

Фолликулярная лимфома: результаты многоцентрового исследования терапии первой линии препаратами бендамустин и ритуксимаб, факторы риска неблагоприятных событий (протокол FL-RUS-2013)

Е.С. Нестерова¹, С.К. Кравченко¹, А.М. Ковригина¹, Э.Г. Гемджян¹, Л.В. Пластинина¹,
Я.К. Мангасарова¹, Ф.Э. Бабаева¹, А.Е. Мисюрина¹, О.В. Марголин¹, А.У. Магомедова¹,
В.И. Воробьев², Д.С. Марьин³, Е.А. Барях³, Ю.Ю. Поляков³, П.А. Зейналова⁴, Е.М. Володичева⁵,
Н.Н. Глониная⁶, Н.В. Минаева⁷, Ж.А. Давыдова⁸, В.Г. Савченко¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России;
Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4;

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;

³ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ»; Россия, 123182 Москва, ул. Пехотная, 3;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

⁵ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница»; Россия, 300053 Тула, ул. Яблочкова, 1а;

⁶КГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.И. Сергеева» Министерства здравоохранения Хабаровского края;
Россия, 680009 Хабаровск, ул. Краснодарская, 9;

⁷ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России;
Россия, 610027 Киров, ул. Красноармейская, 72;

⁸НУЗ «Отделенческая больница на ст. Смоленск ОАО «РЖД»; Россия, 214025 Смоленск, 1-й Краснофлотский пер., 15

Контакты: Екатерина Сергеевна Нестерова nest.ek@yandex.ru

Введение. Фолликулярная лимфома (ФЛ) является наиболее распространенным типом индолентных лимфом и составляет 20–30 % всех впервые диагностированных неходжкинских лимфом. Высокий риск рецидива и пожилой возраст больных обуславливают сложность выбора индукционной терапии при ФЛ. В ряде исследований было показано, что курс ритуксимаб – бендамустин (R–B) в сравнении с курсом R–СНОР увеличивает беспрогрессивную выживаемость (БПВ) больных ФЛ и обладает меньшей токсичностью, однако в этих исследованиях не изучались эффективность и токсичность курса R–B в зависимости от различных цитологических типов ФЛ.

Цель исследования – оценка эффективности и токсичности курса R–B (с поддержкой R) в целом и в зависимости от различных цитологических типов ФЛ, оценка общей выживаемости (ОВ) и БПВ (неблагоприятные события: прогрессия, рецидив, смерть); определение факторов риска неблагоприятного события в целом и летального исхода в частности. Основной конечной точкой данного исследования выбрана БПВ.

Материалы и методы. Данное проспективное многоцентровое исследование проведено с июня 2013 по июнь 2018 г., в нем приняли участие 74 пациента с ФЛ. Проанализированы данные 66 пациентов, у которых лечение было проведено в полном объеме: мужчин – 23/66 (35 %) (медиана и средний возраст соответственно 57 и 55 лет) и женщин – 43/66 (65 %) (медиана и средний возраст: 59 и 57 лет), 32/66 больных были старше 60 лет.

У 49/66 (74 %) пациентов диагностирован цитологический тип ФЛ I, у 10/66 (15 %) – тип 2, у 7/66 (11 %) – тип 3А. По характеру роста опухоли распределение оказалось следующим: нодулярный характер роста у 34/66 (52 %) больных, нодулярно-диффузный – у 28/66 (42 %), диффузный – у 4/66 (6 %). Индекс пролиферативной активности составил 27 % (1–70 %). В случаях ФЛ цитологического типа 3А значения Ki-67 были в интервале от 50 до 70 %, что свидетельствует об агрессивности опухоли. У 26/66 (39 %) пациентов наблюдались экстранодальные очаги: в 4/66 случаях – орбита и слезный аппарат, в 2/66 – околоушная железа, в 5/66 – легкие, в 4/66 – кишечник, в 2/66 – желудок, в 2/66 – поджелудочная железа, в 2/66 – матка, в 2/66 – кожа, в 1/66 – подкожная клетчатка, в 3/66 – позвонки, в 1/66 – решетчатый лабиринт и носовые ходы, в 1/66 – почки, в 1/66 – корень языка. В 23/26 (88 %) случаях экстранодального поражения наблюдалось генерализованное поражение лимфатических узлов, экстранодальных очагов и костного мозга. Анализ ассоциации цитологического типа с клиническими особенностями опухоли показал, что при цитологическом типе 1–2 экстранодальные очаги встречались в 37 % случаев (у 22/59 пациентов), при типе 3А – в 57 % (у 4/7 пациентов). Наличие bulky при цитологическом типе 3А отмечалось чаще, чем при типе 1–2: 3/7 (43 %) против 20/59 (34 %). У 37/66 (56 %) пациентов определялось поражение костного мозга, при этом у 38/59 (64 %) из них был цитологический тип опухоли 1–2 и только в 1 случае – 3А (1/7 (14 %)). По критериям FLIPI пациенты разделились следующим образом: в I группе риска – 15/66 (23 %) больных, во II – 20/66 (30 %), в III–IV – 17/66 (26 %), в группе крайне высокого риска (5 баллов) – 14/66 (21 %). В группе высокого и крайне высокого риска по FLIPI в 25/59 (42 %) случаях диагностирован цитологический тип опухоли 1–2, в 7/7 (100 %) – цитологический тип 3А. Более чем у половины пациентов наблюдалось наличие В-симптомов (37/66) (56 %). Из 7 пациентов (7/66), имеющих цитологический тип 3А, В-симптомы были в 5 случаях (5/7 (71 %)), при цитологическом типе 1–2 – в 32/59 (54 %). Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи проведено в 38/66 (57 %) случаях (при цитологическом типе 1–2 исследование проведено у 31/59 пациентов, при типе 3А – у всех пациентов (7/7)).

Повышение концентрации сывороточного $\beta 2$ -микроглобулина отмечалось у 21/31 (68 %) больного с цитологическим типом опухоли 1–2 и во всех 7 случаях цитологического типа 3А (100 %). Активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) превышала нормальное значение у 35/66 (53 %) пациентов (274–2754 Ед/л), из них только у одного пациента – выше 1000 Ед/л (2754 Ед/л). У 33/59 (56 %) при цитологическом типе 1–2, у 6/7 (86 %) пациентов с цитологическим типом 3А активность ЛДГ была выше нормальных значений. (В данном исследовании факторы риска неблагоприятного события одновременно являются и его предикторами.)

Результаты. Полная ремиссия заболевания достигнута у 40/66 (61 %) пациентов, причем в 3 случаях развился рецидив заболевания. Частичная ремиссия достигнута у 13/66 (19 %) пациентов. В 11/66 (17 %) случаях была зафиксирована прогрессия опухоли (у 6/7 пациентов диагностирован цитологический тип 3А). У 2/66 (3 %) пациентов после 4 курсов R–В отмечен минимальный противоопухолевый ответ (опухоль сократилась менее чем на 50 %). Им была продолжена высокодозная химиотерапия. Медиана наблюдения (на момент анализа) – 34 мес.

Пятилетняя (а также 3-летняя) ОВ всех пациентов ($n = 66$) на фоне терапии R–В (с поддержкой R) составила 90 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 78–96), 5-летняя и 3-летняя БПВ (неблагоприятные события: смерть, прогрессия и рецидив) равны: 70 % (95 % ДИ 55–85) и 75 % (95 % ДИ 60–89) соответственно. Кумулятивная частота рецидива (с учетом конкурирующих рисков прогрессии и летального исхода) к 3 годам после начала лечения составила 11 % (95 % ДИ 3–19).

Определены (в результате пошагового многофакторного регрессионного анализа Кокса) следующие независимые статистически значимые ($p \leq 0,05$) предикторы БПВ (измерены в дебюте заболевания):

- 1) цитологический тип опухоли (тип 3А);
- 2) поражение нодальных зон (>4);
- 3) наличие конгломерата опухолевых лимфатических узлов размером более 6 см (bulky);
- 4) экспрессия белка Ki-67 (>35 %).

Первые 3 характеристики (а также близкий к уровню значимости признак «наличие экстра nodальных очагов») являются независимыми статистически значимыми предикторами также и ОВ.

В однофакторном анализе статистически значимыми предикторами БПВ оказались (помимо вышеперечисленных) следующие характеристики: поражение костного мозга, $\beta 2$ -микроглобулин ($>2,2$ мг/л), возраст (старше 68 лет), гемоглобин (<110 г/л), международный прогностический индекс FLIPI (5 баллов), ЛДГ (>540 Ед/л) и интервал времени между началом заболевания и началом лечения (>22 мес).

