

Оценка эффективности и токсичности индукционных курсов R-DA-EPOCH и R-mNHL-BFM-90 у больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой с признаками неблагоприятного прогноза в рамках рандомизированного многоцентрового клинического исследования «ДВККЛ-2015»

М.О. Багова, А.У. Магомедова, С.К. Кравченко, Я.К. Мангасарова, О.В. Марголин, Е.С. Нестерова, Л.Г. Горенкова, А.Е. Мисюрин, Е.А. Фастова, Ф.Э. Бабаева, К.А. Сычевская, С.М. Куликов, Ю.А. Чабаева, В.Г. Савченко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4

Контакты: Мадина Олеговна Багова mbagova89@mail.ru

Введение. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) – одна из самых распространенных и агрессивных опухолей лимфатической системы. Несмотря на частоту встречаемости, нет единого алгоритма лечения больных ДВККЛ с признаками неблагоприятного прогноза, а терапия по схеме R-CHOP не позволяет достичь длительных полных ремиссий. Поэтому возникает необходимость в проведении 2-й и последующих линий терапии. При этом эффективность каждой последующей терапии низкая, а токсичность высокая. Существует много рандомизированных исследований у больных ДВККЛ, однако исследования по сравнительной эффективности высокодозной химиотерапии на этапе индукции единичны.

Цель исследования – оценка эффективности и токсичности индукционных курсов R-DA-EPOCH и R-mNHL-BFM-90 у больных ДВККЛ с признаками неблагоприятного прогноза в рамках рандомизированного многоцентрового клинического исследования «ДВККЛ-2015».

Материалы и методы. В рандомизированное многоцентровое клиническое исследование «ДВККЛ-2015» на апрель 2021 г. были включены 140 пациентов из 13 медицинских учреждений России. В рамках этого исследования выполнена работа по фармакоэкономическому анализу и оценке эффективности комбинированной иммунохимиотерапии R-DA-EPOCH и R-mNHL-BFM-90 у пациентов с прогностически неблагоприятной ДВККЛ. С января 2018 г. по апрель 2021 г. в данное исследование включен 41 пациент (21 мужчина, 20 женщин) с впервые установленным диагнозом ДВККЛ, наличием 2 и более признаков неблагоприятного прогноза, получавших лечение только в НМИЦ гематологии. Из них 21 больной получил терапию R-DA-EPOCH, 20 больных – R-mNHL-BFM-90. Медиана возраста пациентов группы R-DA-EPOCH составила 52 (30–64) года, пациентов группы R-mNHL-BFM-90 – 40 (18–60) лет. Все пациенты имели высокопромежуточный и высокий риск согласно международному (IPI) и скорректированному по возрасту (aaIPI) прогностическому индексу. Первичными конечными точками протокола были частота полной ремиссии, частичной ремиссии, прогрессирования заболевания, а также гематологическая и негематологическая токсичность. Побочные явления оценивали в соответствии с критериями оценки степени тяжести нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE).

Результаты. К моменту окончания 6 индукционных курсов частота достижения полной ремиссии после терапии R-mNHL-BFM-90 составила 100 % (20/20), после терапии R-DA-EPOCH частота полной ремиссии оказалась 71,4 % (15/21) ($p = 0,0097$), частота частичной ремиссии и прогрессирования заболевания – 14,3 % ($n = 3$) и 14,3 % ($n = 3$) соответственно. Гематологическая токсичность по миелотоксическому агранулоцитозу ($p = 0,0536$), анемии ($p = 0,0464$) и тромбоцитопении III–IV степени ($p = 0,0206$) при терапии по схеме R-mNHL-BFM-90 превышала таковую при терапии по схеме R-DA-EPOCH. При оценке негематологической токсичности сравниваемых схем статистически значимых различий не отмечено, все осложнения встречались с одинаковой частотой.

Заключение. Лечение по схеме R-mNHL-BFM-90 высокоэффективно в 1-й линии у больных ДВККЛ группы высокопромежуточного и высокого риска. Гематологическая токсичность на фоне терапии R-mNHL-BFM-90 превышает таковую при терапии R-DA-EPOCH, но она приемлема. Негематологическая токсичность на фоне обеих программ сопоставима.

