

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

# Применение высоких доз метотрексата в лекарственной терапии детей с локализованной остеосаркомой

Д.м.н. Н.М. ИВАНОВА

*Остеосаркома (ОС) относится к высокозлокачественным опухолям скелета и составляет от 6 до 18% всех злокачественных опухолей у детей и от 35 до 62% костных сарком детского и подросткового возраста. Остеосаркомой болеют, как правило, дети второй декады жизни (60% случаев). Частота встречаемости заболевания составляет 0,4 на 100 тыс. человек [1]. Термин «остеогенная саркома» был предложен в 1920 г. Джеймсом Юингом, который объединил под этим названием большую группу костных опухолей.*

*В дальнейшем были выделены самостоятельные нозологические формы: параостальная саркома, хондросаркома и фибросаркома.*

*Применение лекарственной терапии в лечении остеосаркомы необходимо для достижения следующих целей: системного контроля опухоли, эрадикации микрометастазов и повышения выживаемости пациентов после хирургического лечения в объеме радикальной операции.*

## **Введение**

Современные протоколы лечения ОС у детей включают применение на первом этапе неoadъювантной полихимиотерапии с целью сокращения объемов опухолевого очага и некроза

основного массива опухолевой ткани, что позволяет отказаться от калечащих операций в пользу выполнения органосохраняющего оперативного лечения. В результате многочисленных международных исследований

был сформирован список препаратов, эффективно работающих при остеосаркоме: цисплатин, доксорубин, ифосфамид, метотрексат. Такие препараты, как блеомицин, ипроплатин, даунорубин, паклитаксел, не продемонстрировали убедительной активности в отношении остеосаркомы. Зависимость эффективности лечения от пути введения препаратов также была предметом пристального изучения. В 1990-х гг. широко применялось внутриартериальное введение цисплатина и доксорубина (IOR/OS-1 [2]; COSS-86 [3]) у детей. В те же годы параллельно проводились исследования (EOI-80861; BOTG III/IV [4]) системного введения препаратов. Достоверной разницы в выживаемости пациентов не было, но при регионарном введении цитостатиков наблюдались осложнения, что имеет большое значение в педиатрической практике. Пятилетняя БРВ составляла от 40 до 60% в протоколах, включавших применение высокодозного метотрексата [2, 3]. Дальнейшие работы подтвердили, что включение в протоколы лечения



высокодозного метотрексата позволяет добиться существенного улучшения результатов лечения детей с локализованным процессом (пятилетняя выживаемость повышается до 70–80%) [5].

Метотрексат – антиметаболит группы структурных аналогов фолиевой кислоты, ингибитор дегидрофолатредуктазы (ДФФ), которая превращает дигидрофолиевую кислоту в тетрагидрофолиевую. Последняя является донором одноуглеродных групп в синтезе пуриновых нуклеотидов и тимидилата, необходимых для синтеза ДНК. Кроме того, в клетке метотрексат подвергается полиглутаминированию с образованием метаболитов, оказывающих ингибиторное действие не только на ДФФ, но и на другие фолатзависимые ферменты, включая тимидилатсинтетазу, 5-аминоимдазол-4-карбоксамидорибонуклеотид (АИКАР) трансмилазу. В настоящее время в лечении локализованной остеосаркомы методом выбора лекарственной терапии принято считать режимы, основанные на сочетании высоких доз метотрексата, препаратов платины, доксорубицина, ифосфамида, этопозиды.

#### Материалы и методы

В НИИ ДОГ с 1990 по 2008 г. на лечении находились 115 пациентов с локализованной остеосаркомой в возрасте от 5 до 16 лет (средний возраст 12,1 лет), 58 (50,9%) мальчиков и 67 (49,6%) девочек. Пациенты были разделены на 2 контрольные и основную группы. В контрольную группу (КГ) I вошли 49 пациентов, получавших лечение с 1990 по 2003 г., контрольную группу II – 36 пациентов, получавших лечение с 2002 по 2006 г., в основную (ОГ) – 30 пациентов, лечившихся по инновационной программе в период с 2003 по 2008 г. Принципиальным отличием программы лечения в основной группе было применение высоких доз метотрексата (как в неoadъювантном, так и в адъювантном режиме) в случае получения III–IV степени патоморфоза. У пациентов I и II контрольных и основной групп

*В настоящее время в лечении локализованной остеосаркомы методом выбора лекарственной терапии принято считать режимы, основанные на сочетании высоких доз метотрексата, препаратов платины, доксорубицина, ифосфамида, этопозиды.*

опухоль чаще поражала область нижних конечностей: 43 (87,8%), 32 (88,8%) и 26 (86,6%) пациентов соответственно. В области верхних конечностей опухоль встречалась гораздо реже: у 6 (12,2%), 2 (5,6%) и 3 (10,0%) пациентов соответственно. В контрольной группе II было диагностировано поражение костей таза в 1 случае, а в основной – поражение ребер. Средний объем опухоли в КГ I составил 398,7 см<sup>3</sup>; в КГ II – 277,2 см<sup>3</sup>; в ОГ – 322,7 см<sup>3</sup>.