Заключение

1. Определены независимые отрицательные предикторы ОВ и БПВ при ФЛ.
2. Из выявленных предикторов неблагоприятного события больший риск (по результатам многофакторного анализа) ассоциирован с цитологическим типом опухоли 3А.
3. Индекс FLIPI обладает прогностической ценностью для определения не только ОВ, но и БПВ (причем в редуцированном дихотомическом виде: 5 баллов против всех остальных вместе взятых).
4. Увеличение интервала времени между первыми проявлениями фолликулярной лимфомы (увеличение лимфатического узла/появление опухолевого образования) и началом терапии свыше некой пороговой величины (оценочно равной примерно 22 мес) ассоциировано (по результатам однофакторного анализа) с ростом риска неблагоприятного события. Одна из причин увеличения этого интервала времени связана с выжидательной врачебной тактикой, принятой при медленном разворачивании клинической картины заболевания. Полученный результат показывает, что низкая скорость развития клинической картины заболевания не коррелирует с низким риском неблагоприятных событий и, следовательно, не может быть определяющим фактором при принятии решения о начале терапии.
5. В выборе индукционной терапии решающим фактором является морфология опухоли.
6. После достижения полной/частичной ремиссии ФЛ существует постоянный риск рецидива заболевания (к 3 годам от окончания ПХТ риск рецидива составляет 11 % (95 % ДИ 3–19)).
7. Курс R–В эффективно saniрует костный мозг.
8. После 4 курсов R–В возможна успешная мобилизация стволовых клеток для проведения трансплантации аутологичных стволовых клеток крови.
9. Схема лечения R–В эффективна и имеет сравнительно низкую токсичность, поэтому целесообразна в терапии пожилых больных.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, первая линия терапии, бендамустин, ритуксимаб, проспективное исследование, анализ выживаемости, многофакторный анализ, регрессия Кокса, кумулятивная частота, конкурирующие риски

Для цитирования: Нестерова Е. С., Кравченко С. К., Ковригина А. М. и др. Фолликулярная лимфома: результаты многоцентрового исследования терапии первой линии препаратами бендамустин и ритуксимаб; факторы риска неблагоприятных событий (протокол FL-RUS-2013). Онкогематология 2018;13(3):10–24

DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-3-10-24

Follicular lymphoma: results of multicenter study of first-line therapy with bendamustine and rituximab, risk factors for adverse events (FL-RUS-2013 protocol)

E.S. Nesterova¹, S.K. Kravchenko¹, A.M. Kovrigina¹, E.G. Gemdzian¹, L.V. Plastinina¹, Ya.K. Mangasarova¹, F.E. Babaeva¹, A.E. Misyurina¹, O.V. Margolin¹, A.U. Magomedova¹, V.I. Vorobiev², D.S. Maryin³, E.A. Baryakh³, Yu. Yu. Polyakov³, P.A. Zeynalova⁴, E.M. Volodicheva⁵, N.N. Glonina⁶, N.V. Minaeva⁷, G.A. Davydova⁸, V.G. Savchenko¹

¹National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyi Zыkovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia;

²S. P. Botkin City Clinical Hospital; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

³City Clinical Hospital No. 52. 3 Pekhotnaya St., Moscow 123182, Russia;

⁴N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

⁵Tula Regional Clinical Hospital; 1a Yablochkova St., Tula 300053, Russia;

⁶S.I. Sergeev Regional Clinical Hospital No. 1. Ministry of Health of Khabarovsk Krai; 9 Krasnodarskaya St., Khabarovsk 680009, Russia;

⁷Kirov Scientific Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of Federal Medical and Biological Agency; 72

Krasnoarmeyskaya St., Kirov 610027, Russia;

⁸Railway Hospital at Smolensk station; 15 1st Krasnoflotskiy Pereulok, Smolensk 214025, Russia

Background. Follicular lymphoma (FL) is the most common type of indolent lymphomas and accounts for 20–30 % of all non-Hodgkin's lymphomas detected. High risk of recurrence and elderly patients make it difficult to choose induction therapy for FL. The R–B course in comparison with the R–CHOP course increases the progressive free survival (PFS) of FL patients and is less toxic. International studies have not studied the efficacy and toxicity of the R–B course due to various cytological types of FL.

Aim of the study – assessment of the effectiveness and toxicity of the R–B course (with R support) in general and depending on the different cytological types of FL, the assessment of overall survival (OS) and PFS (adverse events: progression, relapse, death); identification of risk factors for an adverse event in general and death, in particular. The main endpoint of this study is selected BPV.

Materials and methods. We performed a prospective, multicenter, open-label trial in Russia since June 1, 2013 till June 1, 2018. The study included 74 patients with FL. Median age of patients was 59 years (from 30 to 78 years). Treatment was completed in 66 patients, so this group of patients was analyzed. Ratio between men and women was 1:2. 32/66 of patients (48 %) were older than 60 years old. Patients received rituximab 375 mg/m² on day 1 and bendamustine 90 mg/m² on days 1 and 2 of a 4-week cycle (6 cycles). 49/66 (74 %) of patients were diagnosed with FL grade 1, 10/66 (15 %) – grade 2, 7/66 (11 %) – grade 3A. 34/66 (52 %) patients had nodular tumor growth type, 28/66 (42 %) – nodular-diffuse, 4/66 (6 %) – diffuse. High risk according to FLIPI had 25/59 (42 %) of patients with cytologic grade of FL 1–2 and 7/7 (100 %) of patients with FL grade 3A. Extranodal lesions were revealed in 26/66 (39 %) of cases: in 4/66 of cases – orbit, in 2/66 – parotid gland, in 5/66 – lungs, in 4/66 – intestines, in 2/66 – stomach, 2/66 – pancreas, 2/66 – uterus, 2/66 – skin, 1/66 – subcutaneous tissue, 3/66 – vertebrae, in 1/66 – latticed maze and nasal passages, 1/66 – kidneys, 1/66 – root of the tongue. In 23/26 (88 %) of cases extranodal lesion was revealed in generalized stage of FL (including lymph nodes and bone marrow). Extranodal lesions were found in 37 % of patients with FL grade 1–2, and 57 % with FL grade 3A. Bulky also was observed more frequently in pts with FL grade 3 3/7 (43 %) than in patients with FL grade 1–2 20/59 (34 %). (The risk factors of an adverse event are also its predictors in this study.)

Results. Complete remission of disease was achieved in 40/66 (61 %) patients, partial remission – 13/66 (19 %) patients. Tumor progression observed in 11/66 (17 %) cases, patients were withdrawn from the protocol. A partial tumor response was achieved in 2/66 cases (3 %) and patients received high-dose therapy after 4 courses of R–B.

Five-year (as well as the 3-year) overall survival (OS) of all patients (n = 66) in R–B was 90 % (95 % confidence interval (CI) 78–96), 5-year PFS – 70 % (95 % CI 55–85) and a 3-year PFS – 75 % (95 % CI 60–89). The cumulative incidence of relapse (considering competing risks of progression and death) at the 3rd year after initiation of treatment was 11 % (95 % CI 3–19).

The following independent statistically significant (p ≤ 0.05) predictors of PFS (measured in the onset of the disease) were determined (as a result of a stepwise multivariate cox regression analysis):

- 1) cytological type of tumor (only type 3A is significant);
- 2) involvement of nodal zones (more than 4);
- 3) presence of a conglomerate of tumor lymph nodes larger than 6 cm (bulky);
- 4) Ki-67 protein expression (more than 35 %).

The first 3 characteristics (as well as the sign «presence of extranodal foci», close to the level of significance) are independent statistically significant predictors of OS.

In the single factor analysis the following characteristics (besides the above) were significant: index FLIPI (significant only 5 points against all others), bone marrow damage, β 2-microglobulin (more than 2.2 mg/L), age (over 68 years) and hemoglobin (less than 110 g/dL).

Conclusion

1. The independent negative predictors of OS and PFS in follicular lymphoma were determined.
2. Of the predictors of an adverse event identified, the greatest risk (as a result of a multivariate analysis) is associated with a 3A cytological type of tumor.
3. The FLIPI index has a predictive value not only for the determination of OS, but also for the PFS (moreover, in reduced dichotomous form: 5 points against all the others combined).
4. An increase in the time interval between the first manifestations of follicular lymphoma (lymph node enlargement / appearance of a tumor formation) and the start of therapy beyond a certain threshold value (estimated to be approximately 22 months) is associated (according to the results of univariate analysis) with an increased risk of an adverse event. One of the reasons for the increase in this time interval is associated with expectant medical tactics adopted during the slow development of the clinical picture of the disease. The obtained result shows that the low rate of development of the clinical picture of the disease does not correlate with the low risk of adverse events, and, therefore, cannot be a determining factor when deciding whether to start treatment.
5. The morphology of the tumor is the determining factor in the choice of induction therapy.
6. After achieving full/partial remission of FL, there is a constant risk of recurrence of the disease (by the age of 3 from the termination of treatment, the risk is 11 % (95 % CI 3–19)).
7. The R–B course effectively sanitizes the bone marrow.
8. The R–B allows performing stem cells mobilization and autoSCT that is actual in FL patients with bone marrow involvement.

9. The treatment regimen of R–B is effective and has a relatively low toxicity, so it is advisable in the treatment of elderly patients.

Key words: follicular lymphoma, first line therapy, bendamustine, rituximab, prospective study, survival analysis, multivariate analysis, cumulative incidence, competing risks

For citation: Nesterova E.S., Kravchenko S.K., Kovrigina A.M. et al. Follicular lymphoma: results of multicenter study of first-line therapy with bendamustine and rituximab; risk factors for adverse events (FL-RUS-2013 protocol). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2018;13(3):10–24

Фолликулярная лимфома (ФЛ) является наиболее распространенным типом индолентных лимфом и составляет от 20 до 30 % от всех впервые диагностированных неходжкинских лимфом (НХЛ) [1]. Медиана возраста больных ФЛ – 65 лет. Заболеваемость ФЛ в европейских странах составляет 1,6–3,1 на 100 тыс. населения. У больных старше 75 лет заболеваемость выше [2, 3].

В большинстве случаев опухоль обладает высокой химиочувствительностью, но вместе с тем высока и вероятность рецидива заболевания: 5-летняя беспрогрессивная выживаемость (БПВ) больных на фоне стандартной терапии по программе СНОР с ритуксимабом (R) составляет 40 % [4]. В течение 10 лет от окончания химиотерапии 15–28 % случаев трансформируются в диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВККЛ) [5, 6].

Для определения характера течения опухоли при ФЛ используется ряд прогностических индексов. Согласно активно применяемому в клинической практике международному прогностическому индексу для ФЛ FLIPI [7, 8] пациенты подразделяются на 3 группы риска в соответствии с пятью параметрами, включающими: возраст старше 60 лет, стадию по классификации Ann Arbor III–IV, концентрацию гемоглобина менее 120 г/л, поражение более 4 нодальных зон и повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Индекс FLIPI, созданный (в 2004 г.) до эпохи ритуксимаба и основанный на ретроспективных данных, в 2009 г. был пересмотрен: новый индекс FLIPI-2, включающий концентрацию сывороточного β_2 -микроглобулина, диаметр самого большого лимфатического узла и поражение костного мозга, становится более актуальным. Появление новых знаний в области биологии опухоли привело к оценке клинико-генетического риска ФЛ и созданию еще не стандартизованного прогностического индекса m7-FLIPI, учитывающего статус мутаций 7 наиболее важных генов [9, 10]. Постоянные попытки создания новых прогностических индексов и выделения новых прогностически значимых параметров предпринимаются с целью оптимизации выбора индукционной терапии.

