

## ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

## LYMPHOID TUMORS

### Оптимизация терапии у пациентов с впервые диагностированной диффузной В-крупноклеточной лимфомой: эффективность и безопасность программы R-SD-EPOCH ± HDMTX в рамках одноцентрового нерандомизированного проспективного клинического исследования (предварительные результаты)

### Therapy Optimization in Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Efficacy and Safety of the R-SD-EPOCH ± HDMTX Program Under Single-Center Non-Randomized Prospective Clinical Trial (Preliminary Results)

М.А. Мингалимов<sup>1,2</sup>, Е.А. Барях<sup>1,2,3,4</sup>, Е.Н. Мисюрин<sup>1,2</sup>, Ю.Ю. Поляков<sup>1,2</sup>, Е.И. Желнова<sup>1,2</sup>, К.В. Яцков<sup>1</sup>, А.Б. Макешова<sup>1,2</sup>, Т.Н. Толстых<sup>1,2</sup>, Т.С. Чуднова<sup>1,2</sup>, Д.Д. Иванова<sup>1</sup>, О.Л. Кочнева<sup>1</sup>, Е.Н. Зотина<sup>1,2</sup>, Д.Э. Гяглойева<sup>1,2</sup>, В.В. Стрюкова<sup>1</sup>, Г.Д. Герасимов<sup>1</sup>, И.В. Самсонова<sup>1</sup>, М.А. Лысенко<sup>1</sup>

MA Mingalimov<sup>1,2</sup>, EA Baryakh<sup>1,2,3,4</sup>, EN Misyurina<sup>1,2</sup>, YuYu Polyakov<sup>1,2</sup>, EI Zhelnova<sup>1,2</sup>, KV Yatskov<sup>1</sup>, AB Makeshova<sup>1,2</sup>, TN Tolstykh<sup>1,2</sup>, TS Chudnova<sup>1,2</sup>, DD Ivanova<sup>1</sup>, OL Kochneva<sup>1</sup>, EN Zotina<sup>1,2</sup>, DE Gagloeva<sup>1,2</sup>, VV Stryukova<sup>1</sup>, GD Gerasimov<sup>1</sup>, IV Samsonova<sup>1</sup>, MA Lysenko<sup>1</sup>

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

<sup>1</sup> City Clinical Hospital No. 52, 3 Pekhotnaya ul., Moscow, Russian Federation, 123182

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

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

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

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

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

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

#### РЕФЕРАТ

#### ABSTRACT

**Цель.** Оценить клиническую эффективность и безопасность интенсифицированной программы R-SD-EPOCH ± HDMTX (R-split-dose-EPOCH ± high-dose MTX) у пациентов с впервые диагностированной диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ).

**Aim.** To assess clinical efficacy and safety of the intensified program R-SD-EPOCH ± HDMTX (R-split-dose-EPOCH ± high-dose MTX) in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL).

**Материалы и методы.** С октября 2022 г. по август 2023 г. в исследовательский протокол включено 25 пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ. Анализ подвергнуты данные 23 пациентов. Больные были в возрасте 46–70 лет (медиана 63 года); женщин было 13, мужчин — 10. У 7 пациентов зарегистрирована II стадия с массивным опухолевым поражением («bulky»), у 16 — распространенные стадии (III, IV). При стратификации по шкале IPI 13 пациентов составили группу высокого риска, 7 — промежуточного высокого, 3 — промежуточного низкого. В соответствии с критериями CNS-IPI 14 пациентов отнесены к группе высокого риска. Все 23 пациента получали лечение по схеме R-SD-EPOCH (ритуксимаб, преднизолон, циклофосфамид; для это-

**Materials & Methods.** From October 2022 to August 2023, 25 newly diagnosed DLBCL patients were enrolled into the trial protocol. Data of 23 patients were analyzed. The age of patients was 46–70 years (median 63 years); there were 13 women and 10 men. Stage II with bulky tumor lesion was registered in 7 patients; 16 patients showed advanced stages (III and IV). The IPI stratification yielded 13 high-risk, 7 intermediate-high risk, and 3 intermediate-low risk patients. In accordance with the CNS-IPI criteria, 14 patients were listed as high-risk. All 23 patients were treated with R-SD-EPOCH (rituximab, prednisolone, and cyclophosphamide; etoposide, vincristine, and doxorubicin were administered in fractionated doses). High-dose methotrexate as part of R-SD-EPOCH (continuous 3 g/m<sup>2</sup> infusion over 12 hours) was administered exclusively to the

позиды, винкристина, доксорубицина предусмотрен фракционированный режим введения). Метотрексат в высоких дозах в составе схемы R-SD-EPOCH (3 г/м<sup>2</sup> непрерывная инфузия в течение 12 ч) применялся исключительно у пациентов из группы высокого риска по шкале CNS-IPI. Препарат вводился на 16-й день 2, 4 и 6-го циклов R-SD-EPOCH ± HDMTX.