Индуктивная химиотерапия в контрольной группе I проводилась в альтернирующем режиме, общее число курсов – 4 по следующей схеме:

- 1, 3-й курс: цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, доксорубин 30 мг/м<sup>2</sup> во 2, 3, 4-й дни. Препараты вводились внутриаартериально;
- 2, 4-й курс: этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в 1, 2, 3, 4, 5-й дни, ифосфамид 1800 мг/м<sup>2</sup> в 1, 2, 3, 4, 5-й дни.

Затем проводился этап локального контроля и консолидирующая химиотерапия, аналогичная индукционной при получении лекарственного патоморфоза III–IV степени, либо смена режима, при этом препараты вводились внутривенно.

Индуктивная химиотерапия в контрольной группе II проводилась по аналогичной схеме, но отличалась системным введением химиопрепаратов. В контрольных группах I и II после индукции проводился этап локального

контроля и консолидирующая химиотерапия, аналогичная индукционной при лекарственном патоморфозе III–IV степени. В случае получения лекарственного патоморфоза I, II степени проводилась смена режима – этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в 1, 2, 3, 4, 5-й дни; циклофосфамид 400 мг/м<sup>2</sup> в 1, 2, 3, 4, 5-й дни; карбоплатин 500 мг/м<sup>2</sup> в 4-й день.

Как уже было отмечено, в основной группе в случае получения III–IV степени патоморфоза больным назначали высокие дозы метотрексата (12 гр/м<sup>2</sup>) в неoadъювантном и адъювантном режиме. Программа лечения состояла из 4 альтернирующих курсов индуктивной химиотерапии, этапа локального контроля и консолидирующей химиотерапии, схема которой зависела от степени лекарственного патоморфоза.

#### Схема индуктивной химиотерапии

Блок А:

- цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в 1, 2-й дни;
- доксорубин 45 мг/м<sup>2</sup> в 3, 4-й дни.

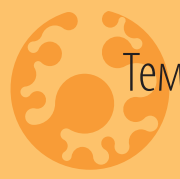
Блок В – начинался с 2 последовательных введений высоких доз метотрексата:

- метотрексат 12 гр/м<sup>2</sup> (максимальная разовая доза 20 гр) в 1, 8-й дни, в/в капельно за 4 часа;
- кальция фолинат по 15 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно, с 24-го часа от начала инфузии метотрексата через каждые 6 часов, 12 введений;
- этопозид 150 мг/м<sup>2</sup> в 15, 16, 17-й дни;
- ифосфамид 3000 мг/м<sup>2</sup> в 15, 16, 17-й дни.

Блок С:

- метотрексат 12 гр/м<sup>2</sup> (максимальная разовая доза 20 гр) в 1, 8-й дни, в/в капельно за 4 часа;
- кальция фолинат по 15 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно, с 24-го часа от начала инфузии метотрексата через каждые 6 часов, 12 введений;
- цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в 1, 2-й дни;
- доксорубин 45 мг/м<sup>2</sup> в 3, 4-й дни.

Онкология



## Блок D:

- цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в 1, 2-й дни;
- ифосфамид 3000 мг/м<sup>2</sup> в 3, 4, 5-й дни.

До получения гистологического заключения проводился блок E:

- этопозид 150 мг/м<sup>2</sup> в 1, 2, 3-й дни, в/в капельно;
- ифосфамид 3 гр/м<sup>2</sup> в 1, 2, 3 -й дни, в/в капельно.

После получения гистологического диагноза с установлением степени лечебного патоморфоза проводится 4 блока полихимиотерапии.

- доксорубин 45 мг/м<sup>2</sup> в 17, 18-й дни, в/в капельно.

## Блок BB:

- этопозид 150 мг/м<sup>2</sup> в 1, 2, 3-й дни, в/в капельно;
- ифосфамид 3 гр/м<sup>2</sup> в 1, 2, 3-й дни, в/в капельно.

## Блок CC:

- метотрексат 8 гр/м<sup>2</sup> в 1, 8-й дни, в/в капельно;
- кальция фолиат по 15 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно, с 24-го часа от начала инфузии; метотрексата через каждые 6 часов, 12 введений;

- клиренс эндогенного креатинина > 70 мл/мин;
- уровень трансаминаз в сыворотке не более 5 возрастных норм;
- билирубина – не более 3 возрастных норм.

