

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

CLINICAL TRIALS

Лечение диффузной В-крупноклеточной лимфомы в условиях ГКБ № 52 Департамента здравоохранения Москвы: ретроспективное клиническое исследование, отражающее опыт одного центра, на основе анализа данных из собственного локального регистра

Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma at the Moscow City Clinical Hospital No. 52: A Retrospective Clinical Trial Based on the Single-Center Experience and Analysis of Data from Its In-House Registry

М.А. Мингалимов^{1,2}, Е.А. Барях^{1,2,3,4}, Ю.Ю. Поляков^{1,2}, Е.Н. Мисюрина^{1,2}, Е.И. Желнова^{1,2}, К.В. Яцков¹, А.Б. Макешова^{1,2}, Т.Н. Толстых^{1,2}, Т.С. Чуднова^{1,2}, Д.Д. Иванова¹, О.Л. Кочнева¹, И.В. Самсонова¹, М.А. Лысенко¹

MA Mingalimov^{1,2}, EA Baryakh^{1,2,3,4}, YuYu Polyakov^{1,2}, EN Misyurina^{1,2}, EI Zhelnova^{1,2}, KV Yatskov¹, AB Makeshova^{1,2}, TN Tolstykh^{1,2}, TS Chudnova^{1,2}, DD Ivanova¹, OL Kochneva¹, IV Samsonova¹, MA Lysenko¹

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ», ул. Пехотная, д. 3, Москва, Российская Федерация, 123182

¹ City Clinical Hospital No. 52, 3 Pekhotnaya ul., Moscow, Russian Federation, 123182

² ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, Москва, Российская Федерация, 119435

² IM Sechenov First Moscow State Medical University, 2 korp. 4 Bolshaya Pirogovskaya ul., Moscow, Russian Federation, 119435

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, Российская Федерация, 125993

³ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 2/1 Barrikadnaya ul., Moscow, Russian Federation, 125993

⁴ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

⁴ NI Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova ul., Moscow, Russian Federation, 117997

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Актуальность. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) — это гетерогенная группа лимфатических опухолей. ДВКЛ — наиболее распространенный иммуноморфологический вариант среди агрессивных неходжкинских лимфом (НХЛ) у взрослых. Она составляет до 30–40 % всех НХЛ. Отдаленные результаты терапии впервые диагностированной ДВКЛ в практическом здравоохранении достоверно неизвестны и требуют дальнейшего изучения.

Background. The term diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) defines a heterogeneous group of lymphatic tumors. DLBCL is the most frequent immunomorphological variant among aggressive non-Hodgkin lymphomas (NHLs) in adults. It accounts for 30–40 % of all NHLs. Long-term results of treating newly diagnosed DLBCL have not been reliably evidenced in healthcare practice and, therefore, require further study.

Цель. Оценить эффективность противоопухолевой терапии впервые диагностированной ДВКЛ по показателю 5-летней выживаемости без прогрессирования (ВБП) на основе анализа данных из собственного локального регистра гематологической службы ГКБ № 52 ДЗМ.

Aim. To assess the efficacy of chemotherapy for newly diagnosed DLBCL in terms of the 5-year progression-free survival (PFS) based on the analysis of data from the in-house hematology service registry at the Moscow City Clinical Hospital No. 52.

Материалы и методы. В исследование включено 156 пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ в период с 2015 по 2022 г. Больные были в возрасте 35–85 лет (медиана 65 лет).

Materials & Methods. The study enrolled 156 patients with newly diagnosed DLBCL in the period from 2015 to 2022. The patients were 35–85 years of age (median 65 years).

Результаты. Противоопухолевое лечение первой линии по схемам R-CHOP/R-miniCHOP получили 70 % пациентов, R-DA-EPOCH — 28 %, R-B либо R-CVP — 2 %. Полный ответ достигнут у 100 (65 %) пациентов: R-CHOP/R-miniCHOP получали 75 (75 %) из них, R-DA-EPOCH — 25 (25 %). Индукционная летальность не превысила 2,5 %. 5-летняя ВБП составила 32 % при медиане выживаемости

Results. First-line R-CHOP/R-miniCHOP chemotherapy was administered to 70 % of patients, 28 % of patients received R-DA-EPOCH, and 2 % were treated either with R-B or R-CVP. Complete response was achieved in 100 (65 %) patients: 75 out of them (75 %) received R-CHOP/R-miniCHOP, whereas 25 (25 %) received R-DA-EPOCH. Induction mortality was below 2.5 %. The 5-year PFS was 32 % with the survival median of 20 months. As confirmed by the multiva-

сти 20 мес. При многофакторном анализе подтверждено, что возраст старше 60 лет ($p = 0,003$), группа высокого риска по IPI ($p = 0,015$), распространенная стадия заболевания ($p = 0,002$), non-GCB-подтип опухоли ($p = 0,045$) могут служить независимыми предикторами раннего прогрессирования ДВКЛ.

