



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.11.3.016>
УДК 616-006.441.28(043.3)(476)



Каленик О.А., Конопля Н.Е.

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Современные аспекты химиоиммунотерапии неходжкинских лимфом

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция, сбор материала, анализ полученных данных, редактирование – Каленик О.А., Конопля Н.Е.

Подана: 27.06.2023

Принята: 11.08.2023

Контакты: olga.a.kalenik@mail.ru

Резюме

В статье представлен обзор литературы, посвященный современным аспектам лечения неходжкинских лимфом, включающего химиотерапию, химиоиммунотерапию, клеточные технологии иммунотерапии (CAR-T-терапию), а также собственный опыт применения локально изготовленных CAR-T-клеток для лечения рецидивных и рефрактерных форм диффузной В-крупноклеточной лимфомы и лимфомы Беркитта.

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы, химиоиммунотерапия, CAR-T-терапия

Kalenik V., Konoplya N.

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

Current Aspects of Chemoimmunotherapy for Non-Hodgkin's Lymphoma

Conflict of interest: nothing to declare.

Author's contribution: concept, material collection, data analysis, editing – Kalenik V., Konoplya N.

Submitted: 27.06.2023

Accepted: 11.08.2023

Contacts: olga.a.kalenik@mail.ru

Abstract

The article presents a review of the literature on current aspects of treatment of non-Hodgkin's lymphoma (NHL), including chemotherapy, chemoimmunotherapy, cell-based immunotherapy technologies (CAR-T therapy), as well as own experience of using locally constructed CAR-T cells in the treatment of relapsed and refractory forms of diffuse B-cell lymphoma and Berritt lymphoma.

Keywords: non-Hodgkin's lymphoma, chemoimmunotherapy, CAR-T therapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) – это гетерогенная группа злокачественных новообразований, возникающих в результате неопластической клональной пролиферации лимфоцитов. Могут поражаться лимфатические узлы или экстранодальные ткани, или одновременно лимфатические узлы и экстранодальные ткани. Экстранодальное поражение встречается в 20–30% случаев и зависит от типа лимфомы. Так, при периферической Т-клеточной лимфоме экстранодальное поражение диагностируется в 70–80% случаев, а при фолликулярной лимфоме – только в 8–10%. В большинстве случаев болезнь диагностируется в распространенных стадиях. Лимфомы могут происходить из В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов. При любом виде лимфомы злокачественный клон возникает либо из В-лимфоцитов, либо из Т-лимфоцитов, но не из обоих. В-клеточный вариант лимфомы встречается в 80–85% случаев, в странах Азии этот показатель составляет 75%.

Каждый вариант лимфомы классифицируется в соответствии с нормальными лимфоцитами, из которых развиваются лимфомы. Нормальные и трансформированные лимфоциты имеют специфические белковые молекулы, расположенные на мембране клеток или в цитоплазме, которые обозначаются символом CD (cluster of differentiation, кластеры дифференцировки). Методом иммунофенотипирования с помощью антител к конкретным CD можно определить линию лимфомы, а также ее нозологический вариант [1].

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) является наиболее часто встречающейся формой среди всех неходжкинских лимфом и составляет около 20–30% случаев [2]. Эта форма лимфомы характеризуется агрессивным течением, и без лечения медиана выживаемости составляет менее одного года [3].

■ ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ

За последние 40 лет подходы к лечению НХЛ значительно изменились: от проведения лучевой терапии (60–80-е гг. прошлого века) и монокимиотерапии алкилирующими цитостатическими препаратами (хлорамбуцил, циклофосфамид) к назначению курсов полихимиотерапии (ПХТ) по схемам CHOP, CVP, CHOE, высокодозовой химиотерапии (ВДХТ) с трансплантацией костного мозга (ТКМ).

Согласно данным различных исследований, использование современных протоколов лечения пациентов с НХЛ позволяет увеличить уровень общих ответов на терапию, общую выживаемость, длительность ремиссии и уменьшить вероятность возникновения рецидива [4, 5]. Тем не менее, несмотря на потенциальную возможность излечения некоторых видов НХЛ, 3-летняя безрецидивная и общая выживаемость составляет около 44% и 55% соответственно [6].