Заболевание гетерогенно не только по клиническому течению, но и по морфологии опухоли, характеру пролиферации опухолевых клеток, наличию дополнительных генетических нарушений. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) больных ФЛ составляет 60 %. У 80 % пациентов наблюдается, как правило,

длительное, но часто рецидивирующее течение с медианой ОВ более 10 лет [11]. В 20 % случаев заболевание протекает агрессивно с медианой ОВ от 1 до 2 лет [12–14]. Гетерогенность ФЛ отражена в новой классификации ВОЗ от 2016 г., где впервые ФЛ с агрессивным течением отнесена к ДВККЛ с реаранжировкой гена *IRF4* [15].

В лечении ФЛ применяют лучевую терапию, иммунотерапию, радиоиммунотерапию, моно- и полихимиотерапию (ПХТ), высокодозную терапию с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток периферической крови или аутологичного костного мозга [16, 17].

Несмотря на наличие нескольких прогностических моделей, надежных критериев прогноза нет, следовательно, и нет стандартов лечения. Выбор клинициста опирается на российские и международные клинические рекомендации с учетом возраста и соматического статуса пациента. Проведение химиотерапии показано при большой массе опухоли, признаках прогрессии, наличии В-симптомов, снижении показателей периферической крови, угрозе или наличии нарушений жизненно важных функций (критерии начала терапии).

В качестве терапии 1-й линии наиболее часто применяются курсы R–СНОР и R–В [18]. До появления бендамустина использовались схемы терапии больных ФЛ R–СНОР (частота применения 60 %), R-CVP (частота применения 27 %) и R-FMC (частота применения 13 %). Сравнение эффективности курсов в рандомизированных клинических испытаниях показало, что R–СНОР более эффективен, чем R-CVP, и менее токсичен, чем R-FMC [19, 20].

Особого внимания заслуживают пожилые пациенты, а также пациенты с сопутствующей патологией (сердечно-сосудистая патология, сахарный диабет в стадии декомпенсации и др.), для которых ограничено применение химиотерапевтических режимов, содержащих антрациклины (СНОР).

С учетом высокой вероятности рецидива фолликулярной лимфомы и медианы возраста больных выбор индукционной терапии склоняется в пользу сравнительно эффективных и менее токсичных препаратов.

Алкилирующий препарат бендамустин получил широкое применение в качестве химиотерапии ФЛ как в 1-й линии терапии, так и при рецидиве. Бендамустин (Рибомустин) синтезирован в 1963 г.

в Восточной Германии, широко использовался в терапии неходжкинских лимфом (НХЛ), но проведенные клинические исследования носили ограниченный характер. После объединения Германии вновь возник интерес к этому препарату, в результате чего благодаря своей клинической эффективности бендамустин был зарегистрирован Европейским агентством по лекарственным средствам и FDA в США для лечения хронического лимфолейкоза и индолентных В-клеточных НХЛ. Препарат сочетает в себе свойства алкилирующего препарата и пуринового аналога [27]. По сравнению с циклофосфамидом и кармустином сильнее повреждает дезоксирибонуклеиновую кислоту в клетках-мишенях, блокируя при этом механизмы репарации нуклеиновых кислот [21].

Рибомустин зарегистрирован в Российской Федерации для терапии хронического лимфолейкоза и индолентных НХЛ как в 1-й линии терапии, так и при прогрессии/рецидиве.

Первые результаты по оценке эффективности схемы R—B были представлены немецкой исследовательской группой (StiL), где в рандомизированном исследовании схема R—B в сравнении с режимом R—СНОР оказалась более эффективной и менее токсичной [17]. В исследование было включено 549 пациентов. Терапию по схеме R—B получил 261 больной, из которых ФЛ цитологического типа 1–2 составила 53 %, лимфома из клеток мантии — 18 %, лимфома из клеток маргинальной зоны — 14 %, лимфоплазматомы — 8 %, В-ХЛЛ — 4 %, неклассифицируемый тип зрелоклеточной лимфомы — 3 %. Общий противоопухолевый ответ был одинаковым в группах R—B против R—СНОР (92,7 % против 91,3 % соответственно), но полнота ответа была значительно выше в группе R—B (39,8 %) по сравнению с группой R—СНОР (30,0 %) ($p = 5,03$). При медиане наблюдения 45 мес 5-летняя БПВ после курсов R—B составила 60 % по сравнению с R—СНОР (38 %). Общая выживаемость не различалась в обеих группах. После терапии R—B было сравнительно меньше случаев инфекционных осложнений и наблюдалась более низкая гематологическая токсичность.

Подобные результаты представлены P. Mondello и соавт. [22]: в исследование включено 263 первичных пациента с НХЛ (ФЛ, лимфома из клеток маргинальной зоны, лимфома из малых лимфоцитов, лимфоплазматомы, макроглобулинемия Вальденстрема). Терапию по программе R—B получили 90 больных, из них 60 % — больные ФЛ. Общий противоопухолевый ответ достигнут у 94 % пациентов, на фоне R—СНОР — 92 %. Полнота ответа для R—B составила 63 %, на фоне R—СНОР — 66 %. Пятилетняя БПВ после терапии R—B 93 %, на R—СНОР — 65 %. В 6 раз чаще в группе R—СНОР встречались случаи как гематологической, так и негематологической токсичности (алопеция, тошнота, парестезии, кожные высыпания по типу эритемы, инфекционные осложнения). Исследователи

делают вывод о том, что схема R—B в качестве терапии 1-й линии больных ФЛ цитологического типа 3А более эффективна и менее токсична в сравнении с R—СНОР.

Обнадеживающие результаты международных исследований обусловили целесообразность проведения данного проспективного многоцентрового исследования комбинированной терапии 1-й линии у больных ФЛ.

Цель исследования — изучение эффективности терапии ФЛ по программе бендамустин-ритуксимаб (ритуксимаб 375 мг/м² в 1-й день и бендамустин 90 мг/м² внутривенно в 1-й и 2-й дни) (с поддержкой R) в целом и при различных цитологических типах ФЛ, оценка токсичности и переносимости данной схемы терапии и определение факторов риска неблагоприятного события в целом (прогрессии, рецидива или смерти) и отдельно летального исхода. Основной конечной точкой исследования выбрана БПВ.

Материалы и методы

Настоящее исследование было проведено с июня 2013 по июнь 2018 г. В нем приняли участие 74 пациента, которые находились на лечении в 5 клиниках г. Москвы, 4 региональных клиниках России (г. Киров, Тула, Смоленск, Хабаровск).

В исследование были включены первичные пациенты в возрасте 18 лет и старше с функциональным статусом ECOG ≤ 3 . Диагноз ФЛ был подтвержден иммуногистохимическим исследованием. Пациенты ранее не получали системную/лучевую терапию, дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол был одобрен этическим комитетом в референсном центре (ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ).

Все пациенты перед началом терапии были обследованы согласно установленным стандартам первичного обследования пациента с онкогематологическим заболеванием. Дозы вводимых препаратов были следующими: ритуксимаб 375 мг/м² в 1-й день курса внутривенно, бендамустин 90 мг/м² в 1-й и 2-й дни внутривенно. Курсы проводились 1 раз в 28 дней. После окончания терапии пациенты получали поддерживающую терапию ритуксимабом в дозе 375 мг/м² 1 раз в 2 мес в течение 2 лет после окончания терапии.

Эффективность терапии оценивалась после 2, 4, и 6 курсов ПХТ согласно международным оценкам эффективности терапии [23].

Данный анализ проведен для 66 (из 74) больных, у которых лечение окончено. У оставшихся 8 больных лечение продолжается.

Соотношение мужчин и женщин составило 1:2. Медиана возраста больных — 59 лет (30–78 лет). Из 66 больных в возрасте старше 60 лет было 32/66 пациента (48 %).

У 49/66 (74 %) пациентов диагностирован цитологический тип ФЛ 1, у 10/66 (15 %) — 2, у 7/66

(11 %) — 3А. По характеру роста опухоли распределение оказалось следующим: нодулярный характер роста — 34/66 (52 %) больных, нодулярно-диффузный — 28/66 (42 %), диффузный — 4/66 (6 %).

Индекс пролиферативной активности в среднем составил 27 % (1–70 %). У пациентов с ФЛ цитологического типа 3А значения Ki-67 были в интервале от 50–70 %, что свидетельствует об агрессивности опухоли.

У 26/66 (39 %) пациентов наблюдались экстранодальные очаги: в 4/66 случаях — орбита и слезный аппарат, в 2/66 — околоушная железа, в 5/66 — легкие, в 4/66 — кишечник, в 2/66 — желудок, в 2/66 — поджелудочная железа, 2/66 — матка, в 2/66 — кожа, в 1/66 — подкожная клетчатка, в 3/66 — позвонки, в 1/66 — решетчатый лабиринт и носовые ходы, 1/66 — почки, 1/66 — корень языка (1/66). В 23/26 (88 %) случаях экстранодального поражения наблюдалось генерализованное поражение лимфатических узлов, экстранодальных очагов и костного мозга.

Анализ связи цитологического типа с клиническими особенностями опухоли показал, что при цитологическом типе 1–2 экстранодальные очаги встречались в 37 % случаев (22/59), а при типе 3А — в 57 % (4/7). Наличие опухолевого конгломерата размером более 6 см внутрибрюшной или забрюшинной локализации (bulky) при цитологическом типе 3А встречались чаще, чем при типе 1–2: 3/7 (43 %) против 20/59 (34 %).

У 37/66 (56 %) пациентов определялось поражение костного мозга. В этих случаях почти у всех больных был цитологический тип опухоли 1–2 (38/59 (64 %)) и только в 1 случае — 3А (1/7 (14 %)).

