



НИИ детской
онкологии
и гематологии
ГУ РОНЦ
им. Н.Н. Блохина
РАМН

Мабтера (ритуксимаб) в терапии прогностически неблагоприятных вариантов В-клеточных лимфом у детей

К.м.н. Т.Т. ВАЛИЕВ

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) составляют около 12% среди злокачественных опухолей детского возраста и находятся на 3-м месте в структуре онкологической заболеваемости детей после острых лейкозов и опухолей центральной нервной системы (ЦНС) [1]. Примерно 60% всех НХЛ составляют опухоли из периферических В-клеток (В-НХЛ), которые в детском возрасте представлены лимфомой Беркитта (ЛБ), диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) и первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомой (ПМВККЛ) [2]. Данные опухоли происходят из зрелых В-клеток и характеризуются разнообразными клиническими проявлениями с поражением нодальных и экстранодальных органов, быстрой диссеминацией и чрезвычайно агрессивным клиническим течением [3].

Современные программы полихимиотерапии (ПХТ), включающие дексаметазон, метотрексат, циклофосамид, вепезид, цитозар, винкристин и антрациклиновые антибиотики, позволяют добиться выздоровления у 95–100% больных с начальными стадиями и 1–2-й прогностическими группами риска [4], в то время как при III–IV стадиях и прогностически неблагоприят-

ных 3–4-й группах риска лечение менее эффективно – бессобытийная выживаемость (БСВ) составляет около 70% [5], что диктует необходимость поиска новых препаратов для совершенствования программ ПХТ прогностически неблагоприятных вариантов В-НХЛ. Одним из таких препаратов стала Мабтера (ритуксимаб) («Ф. Хоффман – Ля Рош Лтд», Швейцария), применение кото-

рой вместе с ПХТ (иммунохимиотерапия) значительно улучшило показатели БСВ при В-НХЛ у взрослых пациентов [6].

Ритуксимаб является химерным моноклональным анти-CD20 антителом, которое состоит из константного (человеческого) и переменного (мышинных) регионов. Такая структура обеспечивает высокоспецифическое связывание препарата с CD20-положительными клетками и низкую иммуногенность. Мишенью действия препарата является трансмембранный антиген CD20, который участвует в транспортировке ионов кальция через клеточную мембрану и дифференцировке В-клеток. В онтогенезе В-лимфоцита CD20 появляется на стадии пре-В-клетки и исчезает на этапе формирования плазматической клетки [7].

Механизм действия Мабтеры (ритуксимаба) обусловлен активацией компонентов комплемента (комплемент-зависимая цитотоксичность), антитело-зависимой цитотоксичностью, индукцией апоптоза, непосредственным антипролиферативным эффектом. Кроме того, ритуксимаб обладает



синергизмом действия с глюкокортикостероидами и антрациклиновыми антибиотиками [8]. Максимальная концентрация Мабтеры (ритуксимаба) в плазме крови составляет 465 мг/л, а период полувыведения – 8,6 сут. Плазменный клиренс достигает 0,038 л/ч. Следы Мабтеры (ритуксимаба) можно обнаружить в организме даже через 6 мес. после его введения [9].

Исторически становление режимов ПХТ в лечении В-НХЛ шло по пути эскалации доз химиопрепаратов, результатом чего стало повышение показателей общей и БСВ [10]. В настоящее время ПХТ при В-НХЛ носит мультиагентный характер, при этом важным условием успешного лечения является соблюдение интервалов (тайминга) между блоками ПХТ [11]. Учитывая сравнительно низкие показатели БСВ при прогностически неблагоприятных группах риска у детей с В-НХЛ, предложено проведение иммунохимиотерапии с Мабтерой (ритуксимабом) у данной категории больных.

На современном этапе в детской онкогематологии режимы терапии с Мабтерой (ритуксимабом) только начинают отрабатываться. Предлагается использование Мабтеры в режиме терапевтического «окна» (за 5 дней до начала основного курса ПХТ) [12], а также непосредственно перед началом каждого блока ПХТ, изучаются возможности включения ритуксимаба в программы поддерживающей терапии [13].