В частности, согласно результатам исследования Tilly H. et al. [6], сравнивших эффективность схемы ACVBP (доксорубин, циклофосфамид, винкристин, блеомицин и преднизолон) и CHOP у пациентов с агрессивной НХЛ с плохим прогнозом, применение режима ACVBP повышало 5-летнюю бессобытийную выживаемость с 29% до 39%, общую выживаемость – с 38% до 46%.

Подходы к терапии НХЛ в последние годы развиваются быстро. Появление новых препаратов, моноклональных антител, антиангиогенных агентов открывают новые возможности лечения. Однако одним из обстоятельств, затрудняющих разработку эффективных схем терапии, является разнообразие неоплазий данного типа.



НХЛ значительно различаются по своим клеточным источникам, иммуноморфологии, цитогенетическим нарушениям.

■ РОЛЬ АНТИ-CD20-ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ

В настоящее время стандартом лечения В-клеточных CD-положительных НХЛ является включение в различные режимы химиотерапии ритуксимаба [7]. Подход с добавлением этого препарата к курсам ПХТ позволяет достичь удовлетворительных результатов лечения, обеспечивая достаточно высокие показатели выживаемости пациентов с НХЛ.

Механизм действия лечебных моноклональных антител существенно отличается от действия цитостатических препаратов. Они воздействуют на клетки-мишени, которые несут определенные антигены, и практически не оказывают воздействия на другие клетки, органы и ткани.

Ритуксимаб представляет собой синтетическое (генно-инженерное) химерное моноклональное антитело мыши/человека, обладающее специфичностью к CD20-антигену, обнаруживаемому на поверхности нормальных и малигнизированных В-лимфоцитов на всех стадиях их созревания, но отсутствует на стволовых и плазматических клетках [8]. Известно также, что ритуксимаб сенсibiliзирует линии В-клеточной лимфомы человека к цитотоксическому действию некоторых химиотерапевтических препаратов и обладает синергическим эффектом при взаимодействии с глюкокортикостероидами [9].

Данный препарат был первым моноклональным антителом, разрешенным для применения при НХЛ, в настоящее время данное лекарственное средство используют также для лечения рефрактерной низкоккачественной лимфомы и при терапии ряда CD20-позитивных В-клеточных злокачественных опухолей [10].

Гибель опухолевых клеток при этом осуществляется как благодаря прямому антипролиферативному действию на индукцию апоптоза [11, 12], так и иммуноопосредованным механизмом, обусловленным антитело- и комплемент-зависимой цитотоксичностью. Известно также, что ритуксимаб сенсibiliзирует линии В-клеточной лимфомы человека к цитотоксическому действию некоторых химиотерапевтических препаратов [13].

Pfreundschuh M. et al. [14] провели рандомизированное исследование на когорте из 824 пациентов, страдавших диффузной В-клеточной лимфомой, по сравнению эффективности 6 циклов ПХТ по схеме CHOP без включения ритуксимаба и аналогичной схемы с использованием указанного таргетного препарата (R-CHOP). Согласно полученным данным, применение ритуксимаба позволило увеличить 3-летнюю бессобытийную выживаемость с 59% в контрольной группе до 79% в группе R-CHOP ($p < 0,0001$) и 3-летнюю общую выживаемость с 84% до 93% ($p = 0,0001$). По данным другого крупного рандомизированного исследования III фазы [15], применение ритуксимаба позволило повысить 7-летнюю бессобытийную выживаемость пациентов с крупноклеточными В-клеточными лимфомами по сравнению со стандартным режимом CHOP с 25% до 42% ($p < 0,0001$), 7-летнюю выживаемость без прогрессирования с 29% до 52% ($p < 0,0001$), а также 7-летнюю общую выживаемость пациентов моложе 70 лет с 38% до 58% ($p = 0,0037$). Sehn L.H. et al., в свою очередь, показали, что использование схемы R-CHOP статистически значимо увеличивает на 18% 2-летнюю

безрецидивную выживаемость, на 25% повышает показатель общей выживаемости и примерно на 50% снижает риск смерти от диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы в течение двух лет [16].

■ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИ-CD20-ТЕРАПИИ

По мере накопления клинического опыта стало ясно, что несмотря на высокую эффективность в целом, определенное число пациентов демонстрируют резистентность к ритуксимабу. Наиболее общее определение данного понятия включает недостаточный ответ на терапию ритуксимабом или прогрессирование злокачественного процесса в течение 6 месяцев от начала лечения [17]. Пациенты, у которых было достигнуто уменьшение размеров опухоли, имеют некоторую степень чувствительности к данному препарату, тем не менее могут быть отнесены к группе ритуксимаб-резистентных в случае отсутствия классических критериев частичного или полного ответа на лечение. Согласно данным исследования II фазы по изучению эффективности монотерапии ритуксимабом рецидивных индолентных НХЛ, общая частота ответа составила всего 46% [18]. В то же время Davis T.A. et al. продемонстрировали отсутствие значительной разницы в указанном выше показателе у пациентов с размерами опухоли более и менее 10 см [19]. Ghielmini M. et al. [20] показали более высокую частоту, равную 67%. Резюмируя вышеуказанные данные, можно сделать вывод, что около 30–60% пациентов с индолентными НХЛ, не получавшими ранее таргетную терапию, изначально резистентны к ритуксимабу. Однако следует отметить, что оценка указанной выше частоты ответов основывается на критерии уменьшения размеров опухоли под воздействием терапии. Данный критерий был разработан для оценки эффекта цитотоксической терапии и может не являться столь значимым предиктором неблагоприятного результата лечения моноклональными антителами. Кроме этого, существуют механизмы синергичного действия ритуксимаба и цитостатических препаратов, на основании чего можно предположить, что истинный процент случаев резистентности к ритуксимабу может быть существенно ниже при комбинации данных двух групп противоопухолевых агентов.

Точные причины развития резистентности изучены недостаточно. Одной из возможных причин рефрактерности опухолевых клеток к препарату рассматривается потеря способности лимфоцитов экспрессировать CD20-антиген. Как было показано Foran J.M. et al. [21], более чем у 80% пациентов, получавших ритуксимаб, злокачественные клетки имели не CD20+, аCD 20 / CD79alpha+ фенотип. По мнению Jazirehi A.R. et al. [22], отсутствие восприимчивости клеток НХЛ к данному моноклональному антителу может быть связано с активацией путей выживаемости злокачественных клонов, в частности пути гиперэкспрессии bcl-2-протеина. Указанный факт также отмечен в публикации Mounier et al., посвященной анализу результатов исследования III фазы, включавшем пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, получавших лечение по схеме R-CHOP (основная группа) и CHOP (контрольная группа). Согласно полученным результатам, у пациентов с bcl-2-позитивной опухолью (более 50% экспрессии bcl-2-протеина), получавших R-CHOP, наблюдались более высокая частота ответов на лечение (78% против 60%, $p=0,01$), 2-летняя общая (67% против 48%, $p=0,004$) и бессобытийная (58% против 32%, $p<0,001$) выживаемость по сравнению с группой контроля. В то же время исследователи не обнаружили статистически значимой разницы в частоте



ответа на лечение или в показателях общей выживаемости в изучаемых группах в случае bcl-2-негативной НХЛ [23].

В свою очередь Golay G. et al. [24] сообщили о важной роли CD55- и CD59-антигенов в регулировании комплементзависимой цитотоксичности. Согласно полученным авторами данным, повышение экспрессии указанных антигенов может являться одним из путей развития резистентности к ритуксимабу путем ингибирования данного компонента механизма действия препарата. Немаловажную роль в механизме развития резистентности к ритуксимабу может играть повреждение функций клеточных медиаторов антителозависимой цитотоксичности. Beers S.A. et al. показали, что снижение экспрессии CD20-антигена также является одной из причин данного феномена [25]. Однако следует отметить, что истинный вклад каждого из описанных механизмов в развитие устойчивости к действию ритуксимаба в настоящее время не установлен.