Ключевые слова: диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, токсичность, эффективность, R-DA-EPOCH, R-mNHL-BFM-90

Для цитирования: Багова М.О., Магомедова А.У., Кравченко С.К. и др. Оценка эффективности и токсичности индукционных курсов R-DA-EPOCH и R-mNHL-BFM-90 у больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой с признаками неблагоприятного прогноза в рамках рандомизированного многоцентрового клинического исследования «ДВККЛ-2015». Онкогематология 2021;16(3):86–94. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-86-94.

Comparative assessment of efficacy and toxicity of R-DA-EPOCH and R-mNHL-BFM-90 induction courses in the treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma with poor prognostic factors in a randomized multicenter clinical trial “DLBCL-2015”

M.O. Bagova, A.U. Magomedova, S.K. Kravchenko, Ya.K. Mangasarova, O.V. Margolin, E.S. Nesterova, L.G. Gorenkova, A.E. Misyurina, E.A. Fastova, F.E. Babaeva, K.A. Sychevskaya, S.M. Kulikov, Yu.A. Chabaeva, V.G. Savchenko

National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zhykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

Contacts: Madina Olegovna Bagova mbagova89@mail.ru

Background. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is one of the most common and aggressive tumors of the lymphatic system. Despite the frequency of occurrence, there is no single algorithm for treating DLBCL patients with poor prognostic factors. R-CHOP therapy does not allow achieving long-term complete remissions. Therefore, there is a need for second and subsequent lines of therapy. At the same time, the effectiveness of each subsequent therapy is low, while the toxicity increases. There are many randomized trials of the DLBCL treatment; however, there are only a few studies on the comparative efficacy of high-dose chemotherapy at the induction stage.

The objective of the study: the evaluation of the effectiveness and toxicity of R-DA-EPOCH and R-mNHL-BFM-90 induction courses in DLBCL patients with poor prognostic factors in a randomized multicenter clinical trial “DLBCL-2015”.

Materials and methods. As of April 2021, 140 patients from 13 medical institutions in Russia were included in the randomized multicenter clinical trial DLBCL-2015. As part of this study, the analysis of pharmacoeconomic factors and effectiveness of combined immunochemotherapy R-DA-EPOCH and R-mNHL-BFM-90 in patients with prognostically unfavorable DLBCL had been performed. From January 2018 to April 2021, this study included 41 patients (21 men, 20 women) with a newly diagnosed DLBCL, with 2 or more factors of an unfavorable prognosis, who were treated at the National Research Center for Hematology of the Ministry of Health of the Russian Federation. Of these, 21 patients received R-DA-EPOCH, and 20, R-mNHL-BFM-90 therapy. Median age for R-DA-EPOCH patients was 52 years (range 30–64); for R-mNHL-BFM-90 patients, 40 years (range 18–60). All patients had high-intermediate and high risk according to the international (IPI) and age-adjusted (aaIPI) prognostic index. The primary protocol endpoints were rates of complete remission, partial remission, disease progression, and hematologic and non-hematologic toxicity. Side effects were assessed in accordance with the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) criteria.

Results. By the end of 6 induction courses, the frequency of achieving complete remission on R-mNHL-BFM-90 therapy was 100 % (20/20) compared to R-DA-EPOCH, where the complete remission rate was 71.4 % (15/21) ($p = 0.0097$), partial remission and progression were 14.3 % ($n = 3$) and 14.3 % ($n = 3$), respectively. Hematological toxicity on therapy according to the R-mNHL-BFM-90 scheme exceeded that on R-DA-EPOCH in terms of myelotoxic agranulocytosis ($p = 0.0536$), anemia ($p = 0.0464$) and thrombocytopenia grade III–IV ($p = 0.0206$). When assessing non-hematological toxicity at the compared courses, no statistically significant differences were noted, all complications occurred with the same frequency.

Conclusion. Treatment according to the R-mNHL-BFM-90 protocol is highly effective as first line therapy in high-intermediate and high-risk DLBCL patients. The hematologic toxicity is higher on the R-mNHL-BFM-90 than on the R-DA-EPOCH therapy, but it is acceptable. Non-hematological toxicity in both programs is comparable.