**Результаты.** Лечение по схеме R-SD-EPOCH без добавления метотрексата на протяжении всей программы получали 9 пациентов, по схеме R-SD-EPOCH ± HDMTX (метотрексат вводился только во 2, 4 и 6-м циклах) — 14. Общий ответ во всей группе пациентов ( $n = 23$ ) составил 95 %. Промежуточные ПЭТ-КТ выполнены после 2 и 4 циклов противоопухолевой терапии у 21 больного. Полный метаболический ответ достигнут у 20 (95 %) пациентов, частичный метаболический ответ — у 1 (5 %). Один из остальных 2 пациентов ко времени анализа находился на начальном этапе лечения. Другой, с частичным ответом по результатам КТ с контрастным усилением, умер после хирургического вмешательства по поводу прободения толстой кишки с развитием местного перитонита. У больных, включенных в настоящее исследование, показатели ВБП и ОВ при сроке наблюдения 10 мес. оказались равными 85 % (медиана не достигнута; 95% ДИ 66,4–100,0 %). Гематологическая токсичность III–IV степени имела место у 14 (60 %) пациентов, негематологическая — у 9 (35 %).

**Заключение.** Предварительные результаты настоящего клинического исследования интенсифицированной программы R-SD-EPOCH ± HDMTX в качестве первого метода лекарственного лечения ДВКЛ демонстрируют высокую эффективность и приемлемый профиль безопасности. Полученные данные позволяют заключить о возможности продолжения настоящего клинического исследования.

**Ключевые слова:** диффузная В-крупноклеточная лимфома, первая линия терапии, интенсифицированные программы, токсичность, профиль безопасности.

**Получено:** 25 октября 2023 г.

**Принято в печать:** 20 марта 2024 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., Мисюрин Е.Н. и др. Оптимизация терапии у пациентов с впервые диагностированной диффузной В-крупноклеточной лимфомой: эффективность и безопасность программы R-SD-EPOCH ± HDMTX в рамках одноцентрового нерандомизированного проспективного клинического исследования (предварительные результаты). Клиническая онкогематология. 2024;17(2):173–9.

DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-2-173-179

CNS-IPI high-risk patients. They received it on Day 16 of R-SD-EPOCH ± HDMTX cycles 2, 4, and 6.

**Results.** The methotrexate-free R-SD-EPOCH regimen was administered throughout the whole program to 9 patients, whereas 14 patients received R-SD-EPOCH ± HDMTX (methotrexate was administered only in cycles 2, 4, and 6). Overall response in the whole cohort ( $n = 23$ ) was 95 %. Interim PET-CTs were performed after chemotherapy cycles 2 and 4 in 21 patients. Complete metabolic response was achieved in 20 (95 %) patients, whereas partial metabolic response was registered in 1 (5 %) patient. One of the remaining 2 patients was undergoing initial treatment by the time of analysis. The other one with partial response assessed by contrast-enhanced CT, died after surgery for colon perforation followed by localized peritonitis. The patients in the present trial showed equal 10-month PFS and OS rates of 85 % (median not reached; 95% CI 66.4–100.0 %). Hematologic toxicity grade 3/4 was identified in 14 (60 %) patients, and non-hematologic toxicity was observed in 9 (35 %) patients.

**Conclusion.** The preliminary results of the present clinical trial of the intensified program R-SD-EPOCH ± HDMTX as the first method for the drug treatment of DLBCL demonstrate high efficacy and acceptable safety profile. The data obtained point towards the feasibility of continuing this clinical trial.

**Keywords:** diffuse large B-cell lymphoma, first-line therapy, intensified programs, toxicity, safety profile.

**Received:** October 25, 2023

**Accepted:** March 20, 2024

*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, Misyurina EN, et al. Therapy Optimization in Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Efficacy and Safety of the R-SD-EPOCH ± HDMTX Program Under Single-Center Non-Randomized Prospective Clinical Trial (Preliminary Results). Clinical oncology. 2024;17(2):173–9. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-2-173-179

## ВВЕДЕНИЕ

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) представляет собой генетически и фенотипически гетерогенную группу злокачественных лимфоидных опухолей. Это один из наиболее часто встречающихся

иммуноморфологических вариантов агрессивных В-клеточных неходжкинских лимфом взрослых [1]. Иммунологические и молекулярно-генетические особенности опухоли определяют различия в прогнозе, клиническом течении и ответе на терапию [2]. Однако на протяжении двух последних десятилетий наиболее распространенным методом лечения ДВКЛ вне

зависимости от иммуноморфологического профиля и молекулярно-генетических характеристик опухоли остается иммунохимиотерапия (ИХТ) по схеме R-СНОР [3–5]. При этом исследователи отмечают, что современный стандарт терапии первой линии ДВКЛ обеспечивает длительный ответ только у 40–50 % пациентов. К сожалению, у 50–60 % больных развиваются ранние рецидивы или фиксируется первично-рефрактерное течение болезни [6]. Использование комбинаций с добавлением к схеме R-СНОР новых противоопухолевых препаратов, таких как леналидомид, ибрутиниб, бортезомиб, в целом не привело к улучшению показателей выживаемости [7–9]. Полатузумаб ведотин представляет собой первый в своем классе конъюгат моноклонального антитела к CD79b и цитотоксического агента. В исследовании III фазы POLARIX было продемонстрировано улучшение показателей выживаемости без прогрессирования в группе Pola-R-СНР по сравнению с группой R-СНОР [10]. Однако широкое использование данной комбинации в первой линии терапии пока ограничено по разным причинам.

