

*На правах рукописи*

**Мингалимов Марат Альбертович**

**Оценка клинической эффективности и профиля токсичности при интенсификации первой линии иммунохимиотерапии по программе R-split-dose-EPOCH±HDMTX у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой**

3.1.28. Гематология и переливание крови

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

**Барях Елена Александровна**

**Официальные оппоненты:**

**Тумян Гаяне Сепуговна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии и гематологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Капланов Камилль Даниялович** – доктор медицинских наук, заведующий гематологическим отделением №11 государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.1.025.01 федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте организации: [www.fnkc.ru](http://www.fnkc.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

**Николай Владимирович Жуков**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Согласно современным представлениям, диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) определяется как клональная биологически гетерогенная группа злокачественных опухолей из крупных зрелых В-лимфоцитов, для которой характерно агрессивное клиническое течение и крайне высокая молекулярно-генетическая гетерогенность (Cutmore et al., 2023; Melchardt et al., 2023). ДВКЛ занимает лидирующую позицию в структуре заболеваемости агрессивными В-клеточными лимфопролиферативными новообразованиями у взрослых (Wang, 2023). Несмотря на пристальное внимание исследователей и клиницистов всего мира к проблеме лечения пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ, до настоящего дня иммунохимиотерапия (ИХТ) по программе R-СНОР оставалась «золотым» терапевтическим стандартом у больных с впервые диагностированной ДВКЛ (Stegemann et al., 2022). Тем не менее, примерно в 50-60% случаев развивается ранний рецидив либо рефрактерность к проводимой терапии, особенно в наиболее сложной когорте больных ДВКЛ – в группе промежуточно-высокого и высокого рисков в соответствии с международным прогностическим индексом (МПИ) (Nowakowski et al., 2022). В различные периоды времени проведены поиски альтернативных программе R-СНОР методов первой линии терапии ДВКЛ. Одной из возможных стратегий служит ранняя интенсификация терапии на этапе индукции ремиссии у пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ. Ряд клинических исследований продемонстрировали высокую эффективность интенсифицированного подхода, особенно у больных с факторами высокого риска прогрессирования (Stegemann et al., 2022). Однако высокодозная иммунохимиотерапия ассоциируется с высокой токсичностью. При этом согласно данным из литературы, основная категория первичных пациентов с ДВКЛ это лица старшей возрастной группы и/или с тяжелой сопутствующей патологией (Wang, 2023). Одним из способов минимизации токсичности при проведении интенсивной индукционной терапии служит фракционирование доз (split-dose) противоопухолевых агентов. Обоснованием данного подхода служит исследование Sun P. и соавт. (Sun et al., 2021), в котором была продемонстрирована высокая эффективность и безопасность протокола R-split-EPOCH-HDMTX при впервые диагностированной ДВКЛ, в том числе, у пациентов с фенотипом «double-expressor» (DEL) и single-hit.

Принимая во внимание вышесказанное, проблема поиска оптимальной индукционной терапии ДВКЛ по настоящее время сохраняет свою чрезвычайную актуальность и остается приоритетной задачей современной онкогематологии. В свою очередь применение фракционированного подхода к интенсивной противоопухолевой терапии на этапе индукции

ремиссии впервые диагностированной ДВКЛ служит перспективной и обоснованной клинической опцией.

### **Степень ее разработанности**

В настоящее время в зарубежной и отечественной медицинской литературе подробно описана проблема инициальной терапии впервые диагностированной ДВКЛ. Тем не менее исследований, в том числе рандомизированных, по интенсивной противоопухолевой терапии впервые диагностированной ДВКЛ единично в связи с высокой медианой верификации диагноза и ожидаемой коморбидностью, что снижает активное применение данного подхода. Эффективность и безопасность фракционированного подхода к интенсивной терапии впервые диагностированной ДВКЛ изучена недостаточно. На сегодняшний день в Российской Федерации исследования по оценке эффективности и безопасности фракционированного подхода к интенсивной терапии впервые диагностированной ДВКЛ с последующим сравнением с протоколом R-СНОР не проводились.

### **Цели и задачи**

Целью диссертационного исследования является улучшение непосредственных и однолетних результатов при использовании модифицированной интенсифицированной программы R-split-dose-EPOCH±HDMTX (R-SD-EPOCH±HDMTX) у пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ.

Для реализации поставленной цели сформулированы следующие **задачи исследования**:

1. Изучить эффективность противоопухолевой терапии у пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения Москвы» (ГБУЗ «ГКБ№52 ДЗМ»).
2. Сравнить общий уровень ответа и частоту достижения полного метаболического ответа у больных, получающих лечение по программам R-SD-EPOCH±HDMTX и R-СНОР.
3. Сравнить гематологическую токсичность индукционных протоколов R-SD-EPOCH±HDMTX и R-СНОР.
4. Сравнить негематологическую токсичность режимов R-SD-EPOCH±HDMTX и R-СНОР.
5. Сравнить показатели 1-летней выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости при терапии по программам R-SD-EPOCH±HDMTX и R-СНОР.

### **Научная новизна**

В представленном диссертационном исследовании на собственном материале впервые оценены непосредственная эффективность, ранние результаты и токсичность

модифицированного интенсивного протокола R-SD-EPOCH±HDMTX у пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ.

Впервые сопоставлены результаты противоопухолевой терапии модифицированного протокола R-SD-EPOCH±HDMTX и стандартной опции R-CHOP у больных с впервые диагностированной ДВКЛ. До настоящего времени в отечественной литературе не было опубликовано аналогичных работ.

#### **Личный вклад**

Автором диссертационной работы лично проведено планирование работы, поиск, анализ литературы по выбранной тематике, набор включенных в исследование пациентов, организация обследования и забор материала, формирование базы данных, статистическая обработка, анализ полученных результатов, оформление работы, написание публикаций, текста диссертации.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В процессе диссертационной работы была разработана модифицированная интенсифицированная программа иммунохимиотерапии R-SD-EPOCH±HDMTX, предполагающая фракционированное введение этопозида, доксорубина и винкристина.

Результаты диссертационной работы позволяют внедрить модифицированную интенсифицированную программу R-SD-EPOCH±HDMTX у пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ в реальную клиническую практику.