Key words: diffuse large B-cell lymphoma, toxicity, effectiveness, R-DA-EPOCH, R-mNHL-BFM-90

For citation: Bagova M.O., Magomedova A.U., Kravchenko S.K. et al. Comparative assessment of efficacy and toxicity of R-DA-EPOCH and R-mNHL-BFM-90 induction courses in the treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma with poor prognostic factors in a randomized multicenter clinical trial “DLBCL-2015”. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(3):86–94. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-86-94.

Введение

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) составляет около 25–35 % среди агрессивных опухолей лимфатической системы [1, 2].

Среди больных группы высокопромежуточного и высокого риска 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) после терапии по схеме R-CHOP колеблется от 30 до 50 %. У трети больных развивается

рецидив заболевания и у такого же числа больных отмечается рефрактерность к терапии, что приводит к необходимости проведения 2-й и последующих линий лечения, эффективность которых низка [3–9]. С учетом неудовлетворительных результатов терапии по схеме R-CHOP и подобных ей схем возникает необходимость интенсификации лечения в последующем.

До публикации результатов рандомизированных исследований сравнительной эффективности схем R-CHOP и R-DA-EPOCH для лечения больных ДВККЛ в клинической практике широко применяли программу R-DA-EPOCH, при которой 5-летняя общая выживаемость (ОВ) и беспрогрессивная выживаемость пациентов группы высокопромежуточного и высокого риска составляла 72 и 37 % соответственно [10, 11]. В рандомизированном исследовании было показано, что 2-летняя ОВ при использовании схем R-DA-EPOCH и R-CHOP составляет 86,5 и 85,7 %, беспрогрессивная выживаемость — 78,9 и 75,5 % соответственно [12].

Часть пациентов, не ответивших на лечение, нуждаются в проведении дополнительных курсов полихимиотерапии (ПХТ), что сопряжено повышением токсичности, развитием осложнений и вынужденным прерыванием лечения в некоторых случаях. Это создало предпосылки для интенсификации программы лечения на начальном этапе с применением аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) в целях увеличения эффективности как стандартной, так и высокодозной ПХТ [13–16].

Зарубежными исследователями была показана эффективность терапии с последующей ауто-ТГСК у 10–15 % больных с первично-рефрактерным течением и рецидивом ДВККЛ. Однако роль ауто-ТГСК в 1-й линии терапии больных ДВККЛ с признаками неблагоприятного прогноза в настоящее время до конца не изучена, и полученные первые результаты у небольшого числа больных обнадеживают [17–20]. У 50 % пациентов даже после ауто-ТГСК наблюдается рецидив заболевания, прогноз у таких пациентов плохой [21, 22].

В многоцентровом открытом рандомизированном контролируемом исследовании по интенсификации терапии с ауто-ТГСК в 1-й линии у нелеченых больных ДВККЛ группы высокого риска согласно международному скорректированному по возрасту прогностическому индексу (aaIPi) было показано, что 2-летняя БСВ составила 71 % в группе больных, которым была выполнена ауто-ТГСК, против 62 % в группе без трансплантации ($p = 0,012$). При этом не выявлено разницы в показателях 5-летней ОВ, которая составила 78 и 77 % соответственно ($p = 0,91$). Гематологическая токсичность III–IV степени составила 92 % в группе с ауто-ТГСК и 68 % в группе без ауто-ТГСК. Негематологическая токсичность — 45 и 16 % соответственно [23]. Результаты проведенных исследований демонстрируют, что развитие осложнений и токсичности после интенсификации терапии выше, несмотря на хороший эффект, чем после стандартной терапии.

Результаты лечения по модифицированной программе mNHL-BFM-90, применяемой в НМИЦ гематологии с 2002 г. для лечения больных ДВККЛ с признаками неблагоприятного прогноза на этапе индукции, превзошли таковые при терапии по схеме R-CHOP, при которой 13-летняя ОВ и БСВ составили 67 и 82 % соответственно [24]. В работе Е.И. Дорохиной отдаленные

результаты терапии больных ДВККЛ с признаками неблагоприятного прогноза по программе mNHL-BFM-90 продемонстрировали 13-летнюю ОВ 64 % и безрецидивную выживаемость 82 % при отсутствии значимой токсичности в отдаленном периоде наблюдения до 10 лет после завершения лечения [25].