■ ТЕРАПИЯ РЕЦЕДИВНЫХ И РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМ ДИФFUЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

Пациенты, у которых развивается рецидив заболевания после первой линии химиотерапии, примерно в 40–60% случаев могут достичь ремиссии с помощью химиотерапии второй линии [26]. Для пациентов с хорошим общим состоянием и отсутствием нарушений функции жизненно важных органов и систем целью этой терапии является достижение полного ответа с последующей консолидацией аутологичной трансплантации гемопоэтических периферических стволовых клеток (аутоТПСК). Стандарт лечения второй линии терапии для пациентов, подходящих для трансплантации, включает ритуксимаб и комбинированную химиотерапию, такую как ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид) или DHAP (дексаметазон, цитарабин и цисплатин) и другие. В крупном рандомизированном исследовании пациенты с рецидивом ДВКЛ получали R-ICE в сравнении с R-DHAP (CORAL study). Авторами было показано, что у 63% пациентов удалось достигнуть объективного эффекта на любой режим терапии с частотой полного ответа 26% [27]. Ответ на вторую линию химиотерапии является основным прогностическим фактором исхода заболевания после проведения аутоТПСК, поскольку только пациенты, достигшие полного ответа на терапию, имеют шансы на излечение [28].

Пациенты, у которых развился рецидив после аутоТПСК, имеют очень плохой прогноз. Медиана общей выживаемости в таких случаях составляет 9,9 месяца [29].

В то же время большинство пациентов после второй линии терапии не могут являться кандидатами на аутоТПСК из-за рефрактерности к химиотерапии или возраста, сопутствующих заболеваний сердца, легких, печени или почек. Пациенты, не подходящие на трансплантацию, практически не имеют возможности для лечения. Эти неблагоприятные исходы демонстрируют потребность в новых терапевтических подходах для пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ДВКЛ. На сегодняшний день наиболее перспективным методом лечения этой категории пациентов является иммунотерапия.

■ ИММУНОТЕРАПИЯ (T-CAR-ТЕРАПИЯ)

Химерный антигенный рецептор (chimeric antigen receptor, CAR) представляет собой рекомбинантный рецептор, который дает возможность Т-клеткам активироваться и взаимодействовать со злокачественной клеткой.

Т-клетки играют важную роль в разрушении опухолевых клеток в организме. Исследования с ингибиторами иммунных контрольных точек и инфильтрирующими опухоль лимфоцитами продемонстрировали огромный потенциал Т-клеток для лечения злокачественных новообразований. Т-клетки должны обладать соответствующей специфичностью для опухоли, присутствовать в достаточном количестве, преодолевать любые местные иммуносупрессивные факторы.

Инженерная аутологичная клеточная терапия – это процесс, при котором из крови пациента извлекаются Т-лимфоциты. Затем в хромосомы Т-лимфоцитов встраивают ДНК, кодирующую CAR, и клетка начинает продуцировать на своей поверхности те самые химерные, то есть искусственно созданные, не существующие в природе рецепторы.

Способность генетически проектировать Т-клетки человека и использовать их для уничтожения опухолевых клеток у пациентов была продемонстрирована в ряде исследований и открыла возможности для лечения пациентов с различными злокачественными новообразованиями, включая В-клеточные лимфомы, экспрессирующие антиген CD19.

CD19 – это трансмембранный белок массой 95 кД, который экспрессируется только в линии В-клеток начиная со стадии пре-В-клеток до конечной стадии дифференцировки и не экспрессируется в плюрипотентных гемопоэтических стволовых клетках или большинстве плазматических клеток. Паттерн экспрессии CD19 сохраняется при В-клеточных злокачественных новообразованиях, включая все подтипы В-клеточных НХЛ, хронический лимфолейкоз и В-клеточный острый лимфобластный лейкоз [30].

Химерный антигенный рецептор (CAR) является рекомбинантной белковой молекулой, конструируемой с помощью методов геной инженерии. Базовая структура рецептора включает: эктодомен, чаще однонитевой вариативный фрагмент (scFv), полученный из моноклонального антитела, нацеленного на выбранный антиген (т. е. CD19); шарнирный регион (пептидный линкер, фрагмент белков CD8 или IgG), который связывает эктодомен с трансмембранным доменом (соответствующий домен молекул CD8 или CD28), заякоренным в мембране; и, наконец, эндодомен, расположенный во внутриклеточном пространстве и отвечающий за передачу сигнала (минимальный эндодомен включает цепь CD3). Молекулы CAR второго поколения содержат, помимо сигнального домена (CD3), ко-стимулирующие домены, например, цитозольные домены CD28 или 4-1BB, обеспечивающие полноценную активацию и пролиферацию Т-клеток [31].

