 100 мг) назначался в 1–5-й дни с постепенной отменой в течение 3 последующих дней.

В основной группе дополнительно к режиму R-СНОР подкожно вводили гИЛ-2 (Ронколейкин, Биотех, Россия) по 1 000 000 МЕ один раз в сутки с 1-го по 5-й день.

Курсы лечения повторялись каждые 3 недели до 8 циклов.

Методика выполнения и оценки ПЭТ/КТ. ПЭТ/КТ 2-[18F]фтор-2-дезоксид-глюкозой (18-ФДГ) всем пациентам выполняли после 4 курсов терапии по стандартной методике. ПЭТ/КТ исследования выполнялись на сканерах Discovery IQ и Discovery 710 (GE Healthcare, USA). Подготовку пациента проводили в соответствии с принятой в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова методикой: ограничение приема пищи на протяжении не менее 6 ч, физической активности – на протяжении суток до исследования; уровень гликемии перед исследованием не должен превышать 8 ммоль/л. Активность вводимого радиофармпрепарата определялась из расчета 3–4 МБк/кг массы тела пациента. Экспозиция после введения радиофармпрепарата составляла 60 мин.

Оценка метаболического ответа осуществлялась на основании критериев шкалы Довиль, предполагающей визуальное или полуколичественное сравнение накопления ФДГ в метаболически активных очагах с референтными тканями (окружающим фоном, пулом крови в средостении и печени). Один балл соответствовал отсутствию накопления ФДГ выше окружающего фона, 2 балла – накоплению менее пула крови средостения, 3 балла – выше пула крови средостения, но менее печени, 4 балла – умеренно выше печени, 5 баллов – значительно (в 2–3 раза) выше печени и/или новые очаги поражения.

Полным метаболическим ответом считали только категории Довиль 1–2, при наличии категорий 3–5 случаи интерпретировались как неполный метаболический ответ.

Конечные точки исследования и статистический анализ. Конечной точкой исследования явилась оценка частоты достижения полного метаболического ответа после 4 курсов химиоиммунотерапии.

Вторичной конечной точкой исследования являлась выживаемость без прогрессирования (ВБП), которая рассчитывалась как время от первого дня начала лечения до развития рецидива или прогрессирования заболевания. Сравнение ВБП в подгруппах проводили с помощью log-rank теста.

Сравнение групп по количественным признакам и качественным порядковым признакам осуществлялось с помощью критерия U Манна–Уитни. Сравнение групп по качественным номинальным и бинарным признакам проводилось по критерию χ^2 Пирсона и точному критерию Фишера в соответствии с условиями применимости. Статистический анализ выполнен с использованием программ Statistica.7 и SPSS.16.

Результаты и их обсуждение. Из числа включенных в исследование пациентов ПМО достигнуто у 87 (57,2 %). При этом в основной группе данный показатель составил 67,8 %, в контрольной – 50,5 % ($p_{\chi^2} = 0,044$). При проведении подгруппового анализа частоты ПМО в зависимости от группы прогноза у пациентов с благоприятным прогнозом в основной и контрольной группе частота ПМО составила соответственно 72,2 и 85,0 % ($p = 0,4$), в группе промежуточного прогноза – соответственно 43,4 и 66,7 % ($p = 0,06$), в группе неблагоприятного прогноза – 25,0 и 57,1 % ($p = 0,08$).

При анализе отдаленных результатов 5-летнего ВБП в контрольной и основной группах составила соответственно $64,5 \pm 5,1$ и $80,7 \pm 5,2$ % ($p = 0,04$) (рис. 1).