Одной из возможных стратегий преодоления данного ограничения может служить модификация схемы R-СНОР. В настоящее время в качестве основной модификации R-СНОР признается R-DA-ЕРОСН. Подтверждением большей эффективности R-DA-ЕРОСН в первой линии терапии по сравнению с R-СНОР служат результаты ретроспективных исследований, а также работы, проведенные в условиях реальной клинической практики [11–13]. Однако протокол R-DA-ЕРОСН ассоциируется с высокой частотой гематологической и негематологической токсичности, что сводит к минимуму его активное применение при ДВКЛ. Одним из возможных способов снижения токсичности при интенсификации терапии рассматривается фракционирование дозировки (split-dose) противоопухолевых препаратов [14, 15]. Обоснованием такого подхода служит исследование S. Kreher и соавт. [15], в котором была продемонстрирована эффективность протокола R-split-СНОР. Так, помимо сохранения результативности терапии отмечалось снижение ее токсичности. На основе анализа достаточной по объему литературы мы предположили, что фракционирование дозы отдельных противоопухолевых препаратов, входящих в схему R-ЕРОСН, позволит при сохранении высокой эффективности снизить частоту токсических и инфекционных осложнений. Такой подход позволил сформулировать цель настоящего клинического исследования. Она заключается в оценке клинической эффективности и безопасности интенсифицированной программы R-SD-ЕРОСН ± HDMTX у пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее одноцентровое нерандомизированное проспективное клиническое исследование разработано и проводилось в Городской клинической больнице № 52 (ГКБ № 52) Департамента здравоохранения Москвы (ДЗМ) с октября 2022 г. по август 2023 г. Данное исследование одобрено решением

№ 15 локального этического комитета ГКБ № 52 ДЗМ от 12 октября 2022 г.

В исследование включено 25 пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ. Однако анализу подвергнуты данные 23 больных. Из исследования исключены 2 пациента в связи с развитием стероидного психоза у одного из них и инфекционных осложнений, повлекших за собой изменение сроков цикловой терапии, — у другого. Больные были в возрасте 46–70 лет (медиана 63 года); женщин было 13, мужчин — 10. Соматический статус по шкале ECOG 0–2 балла установлен у 15 (65 %) пациентов, в то время как ECOG ≥ 3 баллов — у 8 (35 %). Диагноз поставлен в соответствии с критериями пересмотренной классификации ВОЗ опухолей кроветворной и лимфоидной тканей (2022) по результатам иммуноморфологического исследования биоптата опухолевой ткани [16]. Согласно алгоритму Hans [17], у 15 пациентов установлен non-GCB-подтип ДВКЛ, у 8 — GCB-подтип. Экспрессия VCL-2 выявлена у 10 больных, коэкспрессия с-MYC/VCL-2, так называемая double-expressor лимфома, — у 2.

В клиническое исследование не включались пациенты с В-клеточной лимфомой высокой степени злокачественности, первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомой, первичной В-крупноклеточной лимфомой иммунопривилегированных зон (ЦНС, яичка, витреоретинальная).

У всех пациентов до инициации противоопухолевой терапии проводились физикальный осмотр, лабораторно-инструментальные исследования, стратификация пациентов на группы риска согласно международным прогностическим индексам IPI [18] и CNS-IPI [19]. Стадия ДВКЛ определялась в соответствии с классификацией Ann Arbor в модификации Lugano 2014 г. [20]. У 7 пациентов имели место локализованные стадии с массивным опухолевым поражением (II, «bulky»), у 16 — распространенные (III, IV). По шкале IPI 13 пациентов отнесены к группе высокого риска, 7 — промежуточного высокого, 3 — промежуточного низкого. Согласно шкале CNS-IPI, 14 пациентов составили группу высокого риска. Высокие уровни лактатдегидрогеназы и β2-микроглобулина отмечались у более половины участников. Специфическое поражение ЦНС и костного мозга не зарегистрировано ни у одного больного. Спинномозговая пункция с интратекальным введением метотрексата, цитарабина и дексаметазона (стандартная трехкомпонентная схема) выполнялась однократно до начала системной программной терапии у всех 23 пациентов с ДВКЛ, включенных в настоящее клиническое исследование. В рамках первичного стадирования каждому больному проводилась односторонняя трепанобиопсия костного мозга из задней верхней ости подвздошной кости. Характеристика пациентов, включенных в настоящее клиническое исследование, представлена в табл. 1.