Заключение. ДВКЛ — агрессивная В-клеточная лимфома и один из наиболее часто встречающихся иммуноморфологических вариантов НХЛ в клинической практике ГКБ № 52 ДЗМ. Несмотря на применение общепринятых стандартных режимов иммунохимиотерапии, достигнутые в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о нерешенности проблемы противоопухолевого лечения впервые диагностированной ДВКЛ. К настоящему времени уже существуют более эффективные методы первой линии терапии ДВКЛ, подтвержденные результатами клинических исследований. С учетом невозможности в ряде случаев дальнейшей эскалации иммунохимиотерапии по понятным причинам (возрастные ограничения, соматический статус, сопутствующие заболевания и др.) новым перспективным направлением представляется персонализированная противоопухолевая терапия на основе изучения генетического профиля ДВКЛ у конкретного пациента.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, реальная клиническая практика, организация здравоохранения, выживаемость без прогрессирования, иммунохимиотерапия.

Получено: 3 июля 2023 г.

Принято в печать: 19 декабря 2023 г.

Для переписки: Марат Альбертович Мингалимов, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, Москва, Российская Федерация, 119435; тел.: +7(985)363-53-54; e-mail: mingalimovm@yandex.ru

Для цитирования: Мингалимов М.А., Барях Е.А., Поляков Ю.Ю. и др. Лечение диффузной В-крупноклеточной лимфомы в условиях ГКБ № 52 Департамента здравоохранения Москвы: ретроспективное клиническое исследование, отражающее опыт одного центра, на основе анализа данных из собственного локального регистра. Клиническая онкогематология. 2024;17(1):11–7.

DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-1-11-17

riate analysis, the age over 60 years ($p = 0.003$), high IPI risk group ($p = 0.015$), advanced stage of the disease ($p = 0.002$), and non-GCB subtype of tumor ($p = 0.045$) can be regarded as independent predictors of early DLBCL progression.

Conclusion. DLBCL is an aggressive B-cell lymphoma and one of the most frequent immunomorphological NHL variants in the clinical practice of the Moscow City Clinical Hospital No. 52. Despite the use of generally accepted standard immunochemotherapy regimens, the results attained by the present study illustrate unresolved challenges in chemotherapy for newly diagnosed DLBCL patients. By now, more effective first-line DLBCL therapy methods already exist, which are confirmed by the results of clinical trials. As it is sometimes impossible to further escalate immunochemotherapy for obvious reasons (age restrictions, health status, co-morbidities, etc.), a new promising strategy appears to be the personalized chemotherapy based on the study of genetic DLBCL profile of each particular patient.

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma, real-world clinical practice, healthcare management, progression-free survival, immunochemotherapy.

Received: July 3, 2023

Accepted: December 19, 2023

For correspondence: Marat Albertovich Mingalimov, 2 korp. 4 Bolshaya Pirogovskaya ul., Moscow, Russian Federation, 119435; Tel.: +7(985)363-53-54; e-mail: mingalimovm@yandex.ru

For citation: Mingalimov MA, Baryakh EA, Polyakov YuYu, et al. Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma at the Moscow City Clinical Hospital No. 52: A Retrospective Clinical Trial Based on the Single-Center Experience and Analysis of Data from Its In-House Registry. Clinical oncohematology. 2024;17(1):11–7. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-1-11-17

ВВЕДЕНИЕ

Как показывают результаты исследований последних лет, диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) представляет собой чрезвычайно гетерогенную по своим клиническим и молекулярно-генетическим характеристикам лимфоидную опухоль [1–3]. Согласно эпидемиологическим данным, на долю ДВКЛ приходится примерно 30–40 % всех неходжкинских лимфом, а стандартизованная по возрасту заболеваемость составляет около 4–5 случаев на 100 000 человеко-лет с преобладанием мужчин и лиц старше 65 лет [4, 5].

Добавление ритуксимаба к стандартной химиотерапии, включающей циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон (R-СНОР), кардинально изменило парадигму лечения ДВКЛ в начале 2000-х

годов [6–8]. Так, в зависимости от возрастных характеристик, стадии заболевания и биологических особенностей 40–50 % пациентов могут быть потенциально излечены после индукционного этапа по протоколу R-СНОР [6–9].

До настоящего времени режим R-СНОР по-прежнему признавался стандартом первой линии противоопухолевого лечения у пациентов с ДВКЛ. Однако в 50–60 % случаев развиваются ранние рецидивы или формируется первичная рефрактерность к противоопухолевым препаратам. Использование комбинаций с добавлением леналидомида, бортезомиба, ибрутиниба к этой схеме не продемонстрировало значительного преимущества в выживаемости при сравнении с R-СНОР в общей популяции [10–13]. Тем не менее полатузумаб ведотин — препарат из группы иммуноконъюгатов — оказался единственным в настоящее

время агентом, сочетание которого с R-CHP показало лучшие результаты в сравнении с R-CHOP. Это обусловило включение схемы Pola-R-CHP в рекомендации Национальной всеобщей онкологической сети (NCCN) в качестве стандарта первой линии терапии при ДВКЛ у отдельной когорты пациентов [14].