#### **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа организована в соответствии с поставленными задачами, при этом методология основывается на исследованиях, проведенных как в Российской Федерации, так и за рубежом, по изучению эффективности различных противоопухолевых лекарственных методов лечения ДВКЛ.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Программа R-SD-EPOCH±HDMTX перспективная терапевтическая опция лечения пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ.
2. Применение интенсифицированной программы R-SD-EPOCH±HDMTX не приводит к значимым осложнениям на индукционном этапе лечения, в том числе у больных старше 65 лет.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа «Оценка клинической эффективности и профиля токсичности при интенсификации первой линии иммунохимиотерапии по программе R-split-dose-EPOCH±HDMTX у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует паспорту научной специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови согласно пунктам №4 и №6.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

В ходе диссертационного исследования были соблюдены принципы доказательной медицины и этических норм.

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании кафедры гематологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол заседания №9 от 27.05.2024 г.

Основные положения диссертации были представлены на III научно-практической конференции «Современные подходы к диагностике и лечению гематологических заболеваний» 2-3 февраля 2024 года, г. Москва.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты настоящего исследования были внедрены в клиническую практику отделения гематологии и химиотерапии ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ» в терапии больных с впервые установленным диагнозом ДВКЛ. Основные научные положения исследования внедрены в учебный процесс кафедры гематологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертационной работы опубликованы 3 научные статьи – в изданиях, включенных в международные базы данных Scopus, ВАК.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 88 страницах и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, который включает в себя 116 источников, из них 6 отечественных и 110 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 6 рисунками и 9 таблицами, клиническими примерами.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы**

Исследование было выполнено в два этапа. Первый этап – ретроспективное аналитическое исследование исторических данных по результатам лечения пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ с целью оценки эффективности противоопухолевой терапии в реальной клинической практике на основании анализа данных локального регистра гематологической службы ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ».

Второй этап – одноцентровое нерандомизированное клиническое исследование по типу «случай-контроль», которое проведено на базе отделения гематологии и химиотерапии ГБУЗ ГКБ№52 ДЗМ с октября 2022 по август 2023 гг.

В исследуемую группу было включено 25 пациентов с впервые установленным диагнозом ДВКЛ, которым было запланировано проведение интенсифицированной ИХТ по программе R-split-dose-EPOCH±HDMTX.

В качестве группы сравнения (группа исторического контроля) в исследовании выступали больные, получившие ИХТ по программе R-CHOP. Всеми пациентами, включенными в исследование, было подписано добровольное информированное согласие, одобренное Локальным этическим комитетом ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ».

Дизайн клинического исследования по типу «случай-контроль» представлен на Рисунке 1.

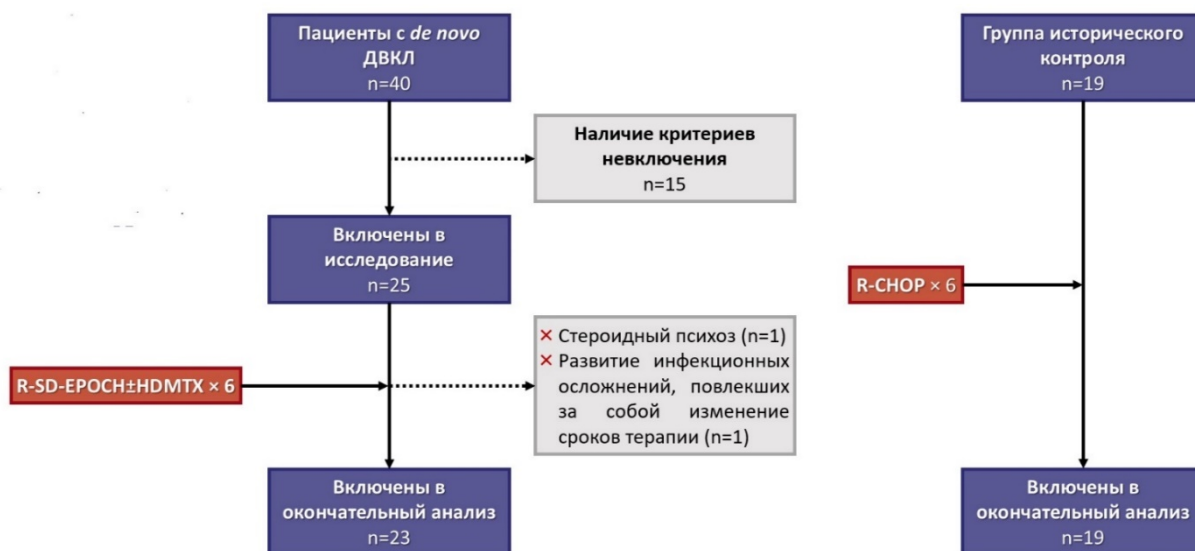


Рисунок 1 – Дизайн клинического исследования по типу «случай-контроль»

У всех пациентов до инициации противоопухолевой терапии проводились физикальный осмотр, лабораторно-инструментальные обследования, наблюдение специалистами узконаправленного профиля (по показаниям).

Всем пациентам были проведены:

1. Гемограмма с лейкоцитарной формулой и подсчетом ретикулоцитов
2. Биохимическое исследование крови
3. Клиническое исследование мочи
4. Коагулограмма (АЧТВ, ПТВ, ТВ, фибриноген, D-димер)
5. Определение группы крови, резус-фактор
6. Исследование показателя  $\beta 2$ -микроглобулина

7. Определение маркеров вирусных гепатитов В и С, ВИЧ-инфекции
8. Оценка международного прогностического индекса
9. Оценка международного прогностического индекса поражения ЦНС по шкале ЦНС-МПИ
10. Оценка по шкале Khorana
11. Стандартная электрокардиография (ЭКГ) с применением 12 стандартных отведений, трансторакальная 3D Эхокардиография (Эхо-КГ)
12. Биопсия ЛУ или другого пораженного органа с последующим морфологическим исследованием
13. Иммуногистохимическое исследование биоптата ЛУ или другой ткани опухоли с обязательным включением экспрессии следующих антигенов: CD3, CD5, CD20, Ki-67, CD10, BCL-6, MUM-1, BCL-2, c-MYC
14. Билатеральная трепанобиопсия костного мозга с последующим иммуноморфологическим исследованием для исключения/подтверждения специфического лимфомного поражения
15. Эндоскопическое исследование желудка и толстой кишки с биопсией при наличии показаний
16. ПЭТ/КТ в рамках инициального стадирования, последующего рестадирования с целью оценки ответа на проводимую иммунохимиотерапию
17. Выполнение спинномозговой пункции с цитологическим и иммунофенотипическим исследованиями ликвора для исключения специфического поражения ЦНС
18. Магнитно-резонансная томография головного мозга, спинного мозга, органов малого таза – по показаниям
19. Компьютерная томография шеи, органов грудной клетки, органов брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием
20. Консультация узконаправленных специалистов – по показаниям

Промежуточное рестадирование по результатам ПЭТ/КТ выполнялось после 2, 4 и 6 циклов ИХТ, а также каждые 3 месяца после полного завершения противоопухолевой терапии.