По критериям FLIPI пациенты разделились следующим образом: в I группе риска — 15/66 (23 %) больных, во II — 20/66 (30 %), в III–IV — 17/66 (26 %), в группе крайне высокого риска (5 баллов) — 14/66 (21 %). В группе высокого и крайне высокого риска по FLIPI в 25/59 (42 %) случаях диагностирован цитологический тип опухоли 1–2, в 7/7 случаях (100 %) — тип 3А.

У более чем половины пациентов наблюдалось наличие В-симптомов (37/66, 56 %). Из 7 пациентов (7/66) с цитологическим типом 3А В-симптомы были в 5 случаях (5/7, 71 %), при цитологическом типе 1–2 — в 32/59 (54 %) случаях. Данный факт еще раз подтверждает агрессивность ФЛ цитологического типа 3А, имеющей морфологические и клинические признаки ДВККЛ.

В 2 случаях (4/66, 6 %) диагностирована лейкемизация опухоли, при которой определялась спокойная морфологическая картина опухоли — цитологический тип 1, что не соответствует клиническому течению заболевания. Лейкемизация была ассоциирована с поражением костного мозга: во всех 4 случаях выявлено очаговое зрелоклеточное поражение костного мозга.

Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи проведено в 38/66 (57 %) случаях

(при цитологическом типе 1–2 исследование выполнено 31/59 пациенту, при типе 3А — всем пациентам (7/7)) из них повышение концентрации сывороточного β 2-микроглобулина выше нормы как предиктор неблагоприятного прогноза диагностировано у 21/31 (68 %) больных с цитологическим типом опухоли 1–2 и во всех 7 случаях цитологического типа 3А (100 %).

Активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) превышала нормальное значение у 35/66 (53 %) пациентов (274–2754 Ед/л), из них только у 1 пациента этот показатель был выше 1000 Ед/л (2754 Ед/л). У 33/59 (56 %) с цитологическим типом опухоли 1–2, а также у 6/7 (86 %) пациентов с цитологическим типом 3А активность ЛДГ была выше нормальных значений.

Статистический анализ

Для определения предикторов неблагоприятного события (смерти, прогрессии или рецидива) по БПВ (основной конечной точке данного исследования) характеристики пациентов (дебюта заболевания) исследовали методами (однофакторным и многофакторным) анализа выживаемости (с определением пороговых значений характеристик). Расчеты проводили в статистических пакетах SPSS 24.0 и SAS 9.4.

Результаты

Всем 66 пациентам, включенным в исследование, курсы проведены в полных дозах.

По окончании терапии полная ремиссия заболевания была достигнута у 40/66 (61 %) больных, у 3 развились рецидивы заболевания: 1 ранний рецидив (с цитологическим типом опухоли 1) и 2 поздних рецидива (с цитологическими типами опухоли 1 и 2) через 24 мес после окончания ПХТ и поддерживающей терапии ритуксимабом (табл. 1).

Частичная ремиссия достигнута у 13/66 (19 %) пациентов, у 1 из которых случился поздний рецидив (через 24 мес после окончания ПХТ и поддерживающей терапии ритуксимабом).

В 11/66 (17 %) случаях (табл. 2) во время проведения терапии R–В была зафиксирована прогрессия опухоли (у 6/7 пациентов диагностирован 3А цитологический тип), в связи с чем пациенты были исключены из протокола и переведены на терапию по программе R–СНОР. Результаты оказались следующими: у 7/11 пациентов на фоне терапии R–СНОР достигнута ремиссия заболевания, в 5/11 случаях отмечалось прогрессирующее течение опухоли. Проводимые далее курсы R–ДНАР не дали ожидаемого терапевтического эффекта.

Пятилетняя (а также 3-летняя) ОВ всех пациентов ($n = 66$) на терапии R–В составила 90 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 78–96) (рис. 1), 5-летняя БПВ — 70 % (95 % ДИ 55–85), 3-летняя БПВ — 75 % (95 % ДИ 60–89) (рис. 2). Кумулятивная частота рецидива (с учетом конкурирующих рисков прогрессии и летального исхода) к 3 годам после начала лечения составила 11 % (95 % ДИ 3–19) (рис. 3).

Таблица 1. Характеристики 4 случаев рецидивов: ранний рецидив (№ 1), поздние рецидивы (№ 2–4)

Table 1. Characteristics of 4 cases of relapses: early relapse (No. 1), late relapse (No. 2–4)

№	Лактатдегидрогеназа, Ед/л Lactate dehydrogenase, U/L	Экстранодальные очаги Extranodal lesions presence	Bulky	Цитологический тип Cytologic grade	Характер опухолевого роста Type of tumor growth	Ki-67, %	FLIPI	β2-микроглобулин выше нормы, мг/л Increased β2-microglobulin level, mg/L	В-симптомы B-symptoms presence
1	548	Кожа + слезная железа Skin + lacrimal gland	—	1	Нодулярный Nodular	12	3	4,26	—
2	809	Желудок + поджелудочная железа Stomach + Pancreas	+	3A	Нодулярно-диффузный Nodular-diffuse	60	4	3,33	+
3	156	—	+	2	Нодулярно-диффузный Nodular-diffuse	75	2	—	—
4	305	Кожа Skin	+	1	Нодулярный Nodular	12	2	—	—

Таблица 2. Характеристики случаев прогрессии фолликулярной лимфомы на фоне терапии по программе R–B (n = 11)

Table 2. Characteristics of FL progression during R–B therapy (n = 11)

№	Лактатдегидрогеназа, Ед/л Lactate dehydrogenase, U/L	Наличие экстранодального очага Extranodal lesions presence	Наличие bulky Bulky presence	Цитологический тип Cytologic grade	Характер опухолевого роста Type of tumor growth	Ki-67, %
1	692	—	+	3A	Нодулярный Nodular	60
2	495	Поджелудочная железа Pancreas	+	3A	Нодулярно-диффузный Nodular-diffuse	70
3	378	Подкожные образования Subcutaneous lesions	0	2	Нодулярно-диффузный Nodular-diffuse	20
4	365	Решетчатый лабиринт, носовая перегородка Lattice labyrinth, nasal septum	0	1–2	Нодулярно-диффузный Nodular-diffuse	20
5	2754	—	+	1–2	Нодулярно-диффузный Nodular-diffuse	10
6	263	Позвонки Vertebrae	0	1–2	Диффузный Diffuse	30
7	390	—	+	2	Нодулярно-диффузный Nodular-diffuse	15
8	451	—	+	1–2	Нодулярно-диффузный Nodular-diffuse	15
9	308	Мягкие ткани + бедренная кость Soft tissue + femur	—	3A	Диффузный Diffuse	70
10	734	Околоушная железа Parotid gland	—	3A	Диффузный Diffuse	40
11	448	Поясничная мышца Psoas	+	3A	Диффузный Diffuse	50

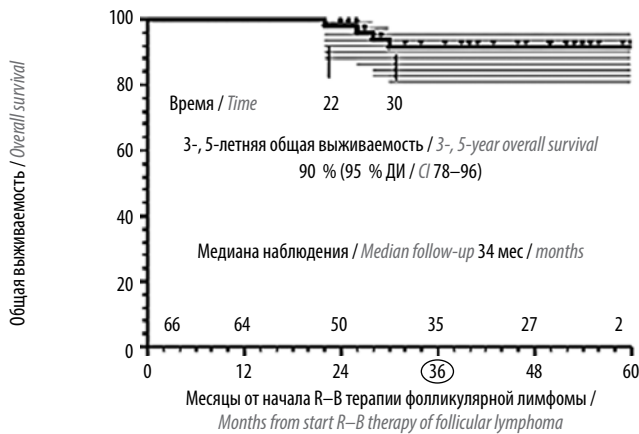


Рис. 1. Общая выживаемость больных ФЛ ($n = 66$) на терапии R–B (с поддержкой R)
 Fig. 1. The overall survival of patients with FL ($n = 66$) on R–B therapy (with R support)

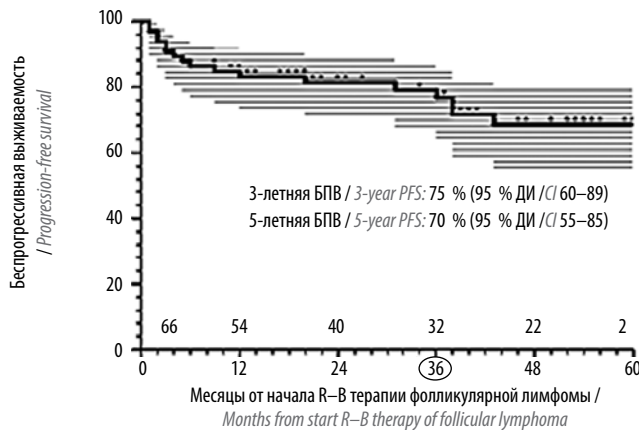


Рис. 2. Беспрогрессивная выживаемость (БПВ) больных с фолликулярной лимфомой ($n = 66$) на фоне терапии R–B (с поддержкой R). Временной интервал (мес) для случаев прогрессии равен 1–9, летального исхода: 22–30, рецидива: 12–38. ДИ – доверительный интервал
 Fig. 2. Progression-free survival (PFS) in patients with follicular lymphoma ($n = 66$) on R–B therapy (with R support). Time interval (months) for progression was 1–9, death: 22–30, relapse: 12–38. CI – confidence interval

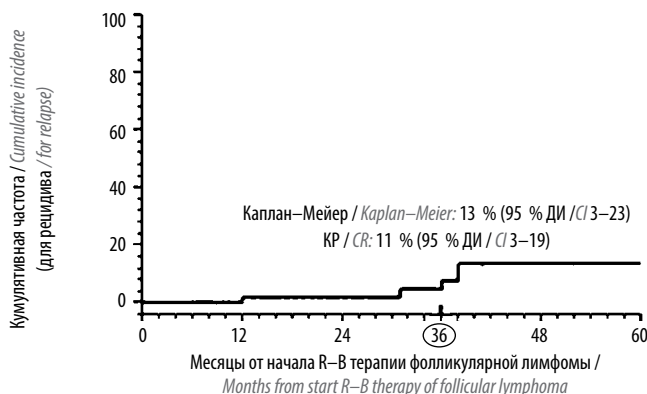


Рис. 3. Кумулятивная частота рецидива больных ($n = 66$) с фолликулярной лимфомой на фоне терапии R–B (с поддержкой R) с учетом конкурирующих рисков (КР) прогрессии и летального исхода. ДИ – доверительный интервал
 Fig. 3. Cumulative incidence of relapse in patients ($n = 66$) with follicular lymphoma on R–B therapy (with R support) considering competing risks (CR) of progression and death. CI – confidence interval

У 2/66 (3 %) пациенток после 4 курсов R–B отмечен минимальный противоопухолевый ответ – опухоль сократилась менее чем на 50 % от исходных размеров. Принимая во внимание молодой возраст (54 и 61 год), соматическую сохранность, пациентки переведены на протокол высокодозной терапии по схеме R–ДНАР с мобилизацией стволовых клеток крови и при достижении ремиссии заболевания – выполнение трансплантации аутологичных стволовых клеток крови (аутоТСКК). В обоих случаях мобилизация выполнена успешно. Медиана наблюдения (на момент анализа) – 34 мес.