В литературе, как правило, встречаются публикации, в которых отражается опыт в основном научно-исследовательских центров, тогда как результаты терапии ДВКЛ в реальной клинической практике в условиях городского здравоохранения практически не представлены.

В такой ситуации проведение ретроспективного исследования эффективности противоопухолевого лечения у пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ представляется вполне актуальным и востребованным.

Цель настоящего одноцентрового ретроспективного клинического исследования — оценить эффективность противоопухолевой терапии впервые диагностированной ДВКЛ по показателю 5-летней выживаемости без прогрессирования (ВБП) на основе анализа данных из собственного локального регистра гематологической службы Городской клинической больницы № 52 (ГКБ № 52) Департамента здравоохранения Москвы (ДЗМ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее ретроспективное клиническое исследование включено 156 пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ, получавших лечение в условиях гематологического стационара ГКБ № 52 ДЗМ, в который входят 2 специализированных отделения и отделение гематологической реанимации, в период с 2015 по 2022 г. Диагноз верифицирован согласно критериям пересмотренной классификации ВОЗ опухолей кроветворной и лимфоидной тканей [15, 16]. Из исследования исключены пациенты с первичной лимфомой ЦНС и первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомой. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ГКБ № 52 ДЗМ.

До начала противоопухолевой иммунохимиотерапии у пациентов оценивали возраст, статус по шкале ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group — Восточная объединенная группа онкологов), распространенность опухолевого процесса (инициальное стадирование), наличие экстранодальных поражений, группу риска, иммуногистохимический подтип ДВКЛ. Инициальное стадирование проводилось в соответствии с классификацией Ann Arbor в модификации Lugano 2014 г. [17].

Для стратификации пациентов в группы риска применялся международный прогностический индекс (IPI), согласно которому пациенты распределялись в группы низкого, низкого промежуточного, высокого промежуточного и высокого риска [18].

Идентификация подтипа ДВКЛ выполнялась с помощью Hans-алгоритма, который заключался в последовательном изучении экспрессии 3 маркеров: CD10, BCL6, MUM.1 [19].

Таблица 1. Характеристика пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ ($n = 156$)

| Показатель | Число пациентов, n (%) |
|--|--------------------------|
| Медиана (диапазон) возраста, лет | 65 (35–85) |
| 18–60 лет | 55 (35) |
| > 60 лет | 101 (65) |
| Статус по шкале ECOG | |
| 0–2 балла | 62 (40) |
| ≥ 3 баллов | 94 (60) |
| Экстранодальные поражения ≥ 1 | 94 (60) |
| Риск по IPI | |
| Низкий | 16 (10) |
| Низкий промежуточный | 23 (15) |
| Высокий промежуточный | 31 (20) |
| Высокий | 86 (55) |
| Стадия по Ann Arbor (модификация Lugano, 2014) | |
| I–II | 24 (15) |
| III–IV | 132 (85) |
| Имуногистохимический подтип | |
| GCB | 47 (30) |
| Non-GCB | 109 (70) |

ECOG — Восточная объединенная группа онкологов; IPI — международный прогностический индекс; ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома.

Использовались различные режимы противоопухолевой терапии в первой линии: R-CHOP/R-miniCHOP, R-DA-EPOCH, R-V и R-CVP.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен с применением программного обеспечения для обработки данных R, версия 4.2.2 (<https://www.r-project.org>). Анализ включал описательную и статистическую части. Качественные показатели представлены в виде доли (%). Для построения кривой ВБП использовался метод Каплана—Мейера. Для расчета ВБП продолжительность жизни пациентов определяли как время от даты начала терапии до прогрессирования, развития рецидива или летальности по любой причине.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В рамках настоящего исследования проанализирована эффективность первой линии терапии ДВКЛ у 156 пациентов, исходный статус которых представлен в табл. 1. Медиана возраста пациентов составила 65 лет (диапазон 35–85 лет). Соматический статус по шкале ECOG 0–2 балла отмечался у 40 % больных, ECOG 3–4 балла — у 60 %. Экстранодальные поражения при ДВКЛ встречались у 60 % пациентов. В качестве наиболее частых экстранодальных поражений выступали желудок (25 %), надпочечники (17 %), почки (13 %) и костный мозг (5 %). Подавляющее большинство пациентов были с распространенными стадиями опухоли (85 %), высоким промежуточным/высоким риском по IPI (суммарно 75 %), non-GCB-подтипом (70 %).