### **Характеристика пациентов, включенных в ретроспективный анализ**

Материалом ретроспективного анализа эффективности противоопухолевого лечения впервые диагностированной ДВКЛ послужили данные 156 пациентов, которые находились на обследовании и лечении в условиях гематологической службы ГБУЗ «ГКБ№52 ДЗМ» в период с 2015 по 2022 гг. Исходный статус пациентов представлен в Таблице 1. Медиана возраста больных оказалась 65 (диапазон от 35 до 85) лет. Соматический статус по шкале ECOG 0-2 балла отмечался у 40% пациентов, в то время как ECOG 3-4 балла – у 60%. Экстранодальные поражения при ДВКЛ встречались у 60% больных. Наиболее часто встречающимися экстранодальными

вовлечениями выступали желудок, надпочечники, почки, костный мозг. Превалировали пациенты с промежуточно-высоким/высоким риском по МПИ, распространенными стадиями опухолевого заболевания, non-GCB-подтипом.

Таблица 1 – Характеристика пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ

Показатели	Число пациентов, n(%)
Возраст, медиана, диапазон (лет)	65 (35 – 85)
18-60 лет	55 (35)
>60 лет	101 (65)
Общее состояние по шкале ECOG	
0-2 баллов	62 (40)
≥3 баллов	94 (60)
Экстранодальные поражения ≥ 1	94 (60)
МПИ	
Низкий риск	16 (10)
Низкий промежуточный риск	23 (15)
Высокий промежуточный риск	31 (20)
Высокий риск	86 (55)
Стадия по Ann Arbor (модификация Lugano, 2014)	
I-II	24 (15)
III-IV	132 (85)
ИГХ-подтип	
GCB	47 (30)
non-GCB	109 (70)

### Характеристика пациентов, получивших R-СНОР

В соответствии с критериями включения группу исторического контроля составили 19 пациентов. Больные были в возрасте от 32 до 83 лет (медиана возраста – 66 лет). По полу превалировали женщины (n=12, 63%). Соматический статус по шкале ECOG, равный 0-2 баллам, отмечался у 14 (53%) пациентов, ECOG ≥3 баллам – у 5 (47%) больных. Согласно алгоритму Hans, ИГХ-подтип опухоли был следующим: GCB-подтип у 5 (26%) пациентов, non-GCB-подтип – у 14 (74%). Экспрессия BCL2 зафиксирована у 5 (26%) больных, а ко-экспрессия с-MYC/BCL2, так называемая «double-expressor» лимфома, диагностирована у 1 (5%) пациента. Инициальное стадирование ДВКЛ проводилось в соответствии с классификацией Ann Arbor в модификации Lugano 2014 года. Локализованные стадии с массивным опухолевым поражением (II, «bulky») зарегистрированы у 5 (26%) пациентов, распространенные (III, IV) – у 14 (74%). Согласно риск-стратифицирующей шкале МПИ, 10 (52%) пациентов отнесены к группе высокого риска, 6 (32%) – промежуточного высокого, 2 (11%) – промежуточного низкого и 1 (5%) – низкого. В то время по ЦНС-МПИ распределение пациентов было следующим: 11 (58%) пациентов составили группу высокого риска, 5 (26%) – промежуточного, 3 (16%) – низкого. Высокие уровни ЛДГ и β2-

микрoglobулина отмечались у менее половины больных. Специфическое поражение ЦНС не зарегистрировано ни у одного пациента, при этом специфическое поражение костного мозга было выявлено у 1 (5%) больного.

Характеристика пациентов, включенных в группу контроля, представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика пациентов с впервые установленной ДВКЛ, получивших R-СНОР (группа исторического контроля)

Показатели	Число пациентов, n (%)
Возраст, n (%)	
≤60	8 (42)
>60	11 (58)
Медиана возраста (диапазон), лет	66 (32-83)
Пол, n (%)	
Мужской	7 (37)
Женский	12 (63)
ЕСОГ, n (%)	
0-2	14 (53)
3-4	5 (47)
Стадия по Ann Arbor, n (%)	
II «bulky»	5 (26)
III-IV	14 (74)
Риск по шкале МПИ, n (%)	
Низкий	1 (5)
Промежуточный низкий	2 (11)
Промежуточный высокий	6 (32)
Высокий	10 (52)
Риск по шкале ЦНС-МПИ, n (%)	
Низкий	3 (16)
Промежуточный	5 (26)
Высокий	11 (58)
Высокая активность ЛДГ, n (%)	10 (52)
ИГХ-подтип, n (%)	
GCB	5 (26)
non-GCB	14 (74)
Высокий уровень β2-микрoglobулина, n (%)	10 (52)
BCL2+, n (%)	5 (26)
DEL (c-MYC+/BCL2+), n (%)	1 (5)
Специфическое поражение ЦНС, n (%)	0 (0)
Специфическое поражение костного мозга, n (%)	1 (5)

#### Характеристика пациентов, получивших R-SD-EPOCH±HDMTX

В соответствии с критериями включения в исследование было отобрано 25 пациентов. Однако анализу подвергнуты данные 23 пациентов. 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. Пациенты были в возрасте от 46 до 70

лет (медиана возраста – 63 года); женщин – 13 (56%), мужчин – 10 (44%). Соматический статус по шкале ECOG как 0-2 балла оценен у 15 (65%) пациентов, в то время как ECOG  $\geq 3$  баллам – у 8 (35%). Согласно алгоритму Hans, у 15 (65%) пациентов установлен non-GCB-подтип ДВКЛ, у 8 (35%) – GCB-подтип. Экспрессия BCL2 выявлена у 10 (44%) больных, «double-expressor» лимфома диагностирована у 2 (9%) пациентов. Стадия ДВКЛ определялась в соответствии с классификацией Ann Arbor в модификации Lugano 2014 года. У 7 (30%) пациентов имели место локализованные стадии с массивным опухолевым поражением (II, «bulky»), у 16 (70%) – распространенные (III, IV). По шкале МПИ 13 (57%) пациентов отнесены к группе высокого риска, 7 (30%) – промежуточного высокого, 3 (13%) – промежуточного низкого. Согласно шкале ЦНС-МПИ, 14 (61%) пациентов составили группу высокого риска. Высокие уровни ЛДГ и  $\beta 2$ -микроглобулина отмечались у более половины пациентов. Специфическое поражение ЦНС и костного мозга не зарегистрировано ни у одного пациента. Инициальная характеристика пациентов, включенных в клиническое исследование, представлена в Таблице 3.