## Техника введения метотрексата

Перед введением высоких доз метотрексата необходимо провести гидратацию в следующем объеме:

- 5% раствор глюкозы 1000 мл/м<sup>2</sup>;
- физиологический раствор хлорида натрия 780 мл/м<sup>2</sup>;
- 4% раствор гидрокарбоната натрия 160 мл/м<sup>2</sup>;
- 7,5% раствор хлорида калия 60 мл/м<sup>2</sup>.

Продолжительность инфузии составляла 12 часов. Затем проводилось собственно введение метотрексата.

Метотрексат в дозе 12 г/м<sup>2</sup> растворялся в 5% растворе глюкозы 500 мл/м<sup>2</sup> и 4% растворе гидрокарбоната натрия 60 мл/м<sup>2</sup>, продолжительность инфузии составляла 4 часа. Затем следовала гидратация в объеме 3000 мл/м<sup>2</sup> с обязательным защелачиванием мочи, продолжительность инфузии от 48 часов и выше на фоне форсированного диуреза.

При проведении терапии высокими дозами метотрексата следует учитывать его взаимодействие с другими препаратами. Усиливают токсичность пенициллины, меркаптопурин, сульфаниламиды, ретиноиды, закись азота, цисплатин, неомицин, циклоспорин, омепразол, НПВС в высоких дозах, в том числе салицилаты; снижают эффективность холестирамин, витаминные препараты, содержащие фолиевую кислоту или ее производные, фторурацил. При проведении терапии высокими дозами метотрексата необходим тщательный и своевременный мониторинг его концентрации в плазме крови с целью предупреждения токсичности.

Концентрация метотрексата в плазме крови, которая не вызывает проявлений токсичности:

*Применение интенсивной ПХТ с включением высоких доз метотрексата возможно только при обеспечении тщательного мониторинга концентрации метотрексата в сыворотке крови и адекватной сопроводительной терапии в клиниках, имеющих специализированные отделения для проведения интенсивных программ лечения.*

## Схема химиотерапии при получении I–II степени лечебного патоморфоза

### 1-й и 3-й блоки:

- цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в 1, 2-й дни, в/в капельно;
- доксорубин 45 мг/м<sup>2</sup> в 3, 4-й дни, в/в капельно.

### 2-й и 4-й блоки:

- этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в 1, 2, 3, 4, 5-й дни, в/в капельно;
- циклофосфамид 400 мг/м<sup>2</sup> в 1, 2, 3, 4, 5-й дни в/в капельно;
- карбоплатин 500 мг/м<sup>2</sup> в 4-й день в/в капельно.

## Схема химиотерапии при получении III–IV степени лечебного патоморфоза

### Блок AA:

- метотрексат 8 гр/м<sup>2</sup> в 1, 8-й дни, в/в капельно;
- кальция фолиат по 15 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно, с 24-го часа от начала инфузии метотрексата через каждые 6 часов, 12 введений;
- цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в 15, 16-й дни, в/в капельно;

- этопозид 150 мг/м<sup>2</sup> в 15, 16, 17-й дни, в/в капельно;
- ифосфамид 3 гр/м<sup>2</sup> в 15, 16, 17-й дни, в/в капельно.

### Блок DD:

- цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в 1, 2-й дни, в/в капельно;
- ифосфамид 3 гр/м<sup>2</sup> в 3, 4, 5-й дни, в/в капельно.

Условия для проведения химиотерапии высокими дозами метотрексата были следующими: удовлетворительное общее состояние больного, отсутствие системной воспалительной реакции и поражения слизистых оболочек, отсутствие плеврального выпота, асцита, выпотного перикардита, рН мочи в интервале от 7,5 до 8,0. Кроме того, показатели крови должны соответствовать следующим значениям.

### Периферическая кровь:

- гранулоциты > 500 кл/мкл или лейкоциты > 1500 кл/мкл;
  - тромбоциты > 80 тыс. кл/мкл.
- Биохимический анализ крови:
- креатинин, мочевины – N;



- 24-й час < 8,5–10 ммоль/л;
- 42-й час < 1 ммоль/л;
- 48-й час < 0,25 ммоль/л;
- 72-й час < 0,05 ммоль/л.

Начиная с 24-го часа от введения метотрексата пациентам назначается кальция фолинат в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> через каждые 6 часов, 12 введений. При концентрации метотрексата на 42-й час > 5 ммоль/л доза кальция фолината рассчитывалась по формуле: кальция фолинат (мг) = метотрексат (мкмоль/л) × вес пациента (кг). В этом случае проводится в/в капельное введение кальция фолината в течение суток. При проведении терапии высокими дозами метотрексата чаще всего встречается гепато-, нефро- и гастроинтестинальная токсичность, что подтверждается многими исследованиями.