С 2015 г. в НМИЦ гематологии проводится многоцентровое рандомизированное контролируемое (сравнительное) открытое проспективное исследование по оценке эффективности программ R-DA-EPOCH, R-mNHL-BFM-90 и ауто-ТГСК у нелеченых больных ДВККЛ с признаками неблагоприятного прогноза — протокол «ДВККЛ-2015» [26].

Цель исследования — оценка эффективности и токсичности индукционных курсов иммунополихимиотерапии R-DA-EPOCH и R-mNHL-BFM-90 ± ауто-ТГСК в 1-й линии терапии больных ДВККЛ с признаками неблагоприятного прогноза в рамках рандомизированного многоцентрового исследования «ДВККЛ-2015».

Материалы и методы

В период с 2015 г. по апрель 2021 г. в рандомизированное многоцентровое клиническое исследование «ДВККЛ-2015» были включены 140 пациентов с впервые выявленной ДВККЛ из 13 медицинских организаций России. Однако в данной работе анализ проведен только среди пациентов, которые получали лечение в НМИЦ гематологии. Рандомизация включала 4 ветви:

- R-DA-EPOCH;
- R-DA-EPOCH + ауто-ТГСК;
- R-mNHL-BFM-90 (блоки А и В);
- R-mNHL-BFM-90 (блоки А и В) + ауто-ТГСК.

Для анализа оценки первичных конечных точек (частота полной ремиссии, частичной ремиссии, прогрессирования и летальности) 4 ветви объединены в 2 без учета ауто-ТГСК.

Фармакоэкономический анализ начат с 2018 г., к концу апреля 2021 г. в анализ был включен 41 пациент с впервые установленным диагнозом ДВККЛ [27]. У всех пациентов зарегистрирован высокопромежуточный и высокий риск согласно международному (IPi) и скорректированному по возрасту (aaIPi) прогностическому индексу [28].

Все пациенты закончили лечение. Диагноз ДВККЛ установлен согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (2017) [1]. Критерием исключения из исследования был любой другой диагноз. Все пациенты перед началом лечения обследованы согласно стандартам первичного обследования. Эффективность терапии оценивали после 2, 4 и 6 курсов ПХТ, через 3, 6, 9, 12, 24 и 36 мес согласно международным критериям эффективности (The Lugano classification) [29]. Мониторинг осложнений выполняли после каждого курса ПХТ. Побочное действие оценивали с помощью общих терминологических критериев оценки степени тяжести нежелательных явлений Национального института рака США (NCI CTCAE, версия 4) [30].

Всем пациентам перед началом лечения проводили гистологическое, цитологическое, иммунофенотипическое, молекулярно-генетическое и цитогенетическое исследования костного мозга. В случае поражения костного мозга в дебюте заболевания выполняли все перечисленные исследования после 2, 4, 6 курсов для оценки состояния костного мозга. Аналогичным образом проводили исследование спинно-мозговой жидкости. Если исходно не было нейролейкемии, ее профилактика не выполнялась.

Вторичные конечные точки, ОВ и БСВ не учитывали, поскольку исследование продолжается.

Статистический анализ. Использовали программное обеспечение MS Access для сбора формализованной анамнестической информации о терапии (для каждого курса – формализованная информация о проведении терапии, осложнениях), формализованного мониторинга событий и жизненного статуса.

Для статистической обработки данных использовали стандартные методы описательного, частотного (с применением таблиц сопряженности, критерия Фишера для сравнения групп) и событийного (с применением метода Каплана–Майера и *log-rank*-теста для сравнения групп) анализа.