Для оценки связи характеристик пациентов в дебюте заболевания с величиной БПВ (неблагоприятные события: смерть, прогрессия и рецидив) выполнен вначале однофакторный анализ по БПВ (табл. 3), а затем пошаговый многофакторный регрессионный анализ Кокса по БПВ (рис. 4).

Характеристики, обнаруженные в однофакторном анализе (табл. 2, рис. 5–9), были включены (кроме индекса FLIPI, коррелирующего с другими характеристиками) в пошаговый многофакторный регрессионный анализ Кокса по БПВ, в результате чего определились 4 независимых статистически значимых предиктора неблагоприятного события (смерти, прогрессии или рецидива) (см. рис. 4):

- 1) поражение нодальных узлов;
- 2) наличие конгломерата;
- 3) цитологический тип (3А);
- 4) Ki-67 (>35 %).

Первые 3 предиктора (а также близкий к уровню значимости признак «наличие экстранодальных очагов») оказались статистически значимыми и в отношении ОВ.

Известно, что пожилой возраст является фактором риска заболевания ФЛ (в нашей группе медиана возраста установки диагноза для мужчин была 57 лет, для женщин – 59 лет). В однофакторном

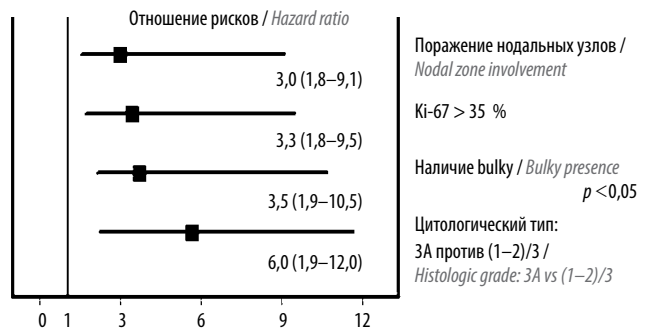


Рис. 4. Независимые предикторы беспрогрессивной выживаемости (неблагоприятное событие: смерть, прогрессия или рецидив). Эти же характеристики (кроме Ki-67 %) являются предикторами общей выживаемости (результаты пошагового многофакторного регрессионного анализа Кокса)

Fig. 4. Independent predictors of progression-free survival (adverse events: death, progression or relapse). The same characteristics (except for Ki-67 %) are predictors of overall survival (results of stepwise multivariate Cox regression analysis)

Таблица 3. Предикторы беспрогрессивной выживаемости (с неблагоприятными событиями: смерть, прогрессия и рецидив) по результатам однофакторного анализа характеристик пациентов в дебюте заболевания

Table 3. Predictors of progression-free survival (with adverse events: death, progression and relapse) as a results of a single factor analysis of patients characteristics in the disease onset

Характеристика Characteristic	Значение p при однофакторном анализе Single factor analysis p
Цитологический тип Histologic grade 3A	0,001
Поражение нодальных зон Nodal zone involvement >4	0,002
Наличие bulky Bulky presence	0,004
Ki-67, % >35	0,004
Возраст (лет) Age (years) >68	0,002
FLIPI 5 баллов 5 score	0,01
$\beta 2$ -микроглобулин (мг/л) $\beta 2$ microglobulin (mg/L) >2,2	0,03
Гемоглобин, г/дл Hemoglobin, g/dL <110	0,02
Поражение костного мозга Bone marrow involvement	0,05
Экстранодальные очаги присутствуют Extranodal lesions presence	0,06
Лактатдегидрогеназа, Ед/л Lactate dehydrogenase (U/L) >540	0,06
Промежуток времени между началом заболевания и лечением Time interval between disease onset and treatment >22 мес >22 months	0,01

регрессионном анализе Кокса мы выявили, что возраст (>68 лет) является независимым фактором, ассоциированным с неблагоприятным исходом при лечении ФЛ курсами R–В (рис. 7).

Однофакторный регрессионный анализ связи функции БПВ с интервалом времени между появлением признаков опухоли (увеличение лимфатического узла/появление опухолевого образования) и началом терапии, выполненный после проверки справедливости предположения о пропорциональности рисков в модели регрессии (рис. 8), показал, что увеличение этого интервала времени выше определенного порога

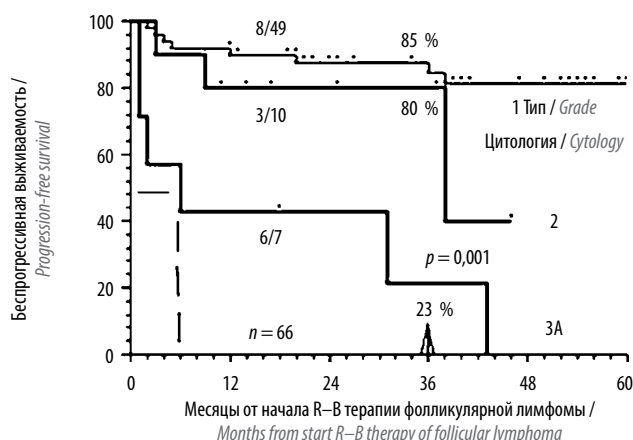


Рис. 5. Стратификация беспрогрессивной выживаемости по вариантам цитологического типа. Медиана беспрогрессивной выживаемости при типе 3A равна 6 мес. Среднее время до неблагоприятного события при цитологическом типе 1 равно 43 мес, при типе 2 – 31 мес и при типе 3A – 17 мес

Fig. 5. Progression-free survival stratification by variants of histological grade. Progression-free survival median at type 3A is only half a year. The mean time to the adverse event at histological grade 1 is 43 months, at grade 2 – 31 months and at grade 3A – 17 months

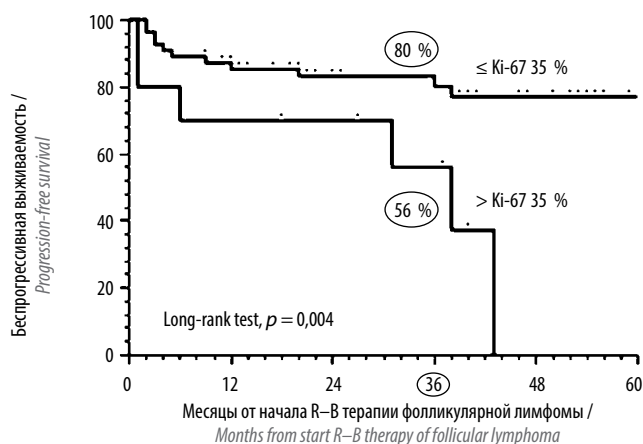


Рис. 6. Зависимость беспрогрессивной выживаемости от Ki-67

Fig. 6. Progression-free survival according to Ki-67

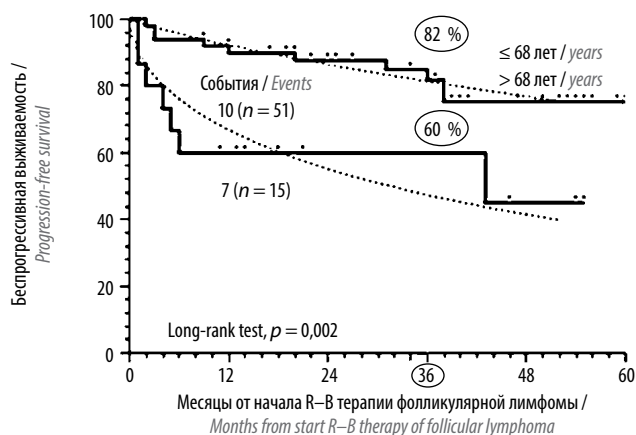


Рис. 7. Зависимость беспрогрессивной выживаемости от возраста пациентов

Fig. 7. Age-dependent progression-free survival

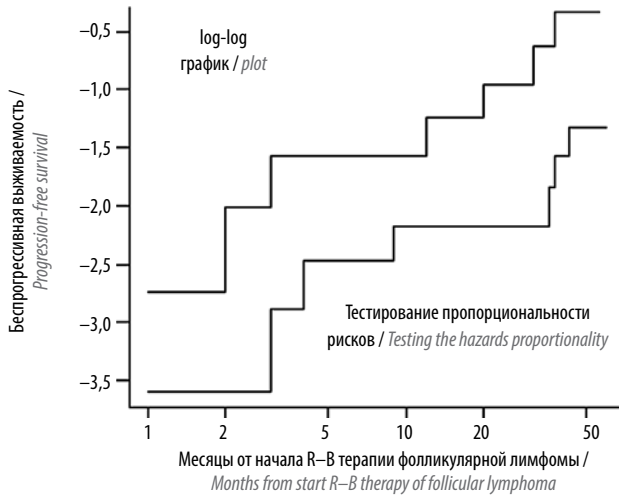


Рис. 8. Проверка предположения о пропорциональности рисков для ковариаты «интервал времени между началом заболевания и началом лечения»