Материалы и методы

В исследование ДОГ РОНЦ было включено 38 детей, которым с октября 1999 г. по февраль 2010 г. впервые был установлен диагноз В-НХЛ, распространенная стадия (III–IV ст.), прогностически неблагоприятная (3–4-я гр.) группа риска. 18 детей составили группу сравнения, которым проводилось лечение по протоколу В-NHL-BFM95, а в программу лечения детей основной группы (n = 20) к протоколу В-NHL-BFM95 была добавлена Мабтера (ритуксимаб), которая вводилась в 0-й день каж-

дого блока ПХТ в дозе 375 мг/м². Согласно программе ПХТ В-NHL-BFM95 при 3-й прогностической группе риска проводится 5 блоков ПХТ, включающих дексаметазон, цитозар, винкристин, вепезид, высокие дозы метотрексата, циклофосфан, доксорубин (AA-BB-CC-AA-BB), тогда как при 4-й

Результаты и обсуждение

Согласно классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ (2008) [16], на основании морфо-иммунологического и в ряде случаев цитогенетического исследования опухолевой ткани среди всех пациентов с В-НХЛ (38 детей) ЛБ была диагностирована у

Таблица 1. Характеристика детей с В-НХЛ

Признак	Основная группа (n = 20)		Группа сравнения (n = 18)	
	Абс.	%	Абс.	%
Мальчики / девочки	16 / 4	80 / 20	15 / 3	83 / 17
Возраст	8,6 лет (от 4 до 14 лет)		7,8 лет (от 2 до 13 лет)	
Вариант В-НХЛ: ЛБ	14	70	15	83,3
ДВККЛ	2	10	2	11,2
ПМВККЛ	4	20	1	5,5
Стадия:	III ст.	12	10	55,5
	IV ст.	8	8	44,4
Группа риска:	3-я	8	5	27,8
	4-я	12	13	72,2
Поражение костного мозга	8	40	6	33,3
Поражение ЦНС	3	15	2	11,2
Асцит	11	55	10	55,5
Плеврит	4	20	4	22,2
Гемодиализация	4	20	2	11,2
Размеры опухоли более 10 см	13	65	9	50

группе – 6 блоков (AA-BB-CC-AA-BB-CC). Всего было проведено 112 введений Мабтеры (ритуксимаба) (при 3-й группе риска – по 5, а при 4-й группе риска – по 6 инъекций).

Стадия опухолевого процесса устанавливалась по классификации S. Murhpy [14], а прогностическая группа риска – согласно критериям, разработанным немецкой группой исследователей BFM [15]. Распространенность опухолевого процесса оценивалась с помощью методов лучевой диагностики (ультразвуковое исследование, рентгеновская компьютерная томография, а в ряде случаев – магнитно-резонансная томография) и радиоизотопных методов (⁶⁷Ga и ⁹⁹Tc). Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SRSS10.

76%, ДВККЛ – у 10% и ПМВККЛ – у 14% больных. Состояние детей при поступлении было тяжелым и крайне тяжелым, что обусловлено выраженным лимфопролиферативным синдромом, интоксикацией, кахексией, острой почечной недостаточностью, вызванной синдромом спонтанного опухолевого лизиса. При локализации опухоли в средостении отмечалось затруднение дыхания за счет сдавления опухолью трахеи и выраженного синдрома верхней полой вены. У большинства больных размеры опухоли превышали 10 см, у половины пациентов был выявлен опухолевый асцит, у 20% – плеврит, в 30% случаев отмечалось поражение костного мозга, у 15% больных – ЦНС. В период проведения префазы (дексаметазон и циклофосфан) протокола В-NHL-BFM95 развивался синдром



острого лизиса опухоли, потребовавший проведения гемодиализации у 20% больных основной группы и у 11,2% детей из группы сравнения.