Результаты

Характеристика больных представлена в табл. 1. Всем пациентам курсы проведены в полных дозах. Медиана возраста больных группы R-DA-EPOCH составила 52 (30–64) года, больных группы R-mNHL-BFM-90 – 40 (18–60) лет. Мужчин было 21, женщин – 20. Согласно IPI пациенты были распределены следующим образом: в группе R-mNHL-BFM-90 высокопромежуточный риск установлен у 8/20 (40 %) пациентов, высокий риск – у 12/20 (60 %); в группе R-DA-EPOCH высокопромежуточный риск – у 7/21 (33 %), высокий риск – у 14/21 (67 %).

К моменту окончания 6 курсов терапии по схеме R-mNHL-BFM-90 частота достижения полной ремиссии составила 100 % (20/20), по схеме R-DA-EPOCH – 71,4 % (15/21) ($p = 0,0097$), частичная ремиссия отмечена у 3 (14,3 %) больных, прогрессирование заболевания – у 3 (14,3 %).

На момент окончания 6 курсов терапии по схеме R-DA-EPOCH 14 больных живы, у них сохраняется полная ремиссия; у 3 пациентов достигнута частичная ремиссия; 1 пациентка в полной ремиссии умерла после 3-го курса от вирусной инфекции, вызванной COVID-19; у 3 пациентов отмечается прогрессирование заболевания, 2 из них умерли, несмотря на проведение различных режимов терапии спасения. У 1 пациентки по данным цитогенетического исследования выявлена делеция 2 локусов гена *17p13/TP53*. В последующем ей был проведен 1 курс R-DHAP с ибрутинибом и леналидомидом. В настоящий момент пациентка продолжает получать терапию ибрутинибом и леналидомидом.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Patient characteristics

Характеристика Characteristic	R-mNHL- BFM-90 (n = 20)	R-DA- EPOCH (n = 21)	p
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	40 (18–60)	52 (30–64)	0,0084
Пол, n (%): Gender, n (%):			
мужской male	10 (50)	11 (52)	0,8600
женский female	10 (50)	10 (48)	
Форма, n (%): Form, n (%):			
нодальная nodal	15 (75)	16 (76)	0,6600
экстранодальная extranodal	5 (25)	5 (24)	
Стадия по Ann–Arbor, n (%): Ann–Arbor stage, n (%):			
II	3 (15)	0	0,1000
III	7 (35)	5 (24)	
IV	10 (50)	16 (76)	
Риск согласно между- народному прогности- ческому индексу (IPI), n (%): Risk according to the Inter- national Prognostic Index (IPI), n (%):			
высокопромежуточный high-intermediate	8 (40)	7 (33)	0,1800
высокий high	12 (60)	14 (67)	
Поражение костного мозга, n (%): Bone marrow involvement, n (%):			
да yes	2 (10)	1 (5)	0,5100
нет no	18 (90)	20 (95)	
Соматический статус по шкале ECOG, n (%): ECOG somatic status, n (%):			
1	7 (35)	3 (14,4)	0,2700
2	9 (45)	11 (52,3)	
3	4 (20)	5 (23,8)	
4	0	2 (9,5)	
Уровень лактатдегидро- геназы выше нормы, n (%): Above normal Lactate dehydrogenase levels, n (%)	17 (81)	18 (90)	0,4100
Молекулярный тип, n (%): Molecular type, n (%):			
GCB	7 (35)	4 (19)	0,2492
ABC	13 (65)	17 (81)	

После окончания терапии по схеме R-mNHL-BFM-90 у 1 пациентки выявлен ранний рецидив (через 4 мес), у нее была обнаружена мутация гена *p53*. Все остальные больные находятся в полной ремиссии, ни одного случая летального исхода не зафиксировано.

Ремиссионный статус к моменту окончания 6 индукционных курсов представлен на рис. 1.

При анализе сбалансированности групп по основным факторам риска мы обнаружили несбалансированность по 1 фактору – возрасту пациента на момент установки диагноза. Для компенсации несбалансированности был проведен анализ вероятности достижения полной ремиссии с коррекцией на возрастную группу. После проведенного анализа статистическая разница изменилась несущественно ($p = 0,1013$). Оценка вероятности достижения ремиссии с коррекцией на возрастную группу представлена на рис. 2.

Все 6 пациентов, у которых не была достигнута полная ремиссия на фоне индукционной терапии R-DA-EPOCH, относились к группе высокого риска (табл. 2).