В нашем исследовании гепатотоксичность IV степени в виде транзиторного повышения ферментов печени отмечалась в 42,4% случаев, III степень гастроинтестинальной токсичности в виде тошноты и рвоты отмечалась в 74,3% случаев. Максимальные уровни АЛТ, АСТ (до 100 норм) отмечались у нескольких больных на третьи сутки после введения метотрексата, содержание ферментов снижалось до нормы на 7–8-е сутки. С целью коррекции гепатотоксичности применялся адеметионин, рекомендованный ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ для лечения токсических гепатитов, развившихся на фоне полихимиотерапии, у детей с онкогематологическими заболеваниями. Применение адеметионина потребовалось для сопровождения в 74,1% введений. При оценке динамики выведения метотрексата было выявлено, что возможны 2 пика повышения его концентрации в крови пациента: на 36-й и 60-й час. Это диктует необходимость тщательного лабораторного мониторинга для своевременной коррекции доз кальция фолината (Лейковорин). Наиболее часто встречалась задержка элиминации препарата на 72-м часу (36,4% случаев). Коррекция замедленной элиминации метотрексата достигается с по-

мощью форсированного диуреза на фоне гиперинфузии Лейковорина, введения альбумина, в наиболее тяжелых случаях требуется применение экстракорпоральных методов лечения.

Полученный от индуктивной терапии эффект позволил выполнить оперативные вмешательства у всех 30 пациентов основной группы и 47 (95,5%) пациентов контрольной группы I. В контрольной группе II частота оперативных вмешательств составила 26 (72,2%) случаев в связи с тем, что в группу входили больные с неоперабельными локализациями (кости таза). Следует отметить, что в основной группе количество органосохраняющих операций возросло до 86,7%, тогда как в контрольной группе I и II было выполнено 59,6 и 69,2% соответственно. Предпочтение отдается неинвазивным имплантам с возможностью проведения дистракции в течение всего периода роста ребенка. Это позволяет избежать многократных оперативных вмешательств, что особенно важно для детей дошкольного и младшего школьного возраста.

### Результаты

При сравнении непосредственной эффективности – полный эффект + частичный эффект – было выявлено, что в основной группе непосредственная эффективность была выше и составила 79,3% против 54,3 и 50% в контрольных группах I и II. Лекарственный патоморфоз III–IV степени был получен примерно у половины больных в контрольных группах и 75,2% – в основной группе. Концентрация метотрексата в сыворотке крови в 4-й час более 1300 мкмоль/л встречалась чаще у пациентов с III–IV степенью лекарственного патоморфоза (73,3% случаев).

При проведении интенсивной ПХТ было зарегистрировано по I случаю фатальной токсичности, не связанной с введением метотрексата, в основной группе и контрольной группе II. Дети погибли от двусторонней грибковой пневмонии, развившейся на фоне панцитопении. В контрольной группе

I на фоне панцитопении погибли трое детей, двое из них при явлениях сердечно-легочной недостаточности. Осложнения, связанные с внутриартериальным введением препаратов, в контрольной группе I отмечались в 38,8% случаев.

В настоящем исследовании оценивалась двухлетняя общая и безрецидивная выживаемость (БВ): двухлетняя общая выживаемость в основной группе составила 93,3%, затем достигается плато в 83,2%. В контрольной группе I и II общая выживаемость составила 42,8 и 50,0% соответственно. В основной группе двухлетняя безрецидивная выживаемость составила 89,7%, при этом среди пациентов с уровнем метотрексата в 4-й час более 1300 мкмоль/л БВ составила 73,6% по сравнению с 57,4% среди больных, имевших низкую концентрацию.

Показатели безрецидивной выживаемости в контрольных группах I и II были равны соответственно 43,6 и 43,8%. Выживаемость пациентов в контрольных группах не различалась, таким образом, преимущества от внутриартериального введения не было получено при большем количестве осложнений регионарной терапии.

### Выводы

1. Включение в программу лекарственной терапии высоких доз метотрексата позволяет существенно улучшить результаты лечения детей с локализованной остеосаркомой.
2. Путь введения лекарственных препаратов не влияет на повышение противоопухолевой активности. Системное введение препаратов позволяет избежать осложнений регионарной химиотерапии.
3. Применение интенсивной ПХТ с включением высоких доз метотрексата возможно только при обеспечении тщательного мониторинга концентрации метотрексата в сыворотке крови и адекватной сопроводительной терапии в клиниках, имеющих специализированные отделения для проведения интенсивных программ лечения. ☺

Онкология



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 43<sup>rd</sup> 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 // 46<sup>th</sup> 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., Aulqi 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.