Индукцию ремиссии по схеме R-CHOP или R-miniCHOP получали 70 % пациентов, R-DA-EPOCH — 28 %, R-V либо R-CVP — суммарно 2 %.

Таблица 2. Непосредственные результаты противоопухолевого лечения больных с впервые диагностированной ДВКЛ с учетом метода иммунохимиотерапии ($n = 156$)

| Ответ на противоопухолевое лечение | Число пациентов, n (%) | | | |
|------------------------------------|--------------------------|--------------------|------------|------------|
| | Всего | R-CHOP, R-miniCHOP | R-DA-EPOCH | R-B, R-CVP |
| Полный | 100 | 75 (75) | 25 (25) | 0 (0) |
| Частичный | 36 | 20 (55) | 16 (45) | 0 (0) |
| Прогрессирование | 20 | 8 (40) | 9 (45) | 3 (15) |

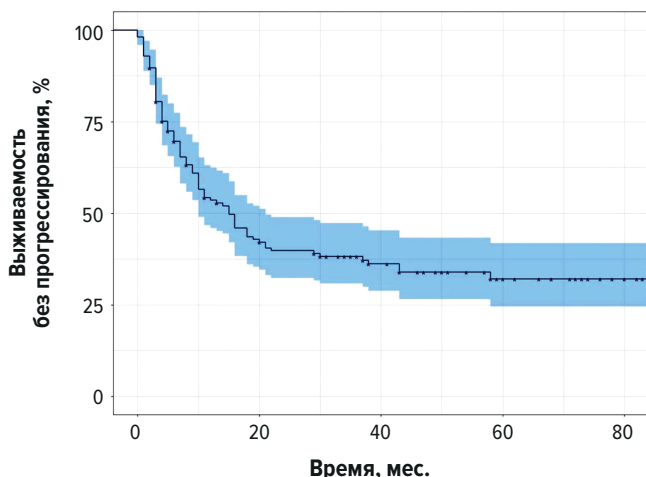


Рис. 1. 5-летняя выживаемость без прогрессирования в общей группе пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ ($n = 156$)

Fig. 1. The 5-year progression-free survival in the total cohort of patients with newly diagnosed DLBCL ($n = 156$)

Эффективность лечения представлена в табл. 2. Полный ответ достигнут у 100 (65 %) из 156 больных ДВКЛ, частичный — у 36 (23 %). Прогрессирование заболевания наблюдали у 20 (12 %) пациентов. Индукционная летальность составила 2,5 %. Причинами летального исхода послужили инфекционные ($n = 2$) и сердечно-сосудистые ($n = 1$) осложнения.

Для оценки отдаленных результатов лечения ДВКЛ в настоящем исследовании использовались только показатели ВБП. Установлено, что 5-летняя ВБП составила всего 32 % при медиане выживаемости, равной 20 мес. (рис. 1).

По результатам многофакторного анализа выявлены параметры, статистически значимо связанные с исходом (табл. 3). К прогностически значимым факторам отнесены возраст старше 60 лет ($p = 0,003$), группа высокого риска по IPI ($p = 0,015$), распространенная стадия заболевания ($p = 0,002$), non-GCB-подтип ДВКЛ ($p = 0,045$). Остальные параметры не были достоверно независимыми предикторами исхода ДВКЛ.

ОБСУЖДЕНИЕ

К настоящему времени отсутствуют крупные исследования, в которых оценивается эффективность терапии ДВКЛ в условиях реальной клинической практики. В нашей работе изучались непосредственная эффективность терапии первой линии и отдаленные

Таблица 3. Результаты многофакторного анализа в общей группе пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ ($n = 156$)

| Показатель | Отсутствие признаков прогрессирования, n (%) | Наличие признаков прогрессирования, n (%) | p |
|------------------------------|--|---|--------------|
| | Число пациентов, n (%) | | |
| Возраст | | | |
| 18–60 лет | 19 (35,3) | 36 (64,7) | 0,096 |
| > 60 лет | 42 (41,9) | 59 (58,1) | 0,003 |
| Статус по шкале ECOG | | | |
| 0–2 балла | 29 (46,3) | 33 (53,7) | 0,077 |
| ≥ 3 баллов | 28 (29,5) | 66 (70,5) | 0,055 |
| Экстранодальные поражения | | | |
| Есть | 34 (35,6) | 60 (64,4) | 0,066 |
| Нет | 28 (45,5) | 34 (54,5) | 0,136 |
| Риск по IPI | | | |
| Низкий | 5 (33,3) | 11 (66,7) | 0,636 |
| Низкий промежуточный | 11 (47,8) | 12 (52,2) | 0,078 |
| Высокий промежуточный | 13 (43,1) | 18 (56,9) | 0,063 |
| Высокий | 30 (34,8) | 56 (65,2) | 0,015 |
| Стадия по Ann Arbor | | | |
| I–II | 11 (46,7) | 13 (53,3) | 0,083 |
| III–IV | 49 (36,9) | 83 (63,1) | 0,002 |
| Иммуногистохимический подтип | | | |
| GCB | 21 (44,9) | 26 (55,1) | 0,067 |
| Non-GCB | 41 (37,4) | 68 (62,6) | 0,045 |

Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия. ECOG — Восточная объединенная группа онкологов; IPI — международный прогностический индекс; ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома.