Таблица 3 – Характеристика пациентов с впервые установленной ДВКЛ, получивших R-SD-EPOCH±HDMTX

Показатели	Число пациентов, n (%)
Возраст, n (%)	
$\leq 60$	11 (48)
$> 60$	12 (52)
Медиана возраста (диапазон), лет	63 (44-70)
Пол, n (%)	
Мужской	10 (44)
Женский	13 (56)
ECOG, n (%)	
0-2	15 (65)
3-4	8 (35)
Стадия по Ann Arbor, n (%)	
II «bulky»	7 (30)
III-IV	16 (70)
Риск по шкале МПИ, n (%)	
Низкий	0 (0)
Промежуточный низкий	3 (13)
Промежуточный высокий	7 (30)
Высокий	13 (57)
Риск по шкале ЦНС-МПИ, n (%)	
Низкий	1 (4)
Промежуточный	8 (35)
Высокий	14 (61)
Высокая активность ЛДГ, n (%)	18 (78)
ИГХ-подтип, n (%)	
GCB	8 (35)
non-GCB	15 (65)
Высокий уровень $\beta 2$ -микроглобулина, n (%)	16 (70)
BCL2+, n (%)	10 (44)

Продолжение Таблицы 3

DEL (c-MYC+/BCL2+), n (%)	2 (9)
Специфическое поражение ЦНС, n (%)	0 (0)
Специфическое поражение костного мозга, n (%)	0 (0)

### Интенсифицированная программа R-SD-EPOCH±HDMTX

Дизайн исследования включает в себя 6 индукционных циклов иммунохимиотерапии по программе R-SD-EPOCH±HDMTX. Наглядный дизайн проведенного исследования представлен на Рисунке 1. При наличии большого объема поражения перед индукционным этапом проводилась циторедуктивная предфаза, которая включала циклофосфамид в дозе 200 мг/м<sup>2</sup> и дексаметазон 10 мг/м<sup>2</sup> с 1 по 5 день.

Все пациенты до начала противоопухолевой терапии подписывали информированное добровольное согласие. Спинномозговая пункция с интратекальным введением метотрексата, цитарабина и дексаметазона (стандартный триплет) выполнялась однократно до начала системной программной терапии всем пациентам с ДВКЛ, включенных в настоящее клиническое исследование. Системная инфузия метотрексата в высоких дозах проводилась исключительно у пациентов из группы высокого риска согласно риск-стратифицирующей шкале ЦНС-МПИ. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) использовался в рамках первичной профилактики в связи с высоким риском развития фебрильной нейтропении.

Протокол терапии представлен на Рисунке 2.

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

1. **Ритуксимаб** – 375 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно-капельно, день 0.
2. **Этопозид** – 50 мг/м<sup>2</sup>, непрерывная 48-часовая внутривенная инфузия, дни 1-2;  
50 мг/м<sup>2</sup>, непрерывная 48-часовая внутривенная инфузия, дни 10-11.
3. **Доксорубин** – 25 мг/м<sup>2</sup>, непрерывная 48-часовая внутривенная инфузия, дни 1-2;  
25 мг/м<sup>2</sup>, непрерывная 48-часовая внутривенная инфузия, дни 10-11.  
У пациентов старше 65 лет доза доксорубина для непрерывной 48-часовой внутривенной инфузии в том же режиме в те же дни составляет 12,5 мг/м<sup>2</sup>.
4. **Винкристин** – 1 мг, непрерывная 48-часовая внутривенная инфузия, дни 1-2;  
1 мг, непрерывная 48-часовая внутривенная инфузия, дни 10-11.
5. **Циклофосфамид** – 375 мг/м<sup>2</sup>, в/в, дни 3, 12.
6. **Преднизолон** – 60 мг/м<sup>2</sup>, внутрь, дни 1, 2, 3 и 10, 11.

7. **Метотрексат** – 3 г/м<sup>2</sup>, непрерывная 12-часовая внутривенная инфузия, день 16 (2, 4, 6 циклы).

**Лейковорин** – через 24 ч после начала введения метотрексата в дозе 30 мг внутрь и внутривенно 6 раз в сутки 4 дня

Лечение возобновляется на 22 день от даты начала предыдущего цикла.

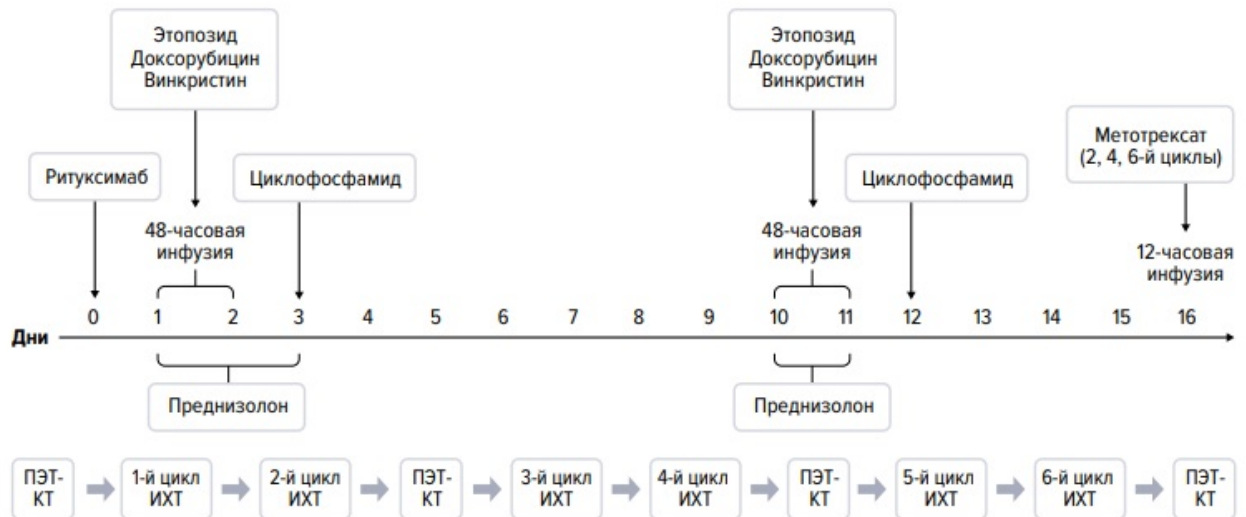


Рисунок 2 – Протокол ИХТ по схеме R-SD-EPOCH±HDMTX при впервые диагностированной ДВКЛ