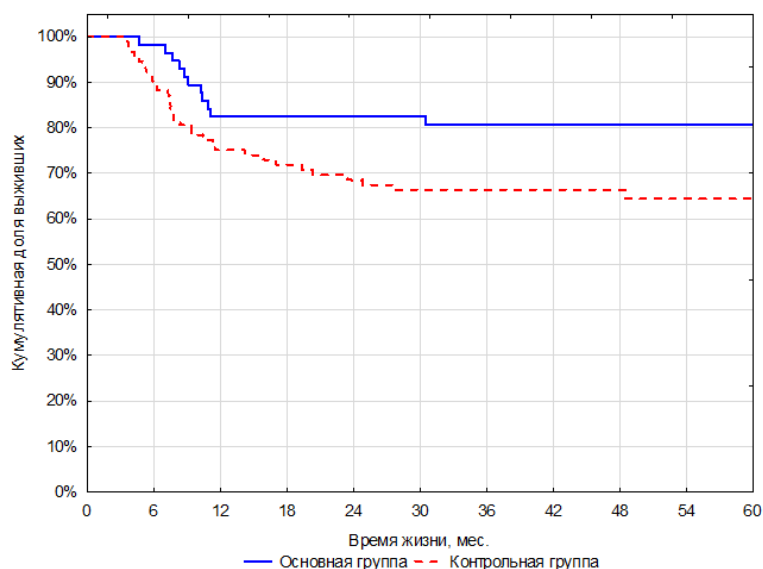


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования в группах

Fig. 1. Progression-free survival depending on group

При проведении подгруппового анализа выявлено, что в группах благоприятного и промежуточного прогноза ВБП статистически значимо не отличалась в зависимости от проведенного лечения (рис. 2, 3).

Напротив, у пациентов с высоким риском при дополнительном применении ИЛ-2 5-летняя ВБП составила $71,4 \pm 12,1$ %, при использовании только схемы R-СНОР – всего $25,0 \pm 9,7$ % ($p = 0,02$) (рис. 4).

Как следует из представленных графиков, в группах промежуточного и высокого риска прогрессирование заболевания наблюдалось в основном в течение первых 24 месяцев, случаи продолжения болезни позднее данного срока практически не встречались.

Следует также отметить, что из 15 пациентов группы неблагоприятного прогноза, которые не получали ИЛ-2 и за период наблюдения продемонстрировали прогрессирование заболевания, ПМО был достигнут только у 3 (20,0 %).

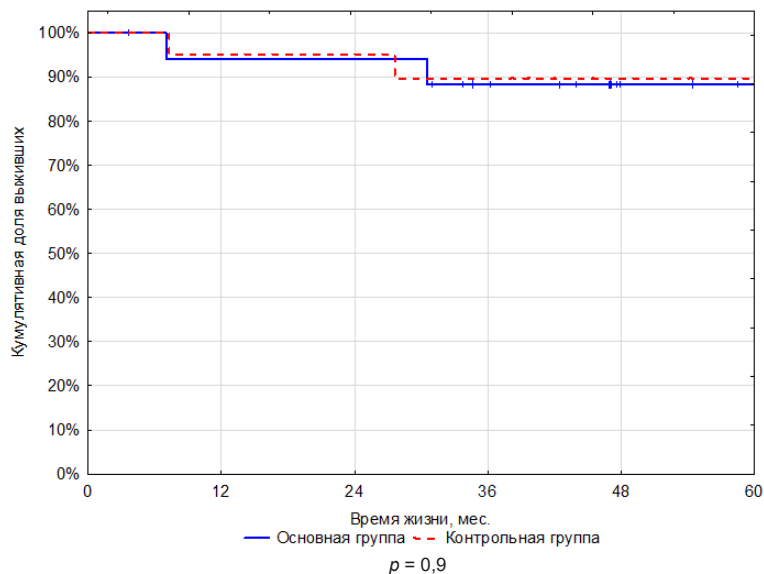


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования в группе благоприятного прогноза