результаты по показателям ВБП у больных с впервые диагностированной ДВКЛ с учетом клинических и иммуноморфологических особенностей опухоли в реальной клинической практике без отбора пациентов по возрасту, соматическому статусу, выраженности органной дисфункции.

Экстранодальные поражения в настоящем исследовании встречались у 60 % больных ДВКЛ, что не согласуется с мировыми данными [20, 21], при этом частота вовлечения костного мозга составила 10–20 % [22–24]. Однако в исследуемой когорте поражение костного мозга встречалось лишь у 5 % больных ДВКЛ.

Исходные характеристики у большинства пациентов, включенных в настоящее исследование, соответствовали группе высокого риска неблагоприятных исходов и включали в себя старшую возрастную группу, распространенные стадии заболевания, экстранодальные поражения, non-GCB-подтип и высокий риск по IPI. Обозначенные факторы коррелировали с низкими показателями 5-летней ВБП. Аналогичные результаты, продемонстрировавшие взаимосвязь между наличием указанных выше факторов и показателями ВБП, ранее были представлены зарубежными исследователями [25–27].

Практически все пациенты получали адекватное противоопухолевое лечение ДВКЛ, соответствующее самым высоким стандартам международных и отечественных рекомендательных систем. Лечение ДВКЛ по схемам R-B и R-CVP признается неадекватным.

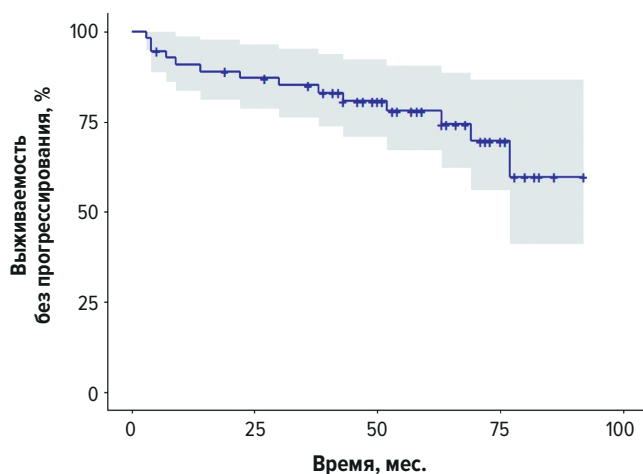


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования в группе пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ и критериями, допускающими их включение в рандомизированное клиническое исследование ($n = 47$)

Fig. 2. Progression-free survival in the newly diagnosed DLBCL patients eligible for randomized clinical trial ($n = 47$)

Тем не менее противоопухолевая терапия по данным протоколам в нашем исследовании использовалась у отдельных пациентов в связи с наличием тяжелых сопутствующих заболеваний.

Частота достижения полных ответов составила 65 %, что сопоставимо с данными литературы [28, 29]. Однако 5-летняя ВБП в нашем исследовании оказалась равной лишь 32 %, что существенно уступает результатам зарубежных авторов, в публикациях которых этот показатель варьирует от 45 до 70 % [30–34]. Низкие показатели ВБП в настоящем исследовании объясняются в первую очередь преобладанием пациентов из группы высокого риска по IPI, а также превалированием лиц старшей возрастной группы, что приводит к необходимости вынужденной деэскалации дозы противоопухолевых препаратов, непосредственно влияющих на выживаемость [35–37].

В исследовании М.О. Баговой и соавт., проведенном в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ, была продемонстрирована высокая эффективность интенсифицированного блокового режима R-mNHL-BFM-90 на малой выборке пациентов с сохранным статусом ($n = 20$) в сравнении с группой R-DA-EPOCH. Нельзя не отметить, что медиана возраста в группе R-mNHL-BFM-90 составила 40 лет [38]. Кроме того, более высокая частота полных ответов и более высокий уровень показателя 5-летней ВБП при лечении ДВКЛ в научных центрах, вероятнее всего, обусловлены отбором пациентов. В результате такой подход позволяет исключать из исследования либо анализа лиц старшей возрастной группы и/или с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, составляющих наиболее многочисленную категорию первичных пациентов с ДВКЛ. Проведение интенсифицированных блоковых режимов не имеет доказательных преимуществ перед общепринятым стандартом терапии ДВКЛ в связи с отсутствием рандомизированных клинических исследований (РКИ) с анализом данных в репрезентативных когортах больных. Таким образом, прямое внедрение опыта научных центров по лечению ДВКЛ