Дизайн исследования включает в себя 6 индукционных циклов ИХТ по программе R-SD-ЕРОСН ± HDMTX (рис. 1). Все пациенты до начала противоопухолевой терапии подписывали информированное добровольное согласие. Системная инфузия метотрексата в высоких дозах проводилась исключительно паци-

**Таблица 1.** Характеристика пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ, включенных в исследование ( $n = 23$ )

| Показатель  | Число пациентов |
|---|-----------------|
| Медиана (диапазон) возраста, лет                  | 63 (44–70)      |
| Возраст, $n$ (%)                                  |                 |
| ≤ 60 лет  | 11 (48)         |
| > 60 лет  | 12 (52)         |
| Пол, $n$ (%)                                      |                 |
| Мужчины   | 10 (44)         |
| Женщины   | 13 (56)         |
| Статус по шкале ECOG, $n$ (%)                     |                 |
| 0–2 балла   | 15 (65)         |
| 3–4 балла   | 8 (35)          |
| Стадия по классификации Ann Arbor, $n$ (%)        |                 |
| II, «bulky»                                       | 7 (30)          |
| III–IV  | 16 (70)         |
| Риск по шкале IPI, $n$ (%)                        |                 |
| Низкий  | 0 (0)           |
| Промежуточный низкий                              | 3 (13)          |
| Промежуточный высокий                             | 7 (30)          |
| Высокий   | 13 (57)         |
| Риск по шкале CNS-IPI, $n$ (%)                    |                 |
| Низкий  | 1 (4)           |
| Промежуточный                                     | 8 (35)          |
| Высокий   | 14 (61)         |
| Высокая активность ЛДГ, $n$ (%)                   | 18 (78)         |
| Иммуногистохимический подтип, $n$ (%)             |                 |
| GCB   | 8 (35)          |
| nonGCB  | 15 (65)         |
| Высокий уровень $\beta 2$ -микроглобулин, $n$ (%) | 16 (70)         |
| BCL-2+, $n$ (%)                                   | 10 (44)         |
| DEL (с-MYC+/BCL-2+), $n$ (%)                      | 2 (9)           |
| Специфическое поражение ЦНС, $n$ (%)              | 0 (0)           |
| Специфическое поражение костного мозга, $n$ (%)   | 0 (0)           |

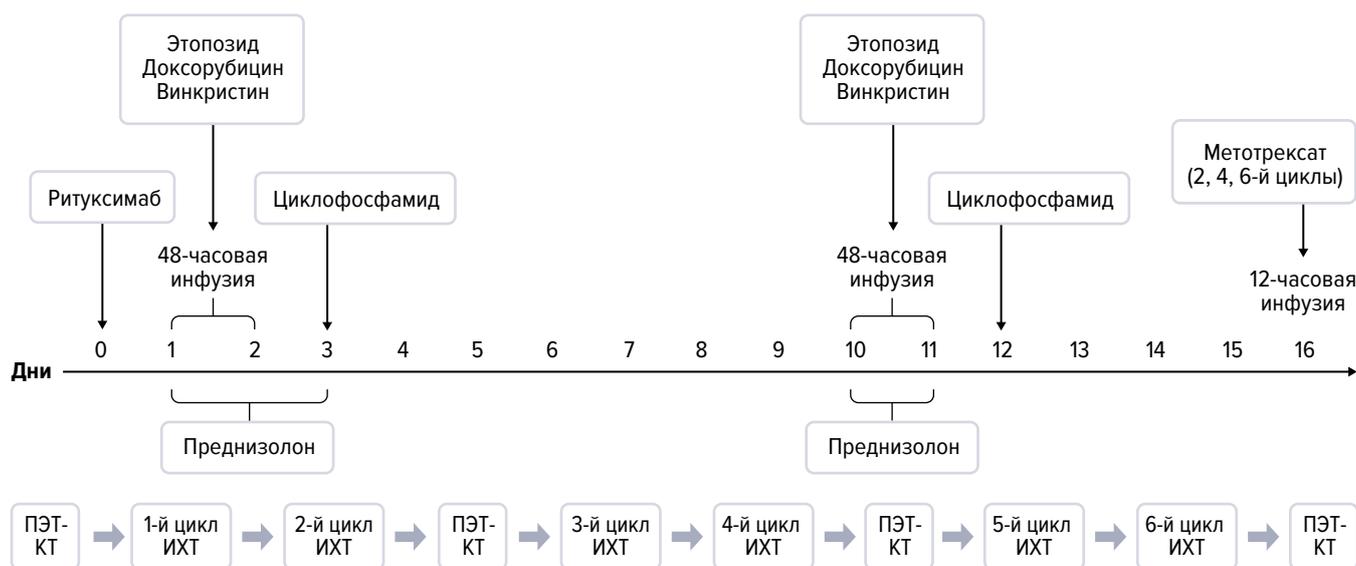
«Bulky» — массивное опухолевое поражение с очагом  $\geq 7,5$  см в диаметре; CNS-IPI — международный прогностический индекс для ЦНС; DEL — «double-expressor» лимфома; ECOG — Восточная объединенная группа онкологов; IPI — международный прогностический индекс; ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома; ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