Fig. 2. Progression-free survival in favorable risk group

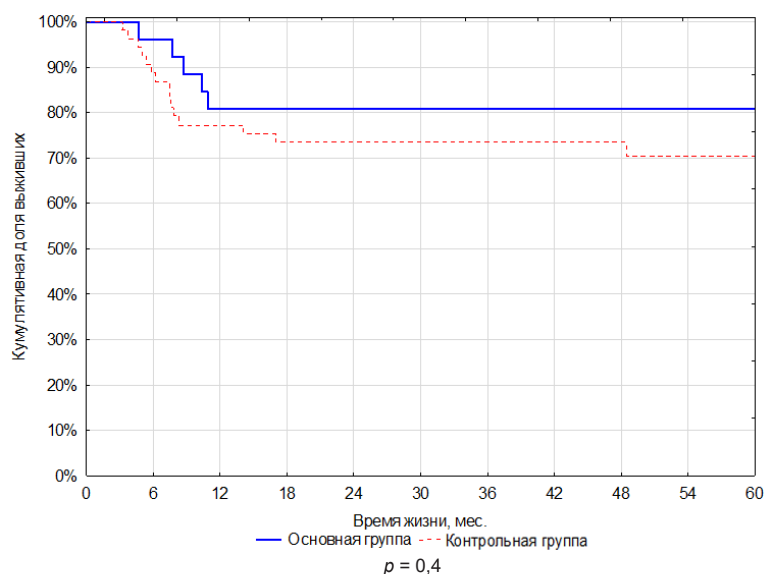


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования в группе промежуточного прогноза

Fig. 3. Progression-free survival in intermediate risk group

Возможность достижения полного метаболического ответа на начальных этапах лечения ДВКЛ в настоящее время рассматривается как один из наиболее важных факторов вероятности излечения или длительной ремиссии. В частности, по данным анализа результатов лечения 1692 пациентов с ДВКЛ, независимыми факторами развития прогрессирования заболевания в мультивариантном анализе явились МПИ (относительный риск 2,91) и наличие/отсутствие ПМО по данным ПЭТ/КТ (относительный риск 12,2) [7]. В связи с указанным, поиск путей повышения частоты полного ответа на терапию, который мог бы быть достигнут в начале лечения (после 2–4 курсов) является одним из факторов, ассоциированных с удовлетворительными отдаленными результатами.

В настоящее время стандартом лечения ДВКЛ является включение в различные схемы химиотерапии ритуксимаба, моноклонального антитела (иммуноглобулина класса IgG), способного специфически связываться с экспрессируемым на поверхности нормальных и злокачественных В-клеток трансмембранным антигеном CD 20. Противоопухолевое действие при этом реализу-

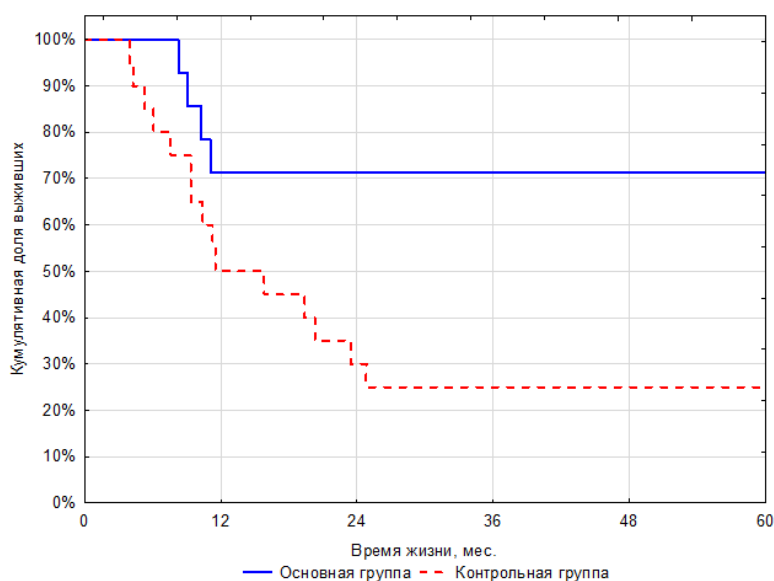


Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования в группе неблагоприятного прогноза

Fig. 4. Progression-free survival in unfavorable risk group

ется как благодаря прямому антипролиферативному действию и индукции апоптоза, так и путем антитело- и комплементзависимой цитотоксичности [9].