Fig. 8. Checking the proportional hazards assumption for covariate "the time interval between the beginning of the disease and start of treatment"

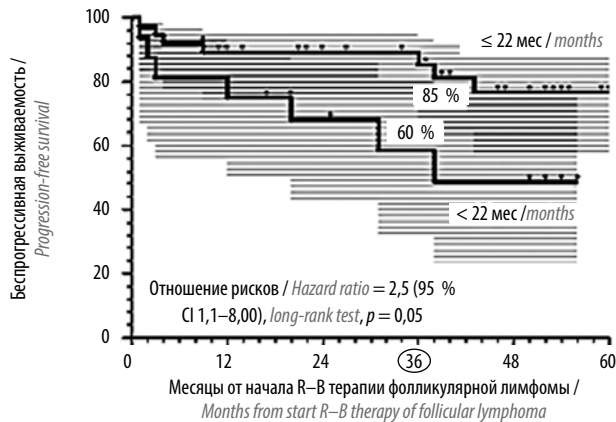


Рис. 9. Зависимость беспрогрессивной выживаемости от интервала времени между началом заболевания и началом лечения

Fig. 9. Progression-free survival according to interval between the disease onset and therapy start

(по нашим оценкам равного примерно 22 мес) ассоциировано с некоторым увеличением частоты неблагоприятного ответа на противоопухолевую терапию (рис. 9). Найденная закономерность говорит об отсутствии, вообще говоря, корреляции между скоростью развертывания клинической картины и вероятностью неблагоприятного события.

Мы также оценили предсказательные возможности индекса FLIPI (ориентированного по определению на общую выживаемость) [24] в отношении неблагоприятных событий (смерть, прогрессия или рецидив) функции БПВ. Оказалось, что индекс FLIPI в дихотомическом варианте (5 баллов против всех остальных) значимо стратифицирует исследуемую группу на 2 подгруппы (рис. 10), где риск неблагоприятных событий в подгруппе, соответствующей 5 баллам, в 3 раза (95 % ДИ 1,1–15,0) превышает риск неблагоприятных событий в подгруппе, объединяю-

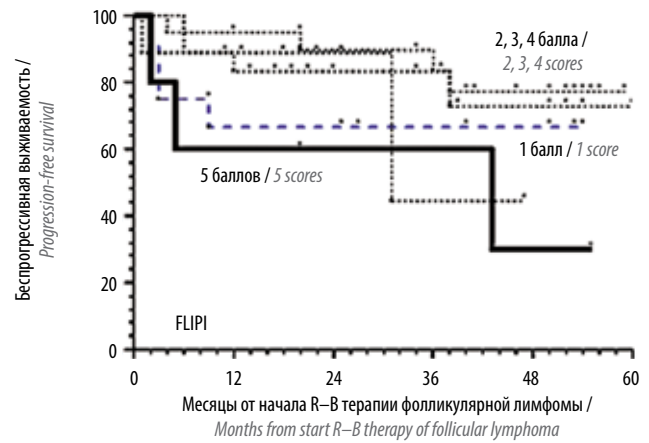


Рис. 10. Стратификация беспрогрессивной выживаемости по значениям индекса FLIPI. Кривая беспрогрессивной выживаемости для FLIPI = 5 статистически значимо (лонг-ранк-критерий, $p = 0,01$) отличается от всех других кривых FLIPI = 1, 2, 3 или 4 (между собой значимо не различающихся)

Fig. 10. Progression-free survival stratification by values of FLIPI index. The progression-free survival curve for FLIPI = 5 is statistically significant (long-rank test, $p = 0.01$) different from all other curves of FLIPI = 1, 2, 3 or 4 (not significantly differing among themselves)

щей 1, 2, 3 и 4 балла. Таким образом, индекс FLIPI (по крайней мере в дихотомическом варианте) может быть использован в качестве предсказательного индекса и для БПВ.

Сравнение распределений характеристик больных в группах с прогрессией и благоприятным течением приведено в табл. 4.

В случае раннего рецидива заболевания наблюдалось постоянно прогрессирующее течение опухоли, несмотря на проводимую 2-ю, 3-ю и непрограммную линии терапии. В 1 случае позднего рецидива пациентке 32 лет проведено 4 курса ПХТ по схеме R-SNOR, 2 курса R-DHAP с эффектом достижения полной ремиссии заболевания, подтвержденной позитронно-эмиссионной томографией, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), и 20 ноября 2017 г. успешно выполнена аутоТСКК. В 2 случаях позднего рецидива ФЛ 2-я линия терапии по схеме R-SNOR позволила добиться полной ремиссии заболевания. Всем пациентам после окончания терапии продолжена поддерживающая терапия ритуксимабом 1 раз в 2 мес в течение 2 лет.

При анализе 4 случаев рецидива ФЛ большая часть пациентов (3/4 случая) в дебюте заболевания имели большие опухолевые конгломераты размером более 6 см, а также экстранодальные очаги разной локализации. По таким параметрам, как активность ЛДГ, цитологический тип, характер опухолевого роста, индекс Ki-67, FLIPI, наличие В-симптомов, закономерностей выявлено не было. Концентрацию сывороточного $\beta 2$ -микроглобулина сложно оценить в связи с тем, что анализ выполнен не всем больным перед началом лечения.

Поражение костного мозга в дебюте заболевания зафиксировано у 2/4 пациентов.

Таблица 4. Сравнение распределений признаков в группах с прогрессией и благоприятным исходом

Table 4. Comparison of feature distributions in groups with progression and favorable outcome

Характеристика Characteristic	Группа с прогрессией (n = 11) Group with progression (n = 11)	Группа с благоприятным исходом (n = 49) Group with favorable outcome (n = 49)
Женский пол Female gender	7/11 (64 %)	31/49 (63 %)
Возраст старше 60 лет Age >60 years	8/11 (73 %)	17/49 (34 %)
Наличие bulky Bulky presence	5/11 (45 %)	11/49 (22 %)
Наличие экстранодальных очагов Extranodal lesions presence	7/11 (64 %)	16/49 (33 %)
Цитологический тип 1–2 Histologic grade 1–2	6/11 (55 %)	48/49 (98 %)
Цитологический тип 3A Histologic grade 3A	5/11 (45 %)	1/49 (2 %)
Ki-67 >20 %	6/11 (55 %) (6 случаев, 40–80 %) (40–80 % in 6 cases)	7/49 (14 %) (5 случаев, 40–60 %) (40–60 % in 5 cases)
Лактатдегидрогеназа выше нормы Lactate dehydrogenase above normal	7/11 (64 %)	20/49 (41 %)
В-симптомы B-symptoms presence	7/11 (64 %)	24/49 (49 %)
FLIPI 3–4	6/11 (55 %)	21/49 (43 %)
Гемоглобин ниже нормы Hemoglobin below normal	4/11 (36 %)	7/49 (14 %)
Поражение костного мозга Bone marrow involvement	3/11 (27 %)	30/49 (61 %)
Лейкемизация Leukemization	0/11 (0 %)	2/49 (4 %)
Повышенная концентрация β2-микроглобулина Increased β2-microglobulin level	Исследовано 8 случаев: 7/8 (88 %) Measured in 8 cases: 7/8 (88 %)	Исследовано 26 случаев: 17/26 (65 %) Measured in 26 cases: 17/26 (65 %)

В 4 случаях рецидива у пациентов после 1-й линии терапии по схеме R–В была достигнута ремиссия заболевания (в том числе и санация костного мозга). Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией после окончания терапии R–В была выполнена всем пациентам с поздними рецидивами ФЛ. В случае раннего рецидива, который случился через 4 нед после окончания терапии, ПЭТ/КТ не выполнялась. Морфологическая картина ФЛ в случае раннего рецидива соответствовала цитологическому типу ФЛ 1, в 3 случаях позднего рецидива — цитологическим типам 1 и 2.

У 2 пациенток в возрасте 59 и 61 года после 4 курсов терапии по схеме R–В достигнут частичный противоопухолевый ответ: размеры опухоли сократились не более чем на 50 % от исходных размеров. С учетом протокола, применяемого в случае терапии больных ФЛ из группы высокого риска [25–31], пациенткам продолжена высокодозная терапия по схеме R–DHAP. После первого курса R–DHAP и в том и в другом

случае успешно выполнена мобилизация стволовых клеток периферической крови в достаточном количестве. В обоих случаях после курсов R–DHAP достигнута полная метаболическая ремиссия заболевания, подтвержденная ПЭТ/КТ. Одной пациентке 17 июля 2017 г. благополучно проведена аутоТСКК, другая пациентка, узнав о рисках предлагаемого этапа терапии, от проведения аутоТСКК отказалась (табл. 5).

Применяемое сочетание R–В зарекомендовало себя как менее токсичный режим лечения у больных ФЛ. Наиболее частыми осложнениями оказались лейкопения 2-й степени и рецидивирующая герпетическая инфекция (16 % случаев) (табл. 6).

Обсуждение

Согласно международным и российским рекомендациям по лечению ФЛ, в качестве терапии 1-й линии у соматически сохраненных пациентов с генерализованным поражением чаще всего применяются режимы лечения R–В и R–CHOP. Критерии выбора той или иной

Таблица 5. Характеристика случаев с частичным ответом опухоли (после 4 курсов терапии по схеме R–B)

Table 5. Characteristics of cases with partial tumor response (after 4 courses of R–B therapy)

№	Лактат-дегидрогеназа Lactate dehydrogenase	Экстранодальные очаги Extranodal lesions presence	Bulky	Цитологический тип Histologic grade	Характер опухолевого роста Type of tumor growth	Ki-67, %	FLIPI	β2-микроглобулин выше нормы, мг/л Increased β2-microglobulin level, mg/L	В-симптомы B-symptoms presence
1	663	—	+	1	Нодулярно-диффузный Nodular-diffuse	10	4	3,5	+
2	413						5	6,64	

Таблица 6. Распределение пациентов (n = 66) по осложнениям (гематологическим и негематологическим) на фоне терапии R–B

Table 6. The distribution of patients (n = 66) by complications of disease (hematological and non-hematological) during R–B therapy

Осложнение Complication	Абс. (%) Abs. (%)
Лейкопения 2-й степени Leukopenia 2 nd degree	8 (16 %)
Вирусная инфекция (герпес) Viral infection (herpes)	8 (16 %)
Анемия 2-й степени Anemia 2 nd degree	4 (8 %)
Аллергические реакции (крапивница) Allergic reactions (urticaria)	4 (8 %)
Тошнота, рвота Nausea, vomiting	3 (6 %)
Повышение аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы Increased transaminases	1 (2 %)
Без осложнений Without complications	38 (64 %)

схемы не определены. Анализ международных исследований показывает [17, 18, 32], что режим R–B в сравнении с курсом R–CHOP позволяет достичь высокого процента полных ремиссий ФЛ при сравнительно меньшей токсичности.