Таблица 4. Долгосрочные результаты иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP, полученные в рамках настоящего исследования и РКИ III фазы по показателям ВБП

| Клиническое исследование | Число пациентов | Критерии включения | ВБП на разные сроки наблюдения |
|--------------------------|-----------------|--|--------------------------------|
| Собственные данные | 47 | ≥ 18 лет; подтипы non-GCB и GCB; II–IV стадия | 5-летняя, 78 % |
| ROBUST [10] | 289 | ≥ 18 лет; IPI ≥ 2 ; II–IV стадия; подтип ABC | 3-летняя, 64 % |
| PHOENIX [13] | 419 | ≥ 18 лет; IPI ≥ 2 ; II–IV стадия; подтип non-GCB | 3-летняя, 68 % |
| POLARIX [14] | 438 | ≥ 18 лет; IPI ≥ 2 | 2-летняя, 70 % |
| REMoDL-B [40] | 459 | ≥ 18 лет; подтипы ABC и GCB | 2,5-летняя, 71 % |

IPI — международный прогностический индекс; ВБП — выживаемость без прогрессирования; РКИ — рандомизированное клиническое исследование.

в широкую реальную клиническую практику не представляется корректным.

В настоящем клиническом исследовании 70 % пациентов по одному или нескольким критериям никак не могли быть включены в РКИ III фазы, предусматривающие оценку ECOG < 2 баллов, фракцию выброса левого желудочка более 50 %, компенсированные сопутствующие заболевания, отсутствие других злокачественных новообразований в анамнезе [10–14]. При соблюдении перечисленных выше строгих критериев включения показатель 5-летней ВБП в нашем исследовании существенно улучшается и достигает 78 % (рис. 2). Таким образом, показатели ВБП по результатам РКИ III фазы и в реальной клинической практике у пациентов с ДВКЛ значительно различаются. В связи с этим разработка новых инструментов для дальнейшего изучения эффективности противоопухолевых препаратов в условиях реальной клинической практики с дополнительной оценкой их результативности и профиля безопасности по-прежнему остается чрезвычайно актуальной клинической проблемой. Обоснованием такого подхода может служить включение многочисленной и разнородной по клинико-биологическим характеристикам ДВКЛ группы пациентов в исследования с целью получить более достоверные результаты и выявить дополнительные эффекты препаратов, не отраженные в РКИ. В табл. 4 представлены долгосрочные результаты лечения у пациентов с ДВКЛ в рамках настоящего исследования и различных РКИ по стандартной схеме иммунохимиотерапии R-CHOP. Следует особо подчеркнуть, что пациентов из нашего исследования, которые соответствуют критериям включения в международные РКИ, оказалось всего 47 из 156.

Многообещающим направлением повышения эффективности противоопухолевого лечения ДВКЛ представляется персонализированный подход, при котором выбор схемы определяется генетическим подтипом опухоли согласно классификации LymphGen. При этом выбор конкретного противоопухолевого

препарата продиктован необходимостью воздействия на определенные aberrантные сигнальные пути, характерные для данного генетического подтипа ДВКЛ. Так, в исследовании М. Zhang и соавт. в зависимости от генетического подтипа пациенты получали 1 из 4 препаратов (леналидомид, ибрутиниб, децитабин, туцидиностат) дополнительно к иммунохимиотерапии R-СНОР (R-СНОР-Х). В результате такой подход клинически и статистически значимо позволил увеличить частоту полных ответов до 87 % по сравнению с группой R-СНОР, в которой полный ответ составил 66 % ($p = 0,003$). ВБП на срок 1 год при использовании R-СНОР-Х составила 93 %, в то время как в группе R-СНОР — 73 % (отношение рисков 0,22; 95%-й доверительный интервал 0,09–0,61) [39]. Данное исследование подтверждает высокую эффективность индивидуализированного подхода к терапии ДВКЛ по частоте достижения полных ответов и показателям выживаемости при благоприятном профиле токсичности.