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Результаты эффективности и токсичности противоопухолевой иммунохимиотерапии пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ, вошедших в ретроспективный анализ

Индукционные циклы по схеме R-CHOP/R-miniCHOP получили 70% (n=103) пациентов, R-DA-EPOCH – 28% (n=50), R-B либо R-CVP – суммарно 2% (n=3).

Полный метаболический ответ (ПМО) констатирован у 100 (65%) из 156 пациентов ДВКЛ, частичный – у 36 (23%). Прогрессирование опухолевого заболевания наблюдали у 20 (12%) больных.

Среди пациентов, получивших R-CHOP/R-miniCHOP, общий уровень ответа (ОУО) составил 92% (ПМО – 73%), прогрессирование зафиксировано в 8% случаев. При иммунохимиотерапии R-DA-EPOCH непосредственные результаты были следующими: ОУО – 82% (ПМО – 24%), прогрессирование опухолевого заболевания зарегистрировано в 18% случаев. При противоопухолевой терапии по программе R-B или R-CVP выявлено прогрессирование в 100% случаев.

При анализе долгосрочных результатов пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ было установлено, что 5-летняя ВБП оказалась всего 32% при медиане выживаемости – 20 месяцев. Кривая выживаемости представлена на Рисунке 3.

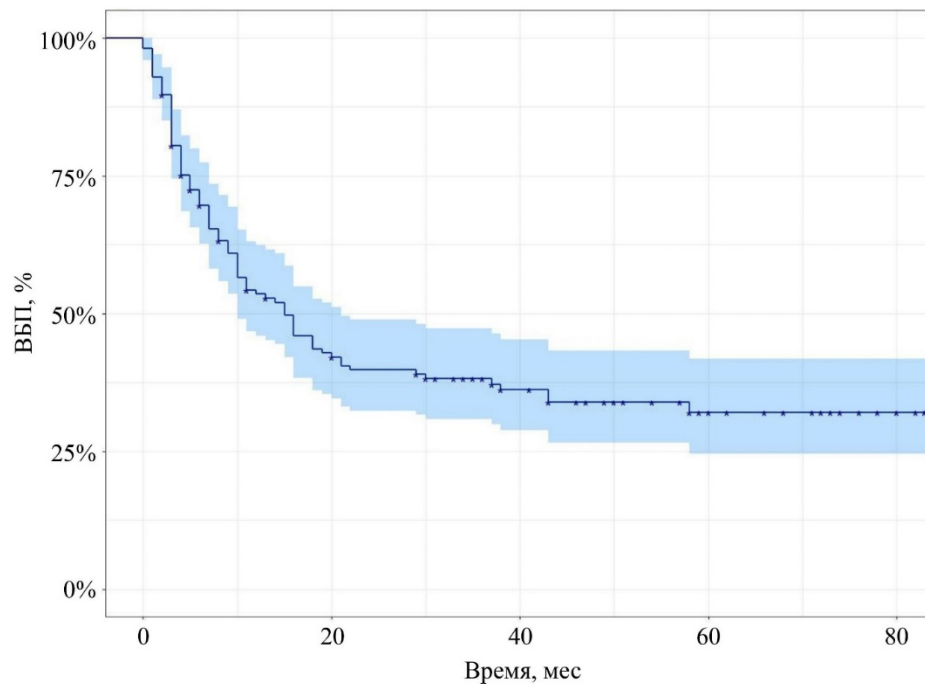


Рисунок 3 – Пятилетняя выживаемость без прогрессирования в общей группе пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ

Индукционная летальность не превысила 2,5%. Причинами летального исхода послужили кардиальные (n=1) и инфекционные (n=2) осложнения.

### **Клинико-лабораторные характеристики больных с ДВКЛ, получающих лечение R-SD-ЕРОСН±HDMTX и R-СНОР**

Исходные характеристики двух групп представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Сравнительные характеристики пациентов двух противоопухолевых программ R-SD-ЕРОСН±HDMTX и R-СНОР

Показатели	R-SD-ЕРОСН±HDMTX n=23, (%)	R-СНОР n=19, (%)	р-значение
Возраст, n (%)			
≤60	11 (48)	8 (42)	0.9527
>60	12 (52)	11 (58)	
Медиана возраста (диапазон), лет	63 (44-70)	66 (32-83)	0.075
Пол, n (%)			
Мужской	10 (44)	7 (37)	0.9042
Женский	13 (56)	12 (63)	

Продолжение Таблицы 4

ECOG, n (%) 0-2 3-4	15 (65) 8 (35)	14 (53) 5 (47)	0.7984
Стадия по Ann Arbor, n (%) II «bulky» III-IV	7 (30) 16 (70)	5 (26) 14 (74)	1
Риск по шкале МПИ, n (%) Низкий Промежуточный низкий Промежуточный высокий Высокий	0 (0) 3 (13) 7 (30) 13 (57)	1 (5) 2 (11) 6 (32) 10 (52)	0.7294
Риск по шкале ЦНС-МПИ, n (%) Низкий Промежуточный Высокий	1 (4) 8 (35) 14 (61)	3 (16) 5 (26) 11 (58)	0.4303
Высокая активность ЛДГ, n (%)	18 (78)	10 (52)	0.1542
ИГХ-подтип, n (%) GCB non-GCB	8 (35) 15 (65)	5 (26) 14 (74)	0.7984
Высокий уровень $\beta$ 2- микроглобулина, n (%)	16 (70)	10 (52)	0.4205
BCL2+, n (%)	10 (44)	5 (26)	0.4055
DEL (с-MYC+/BCL2+), n (%)	2 (9)	1 (5)	1
Специфическое поражение ЦНС, n (%)	0 (0)	0 (0)	
Специфическое поражение костного мозга, n (%)	0 (0)	1 (5)	0.9229

Таким образом, пациенты исследуемой группы и группы исторического контроля были сопоставимы по основным клинико-лабораторным характеристикам, а также основным клинико-иммуноморфологическим параметрам исследуемой патологии, что позволяет нам сравнить непосредственную эффективность, токсичность и краткосрочную выживаемость.