Результаты проводимого многоцентрового исследования применения комбинированной терапии 1-й линии бендамустином и ритуксимабом с последующей поддерживающей терапией ритуксимабом у больных ФЛ демонстрируют, что данная схема терапии позволяет в 61 % случаев достичь полной ремиссии и в 20 % — частичной ремиссии заболевания у пациентов среднего и пожилого возраста (медиана возраста — 59 лет (30–78 лет); 48 % больных, включенных в исследование, старше 60 лет). Процент полных ремиссий в исследовании на фоне терапии R–B совпадает с результатами международных исследований: 61 и 63 % [18]. При терапии R–CHOP процент полных ремиссий составляет 66 % [18], что практически сопоставимо с результатами терапии R–B. Частота частич-

ных ремиссий в протоколе составила 19 % (в исследовании P. Mondello (2016) при терапии R–B — 25 %, R–CHOP — 20 %), процент прогрессий в нашем исследовании оказался значительно выше — 17 % (в исследовании P. Mondello (2016) при терапии R–B — 5 %, R–CHOP — 7 %). Такие параметры, как наличие bulky, экстранодальных очагов поражения, а также 3А цитологический тип и высокий Ki-67, являются определяющими параметрами в выборе терапии 1-й линии.

В данной работе впервые проведен многофакторный анализ наиболее важных клинических и морфологических параметров и выявлена их прогностическая значимость в выборе индукционной терапии. При оценке эффективности курса R–B при цитологическом типе ФЛ 3А оказалось, что полученные нами результаты расходятся с результатами международных исследователей: в работе P. Mondello (2016) курс R–B при цитологическом типе опухоли 3А является менее токсичным и позволяет достичь подобного процента полных ремиссий в сравнении с курсом R–CHOP (97 % против 96 %), в нашем же исследовании — 61 %. Явное расхождение результатов обусловлено количественным отличием выборок. Формирование окончательного вывода о роли цитологического типа опухоли в выборе терапии 1-й линии требует большего количества включенных клинических случаев.

Гематологическая токсичность при терапии R–B менее выражена, чем при терапии R–CHOP. Аналогично оценки токсичности можно провести с наиболее наглядным исследованием P. Mondello (2016). В нашем исследовании у пациентов зафиксирована нейтропения 2-й степени (в исследовании P. Mondello при терапии R–B — 14 % против 55 % при проведении курса R–CHOP), в то время как токсичность 3-й или 4-й степени имела место в 15 % случаев (против 71 % при терапии R–CHOP в том же исследовании P. Mondello). Случаев тромбоцитопении не отмечено, в то время как в исследовании P. Mondello тромбоцитопения встречалась значительно реже на фоне терапии R–B (11 % против 54 % на R–CHOP). Случаев анемии не было (в исследовании P. Mondello случаи анемии 1–2-й степени при использовании R–B составили 4 % против 15 % при R–CHOP, анемии 3–4-й степени — 2 % против 7 % соответственно). Инфекционные осложнения (вирусная инфекция) в нашей

работе встречались в 16 % случаев, в исследовании P. Mondello — в 3 % при терапии R—B против 57 % при терапии R—CHOP. Таким образом, минимальные осложнения курса R—B терапии, а также отсутствие осложнений со стороны сердечно-сосудистой и эндокринной систем дают право смело рекомендовать курс R—B как курс выбора в терапии пожилых пациентов, имеющих сопутствующую патологию.

Отметим, что даже в случаях прогрессии опухоли на фоне терапии R—B в 64 % случаев ФЛ оказывается высокочувствительной к курсам R—CHOP. У 36 % больных отмечается постоянное прогрессирующее течение заболевания как на антрациклинсодержащих режимах, так и при применении режимов с цисплатином. Ожидается, что проводимые в настоящее время российские и международные клинические исследования позволят идентифицировать прогностические биомаркеры, способные выделить пациентов группы высокого риска ФЛ. С учетом выявленных биомаркеров будет создана и широко апробирована таргетная терапия. Достижение поставленных целей будет способствовать более персонализированному подходу в терапии ФЛ.

Заключение

1. Определены независимые предикторы ОВ и БПВ при фолликулярной лимфоме.
2. Наибольший риск неблагоприятного события (по результатам многофакторного анализа) ассоциирован с цитологическим типом опухоли 3А.

3. Индекс FLIPI обладает прогностической ценностью не только для определения ОВ, но и для БПВ (причем в редуцированном дихотомическом виде: 5 баллов против всех остальных вместе взятых).
4. Увеличение интервала времени между первыми проявлениями ФЛ (увеличение лимфатического узла/появление опухолевого образования) и началом лечения выше некой пороговой величины ассоциировано с некоторым увеличением риска неблагоприятного события. Одна из причин увеличения этого интервала времени связана с выжидательной врачебной тактикой, принятой при медленном развертывании клинической картины заболевания. Полученный результат показывает, что низкая скорость развития клинической картины заболевания не коррелирует с низким риском неблагоприятных событий.
5. В выборе индукционной терапии определяющим фактором является морфология опухоли.
6. После достижения полной/частичной ремиссии ФЛ существует постоянный риск рецидива заболевания (к 3 годам от окончания ПХТ риск рецидива составляет 11 % (95 % ДИ 3—19)).
7. Курс R—B эффективно saniрует костный мозг.
8. После 4 курсов R—B возможна успешная мобилизация стволовых клеток для проведения аутоТСКК.
9. Схема лечения R—B эффективна и имеет сравнительно низкую токсичность, поэтому целесообразна в терапии пожилых больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Solal-Céligny P., Leconte P., Bardet A. et al. A retrospective study on the management of patients with rituximab refractory follicular lymphoma. *Br J Haematol* 2018;180(2):217–23. DOI: 10.1111/bjh.15023. PMID: 29230799.
2. Mounier M., Bossard N., Remontet L. et al. Changes in dynamics of excess mortality rates and net survival after diagnosis of follicular lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma: comparison between European population-based data (EUROCaRE-5). *Lancet Haematol* 2015;2(11):e481–91. DOI: 10.1016/S2352-3026(15)00155-6. PMID: 26686258.
3. Teras L.R., DeSantis C.E., Cerhan J.R. et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin* 2016;66(6):443–59. DOI: 10.3322/caac.21357. PMID: 27618563.
4. Sancho J.M., García O., Mercadal S. et al. The long term follow-up of early stage follicular lymphoma treated with radiotherapy, chemotherapy or combined modality treatment. *Leuk Res* 2015;39(8):853–8. DOI: 10.1016/j.leukres. 2015.05.009. PMID: 26122511.
5. Casulo C., Byrtek M., Dawson K.L. et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* 2015;33(23):2516–22. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.7534. PMID: 26124482.
6. Мангасарова Я.К., Магомедова А.У., Кравченко С.К. и др. Восьмилетний опыт лечения агрессивных В-крупноклеточных лимфом средостения. Терапевтический архив 2013;85(7):50–6. [Mangasarova Ya.K., Magomedova A.U., Kravchenko S.K. et al. Eight-year experience in treating aggressive mediastinal large B-cell lymphomas. *Terapevticheskiy Arkhiv = Therapeutic Archive* 2013;85(7):50–6. (In Russ.)]. PMID: 24137947.
7. Casulo C., Nastoupil L., Fowler N.H. et al. Unmet needs in the first-line treatment of follicular lymphoma. *Ann Oncol* 2017;28(9):2094–106. DOI: 10.1093/annonc/mdx189. PMID: 28430865.
8. Pastore A., Jurinovic V., Kridel R. et al. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. *Lancet Oncol* 2015;16(9):1011–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00169-2. PMID: 26256760.
9. Lopez-Guillermo A. A novel clinico-genetic prognostic score for follicular lymphoma. *Lancet Oncol* 2015;16(9):1011–2. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00142-4. PMID: 26256759.
10. Kahl B.S. Follicular lymphoma: are we ready for a risk-adapted approach? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017;2017(1):358–64. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.358. PMID: 29222279.
11. Nastoupil L., Sinha R., Hirschey A., Flowers C.R. Considerations in the initial management of follicular lymphoma. *Community Oncol* 2012;9(11):S53–60.