ентам из группы высокого риска ( $n = 14$ ) согласно риск-стратифицирующей шкале CNS-IPI. Первичное стадирование и промежуточное рестадирование по результатам ПЭТ-КТ выполнялись после 2 и 4 циклов ИХТ, а также каждые 3 мес. после полного завершения противоопухолевой терапии в соответствии с международными критериями оценки эффективности (классификация Lugano). Гранулоцитарный колоние-стимулирующий фактор использовался в рамках первичной профилактики в связи с высоким риском развития фебрильной нейтропении. Тип и степень токсичности проводимой терапии регистрировали в соответствии с общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института рака США (NCI CTCAE), версия 5.0.

#### Программа R-SD-EPOCH ± HDMTX (6 циклов)

- Ритуксимаб — 375 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в день 0.
- Этопозид — 50 мг/м<sup>2</sup> непрерывная 48-часовая в/в инфузия в 1–2-й и 10–11-й дни.
- Доксорубицин — 25 мг/м<sup>2</sup> непрерывная 48-часовая в/в инфузия в 1–2-й и 10–11-й дни. У пациентов старше 65 лет доза доксорубицина для непрерывной 48-часовой в/в инфузии в том же режиме в те же дни составляет 12,5 мг/м<sup>2</sup>.
- Винкристин — 1 мг непрерывная 48-часовая в/в инфузия в 1–2-й и 10–11-й дни.
- Циклофосфамид — 375 мг/м<sup>2</sup> в/в в 3-й и 12-й дни.
- Преднизолон — 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1, 2, 3, 10 и 11-й дни.
- Метотрексат — 3 г/м<sup>2</sup> непрерывная 12-часовая в/в инфузия в 16-й день 2, 4 и 6-го циклов.
- Лейковорин — 30 мг внутрь или в/в 6 раз в сутки в течение 4 дней через 24 ч от начала введения метотрексата в дозе 3 г/м<sup>2</sup>.

Лечение возобновляется на 22-й день от даты начала предыдущего цикла.

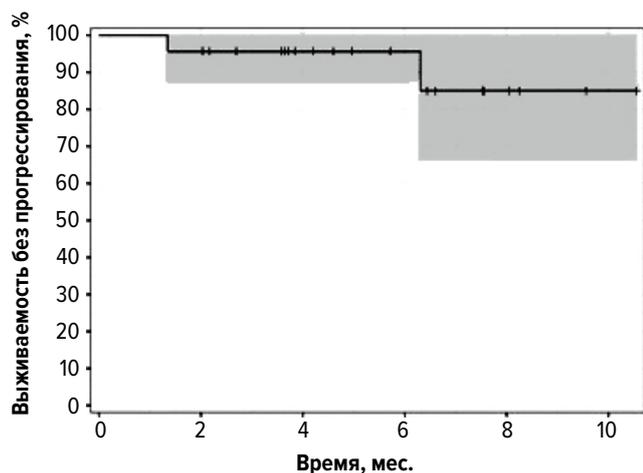


**Рис. 1.** Дизайн клинического исследования R-SD-EPOCH ± HDMTX при ДВКЛ

ИХТ — иммунохимиотерапия; ПЭТ-КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией.

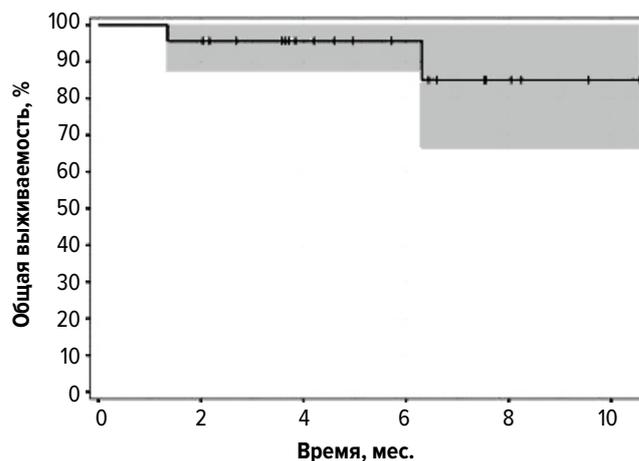
**Fig. 1.** Clinical trial design of R-SD-EPOCH ± HDMTX in DLBCL

ИХТ — immunochemotherapy; ПЭТ-КТ — positron emission tomography/computed tomography.