#### **Анализ непосредственной эффективности R-SD-EPOCH±HDMTX и R-CHOP**

При анализе непосредственной эффективности двух схем ОУО на противоопухолевую терапию статистически значимо различался (R-SD-EPOCH±HDMTX – 100%, R-CHOP – 64%;  $p=0.0056$ ). При этом частота достижения ПМО составила 96% и 47% в группах R-SD-EPOCH±HDMTX и R-CHOP соответственно ( $p=0.0025$ ). Также прогрессирование опухолевого

заболевания во время индукционной терапии было статистически значимо выше в группе R-СНОР ( $p=0.0056$ ). Сравнение эффективности противоопухолевых программ представлена в Таблице 5.

Таблица 5 – Непосредственная эффективность противоопухолевых программ R-SD-ЕРОСН±HDMTX и R-СНОР

Исход	Противоопухолевые программы		р-значение
	R-SD-ЕРОСН±HDMTX (n=23), n (%)	R-СНОР (n=19), n (%)	
Общий уровень ответа	23 (100)	12 (64)	<b>0.0056</b>
Полный ответ	22 (96)	9 (47)	<b>0.0025</b>
Частичный ответ	1 (4)	3 (17)	0.0523
Стабилизация	0 (0)	0 (0)	
Прогрессирование	0 (0)	7 (36)	<b>0.0056</b>

**Клинико-лабораторные характеристики пациентов с частичным ответом, прогрессированием, рецидивом заболевания и летальным исходом**

К завершению 6 циклов R-SD-ЕРОСН±HDMTX только у 1 пациента констатирован частичный ответ (4%), у 2 (8%) пациентов зафиксирован летальный исход на этапе индукции по причинам, не связанным с рецидивом и прогрессированием опухолевого заболевания. В одном наблюдении летальный исход обусловлен внезапно развившимся нарушением ритма сердца на фоне комплексной кардиопротективной терапии у пациентки с полным метаболическим ответом. В другом клиническом наблюдении на фоне частичного ответа причиной летального исхода послужила перфорация опухоли толстой кишки в раннем послеоперационном периоде. На момент написания диссертационной работы фактические данные о ранних рецидивах и прогрессировании ДВКЛ отсутствовали.

При проведении противоопухолевой иммунохимиотерапии по программе R-СНОР были зарегистрированы 3 случая частичного ответа (17%), прогрессирование заболевания у 7 (36%) пациентов и у 4 пациентов (21%) – ранний рецидив. Летальные исходы при сроке наблюдения 12 месяцев не зафиксированы.

Характеристика пациентов с неудачей лечения на фоне терапии R-SD-ЕРОСН±HDMTX и R-СНОР представлена в Таблице 6.

Таблица 6 – Характеристика пациентов с неудачей лечения на противоопухолевых программах R-SD-EPOCH±HDMTX и R-CHOP

Показатели	R-SD-EPOCH±HDMTX, n=2, (%)	R-CHOP, n=14, (%)
Возраст, n (%)		
≤60		5 (36)
>60	2 (100)	9 (64)
Пол, n (%)		
Мужской	1 (50)	3 (21)
Женский	1 (50)	11 (79)
ECOG, n (%)		
0-2		12 (86)
3-4	2 (100)	2 (14)
Стадия по Ann Arbor, n (%)		
II «bulky»		3 (21)
III-IV	2 (100)	11 (79)
Риск по шкале МПИ, n (%)		
Низкий		
Промежуточный низкий		
Промежуточный высокий		2 (14)
Высокий	2 (100)	12 (86)
Риск по шкале ЦНС-МПИ, n (%)		
Низкий		
Промежуточный		5 (36)
Высокий	2 (100)	9 (64)
Высокая активность ЛДГ, n (%)	2 (100)	8 (57)
ИГХ-подтип, n (%)		
GCB		4 (29)
top-GCB	2 (100)	10 (71)
Высокий уровень β2-микроглобулина, n (%)	2 (100)	6 (43)
BCL2+, n (%)	0 (0)	3 (21)
DEL (с-МУС+/BCL2+), n (%)	0 (0)	1 (7)
Специфическое поражение ЦНС, n (%)	0 (0)	0 (0)
Специфическое поражение костного мозга, n (%)	0 (0)	0 (0)

Нами было продемонстрировано, что в обеих группах с неудачей лечения преобладали пациенты с ДВКЛ высокого риска прогрессирования.

#### **Анализ гематологической токсичности R-SD-EPOCH±HDMTX и R-CHOP**

В исследовании при сравнительном анализе токсичности противоопухолевых программ гематологическая токсичность была статистически сопоставима. Частота развития гематотоксичности проиллюстрирована в Таблице 7.

Таблица 7 – Гематологическая токсичность противоопухолевых программ R-SD-EPOCH±HDMTX и R-CHOP в зависимости от количества циклов

Тип и степень	Противоопухолевые программы		р-значение
	R-SD-EPOCH±HDMTX	R-CHOP	
Количество циклов, n	138	114	
Нейтропения III/IV степени, n (%)	87 (63)	57 (50)	0.087
Анемия III/IV степени, n (%)	41 (30)	23 (20)	0.1416
Тромбоцитопения III/IV степени, n (%)	14 (20)	11 (10)	0.0747

#### Анализ негематологической токсичности R-SD-EPOCH±HDMTX и R-CHOP

Частота возникновения негематологической токсичности продемонстрирована в Таблице 8.