В целом основная группа и группа сравнения оказались сопоставимы по полу, возрасту, морфоиммунологическому варианту В-НХЛ, стадиям и группам риска (табл. 1).

Полная ремиссия (ПР) была достигнута у 100% больных, получавших Мабтеру, показатель БСВ в этой группе составил 93,10 +/- 6,78% (медиана наблюдения 41,32 +/- 3,14 мес.). В группе сравнения ПР была получена у 72% больных, частичная ремиссия (ЧР) – у 20%. Следует отметить, что все случаи ЧР при прогностически неблагоприятных группах риска В-НХЛ закончились прогрессированием опухоли и БСВ составила 72,2 +/- 10,56% (медиана наблюдения 103,78 +/- 14,6 мес.) (рис. 1).

Переносимость ритуксимаба оказалась удовлетворительной. Побочные реакции отмечались, как правило, при первом введении препарата у 8 (40%) детей и были представлены крапивницей, кожным зудом и в одном случае бронхоспазмом. Данные реакции быстро купировались введением антигистаминных препаратов, дополнительное назначение глюкокортикоидов потребовалось 2

Учитывая сравнительно низкие показатели БСВ при прогностически неблагоприятных группах риска у детей с В-НХЛ, предложено проведение иммунохимиотерапии с Мабтерой (ритуксимабом) у данной категории больных. На современном этапе в детской онкогематологии режимы терапии с Мабтерой (ритуксимабом) только начинают отрабатываться. Предлагается использование Мабтеры в режиме терапевтического «окна» (за 5 дней до начала основного курса ПХТ), а также непосредственно перед началом каждого блока ПХТ, изучаются возможности включения ритуксимаба в программы поддерживающей терапии.

(10%) больным. При последующих введениях ритуксимаба побочных реакций не было.

Химиотерапию дети переносили удовлетворительно. Длительность циркуляции метотрексата после его введения в высоких дозах (5000 мг/м²) не увеличилась в обеих анализируемых группах пациентов и составила 66–72 часа. Инфекционные осложнения отмечались в различной степени у всех больных. Так, мукозит II–IV степени после проведения ПХТ с метотрексатом был выявлен у 100% детей в обеих группах. Длительность миелотоксического

агранулоцитоза (МТА) составила от 3 до 7 дней, наиболее длительным был МТА после блока СС, включающего цитозар (3000 мг/м² x 2 р/д). При оценке профиля безопасности терапии оказалось, что частота фебрильных нейтропений, гематологическая токсичность и инфекционные осложнения были сопоставимы в обеих группах больных.

Таким образом, иммунохимиотерапия по программе В-ННЛ-VFM95 с Мабтерой (ритуксимабом) в условиях адекватной сопроводительной терапии позволила увеличить число полных ремиссий до 100% против 72% в группе сравнения, а также улучшить показатели выживаемости детей с крайне неблагоприятными группами риска и поздними стадиями В-НХЛ. Включение Мабтеры (ритуксимаба) не привело к увеличению частоты инфекционных осложнений и усилению токсичности терапии. Следует полагать, что дальнейшие исследования, направленные на изучение молекулярно-генетических основ лимфомогенеза, позволят определить новые мишени для таргетной терапии НХЛ у детей, индивидуализировать лечение и повысить выживаемость большинства пациентов. В настоящее время можно рекомендовать использование Мабтеры в сочетании с химиотерапией у данного контингента больных. ☺