**Рис. 2.** Вывиаемость без прогрессирования у пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ, включенных в исследование, при сроке наблюдения 10 мес. ( $n = 23$ )

**Fig. 2.** Progression-free survival of newly diagnosed DLBCL patients enrolled in the trial, during 10 months ( $n = 23$ )



**Рис. 3.** Общая выживаемость у пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ, включенных в исследование, при сроке наблюдения 10 мес. ( $n = 23$ )

**Fig. 3.** Overall survival of newly diagnosed DLBCL patients enrolled in the trial, during 10 months ( $n = 23$ )

### 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 процентов. Для построения кривых выживаемости без прогрессирования (ВВП) и общей выживаемости (ОВ) использовался метод Каплана—Мейера. При расчете ОВ продолжительность жизни определяли как время от даты начала терапии до летального исхода по любой причине и цензурировали датой последнего доступного наблюдения. Для расчета ВВП продолжительность жизни пациентов определяли как время от даты начала терапии до прогрессирования, развития рецидива или летального исхода по любой причине.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Лечение по схеме R-SD-EPOCH без добавления метотрексата на протяжении всей программы получали 9 пациентов, по схеме R-SD-EPOCH ± HDMTX (метотрексат вводился только во 2, 4 и 6-м циклах) — 14. Общий ответ по всей группе пациентов ( $n = 23$ ) составил 95 %. Промежуточные ПЭТ-КТ выполнены после 2-го и 4-го циклов противоопухолевой терапии у 21 участника. Полный метаболический ответ достигнут у 20 (95 %) пациентов, частичный метаболический ответ — у 1 (5 %). Один из остальных 2 пациентов ко времени анализа находился на начальных этапах лечения. Другой, с частичным ответом по результатам КТ с контрастным усилением, умер после хирургического вмешательства по поводу прободения толстой кишки с развитием местного перитонита. У больных, включенных в настоящее исследование, показатели ВВП и ОВ при сроке наблюдения 10 мес. оказались равными 85 % (медиана не достигнута; 95%-й доверительный интервал 66,4–100,0 %) и представлены на рис. 2 и 3.

По результатам анализа гематологическая токсичность превалирует над негематологической. Анемия,

нейтропения, тромбоцитопения III–IV степени наблюдались у 57, 85 и 40 % пациентов соответственно. Наиболее частыми проявлениями негематологической токсичности III–IV степени выступали фебрильная нейтропения ( $n = 11$ ; 47 %), мукозит ( $n = 8$ ; 35 %), полисинусит ( $n = 7$ ; 30 %), пневмония ( $n = 3$ ; 13 %) и нейтропенический энтероколит (тифлит) ( $n = 1$ ; 4 %). Тяжелых инфекционных осложнений, в т. ч. септических, в настоящем исследовании не зафиксировано. Индукционная летальность составила 8 % ( $n = 2$ ). В 1 наблюдении причиной летального исхода послужили внезапно развившиеся фатальные нарушения ритма сердца, зарегистрированные у пациентки 59 лет с исходно высоким риском сердечно-сосудистых осложнений на фоне достигнутого полного метаболического ответа и комплексной кардиопротективной терапии. Заболевание характеризовалось крайне агрессивным течением и большой опухолевой массой. В другом наблюдении на фоне частичного ответа по данным КТ с контрастированием летальный исход зафиксирован в ранний послеоперационный период у больного с перфорацией стенки толстой кишки с развитием перитонита.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то что схема R-CHOP остается предпочтительной опцией противоопухолевого лечения в первой линии при ДВКЛ, ее результаты оцениваются большинством исследователей как неудовлетворительные, поскольку 5-летний рубеж ОВ в группе высокого риска не превышает 35 %. Это свидетельствует о нерешенности проблем, связанных с эффективностью первого метода противоопухолевого лечения ДВКЛ в целом [21].

Выбор режима R-CHOP в качестве первой линии терапии ДВКЛ обусловлен рядом факторов, которые ограничивают возможность проведения интенсифицированной ИХТ у взрослых. К ним, в частности, относятся высокая частота гематологической и негематологической токсичности, пожилой и старческий

Таблица 2. Программы интенсивной терапии впервые диагностированной ДВКЛ (данные из литературы)

| Программа противоопухолевого лечения | Число пациентов | Медиана (диапазон) возраста, лет | ECOG, баллы | «Double-hit» лимфомы | Выживаемость      |                   | Токсичность  | Источник |
|--------------------------------------|-----------------|----------------------------------|-------------|----------------------|-------------------|-------------------|--|----------|
|                                      |                 |                                  |             |                      | ВБП, %            | ОВ, %             |  |          |
| R-ACVBP                              | 196             | 47 (18–59)                       | 0–1         | –                    | 3-летняя — 87 %   | 3-летняя — 92 %   | Гематологическая — 78 %<br>Негематологическая — 38 %   | [22]     |
| R-Hyper-CVAD                         | 129             | 56 (17–69)                       | 2–4         | +                    | 5-летняя — 77 %   | 5-летняя — 84 %   | Гематологическая — 95 %<br>Негематологическая — 65 %   | [23]     |
| R-CODOX-M/R-IVAC                     | 111             | 50 (18–65)                       | НД          | –                    | 2-летняя — 67,9 % | 2-летняя — 76 %   | Гематологическая — 88 %<br>Негематологическая — 89 %   | [24]     |
| R-DA-EPOCH                           | 241             | 58 (19–84)                       | ≤ 2         | –                    | 2-летняя — 78,9 % | 2-летняя — 86,5 % | Гематологическая — 85 %<br>Негематологическая — 57,5 % | [25]     |
| R-mNHL-BFM90 «ДВККЛ-2015»            | 20              | 40 (18–60)                       | 0–4         | –                    | НД                | НД                | Гематологическая — 67 %<br>Негематологическая — 60 %   | [26]     |

ECOG — Восточная объединенная группа онкологов; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома; НД — нет данных; ОВ — общая выживаемость.