- DOI: 10.1016/j.cmonc.2012.09.015.
PMID: 23544009.
12. Dreyling M., Ghielmini M., Marcus R. et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25(S3):76–82.
DOI: 10.1093/annonc/mdx020.
PMID: 28327933.
 13. Нестерова Е.С., Кравченко С.К., Гемд-жян Э.Г. и др. Оценка васкуляризации и микроокружения опухолевой ткани при фолликулярной лимфоме. *Терапевтический архив* 2013;85(7):57–64. [Nesterova E.S., Kravchenko S.K., Gemdzhian E.G. et al. Evaluation of tumor vascularization and microenvironment in follicular lymphoma. *Terapevticheskiy Arkhiv = Therapeutic Archive* 2013;85(7):57–64. (In Russ.)]. PMID: 24137948.
 14. McNamara C., Davies J., Dyer M. et al. Guidelines on the investigation and management of follicular lymphoma. *Br J Haematol* 2012;156(4):446–7.
DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08969.x.
PMID: 22211428.
 15. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A. 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.
PMID: 26980727.
 16. Хамаганова Е.Г., Паровичникова Е.Н., Кузьмина Л.А. и др. Подбор неродственного донора для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. HLA-гаплотипы больных с заболеваниями системы крови. *Терапевтический архив* 2014;86(7):31–6. [Khamaganova E.G., Parovichnikova E.N., Kuz'mina L. A. et al. Selection of an unrelated donor for hematopoietic stem cell transplantation. HLA haplotypes in patients with blood system diseases. *Terapevticheskiy Arkhiv = Therapeutic Archive* 2014;86(7):31–6. (In Russ.)]. PMID: 25314775.
 17. Нестерова Е.С., Кравченко С.К., Барях Е.А. и др. Трансплантация аутологичных стволовых клеток крови в первой ремиссии фолликулярной лимфомы как «терапия спасения» пациентов с факторами неблагоприятного прогноза. Результаты первого проспективного исследования. *Современная онкология* 2016;18(5):31–2. [Nesterova E.S., Kravchenko S.K., Baryakh E.A. et al. Autologous stem cells transplantation in the first remission of follicular lymphoma as “rescue therapy” in patients with unfavorable prognosis factors. The first prospective study results. *Sovremennaya Onkologiya = Modern Oncology* 2016;18(5):31–2. (In Russ.)].
 18. Mondello P., Steiner N., Willenbacher W. et al. Bendamustine plus Rituximab Versus R–CHOP as First-Line Treatment for Patients with Follicular Lymphoma Grade 3A: Evidence from a Multicenter, Retrospective Study. *Oncologist* 2018;23(4):454–60.
DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0037.
PMID: 29317554.
 19. Federico M., Luminari S., Dondi A. et al. R–CVP versus R–CHOP versus R–FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol* 2013;31(12):1506–13.
DOI: 10.1200/JCO.2012.45.0866.
PMID: 23530110.
 20. Flinn I.W., van der Jagt R., Kahl B.S. et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R–CHOP/R–CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood* 2014;123(19):2944–52.
DOI: 10.1182/blood-2013-11-531327.
PMID: 24591201.
 21. Darwish M., Bond M., Hellriegel E. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of bendamustine and its metabolites. *Send to Cancer Chemother Pharmacol* 2015;75(6):1143–54.
DOI: 10.1007/s00280-015-2727-6.
PMID: 25829094.
 22. Mondello P., Steiner N., Willenbacher W. et al. Bendamustine plus rituximab versus R–CHOP as first-line treatment for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma: evidence from a multicenter, retrospective study. *Ann Hematol* 2016;95(7):1107–14.
DOI: 10.1007/s00277-016-2668-0.
PMID: 27103007.
 23. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. 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.
PMID: 25113753.
 24. Капланов К.Д., Шипаева А.Л., Васильева В.А. Опыт применения Международного прогностического индекса (МПИ) при распространенных стадиях лимфомы Ходжкина в условиях современной терапии. *Клиническая онкогематология* 2013;6(3):294–302. [Kaplanov K.D., Shipayeva A.L., Vasilyeva V.A. et al. Experience of application the International Prognostic Index(MPI) in the advanced stages of Hodgkin's lymphoma in modern therapy. *Klinicheskaya Onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2013;6(3):294–302. (In Russ.)].
 25. Кравченко С.К., Нестерова Е.С. Рандомизированное, контролируемое (сравнительное) открытое, проспективное исследование по оценке эффективности программ R–EPOCH-21, R–CHOP-21 и трансплантации аутологичных стволовых клеток крови у больных фолликулярной лимфомой из группы высокого риска. В кн.: Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2018. Т. 2. С. 497–530. [Kravchenko S.K., Nesterova E.S. A randomized, controlled(comparative), open, prospective study evaluating the effectiveness of R–EPOCH-21, R–CHOP-21 programs and autologous stem cells transplantation in patients with high-risk follicular lymphoma. In: *Diagnostic algorithms and treatment protocols of blood system diseases*. Ed.: V.G. Savchenko. Moscow: Praktika, 2018. Vol. 2. P. 497–530. (In Russ.)].
 26. Кравченко С.К., Нестерова Е.С. Проспективное многоцентровое исследование: комбинированная терапия первой линии препаратами бендамустина и ритуксимаб с последующей поддерживающей терапией ритуксимабом у больных фолликулярной лимфомой (протокол FL-RUS-2013). В кн.: Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2018. Т. 2. С. 101–131. [Kravchenko S.K., Nesterova E.S. Prospective multicenter study: first-line combination therapy with bendamustine and rituximab followed by rituximab maintenance therapy in patients with follicular lymphoma (FL-RUS-2013 protocol). In: *Diagnostic algorithms and treatment protocols of blood system diseases*. Ed.: V.G. Savchenko. Moscow: Praktika, 2018. Vol. 2. P. 101–131. (In Russ.)].
 27. Кравченко С.К., Нестерова Е.С., Барях Е.А. Протокол лечения фолликулярной лимфомы у больных из группы высокого риска. В кн.: Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2012. С. 595–618. [Kravchenko S.K., Nesterova E.S., Baryakh E.A. The treatment protocol for high-risk follicular lymphoma. In: *Collection of Diagnostic algorithms and treatment protocols of blood system diseases*. Ed.: V.G. Savchenko. Moscow: Praktika, 2012. P. 595–618. (In Russ.)].
 28. Нестерова Е.С., Кравченко С.К., Мангасарова Я.К. и др. Лейкемизация фолликулярной лимфомы: особенности диагностики и клинического течения редкой формы заболевания. *Терапевтический архив* 2017;89(7):45–50. [Nesterova E.S., Kravchenko S.K., Mangasarova Ya.K. et al. Leukemization of follicular lymphoma: The features of diagnostic and clinical course of a rare form of the disease. *Terapevticheskiy Arkhiv = Therapeutic Archive* 2017;89(7):45–50. (In Russ.)].
DOI: 10.17116/terarkh201789745-50.
PMID: 28766540.
 29. Нестерова Е.С., Кравченко С.К., Мангасарова Я.К. и др. Фолликулярная лимфома. Высокодозная иммунохимиотерапия с трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови: результаты первого проспективного исследования в России. *Терапевтиче-*

- ский архив 2016;88(7):62–71.
[Nesterova E.S., Kravchenko S.K., Mangasarova Ya.K. et al. Follicular lymphoma. High-dose immunochemotherapy with autologous blood stem cell transplantation: Results of the first prospective study in Russia. *Terapevticheskiy Arkhiv* = *Therapeutic Archive* 2016;88(7):62–71. (In Russ.)] DOI: 10.17116/terarkh201688762–71. PMID: 27459617.
30. Nesterova E.S., Kravchenko S.K., Baryakh E.A., et al. Autologous stem cell transplantation (AutoSCT) in first remission of follicular lymphoma (FL) “save” patients (pts) with poor prognosis. results of the first Russian prospective study. *Blood* 2015;126(23):5079.
31. Нестерова Е.С., Кравченко С.К., Гемджян Э.Г. и др. Итоги десятилетнего опыта лечения больных фолликулярной лимфомой. *Гематология и трансфузиология* 2012;57(5):3–8. [Nesterova E.S., Kravchenko S.K., Gemdzian E.G. et al. The results of ten years' experience treating patients with follicular lymphoma. *Gematologiya i transfuziologiya* = *Hematology and Transfusiology* 2012;57(5):3–8. (In Russ)].
32. Galimberti S., Ciabatti E., Ercolano G. et al. The Combination of Rituximab and Bendamustine as First-Line Treatment Is Highly Effective in the Eradicating Minimal Residual Disease in Follicular Lymphoma: An Italian Retrospective Study. *Front Pharmacol* 2017;8:413. DOI: 10.3389/fphar. 2017.00413. PMID: 28706485.

Вклад авторов

Е.С. Нестерова: концепция, дизайн и написание статьи, сбор данных, ведение больных, предоставление материалов, интерпретация результатов;

С.К. Кравченко, А.У. Магомедова: интерпретация данных, участие в написании статьи;

А.М. Ковригина: выполнение гистологического и иммуногистохимического исследования биопсийного материала, верификация диагноза;

Э.Г. Гемджян: проведение статистического анализа, интерпретация данных, участие в написании статьи;

Л.В. Пластинина, Я.К. Мангасарова, Ф.Э. Бабаева, А.Е. Мисюрина, О.В. Марголин, В.И. Воробьев, Д.С. Марьин, Е.А. Барях, Ю.Ю. Поляков, П.А. Зейналова, Е.М. Володичева, Н.Н. Глониная, Н.В. Минаева, Ж.А. Давыдова: ведение больных, предоставление материалов;

В.Г. Савченко: концепция, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

E.S. Nesterova: concept, article design and writing, data collection, management of patients, provision of materials, interpretation of results;

S.K. Kravchenko, A.U. Magomedova: interpretation of data, article writing;

A.M. Kovrigina: performing of histological and immunohistochemical examination of biopsy material, verification of diagnosis;

E.G. Gemdzian: statistical analysis, interpretation of data, article writing;

L.V. Platinina, Ya.K. Mangasarova, F.E. Babaeva, A.E. Misyurina, O.V. Margolin, V.I. Vorobiev, D.S. Maryin, E.A. Baryakh, Yu.Yu. Polyakov,

P.A. Zeinalova, E.M. Volodicheva, N.N. Glonina, N.V. Minaeva, G.A. Davydova: management of patients, provision of materials;

V.G. Savchenko: concept, final approval of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.С. Нестерова / E.S. Nesterova: <https://orcid.org/0000-0002-6035-9547>

С.К. Кравченко / S.K. Kravchenko: <https://orcid.org/0000-0001-9086-8521>

Я.К. Мангасарова / Ya.K. Mangasarova: <https://orcid.org/0000-0003-1936-5934>

Э.Г. Гемджян / E.G. Gemdzian: <http://orcid.org/0000-0002-8357-977X>

В.Г. Савченко / V.G. Savchenko: <https://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.