Литература
→ с. 57

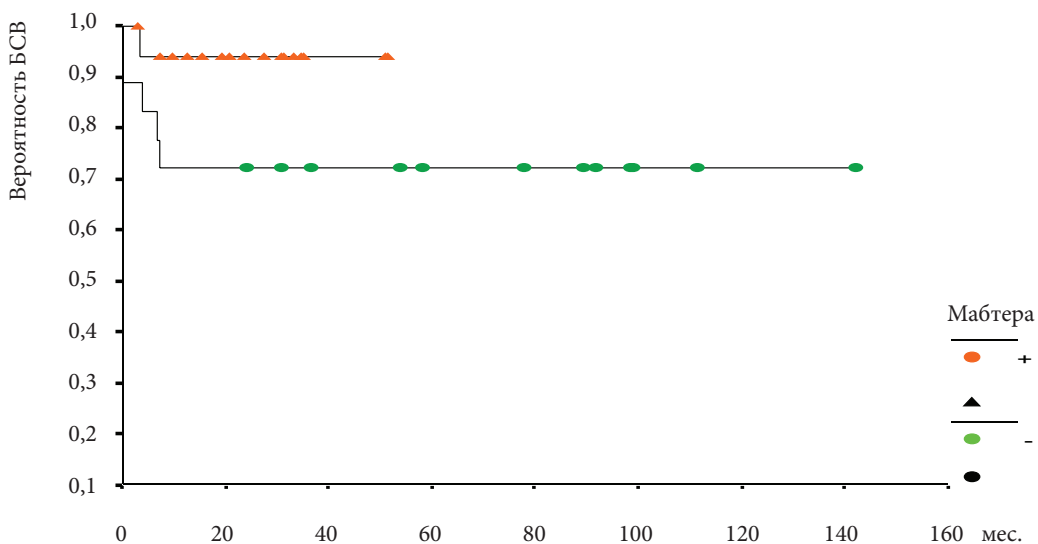


Рис. 1. Бессобытийная выживаемость детей с прогностически неблагоприятными вариантами В-НХЛ в зависимости от включения в программу ПХТ Мабтеры (ритуксимаба) (p = 0,09)



3. *Meinhardt G., Dayyani F., Jahrsdorfer B. et al.* Treosulfan is an effective inducer of cell death in myeloma cell lines and primary myeloma cells from patients // *Br. J. Hematol.* Vol. 122. 2003. № 6. P. 892–899.
4. *Griskevicius L., Gaughan U., Cancraro R. et al.* The myeloablative and immunosuppressive properties of treosulfan in mice // Program and abstracts of the 43rd ASH Annual Meeting (December 7–11, 2001. Orlando, Florida). Abstr. 5022
5. *Sjoo F., Hassan Z., Abedi-Valugerdi M., Griskevicius L., Nilsson C., Remberger M. et al.* Myeloablative and immunosuppressive properties of treosulfan in mice // *Exp. Hematol.* Vol. 34. 2006. № 1. P. 115–121.
6. *Melchers I.* Arbeitsprogramm zur Testung von Treosulfan und anderen Substanzen: Wirkung auf B-Lymphozyten: Medac internal report. Jan. 15, 1999.
7. *Scheulen M.E., Hilger R.A., Oberhoff C. et al.* Clinical phase I dose escalation and pharmacokinetic study of high-dose chemotherapy with treosulfan and autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with advanced malignancies // *Clin. Cancer Res.* 2000. № 6. P. 4209–4216.
8. *Westerhof G.R., Ploemacher R.E., Boudewijn A. et al.* Comparison of different busulfan analogues for depletion of hematopoietic stem cells and promotion of donor-type chimerism in murine bone marrow transplant recipients // *Cancer Res.* Vol. 60. 2000. № 19. P. 5470–5478.
9. *Topaly J., Fruehauf S., Ho A.D., Zeller W.J.* Rationale for combination therapy of chronic myelogenous leukaemia with imatinib and irradiation or alkylating agents: implications for pretransplant conditioning // *Br. J. Cancer.* Vol. 86. 2002. № 9. P. 1487–1493.
10. *Schmidmaier R., Oellerich M., Baumgart J., Emmerich B., Meinhardt G.* Treosulfan-induced apoptosis in acute myeloid leukemia cells is accompanied by translocation of protein kinase C delta and enhanced by bryostatin-1 // *Exp. Hematol.* Vol. 32. 2004. № 1. P. 76–86.
11. *Nagler A., Slavin S., Varadi G., Naparstek E., Samuel S., Or R.* Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using a fludarabine-based low intensity conditioning regimen for malignant lymphoma // *Bone Marrow Transplant.* Vol. 25. 2000. № 10. P. 1021–1028.
12. *Beelen D.W., Trensche R., Casper J., Freund M. et al.* Dose-escalated treosulfan in combination with cyclophosphamide as a new preparative regimen for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with an increased risk for regimen-related complications // *Bone Marrow Transplant.* Vol. 35. 2005. № 3. P. 233–241.
13. *Holowiecki J., Giebel S., Wojnar J., Krawczyk-Kulis M., Wylezol I., Kruczel T., Markiewicz M.* Treosulfan / Fludarabine a low toxicity but myeloablative conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in chronic myeloid leukemia // 46th ASH Annual Meeting (December 4–7, 2004. San Diego).