возраст пациентов ко времени верификации диагноза ДВКЛ и наличие сопутствующих заболеваний.

Программа противоопухолевой терапии R-SD-EPOCH ± HDMTX ранее не применялась у больных ДВКЛ, о чем свидетельствуют доступные источники литературы. В основе режима R-SD-EPOCH лежит фракционирование дозы отдельных противоопухолевых препаратов. При таком подходе сохраняется баланс между первичной интенсификацией противоопухолевой терапии у пациентов до 70 лет без тяжелых сопутствующих заболеваний и приемлемым профилем безопасности. Тем не менее даже пациенты с отягощенными сопутствующими заболеваниями анамнезом по возможности не исключались из исследования, поскольку необходимость интенсификации терапии была продиктована особенностями клинической манифестации этой агрессивной злокачественной лимфоидной опухоли. Иными словами, больные с высоким риском согласно критериям различных прогностических систем (IPI, R-IPI, NCCN-IPI, aaIPI, CNS-IPI) получали противоопухолевое лечение на фоне комплексной сопроводительной терапии под динамическим контролем специалистов узконаправленного профиля (мультидисциплинарный подход). Следует подчеркнуть, что в настоящем исследовании преобладали пациенты, составившие группы высокого и промежуточного высокого риска.

Согласно данным литературы, исследования по интенсивной терапии на индукционном этапе у пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ (по аналогии с настоящей работой) практически отсутствуют. Существует ограниченное число исследований, результаты которых демонстрируют эффективность интенсификации первой линии терапии ДВКЛ [22–26]. Найденные нами источники из литературы перечислены в табл. 2. Следует отметить, что в приведенных исследованиях преобладают пациенты с медианой возраста 40–58 лет и удовлетворительным соматическим статусом в сравнении с данными из настоящего исследования, в котором медиана возраста составила 63 года, а у части больных имели место тяжелые сопутствующие заболевания. Так, в исследовании «ДВККЛ-2015» в перечне критериев включения обозначен соматический статус по шкале ECOG 0–4 балла [26]. Однако в исследуемой группе получавших лечение по программе R-mNHL-BFM90 пациенты с ECOG 4 балла

отсутствовали вовсе, а с ECOG 3 балла составили 20 % ( $n = 4$ ). В то же время в настоящем небольшом по объему клиническом исследовании 2 пациента имели статус ECOG 4 балла, а 6 — ECOG 3 балла. Кроме того, в исследовании «ДВККЛ-2015» отсутствуют принципиально важные показатели, отражающие долгосрочную эффективность противоопухолевой терапии. Частота токсических осложнений также оказалась существенно выше в протоколах, представленных в табл. 2, в сравнении с предварительными результатами настоящего исследования.

Тем не менее у большей части пациентов с ДВКЛ невозможно планировать интенсифицированную, а тем более блоковую, терапию первой линии по ряду причин, в частности из-за возраста, наличия и выраженности сопутствующих заболеваний, а также в связи с высокой частотой токсических и инфекционных осложнений. В целом можно заключить, что вопрос поиска оптимального режима терапии у данной категории пациентов пока остается нерешенным, поскольку рекомендуемые стандартные схемы признаются недостаточно эффективными. В настоящее время предпринимаются усилия по решению данной проблемы путем индивидуализации лечения ДВКЛ с учетом генетического подтипа опухоли, а также применения таргетных препаратов, иммуноконъюгатов, биспецифических антител, CAR T-клеточных продуктов. Однако доказательства эффективности и безопасности новых опций лечения продолжают находиться на этапе накопления фактических данных [27–30].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты настоящей работы демонстрируют высокую эффективность и приемлемый профиль токсичности за счет фракционирования дозы части противоопухолевых препаратов в программе первой линии интенсифицированной терапии R-SD-EPOCH ± HDMTX при ДВКЛ, в т. ч. у лиц старше 65 лет. Полученные предварительные данные позволяют заключить о возможности продолжения разработанного нами клинического исследования эффективности и безопасности программы R-SD-EPOCH ± HDMTX у пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ.