Таблица 8 – Негематологическая токсичность на программах R-SD-EPOCH±HDMTX и R-CHOP

Тип и степень	R-SD-EPOCH±HDMTX	R-CHOP	р-значение
Количество циклов, n	138	114	
Фебрильная нейтропения, n (%)	55 (40)	33 (29)	0.1369
Мукозит любой степени, n (%)	14 (10)	3 (3)	0.0853
Нейтропенический энтероколит (тифлит) любой степени, n (%)	0 (0)	0 (0)	
Пневмония, n (%)	4 (3)	5 (4)	1
Инфекция кровотока, n (%)	12 (9)	3 (3)	0.1366
Полисинусит, n (%)	5 (4)	3 (3)	1
Гепатотоксичность любой степени, n (%)	4 (3)	2 (2)	1
Нефротоксичность любой степени, n (%)	4 (3)	2 (2)	1
Кардиотоксичность любой степени, n (%)	0 (0)	1 (1)	1
Тромбоэмболические осложнения любой степени, n (%)	0 (0)	2 (2)	0.4773

Таким образом, негематологическая токсичность статистически значимо не различалась между двумя программами иммунохимиотерапии и не превышала I-II степени.

### Сравнение показателей ВБП и ОВ при однолетнем наблюдении при терапии по программам R-SD-EPOCH±HDMTX и R-CHOP

Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования при сроке 1 год в группе пациентов, которые получили терапию R-CHOP, равна 95% [95% ДИ: 87%, 100%] и 58% [95% ДИ: 38%, 87%], тогда как в группе интенсифицированного протокола R-SD-EPOCH±HDMTX – 91% [95% ДИ: 79%, 100%] и 89% [95% ДИ: 75%, 100%] соответственно.

При сравнении кривых выживаемостей двух групп методом log-rank было продемонстрировано, что показатель 1-летней ОВ статистически значимо не различался [ОР 1,4; 95% ДИ: 0,12-15;  $p=0.81$ ], в то время как показатель 1-летней ВБП был статистически значимо выше в группе пациентов, получивших R-SD-EPOCH±HDMTX [ОР 0,17; 95% ДИ: 0,041-0,79;  $p=0.011$ ]. Медиана ОВ в обеих группах не достигнута, при этом медиана ВБП в группе пациентов, получивших R-CHOP, составила 9,3 месяцев, а в группе R-SD-EPOCH±HDMTX и вовсе не была достигнута.

Кривые 1-летней ОВ и ВБП представлены на Рисунке 4–5.