Первоначальные исследования анти-CD19 CAR-Т-клеток для лечения пациентов с лимфомами были проведены в отдельных исследовательских центрах и включали разнообразную популяцию рефрактерных В-клеточных НХЛ, включая ДВКД, фолликулярную лимфому, медиастинальную В-клеточную лимфому, лимфомы маргинальной зоны и трансформированные фолликулярные лимфомы.

Первое исследование с использованием CAR-Т-клеток, продемонстрировавшее активность при ДВКЛ, было проведено в NCI с использованием конструкции CD28-CD3 CAR (позже лицензированной Kite Pharma для разработки под названием *axicabtagene ciloleucel*). В исследование были включены девять пациентов с рефрактерной агрессивной В-клеточной НХЛ. CAR-Т-клетки были успешно изготовлены с первой попытки. Режим кондиционирования состоял из циклофосфида (общая



доза 60 мг/кг) с последующим введением флударабина в дозе 25 мг/м² ежедневно в течение 5 дней [32]. Из 7 пролеченных пациентов у 5 был достигнут полный ответ и у 2 – частичный. У всех пациентов зарегистрирована продолжительная ремиссия: от 38 до 56 месяцев [33].

Исследователи из Пенсильванского университета разработали альтернативный анти-CD19 CAR, используя 4-1BB в качестве ко-стимулирующего домена (так называемый CTL019). У 28 оцениваемых пациентов частота объективных ответов составила 64%, причем у 57% пациентов отсутствовала прогрессия при медиане наблюдения 28,6 месяца. Медиана продолжительности ответа не была достигнута, но 86% ответивших пациентов находились в ремиссии при последнем наблюдении [34].

Эти ранние моноцентровые исследования показали значительную анти-лимфому активность при агрессивных В-клеточных НХЛ и привели к разработке многоцентровых исследований в сотрудничестве с фармацевтическими компаниями.

Учитывая эффективность клеточной терапии в многоцентровых исследованиях, несколько конструкций CAR-T-клеток были лицензированы фармацевтическими компаниями для разработки в качестве терапии лимфомы.

С 2016 г. было проведено три основных многоцентровых исследования продуктов на базе CAR-T-клеток. Это исследование ZUMA-1 (использовали axicabtagene ciloleucel, продукт Kate Pharmaceuticals), исследование JULIET (использовали tisagenlecleucel, продукт Novartis) и TRANSCEND (использовали lisocabtagene maraleucel, продукт Bristol Myers Squibb).

Общая структура трех анти-CD19 CAR-T-клеточных продуктов – axicabtagene ciloleucel, tisagenlecleucel и lisocabtagene maraleucel – сходна в том, что использовался один и тот же одноцепочечный вариабельный фрагмент (от антитела FMC63) и домен CD3 для внутриклеточной сигнализации. Однако имеются различные комбинации трансмембранных и ко-стимулирующих доменов. В axicabtagene ciloleucel используются фрагменты молекулы CD28 в качестве трансмембранного и ко-стимулирующих доменов, в tisagenlecleucel используется фрагмент молекулы CD8 для трансмембранного домена и 4-1BB для ко-стимулирующего, а в lisocabtagene maraleucel используется трансмембранный домен от CD28 и домен 4-1BB для ко-стимуляции.

В каждое из трех исследований было включено около сотни пациентов с рецидивной/рефрактерной ДВКЛ. В исследовании JULIET, фаза 2 tisagenlecleucel, 48 (52%) из 93 пролеченных пациентов достигли объективного ответа при медиане наблюдения 14 месяцев [35]. В исследовании ZUMA из 167 пациентов 53% имели объективный ответ, а 39% – полный ответ, медиана наблюдения составляла 40 месяцев, медиана безрецидивной выживаемости – 11,1 месяца. В промежуточном анализе TRANSCEND, фаза 1–2 исследования lisocabtagene maraleucel, 80% пациентов из 73 достигли объективного ответа с медианой наблюдения 8 месяцев [36].

■ СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

С июня 2021 г. по январь 2023 г. в проспективное нерандомизированное исследование включено 8 пациентов, получавших лечение в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» по поводу НХЛ.