## 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, Е.Н. Зотина, Д.Э. Гаглоева.

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

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

**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

- Melchardt T, Egle A, Greil R. How I treat diffuse large B-cell lymphoma. *ESMO Open*. 2023;8(1):100750. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100750.
- Cascoyne RD, Campo E, Jaffe ES. Diffuse Large B-cell lymphoma, NOS. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (eds.) WHO Classification of Tumors of Haemopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC; 2017. pp. 291–8.
- Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010;116(12):2040–5. doi: 10.1182/blood-2010-03-276246.
- Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance Rituximab in older patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(19):3121–7. doi: 10.1200/JCO.2005.05.1003.
- Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trumper L, et al. MabThera International Trial (MInT) Group. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2011;12(11):1013–22. doi: 10.1016/S1473-0750(11)70235-2.
- Duarte C, Kamdar M. Management Considerations for Patients With Primary Refractory and Early Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2023;43:e390802. doi: 10.1200/EDBK\_390802.
- 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/fon-2016-0130.
- 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

- Lin Z, Chen X, Li Z, et al. The role of bortezomib in newly diagnosed diffuse large B cell lymphoma: a meta-analysis. *Ann Hematol*. 2018;97(11):2137–44. doi: 10.1007/s00277-018-3435-1.
- 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.
- Dodero A, Guidetti A, Tucci A, et al. Dose-adjusted EPOCH plus rituximab improves the clinical outcome of young patients affected by double expressor diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia*. 2019;33(4):1047–51. doi: 10.1038/s41375-018-0320-9.
- Landsburg DJ, Falkiewicz MK, Maly J, et al. Outcomes of Patients With Double-Hit Lymphoma Who Achieve First Complete Remission. *J Clin Oncol*. 2017;35(20):2260–7. doi: 10.1200/JCO.2017.72.2157.
- Goyal G, Magnusson T, Wang X, et al. Modern, real-world patterns of care and clinical outcomes among patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma with or without double/triple-hit status in the United States. *Haematologica*. 2023;108(4):1190–5. doi: 10.3324/haematol.2022.281461.
- Koba T, Minami S, Nishijima-Futami Y, et al. Phase II trial of induction chemotherapy of pemetrexed plus split-dose cisplatin followed by pemetrexed maintenance for untreated non-squamous non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018;82(1):111–7. doi: 10.1007/s00280-018-3598-4.
- Kreher S, Lammer F, Augustin D, et al. R-split-CHOP chemotherapy for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Haematol*. 2014;93(1):70–6. doi: 10.1111/ejh.12304.
- 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.
- Benesova K, Forsterova K, Votavova H, et al. The Hans algorithm failed to predict outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. *Neoplasma*. 2013;60(1):68–73. doi: 10.4149/neo\_2013\_010.
- Ruppert AS, Dixon JG, Salles G, et al. International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: a comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI. *Blood*. 2020;135(23):2041–8. doi: 10.1182/blood.2019002729.
- Ma'koseh M, Tamimi F, Abufara A, et al. Impact of Central Nervous System International Prognostic Index on the Treatment of Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Cureus*. 2021;13(8):e16802. doi: 10.7759/cureus.16802.
- 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.
- Horvat M, Zadnik V, Setina JT, et al. Diffuse large B-cell lymphoma: 10 years' real-world clinical experience with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone. *Oncol Lett*. 2018;15(3):3602–9. doi: 10.3892/ol.2018.7774.
- Recher C, Coiffier B, Haioun C, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378(9806):1858–67. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61040-4.
- Sonnevi K, Ljungqvist M, Joelsson JK, et al. Excellent survival after R-Hyper-CVAD in hospitalized patients with high-risk large B-cell lymphoma: The Karolinska experience. *EJHaem*. 2021;2(4):774–84. doi: 10.1002/jha2.296.
- McMillan AK, Phillips EH, Kirkwood AA, et al. Favourable outcomes for high-risk diffuse large B-cell lymphoma (IPI 3–5) treated with front-line R-CO-DOX-M/R-IVAC chemotherapy: results of a phase 2 UK NCRI trial. *Ann Oncol*. 2020;31(9):1251–9. doi: 10.1016/j.annonc.2020.05.016.
- Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, et al. Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol*. 2019;37(21):1790–9. doi: 10.1200/JCO.18.01994.
- 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)]
- Chan JY, Somasundaram N, Grigoropoulos N, et al. Evolving therapeutic landscape of diffuse large B-cell lymphoma: challenges and aspirations. *Discov Oncol*. 2023;14(1):132. doi: 10.1007/s12672-023-00754-8.
- Sinha R, Nastoupil L, Flowers CR. Treatment Strategies for Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Past, Present, and Future. *Blood Lymphat Cancer*. 2012;2(12):87–98. doi: 10.2147/BLCTT.S18701.
- Hutchings M. The evolving therapy of DLBCL: Bispecific antibodies. *Hematol Oncol*. 2023;41(Suppl 1):107–11. doi: 10.1002/hon.3154.
- Shouse G, Danilov AV, Artz A. CAR T-Cell Therapy in the Older Person: Indications and Risks. *Curr Oncol Rep*. 2022;24(9):1189–99. doi: 10.1007/s11912-022-01272-6.