Н.М. ИВАНОВА

Применение высоких доз метотрексата в лекарственной терапии детей с локализованной остеосаркомой

1. *Дурнов Л.А.* Злокачественные новообразования у детей // Всесоюзная конференция по детской онкологии (2; 9–10 декабря 1988 г.; Душанбе): Материалы / Под ред. Л.А. Дурнова, Б.П. Ахмедова. Душанбе: Ирфон, 1988. С. 55–67.
2. *Vacci G., Picci P., Ruggieri P. et al.* Primary chemotherapy and delayed surgery (neoadjuvant chemotherapy) for osteosarcoma of the extremities. The Istituto Rizzoli Experience in 127 patients treated preoperatively with intravenous methotrexate (high versus moderate doses) and intraarterial cisplatin // *Cancer.* Vol. 65. 1990. № 11. P. 2539–2553.
3. *Fuchs N., Bielack S.S., Epler D. et al.* Long-term results of the co-operative German-Austrian-Swiss Osteosarcoma Study Group's protocol COSS-86 of intensive multidrug chemotherapy and surgery for osteosarcoma of the limbs // *Ann. Oncol.* Vol. 9. 1998. № 8. P. 893–899.
4. *Petrilli S., De Camargo B., Filho V. et al.* Results of the Brazilian Osteosarcoma Treatment Group Studies III and IV: prognostic factors and impact on survival // *J. Clin. Oncol.* Vol. 24. 2006. № 7. P. 1161–1168.
5. *Marina N., Bielack S., Whelan J. et al.* International collaboration is feasible in trials for rare conditions: the EURAMOS experience // *Cancer Treat. Res.* 2009. Vol. 152. P. 339–353.

Т.Т. ВАЛИЕВ

Мабтера (ритуксимаб) в терапии прогностически неблагоприятных вариантов В-клеточных лимфом у детей

1. *Аксель Е.М., Горбачева И.А.* Заболеваемость детей злокачественными новообразованиями и смертность от них в России и странах СНГ в 2007 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009. Т. 9. № 3. С. 139–156.
2. *Валиев Т.Т.* Диагностика неходжкинских лимфом у детей: современный взгляд на проблему (обзор литературы) // Детская онкология. 2008. № 1. С. 22–35.
3. *Al-Samawi A.S., Aulaqi S.M., Al-Thobhani A.K.* Childhood lymphomas in Yemen. Clinicopathological study // *Saudi. Med. J.* Vol. 30. 2009. № 9. P. 1192–1196.
4. *Woessmann W., Seidemann K., Mann G. et al.* The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95 // *Blood.* Vol. 105. 2005. № 3. P. 948–958.
5. *Attarbaschi A., Mann G., Dworzak M. et al.* Malignant non-Hodgkin's lymphoma of childhood and adolescence in Austria: therapy results between 1986 and 2000 // *Wien. Klin. Wochenschr.* Vol. 114. 2002. № 23–24. P. 978–986.
6. *Plosker G.L., Figitt D.P.* Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia // *Drugs.* Vol. 63. 2003. № 8. P. 803–843.
7. *Туницын Н.Н.* Структура и функции иммунной системы человека // Клиническая онкогематология: руководство для врачей / Под ред. М.А. Волковой. М.: «Медицина», 2007. С. 46–65.
8. Мабтера 4 года в России. Отечественный опыт и перспективы / Под ред. И.В. Поддубной. М., 2004. 90 с.
9. *Tran L., Baars J.W., Aarden L. et al.* Pharmacokinetics of rituximab in patients with CD20 positive B-cell malignancies // *Hum. Antibodies.* Vol. 19. 2010. № 1. P. 7–13.