У 4 пациентов заболевание было первично-рефрактерным, у 4 – рефрактерность развилась в ходе последующей терапии, в том числе у двух пациентов после аутотрансплантации ПСК. Наиболее распространенным морфологическим вариантом была ДВКЛ – четыре пациента, у двух – первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, один пациент имел лимфому Беркитта, еще один – фолликулярную лимфому 3а-степени злокачественности.

Анти-CD19-химерный рецептор второго поколения был сконструирован из анти-CD19 scFv-фрагмента антитела, трансмембранного домена CD28, сигнальных доменов белков 4-1BB и CD3z и трансдуцирован в Т-лимфоциты в составе лентивирусного вектора S4. Клеточный продукт был получен путем сепарации и отдельного процессинга CD4- и CD8-лимфоцитов в присутствии интерлейкина-7 и интерлейкина-15.

CAR-T-клеточная терапия проведена пациентам после предшествующей лимфодеплецирующей химиотерапии. Оценка экспансии и персистенции CAR-T-клеток проводилась методом проточной цитометрии. Эффективность терапии оценивалась по результатам позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) с использованием 18F-ФДГ.

После введения экспансия CAR-T-клеток отмечалась у всех 8 пациентов, что сопровождалось В-клеточной аплазией. Медиана наблюдения составила 113 дней (диапазон 22–529 дней). Частота объективных ответов составила 100% (7/7), полная ремиссия достигнута у шести пациентов, частичная – у одного. Один пациент умер от осложнений до достижения клинического ответа. Общая выживаемость составила $88 \pm 12\%$. Синдром выброса цитокинов и нейротоксичность не наблюдались у 6 из 8 пациентов, несмотря на большую опухолевую нагрузку.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты лечения пациентов с агрессивными НХЛ, не достигших полного ответа на первую линию терапии с применением стандартных протоколов, являются неудовлетворительными, что диктует необходимость поиска принципиально новых подходов. На сегодняшний день наиболее перспективным методом лечения пациентов является персонализированная терапия, основанная как на молекулярно-генетических прогностических факторах (в частности подтипе опухоли при терапии первой линии), так и на проведении иммунотерапии с использованием химерного антигенного рецептора (анти-CD19 CAR-T-клеточная терапия) у пациентов с рецидивной/рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, являющаяся на сегодняшний день наиболее перспективным направлением инженерной клеточной терапии. Проведенное нами исследование продемонстрировало эффективность и безопасность локально изготовленных CAR-T-клеток для лечения пациентов с рефрактерным течением агрессивных В-клеточных лимфом, однако необходимы дополнительные исследования с включением большего количества пациентов и более длительным периодом наблюдения.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. King J.F., Lam J.T. A practical approach to diagnosis of B-cell lymphomas with diffuse large cell morphology. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2020; 144 (2):160–7.
2. Sehn L.H., Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, 2021;384:842–58.
3. Holdsworth F. et al. A guide to Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas: similarities and differences. *Br. J. Nurs.*, 2021;23:16–22.
4. Philip T. et al. Autologous BMT as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, 1995;333:1540–45.
5. Herbst C. et al. Combined modality treatment improves tumor control and overall survival in patients with early stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Haematologica*, 2010;95:494–500.
6. Tilly H. et al. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2003;102:4284–4289.
7. Habermann, T.M. Antibody therapy in aggressive lymphomas. *Hematology. Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 2007;123:257–264.
8. Pedersen I.M. et al. The chimeric anti-CD 20 antibody rituximab induces apoptosis in B-cell chronic lymphocytic leukemia cells through a p38 mitogen activated protein-kinase-dependent mechanism. *Blood*, 2002;99:1314–19.
9. Selenko N. et al. CD 20 antibody (C2B8)-induced apoptosis of lymphoma cells promotes phagocytosis by dendritic cells and cross-priming of CD8+ cytotoxic T cells. *Leukemia*, 2001;15:1619–26.
10. Salles G. et al. Rituximab in B-Cell hematologic malignancies: a review of 20 years of clinical experience. *Adv. Ther.*, 2017;34:2232–73.