Анализ токсичности. Анализ токсичности проведен на основании количества проведенных курсов. Гематологическая токсичность по миелотоксическому агранулоцитозу ($p = 0,0536$), анемии ($p = 0,0464$) и тромбоцитопении III–IV степени ($p = 0,0206$) при терапии по схеме R-mNHL-BFM-90 была выше. При оценке негематологической токсичности сравниваемых схем статистически значимых различий не отмечено, все осложнения встречались с одинаковой частотой. Частота возникновения побочных эффектов представлена в табл. 3.

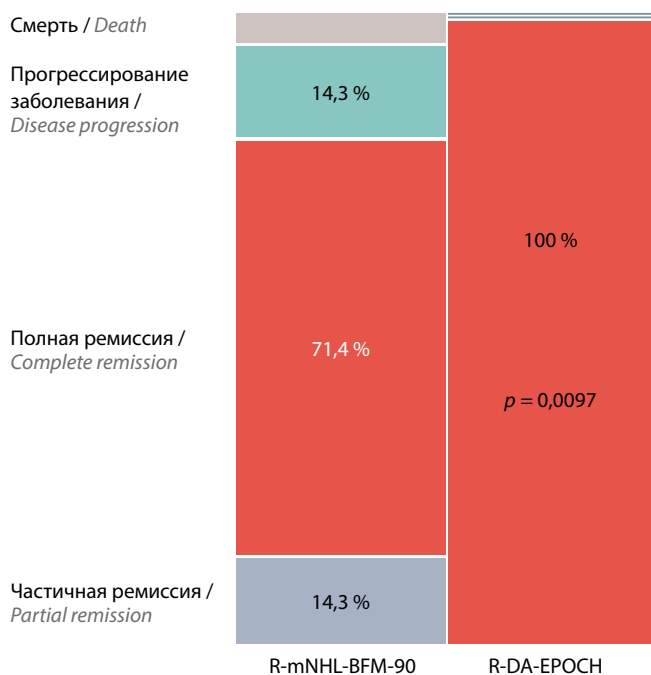


Рис. 1. Ремиссионный статус к моменту окончания 6 индукционных курсов по схемам R-mNHL-BFM-90 и R-DA-EPOCH

Fig. 1. Remission status by the end of 6 induction courses according to the R-mNHL-BFM-90 and R-DA-EPOCH protocols

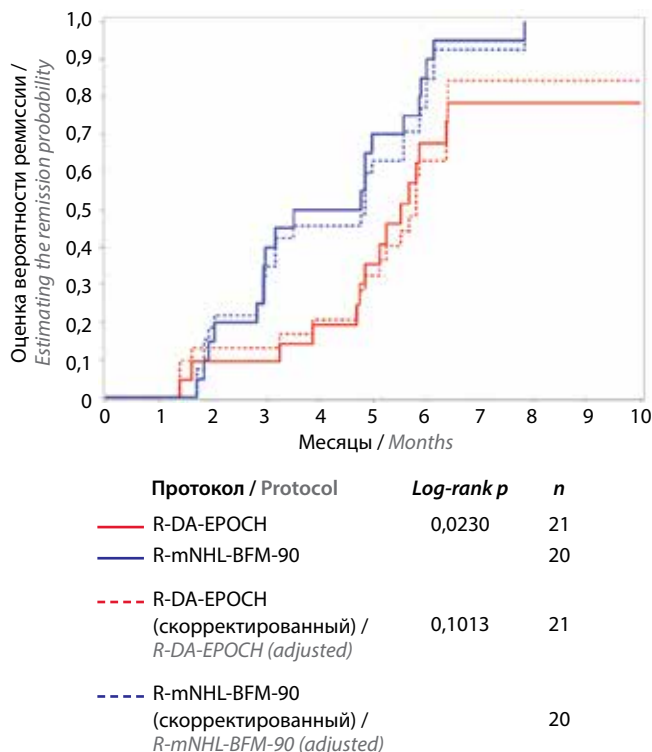


Рис. 2. Вероятность достижения ремиссии с поправкой на возрастную группу

Fig. 2. Age-adjusted remission probability

Развитие острой почечной недостаточности (повышение уровня креатинина) среди пациентов, получавших терапию по схеме R-mNHL-BFM-90, было связано с введением метотрексата, однако ни у кого не было задержки метотрексата и никому не потребовалось проведение заместительной почечной терапии.