Литература

10. Барях Е.А., Валиев Т.Т., Звонков Е.Е. и др. Интенсивная терапия лимфомы Беркитта: описание двух клинических случаев // Гематол. и трансфузиол. Т. 52. 2007. № 1. С. 41–43.
11. Самочатова Е.В., Шелихова Л.Н., Мякова Н.В. и др. Ритуксимаб (Мабтера) в лечении диффузных В-крупноклеточных лимфом у детей и подростков // Детская онкология. 2007. № 3–4. С. 52–60.
12. Meinhardt A., Burkhardt B., Zimmermann M. et al. Phase II window study on rituximab in newly diagnosed pediatric mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma and Burkitt leukemia // J. Clin. Oncol. Vol. 28. 2010. № 19. P. 3115–3121.
13. Bilić E., Femenić R., Konja J. et al. CD20 positive childhood B-non Hodgkin lymphoma (B-NHL): morphology, immunophenotype and a novel treatment approach: a single center experience // Coll. Antropol. Vol. 34. 2010. № 1. P. 171–175.
14. Murphy S.B. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults // Semin. Oncol. Vol. 7. 1980. № 3. P. 332–339.
15. Shukla N.N., Trippett T.M. Non-Hodgkin's lymphoma in children and adolescents // Curr. Oncol. Rep. Vol. 8. 2006. № 5. P. 387–394.
16. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues / Ed. by S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris, E.S. Jaffe et al. 2008. IARC Press. 439 p.