11. Hofmeister J.K. et al. Clustered CD20 induced apoptosis: src-family kinase, the proximal regulator of tyrosine phosphorylation, calcium influx, and caspase 3-dependent apoptosis. *Blood Cells Molecules and Diseases*, 2000;26:133–43.
12. Mathas S. et al. Anti-CD20- and B-cell receptor-mediated apoptosis: evidence for shared intracellular signaling pathways. *Cancer Res.*, 2000;60:1170–76.
13. Zinzani P.L. et al. Fludarabine plus mitoxantrone with and without rituximab versus CHOP with and without rituximab as front-line treatment for patients with follicular lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 2004;22:2654–61.
14. Pfreundschuh M. 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;7:379–91.
15. Fisher R.I. et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 2005;23:5027–33.
16. Sehn L.H. et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J. Clin. Oncol.*, 2005;23:5027–33.
17. Récher C. et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNHO3-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet*, 2011;378:1858–67.
18. Zhang L. et al. Pros and cons of rituximab maintenance in follicular lymphoma. *Cancer. Treat. Rev.*, 2017;58:34–40.
19. Davis T.A. et al. Rituximab Anti CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's Lymphoma: safety and efficacy of re-treatment. *J. Clin. Oncol.*, 2000;18:32135–143.
20. Ghielmini M. et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood*, 2004;103:4416–23.
21. Foran J.M. et al. Loss of CD20 expression following treatment with rituximab (chimeric monoclonal anti-CD20): a retrospective cohort analysis. *Br. J. Haematol.*, 2001;114:881–3.
22. Jazirehi A.R., Vega D., Bonavida B. Development of rituximab – resistant lymphoma clones with altered cell signaling and cross-resistance to chemotherapy. *Cancer Res.*, 2007;65:1270–81.
23. Mounier N. et al. Rituximab plus CHOP overcomes bcl-2-associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 2003;101:4279–84.
24. Golay J. et al. CD20 levels determine the in vitro susceptibility to rituximab and complement of B-cell chronic lymphocytic leukemia: further regulation by CD55 and CD95. *Blood*, 2001;98:3383–89.
25. Beers S.A. et al. Antigenic modulation limits the efficacy of anti-CD20 antibodies: implications for antibody selection. *Blood*, 2010;115:5191–01.
26. Moore D.C. et al. New and emerging therapies for the treatment of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J. Oncol. Pharm. Pract.*, 2022;28:1848–58.
27. Gisselbrecht C. et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J. Clin. Oncol.*, 2010;28:4184–90.
28. Armandi P. et al. Prognostic factors for patients with diffuse large B cell Lymphoma and transformed indolent lymphoma undergoing autologous stem cell transplant in the positron emission tomography era. *B. J. Haematol.*, 2013;16:608–17.
29. Nagle S.J. et al. Outcomes of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma with progression of lymphoma after autologous stem cell transplantation in the rituximab era. *Am. J. Hematol.*, 2013;88:890–94.
30. Hammer O. CD19 as an attractive target for antibody-based therapy. *MAbs.*, 2012;4:571–77.
31. Brudno J.N., Kochenderfer J.N. Chimeric antigen receptor T-cell therapies for lymphoma. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 2018;15:31–46.
32. Kochenderfer J.N. et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *J. Clin. Oncol.*, 2015;33:540–49.
33. Kochenderfer J.N. et al. Long-duration Complete remissions of diffuse large B cell lymphoma after anti-CD19 chimeric antigen receptor T cell therapy. *Mol. Ther.*, 2017;25:2245–53.
34. Schuster S.J. et al. Treatment with chimeric antigen receptor modified T cells directed against CD19 (CTL019) results in durable remissions in patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphomas of germinal center and non-germinal center origin, "double hit" diffuse large B cell lymphomas, and transformed follicular to diffuse large B cell lymphomas. *Blood*, 2016;128:3026–32.
35. Schuster J. et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet. Oncol.*, 2021;22:1403–15.
36. Abramson J.S. et al. Updated safety and long term clinical outcomes in TRANSCEND NHL 001, pivotal trial of lisocabtagene maraleucel (JCAR017) in R/R aggressive NHL. *J. Clin. Oncol.*, 2018;36 (suppl): abstr. 7505.