Таким образом, в ходе проведенного нами исследования показано, что ответ на лечение по схемам, подобным (R)СНОР, при ДВКЛ зависит от многих факторов. Следует признать, что популярные среди гематологов режимы иммунохимиотерапии R-СНОР/R-miniСНОР, R-DA-EPOCH, R-B и R-CVP все же недостаточно эффективны с точки зрения достижения долгосрочных ответов у больных с впервые диагностированной ДВКЛ. Поскольку результативность первой индукционной программы лечения ДВКЛ является ключевым фактором, определяющим прогноз, необходимы дальнейшие исследования с целью оптимизировать первую линию противоопухолевой терапии, что в целом возможно на основе дальнейшей разработки принципов персонализированного подхода к терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДВКЛ — агрессивная В-клеточная лимфома, наиболее часто встречающаяся в клинической практике ГКБ № 52 ДЗМ. Несмотря на применение стандартных методов иммунохимиотерапии, достигнутые нами результаты нельзя признать удовлетворительными, что свидетельствует о нерешенности проблемы первичного лечения ДВКЛ в целом. Существуют более эффективные методы противоопухолевой терапии впервые диагностированной ДВКЛ, подтвержденные результатами клинических исследований. С учетом невозможности дальнейшей эскалации иммунохимиотерапии при ДВКЛ в связи с возрастными ограничениями, соматическим статусом, наличием тяжелых сопутствующих заболеваний и др., по всей вероятности, единственным перспективным направлением может служить персонализированная противоопухолевая терапия на основе результатов генетического исследования опухоли.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке в рамках гранта № 1803-10/23 «Персонализация лечения ДВКЛ на основании мутационного профиля как новая стратегия повышения эффективности терапии первой линии».

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Е.А. Барях, Е.Н. Мисюрина, М.А. Мингалимов.

Сбор и обработка данных: Е.А. Барях, М.А. Мингалимов, Ю.Ю. Поляков, Т.С. Чуднова, О.Л. Кочнева, Т.Н. Толстых, Д.Д. Иванова.

Предоставление материалов исследования: Е.А. Барях, М.А. Мингалимов, Т.С. Чуднова, Ю.Ю. Поляков, Т.Н. Толстых, Д.Д. Иванова.

Анализ и интерпретация данных: Е.А. Барях, М.А. Мингалимов, Т.Н. Чуднова, Ю.Ю. Поляков, Т.Н. Толстых, Д.Д. Иванова.

Подготовка рукописи: Е.А. Барях, М.А. Мингалимов.

Окончательное одобрение рукописи: Е.А. Барях, Е.Н. Мисюрина, Е.И. Желнова, К.В. Яцков, А.Б. Макешова, М.А. Мингалимов.

Административная поддержка: И.В. Самсонова, М.А. Лысенко.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med.* 2018;24(5):679–90. doi: 10.1038/s41591-018-0016-8.
2. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2018;378(15):1396–407. doi: 10.1056/NEJMoa1801445.
3. Sehn LH, Gascoyne RD. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood.* 2015;125(1):22–32. doi: 10.1182/blood-2014-05-577189.
4. Smith A, Crouch S, Lax S, et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004–2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer.* 2015;112(9):1575–84. doi: 10.1038/bjc.2015.94.
5. Issa DE, van de Schans SA, Chamuleau ME, et al. Trends in incidence, treatment and survival of aggressive B-cell lymphoma in the Netherlands 1989–2010. *Haematologica.* 2015;100(4):525–33. doi: 10.3324/haematol.2014.107300.
6. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002;346(4):235–42. doi: 10.1056/NEJMoa011795.
7. Feugier P, van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol.* 2005;23(18):4117–26. doi: 10.1200/JCO.2005.09.131.
8. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2006;7(5):379–91. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70664-7.
9. Ngo L, Hee SW, Lim LC, et al. Prognostic factors in patients with diffuse large B cell lymphoma: Before and after the introduction of rituximab. *Leuk lymphoma.* 2008;49(3):462–9. doi: 10.1080/10428190701809156.
10. Nowakowski GS, Chiappella A, Witzig TE, et al. ROBUST: lenalidomide-R-CHOP versus placebo-R-CHOP in previously untreated ABC-type diffuse large B-cell lymphoma. *Future Oncol.* 2016;12(13):1553–63. doi: 10.2217/fo-2016-0130.
11. Vitolo U, Trneny M, Belada D, et al. Obinutuzumab or rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(31):3529–37. doi: 10.1200/JCO.2017.73.3402.
12. Witzig TE, Tobinai K, Rigacci L, et al. Adjuvant everolimus in high-risk diffuse large B-cell lymphoma: final results from the PILLAR-2 randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2018;29(3):707–14. doi: 10.1093/annonc/mdx764.