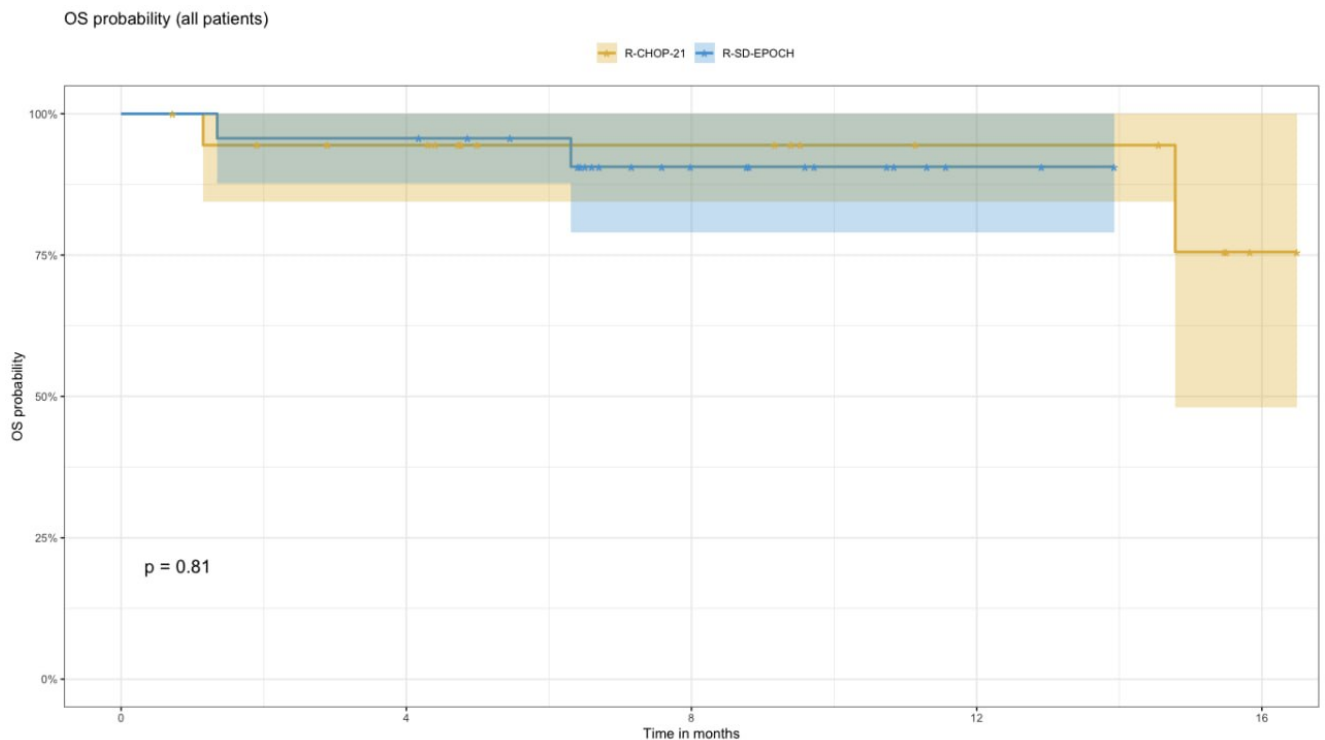


Рисунок 4 – Сравнение показателей 1-летней ОВ методом log-rank

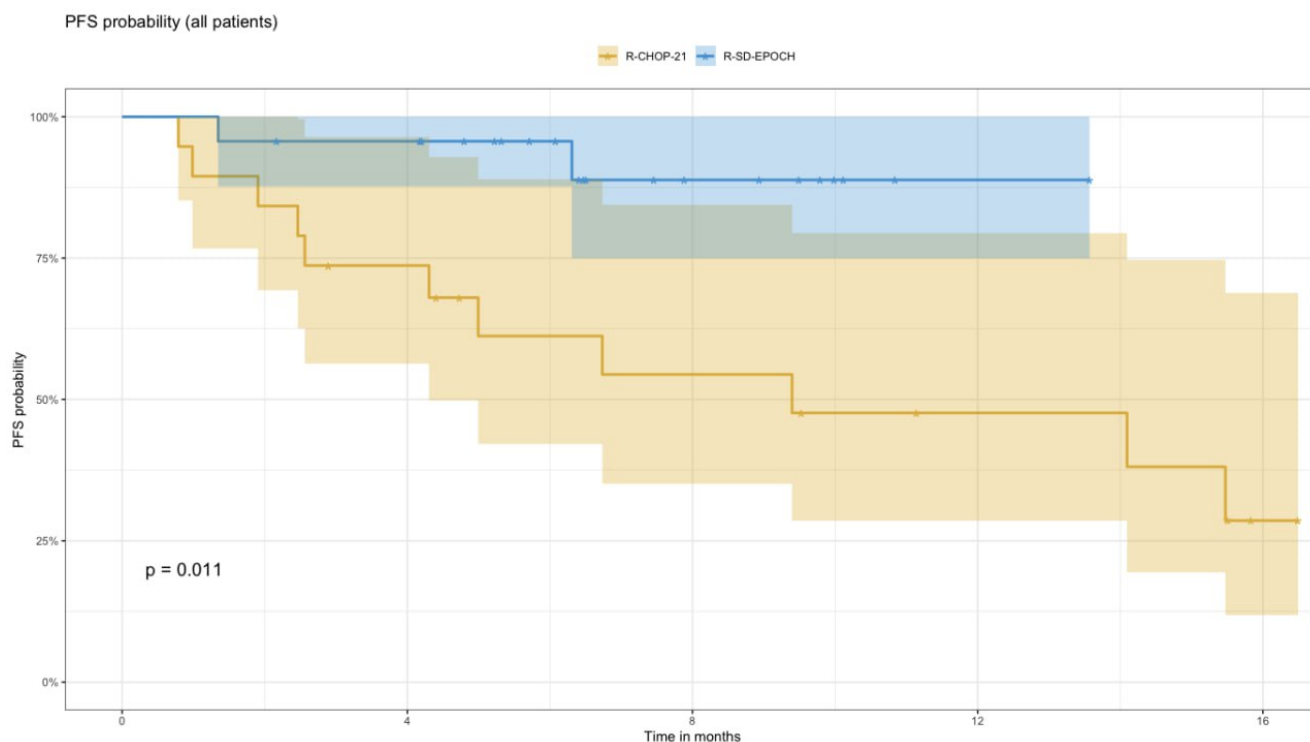


Рисунок 5 – Сравнение показателей 1-летней ВБП методом log-rank

## ВЫВОДЫ

1. Эффективность противоопухолевой терапии впервые диагностированной ДВКЛ в условиях реальной клинической практики на основании анализа результатов локального регистра ГКБ№52 следует признать неудовлетворительной – 5-летняя выживаемость без прогрессирования составила 32%.
2. Непосредственная эффективность протокола R-SD-EPOCH±HDMTX была статистически значимо выше по сравнению с R-CHOP по уровню общего ответа ( $p=0.0056$ ) и полному метаболическому ответу ( $p=0.0025$ ).
3. Гематологическая токсичность III/IV степени статистически значимо не различалась между двумя индукционными программами.
4. Негематологическая токсичность была сопоставима при сравнении двух режимов иммунохимиотерапии и не превышала I-II степени.
5. Протокол R-SD-EPOCH±HDMTX статистически значимо выше ассоциировался с улучшением показателей 1-летней выживаемости без прогрессирования по сравнению с R-CHOP ( $p=0.011$ ). При оценке общей 1-летней выживаемости статистически значимых различий на сравниваемых курсах не наблюдалось ( $p=0.81$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациентам с впервые установленной ДВКЛ, в том числе лицам старшей возрастной группы до 70 лет и входящих в группу высокого риска прогрессирования, целесообразно

проведение на индукционном этапе интенсифицированной программы иммунохимиотерапии R-SD-EPOCH±HDMTX, которая характеризуется высокой эффективностью, длительными полными ответами при низкой токсичности.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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 / **М.А. Мингалимов**, Е.А. Барях, Ю.Ю. Поляков [и др.] // **Клиническая онкогематология**. – 2024. – Т. 17, № 1. – С. 11–17 [**Scopus**]
2. 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) / **М.А. Мингалимов**, Е.А. Барях, Е.Н. Мисюрина [и др.] // **Клиническая онкогематология**. – 2024. – Т. 17, № 2. – С. 173–179 [**Scopus**]
3. Синоназальная диффузная В-крупноклеточная лимфома: собственное клиническое наблюдение и обзор литературы / **М.А. Мингалимов**, Е.А. Барях, О.Л. Кочнева [и др.] // **Онкогематология**. – 2024. – Т. 19, № 2. – С. 75–82 [**Scopus**]

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаратаминотрансфераза

аутоТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БА – бронхиальная астма

БСВ – бессобытийная выживаемость

ВАК – высшая аттестационная комиссия

ВБП – выживаемость без прогрессирования

В-НХЛ – В-клеточные неходжкинские лимфомы

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр

Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

ДВКЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома

ДН – дыхательная недостаточность

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИГХ – иммуногистохимический  
ИХТ – иммунохимиотерапия  
КТ – компьютерная томография  
ЛДГ – лактатдегидрогеназа  
ЛУ – лимфатический узел  
МПИ – международный прогностический индекс  
ОВ – общая выживаемость  
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  
ОР – отношение рисков  
ОУО – общий уровень ответа  
ПМО – полный метаболический ответ  
ПТВ – протромбиновое время  
ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой  
РКИ – рандомизированные клинические исследования  
РНК – рибонуклеиновая кислота  
РФП – радиофармпрепарат  
СД – сахарный диабет  
СОД – суммарная очаговая доза  
ТВ – тромбиновое время  
ТИА – транзиторная ишемическая атака  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
ЦНС – центральная нервная система  
ЦНС-МПИ – международный прогностический индекс для ЦНС  
ЭКГ – электрокардиограмма  
Эхо-КГ – электрокардиография  
АВС – подтип ДВКЛ из активированных клеток  
BCR – В-клеточный рецептор  
CD – кластер дифференцировки  
EBER – РНК, кодируемая вирусом Эпштейна-Барр  
ECOG – общее состояние онкологического больного  
FISH – in situ гибридизация с флуоресцентной меткой  
GCB – герминальный подтип ДВКЛ  
Ig – иммуноглобулин  
NF-κB – ядерный фактор «каппа-би»