М.Е. АБРАМОВ, А.Ю. МАЩЕЛУЕВА, Е.И. ЧИЧИКОВ

Доксорубин: вклад в современную противоопухолевую терапию

1. Carter S.K., Blum R.H. New chemotherapeutic agents: bleomycin and adriamycin // CA Cancer J. Clin. 1974. № 24. P. 322–331.
2. Blum R.H., Carter S.K. Adriamycin: A new anticancer drug with significant clinical activity // J. Clin. Oncol. 1973. № 5. P. 840–850.
3. Bonadonna G., Monfardini S., De Lena M., Fossati-Bellani F., Beretta G. Clinical trials with adriamycin. Results of three-years study / Ed. by S.K. Carter et al. International Symposium on Adriamycin. New York: Springer-Verlag, 1972. P. 139–152.
4. Brambilla C., De Lena M., Rossi A., Valagussa P., Bonadonna G. Response and survival in advanced breast cancer after two noncross-resistant combinations // Br. Med. J. 1976. № 1. P. 801–804.
5. Borden E.C., Amato D.A., Rosenbaum C., Enterline H.T., Shiraki M.J., Creech R.H., Lerner H.J. and Carbone P.P. Randomized comparison of three adriamycin regimens for metastatic soft tissue sarcomas // J. Clin. Oncol. 1987. № 5. P. 840–850.
6. Cones E.P., Holland J.J., Wang J.J., Sinks L.F. Doxorubicin in disseminated osteosarcoma // JAMA. 1972. Vol. 221. P. 1132–1138.
7. Selawry O.S. Monochemotherapy of bronchogenic carcinoma with special reference to cell type // Cancer Chemother. Report. Vol. 4. 1973. № 3. P. 177–188.
8. Goodman G.E., Miller T.P., Manning M.M., Davis S.L., McMahon L.J. Treatment of small cell lung cancer with VP-16, vincristine, doxorubicin (Adriamycin), cyclophosphamide (EVAC), and high-dose chest radiotherapy // J. Clin. Oncol. 1983. № 1. P. 483–488.
9. Fuks J.Z., Aisner J., Van Echo D.A., Schipper H., Levitt M., Ostrow S., Wiernik P.H. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide (VP16-213) with or without cisplatin in non-small cell lung cancer // J. Clin. Oncol. 1983. № 1. P. 295–301.
10. Chahinian A.P., Pajak T.F., Holland J.F., Norton L., Ambinder R.M., Mandel E.M. Diffuse malignant mesothelioma: prospective evaluation of 69 patients // Ann. Intern. Med. 1982. № 96. P. 746–755.
11. Antman K.H., Corson J.M., Li F.P., Greenberger J., Sytkowski A., Henson D.E., Weinstein L. Malignant mesothelioma following radiation exposure // J. Clin. Oncol. 1983. № 1. P. 695–700.
12. Preusser P., Wilke H., Achterrath W., Fink U., Lenaz L., Heinicke A., Meyer J., Meyer H.J., Buente H. Phase II study with the combination etoposide, doxorubicin, and cisplatin in advanced measurable gastric cancer // J. Clin. Oncol. 1989. № 7. P. 1310–1317.
13. Wilke H., Preusser P., Fink U., Gunzer U., Meyer H.J., Meyer J., Siewert J.R., Achterrath W., Lenaz L., Knipp H. Preoperative chemotherapy in locally advanced and nonresectable gastric cancer: a phase II study with etoposide, doxorubicin, and cisplatin // J. Clin. Oncol. 1989. № 7. P. 1318–1326.
14. Conte P.F., Bruzzone M., Chiara S., Sertoli M.R., Daga M.G., Rubagotti A., Conio A., Ruvolo M., Rosso R., Santi L. A randomized trial comparing cisplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide in advanced ovarian cancer // J. Clin. Oncol. 1986. № 4. P. 965–971.
15. Logothetis C.J., Samuels M.L., von Eschenbach A.C., Trindade A., Ogden S., Grant C., Johnson D.E. Doxorubicin, mitomycin-C, and 5-fluorouracil (DMF) in the treatment of metastatic hormonal refractory adenocarcinoma of the prostate, with a note on the staging of metastatic prostate cancer // J. Clin. Oncol. 1983. № 1. P. 368–379.
16. Sternberg C.N. The treatment of advanced bladder cancer // Ann. Onc. 1995. № 6. P. 113–126.
17. Moore T.D., Phillips P.H., Nerenstone S.R., Cheson B.D. Systemic treatment of advanced and recurrent endometrial carcinoma: current status and future directions // J. Clin. Oncol. 1991. № 9. P. 1071–1088.
18. Ang J.E., Shah R.N., Everard M., Keyzor C., Coombes I., Jenkins A., Thomas K., A'Hern R., Jones R.L., Blake P., Gabra H., Hall G., Gore M.E., Kaye S.B. A feasibility study of sequential doublet chemotherapy comprising carboplatin-doxorubicin and carboplatin-paclitaxel for advanced endometrial adenocarcinoma and carcinosarcoma // Ann. Onc. 2009. № 20. P. 1787–1793.
19. Von Minckwitz G., Eidtmann H., Loibl S., Blohmer J.U. et al. Integrating bevacizumab, everolimus, and lapatinib into current neoadjuvant chemotherapy regimen for primary breast cancer. Safety results of the GeparQuinto trial // Ann. Oncol. 2010. № 21. P. 1093/annonc/1093350.
20. Azim H.A., Santoro L., Bociek R.G., Gandini S., Malek R.A., Azim H.A. Jr. High dose intensity doxorubicin in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a literature-based meta-analysis // Ann. Onc. 2010. № 21. P. 1064–1071.