13. Younes A, Sehn LH, Johnson P, et al. Randomized phase III trial of ibrutinib and rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in non-germinal center B-cell diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(15):1285–95. doi: 10.1200/JCO.18.02403.
14. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(4):351–63. doi: 10.1056/NEJMoa2115304.
15. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375–90. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.
16. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720–48. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2.
17. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059–68. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
18. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *New Eng J Med*. 1993;329(14):987–94. doi: 10.1056/NEJM199309303291402.
19. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004;103(1):275–82. doi: 10.1182/blood-2003-05-1545.
20. Ott G. Aggressive B-cell lymphomas in the update of the 4th edition of the World Health Organization classification of haematopoietic and lymphatic tissues: refinements of the classification, new entities and genetic findings. *Br J Haematol*. 2017;178(6):871–87. doi: 10.1111/bjh.14744.
21. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2021;384(9):842–58. doi: 10.1056/NEJMra2027612.
22. Howlett C, Snedecor SJ, Landsburg DJ, et al. Front-line, dose-escalated immunochemotherapy is associated with a significant progression-free survival advantage in patients with double-hit lymphomas: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol*. 2015;170(4):504–14. doi: 10.1111/bjh.13463.
23. Moller MB, Pedersen NT, Christensen BE. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical implications of extranodal versus nodal presentation—a population-based study of 1575 cases. *Br J Haematol*. 2004;124(2):151–9. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04749.x.
24. Zamo A, Johnston P, Attygalle AD, et al. Aggressive B-cell lymphomas with a primary bone marrow presentation. *Histopathology*. 2020;77(3):369–79. doi: 10.1111/his.14124.
25. Cho MC, Chung Y, Jang S, et al. Prognostic impact of germinal center B-cell-like and non-germinal center B-cell-like subtypes of bone marrow involvement in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(45):e13046. doi: 10.1097/MD.00000000000013046.
26. Savage KJ, Johnson NA, Ben-Neriah S, et al. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood*. 2009;114(17):3533–7. doi: 10.1182/blood-2009-05-220095.
27. Abu Sabaa A, Morth C, Hasselblom S, et al. Age is the most important predictor of survival in diffuse large B-cell lymphoma patients achieving event-free survival at 24 months: a Swedish population-based study. *Br J Haematol*. 2021;193(5):906–14. doi: 10.1111/bjh.17206.
28. Frontzek F, Karsten I, Schmitz N, Lenz G. Current options and future perspectives in the treatment of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Ther Adv Hematol*. 2022;13:20406207221103321. doi: 10.1177/20406207221103321.
29. Susani-Bar-Adaniya S, Barta SK. 2021 Update on Diffuse large B cell lymphoma: A review of current data and potential applications on risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2021;96(5):617–29. doi: 10.1002/ajh.26151.
30. Miyazaki K. Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Exp Hematop*. 2016;56(2):79–88. doi: 10.3960/jslrt.56.79.
31. Shi Y, Han Y, Yang J, et al. Clinical features and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma based on nodal or extranodal primary sites of origin: Analysis of 1,085 WHO classified cases in a single institution in China. *Chin J Cancer Res*. 2019;31(1):152–61. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2019.01.10.
32. Ekberg S, Jerkeman M, Andersson PO, et al. Long-term survival and loss in expectancy of life in a population-based cohort of 7114 patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol*. 2018;93(8):1020–8. doi: 10.1002/ajh.2514.
33. Coiffier B, Sarkozy C. Diffuse large B-cell lymphoma: R-CHOP failure—what to do? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):366–78. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.366.
34. Sarker C, Radhakrishnan VS, Mandal P, et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma in elderly patients—real-world experience from a middle-income country setting. *Ecanermedscience*. 2021;15:1242. doi: 10.3332/ecancer.2021.1242.
35. Bataillard EJ, Cheah CY, Maurer MJ, et al. Impact of R-CHOP dose intensity on survival outcomes in diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review. *Blood Adv*. 2021;5(9):2426–37. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004665.
36. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med*. 1995;332(14):901–6. doi: 10.1056/NEJM199504063321401.
37. Bonadonna G, Moliterni A, Zambetti M, et al. 30 years' follow up of randomised studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study. *BMJ*. 2005;330(7485):217. doi: 10.1136/bmj.38314.622095.8F.
38. Багова М.О., Магомедова А.У., Кравченко С.К., и др. Оценка эффективности и токсичности индукционных курсов R-DA-EPOCH и R-MNHL-BFM-90 у больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой с признаками неблагоприятного прогноза в рамках рандомизированного многоцентрового клинического исследования «ДВКЛ-2015». *Онкогематология*. 2021;16(3):86–94. doi: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-86-94.
- [Bagova MO, Magomedova AU, Kravchenko SK, et al. Comparative assessment of efficacy and toxicity of R-DA-EPOCH and R-mNHL-BFM-90 induction courses in the treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma with poor prognostic factors in a randomized multicenter clinical trial “DLBCL-2015”. *Oncohematology*. 2021;16(3):86–94. doi: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-86-94. (In Russ)]
39. Zhang M, Xu P, Wang L, et al. Genetic Subtype Guided Rituximab-Based Immunochemotherapy Improves Outcome in Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma: First Report of a Randomized Phase 2 Study. *Hematol Oncol*. 2021;39(52):56–7. doi: 10.1002/hon.26_2879.
40. Davies A, Cummin TE, Barrans S, et al. Gene-expression profiling of bortezomib added to standard chemioimmunotherapy for diffuse large B-cell lymphoma (REMoDL-B): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(5):649–62. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30935-5.