Однако несмотря на высокую эффективность в целом, определенное количество пациентов демонстрируют резистентность к этому препарату. Приблизительно у 10–15 % пациентов, получавших R-CHOP, наблюдается первично-резистентное заболевание (т. е. неполный ответ или рецидив в течение 6 месяцев после лечения), а еще у 20–25 % рецидив разовьется после первоначального ответа, как правило, в течение первых 2 лет [10]. Отдаленные результаты у пациентов, у которых лечение первой линии неэффективно, особенно в случаях с первично-рефрактерным заболеванием, остаются неудовлетворительными, медиана общей выживаемости составляет приблизительно 6 месяцев [8]. В связи с этим разработка подходов преодоления возможных механизмов резистентности к ритуксимабу может являться одним из методов повышения его эффективности. В этом плане весьма перспективным представляется использование цитокинов, в частности ИЛ-2.

ИЛ-2 в основном продуцируется CD4⁺ Т-лимфоцитами (наивными, клетками памяти и Т-хелперами) после антигенной стимуляции, и, в меньшей степени, активированными CD8⁺ Т-клетками, В-клетками и другими иммунными объектами, такими как естественные киллеры (НК) и NKT-лимфоциты, дендритные клетки, моноциты или тучные клетки [1].

Одной из важнейших его функций является стимуляция пролиферации активированных антигеном CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитов, что приводит к их клональному увеличению и стимуляции цитотоксической активности CD8⁺ лимфоцитов. Весьма важным в этом плане является также увеличение под действием ИЛ-2 цитотоксической активности НК-клеток, выполняющих главную роль в уничтожении опухолевых клеток.

Учитывая, что одним из механизмов действия ритуксимаба является антителозависимая цитотоксичность, то теоретически можно предположить, что совместное использование ИЛ-2 и ритуксимаба может сопровождаться усилением цитостатического эффекта, и, как следствие, повышением частоты ответов. Эта концепция имеет подтверждение в ряде выполненных доклинических и клинических исследований I фазы [11–14]. Кроме того, действие ИЛ-2 затрагивает и такие механизмы противоопухолевого действия, как прямой апоптоз опухолевых клеток, ингибирование ангиогенеза и подавление экспрессии ростковых факторов.

Следует отметить, что клинические исследования по применению ИЛ-2 при агрессивных злокачественных лимфомах крайне малочисленны и касаются они, в основном, лечения пациентов с неудачами стандартной противоопухолевой терапии. В частности, по данным исследова-

ния [14], включавшего всего 20 пациентов с рецидивной или резистентной фолликулярной лимфомой, применение ритуксимаба + ИЛ-2 позволило достичь ответа на лечение у 11 пациентов (55 %), в 4 случаях (20 %) имела место стабилизация. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 13 месяцев. В [11] приводятся результаты применения ритуксимаба в сочетании с ИЛ-2 у 30 многократно леченных пациентов с различными вариантами В-клеточных лимфом, большинство из которых ранее получали ритуксимаб. Частота ответа на это лечение составила 54 % при применении 3 раза в неделю.

Согласно полученным нами данным, дополнительное применение ИЛ-2 в общей когорте пациентов позволило статистически значимо повысить показатель ПМО на 17,3 %, наибольший эффект наблюдался в группе неблагоприятного прогноза – 25,0 и 57,1 %, разница статистической значимости не достигнута ($p = 0,08$), возможно ввиду недостаточного числа пациентов в выборке. Вместе с тем применение схемы R-СНОР + ИЛ-2 позволило значительно улучшить отдаленные результаты: 5-летняя ВБП в контрольной и основной группах в общей когорте составила соответственно $64,5 \pm 5,1$ и $80,7 \pm 5,2$ % ($p = 0,04$), а в группе неблагоприятного прогноза – ВБП составила $71,4 \pm 12,1$ %, при использовании только схемы R-СНОР – всего $25,0 \pm 9,7$ % ($p = 0,02$).

Заключение. Дополнительное включение ИЛ-2 в схему R-СНОР в первой линии лечения пациентов с ДВКЛ на 17,3 % повысило показатель ПМО по данным 18-ФДГ ПЭТ/КТ после 4 курсов химиоиммунотерапии, наибольший эффект наблюдался в группе неблагоприятного прогноза (4–5 баллов по шкале МПИ). Применение схемы R-СНОР + ИЛ-2 позволило на 16,2 % повысить 5-летнюю ВБП в общей когорте пациентов ($p = 0,04$), и на 46,4 % – в группе неблагоприятного прогноза ($p = 0,02$).

Необходимы дальнейшие исследования по изучению непосредственных и отдаленных результатов лечения в зависимости от молекулярно-генетических подтипов ДВКЛ и проводимой терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список использованных источников

1. Sehn, L. H. Diffuse Large B-Cell Lymphoma / L. H. Sehn, G. N. Salles // *Engl. J. Med.* – 2021. – Vol. 384, N 9. – P. 842–858. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2027612>
2. A guide to Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas: similarities and differences / F. Holdsworth [et al.] // *Br. J. Nurs.* – 2021. – Vol. 23, N 30. – P. 16–22. <https://doi.org/10.12968/bjon.2021.30.17.S16>
3. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma / H. Tilly [et al.] // *Blood.* – 2003. – Vol. 102, N 13. – P. 4284–4289. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-02-0542>
4. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group / M. Pfreundschuh [et al.] // *Lancet. Oncol.* – 2011. – Vol. 12, N 11. – P. 1013–1022. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70235-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70235-2)
5. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60) / M. Pfreundschuh [et al.] // *Lancet. Oncol.* – 2008. – Vol. 9, N 2. – P. 105–116. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(08\)70002-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(08)70002-0)
6. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study / M. Crump [et al.] // *Blood.* – 2017. – Vol. 130, N 16. – P. 1800–1808. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-769620>
7. Optimal timing and criteria of interim PET in DLBCL: a comparative study of 1692 patients / J. J. Eertink [et al.] // *Blood. Adv.* – 2021. – Vol. 5, N 9. – P. 2375–2384. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004467>
8. A Predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project / M. A. Shipp [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 329. – P. 987–994. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291402>
9. Cragg, M. S. Antibody specificity controls *in vivo* effector mechanisms of anti-CD20 reagents / M. S. Cragg, M. J. Glennie // *Blood.* – 2004. – Vol. 103, N 7. – P. 2738–2743. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-06-2031>
10. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy / M. J. Maurer [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 32, N 10. – P. 1066–1073. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.5866>
11. Phase I studies of interleukin (IL-2) and rituximab in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: IL-2 mediated natural killer cell expansion correlates with clinical response / W. L. Gluck [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2004. – Vol. 10, N 7. – P. 2253–2264. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-1087-3>
12. Rituximab-dependent cytotoxicity by natural killer cells: influence of FCGR3A polymorphism on the concentration – effect relationship / S. Dall'Ozzo [et al.] // *Cancer Res.* – 2004. – Vol. 64, N 13. – P. 4664–4669. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-03-2862>
13. Combination immunotherapy of B-cell non-Hodgkin's Lymphoma with rituximab and interleukin-2: a preclinical and phase I study / C. F. Eisenbeis [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2004. – Vol. 10, N 18. – P. 6101–6110. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-0525>

14. Combination immunotherapy with rituximab and interleukin-2 in patients with relapsed or refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma / J. W. Friedberg [et al.] // *Brit. J. Haematol.* – 2002. – Vol. 117, N 4. – P. 828–834. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2002.03535.x>

References

1. Sehn L. H., Salles G. N. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 2021, vol. 384, no. 9, pp. 842–858. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2027612>
2. Holdsworth F., Worku D., Bretton A. L., Vella C., Walker E. A guide to Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas: similarities and differences. *British Journal of Nursing*, 2021, vol. 30, no. 17, pp. 16–22. <https://doi.org/10.12968/bjon.2021.30.17.S16>
3. 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, vol. 102, no. 13, pp. 4284–4289. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-02-0542>
4. Pfreundschuh M., Kuhnt E., Trümper L. [et al.]. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncology*, 2011, vol. 12, no. 11, pp. 1013–1022. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70235-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70235-2)
5. Pfreundschuh M., Schubert J., Ziepert M. [et al.]. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncology*, 2008, vol. 9, no. 2, pp. 105–116. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(08\)70002-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(08)70002-0)
6. Crump M., Neelapu S. S., Farooq U. [et al.]. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*, 2017, vol. 130, no. 16, pp. 1800–1808. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-769620>
7. Eertink J. J., Burggraaf C. N., Heymans M. W. [et al.]. Optimal timing and criteria of interim PET in DLBCL: a comparative study of 1692 patients. *Blood Advances*, 2021, vol. 5, no. 9, pp. 2375–2384. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004467>
8. Shipp M. A., Harrington D. P., Anderson J. R. [et al.]. A Predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project. *New England Journal of Medicine*, 1993, vol. 329, pp. 987–994. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291402>
9. Cragg M. S., Glennie M. J. Antibody specificity controls *in vivo* effector mechanisms of anti-CD20 reagents. *Blood*, 2004, vol. 103, pp. 2738–2743. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-06-2031>
10. Maurer M. J., Ghesquières H., Jais J.-P. [et al.]. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 2014, vol. 32, no. 10, pp. 1066–1073. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.5866>
11. Gluck W. L., Hurst D., Yuen A. [et al.]. Phase I studies of interleukin (IL-2) and rituximab in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: IL-2 mediated natural killer cell expansion correlates with clinical response. *Clinical Cancer Research*, 2004, vol. 10, no. 7, pp. 2253–2264. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-1087-3>
12. Dall'Ozzo S., Tartas S., Pintaund G., Cartron G., Colombat P., Bardos P., Watier H., Thibault G. Rituximab-dependent cytotoxicity by natural killer cells: influence of FCGR3A polymorphism on the concentration – effect relationship. *Cancer Research*, 2004, vol. 64, no. 13, pp. 4664–4669. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-03-2862>
13. Eisenbeis C. F., Grainger A., Fisher B. [et al.]. Combination immunotherapy of B-cell non-Hodgkin's Lymphoma with rituximab and interleukin-2: a preclinical and phase I study. *Clinical Cancer Research*, 2004, vol. 10, no. 18, pp. 6101–6110. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-0525>
14. Friedberg J. W., Neuberger D., Gribben J. G. [et al.]. Combination immunotherapy with rituximab and interleukin-2 in patients with relapsed or refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *British Journal of Haematology*, 2002, vol. 117, no. 4, pp. 828–834. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2002.03535.x>

Информация об авторах

Красный Сергей Анатольевич – академик, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора. РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, агр. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: sergeykrasny@tut.by. ORCID: 0000-0332-445-664.

Конопля Наталья Евгеньевна – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, агр. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: nkonoplya@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0592-7182.

Каленик Ольга Александровна – канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник. РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, агр. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: olga.a.kalenik@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8629-2830.

Демешко Павел Дмитриевич – д-р мед. наук, доцент, гл. науч. сотрудник. РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, агр. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: pdemeshko@icloud.com. ORCID: 0000-0002-1324-3656.

Information about the authors

Krasny Sergei A. – Academician, D. Sc. (Medicine), Professor, Deputy Director. N. N. Alexandrov National Cancer Centre (223040, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: sergeykrasny@tut.by. ORCID: 0000-0332-445-664.

Konoplya Natalya E. – D. Sc. (Medicine), Professor, Chief Researcher. N. N. Alexandrov National Cancer Centre (223040, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: nkonoplya@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0592-7182.

Kalenik Volha A. – Ph. D. (Medicine), Leading Researcher. N. N. Alexandrov National Cancer Centre (223040, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: olga.a.kalenik@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8629-2830.

Dziameshka Pavel D. – D. Sc. (Medicine), Associate Professor, Chief Researcher. N. N. Alexandrov National Cancer Centre (223040, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: pdemeshko@icloud.com. ORCID: 0000-0002-1324-3656.