Развитие гепатотоксичности было обусловлено цитотоксическим действием препаратов, ни у кого из пациентов в дебюте заболевания не было вирусного гепатита В и С. В отделение реанимации был переведен только 1 больной с прогрессированием заболевания после терапии по схеме R-DA-EPOCH; переводов в отделение реанимации, связанных с развитием инфекционных осложнений, не потребовалось ни одному больному.

Наиболее частыми инфекционными осложнениями, развившимися после индукционных курсов ПХТ, были стоматит и некротическая энтеропатия. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор вводили всем пациентам по стандартной схеме. Геморрагические осложнения в виде носовых кровотечений, петехии, экхимозов наблюдались одинаково часто при использовании обеих схем терапии и требовали проведения заместительной гемотрансфузионной терапии.

Обсуждение

Несмотря на то что в рутинной практике терапия по схеме R-CHOP остается предпочтительной для больных ДВКЛ, среди пациентов с признаками

Таблица 2. Характеристика пациентов, у которых не достигнута полная ремиссия на фоне терапии по схеме R-DA-EPOCH ($n = 6$)

Table 2. Characteristics of patients who did not achieve CR on R-DA-EPOCH protocol ($n = 6$)

Характеристика Characteristic	n
Возраст, лет: Age, years	
<60	2
≥60	4
Пол: Gender:	
мужской male	1
женский female	5
>1 очага экстранодального поражения > 1 extranodal lesion	5
III–IV стадия по Ann–Arbor III–IV Ann–Arbor stage	6
Риск согласно международному прогностическому индексу (IPI): Risk according to the International Prognostic Index (IPI):	
высокопромежуточный high-intermediate	—
высокий high	6
Поражение костного мозга Bone marrow involvement	—
Соматический статус по шкале ECOG ≥2 ECOG somatic status ≥2	6
Уровень лактатдегидрогеназы: Lactate dehydrogenase levels:	
больше нормы above normal	6
меньше нормы below normal	—
Молекулярный тип: Molecular type:	
ABC	6
GCB	—

неблагоприятного прогноза эффективность данного курса низкая [31].

Результаты рандомизированных исследований по оценке эффективности R-СНОР и подобных курсов показали, что в группе неблагоприятного прогноза ОВ и БСВ колеблются от 30 до 70 % [32–35].

Результаты лечения пациентов с рецидивами и рефрактерностью к стандартной терапии еще ниже, что требует проведения 2-й и последующих линий, которые наряду с низкой эффективностью приводят и к увеличению токсичности [36–38].

Выбор терапии в пользу схемы R-СНОР обусловлен тем, что высокодозная ПХТ сопряжена с более частым развитием как гематологических, так и негематологических осложнений, а возраст пациентов к мо-

Таблица 3. Частота возникновения побочных эффектов на фоне терапии по схемам R-mNHL-BFM-90 и R-DA-EPOCH

Table 3. The incidence of side effects during the R-mNHL-BFM-90 and R-DA-EPOCH protocols

Побочный эффект Adverse events	R-mNHL-BFM-90, количество курсов/% R-mNHL-BFM-90, number of courses /%	R-DA-EPOCH, количество курсов/% R-DA-EPOCH, number of courses /%	p
Гематологические побочные эффекты Hematological side effects			
Миелотоксический агранулоцитоз Myelotoxic agranulocytosis	103/67	110/55	0,0536
Анемия III–IV степени Grade III–IV anemia	104/56	113/47	0,0464
Тромбоцитопения III–IV степени Grade III–IV thrombocytopenia	104/53	113/34	0,0206
Негематологические побочные эффекты Non-hematological side effects			
Нейтропеническая лихорадка Neutropenic fever	102/50	113/39	0,1029
Стоматит Stomatitis	104/60	113/54	0,6752
Энтеропатия Enteropathy	104/21	113/19	0,7511
Вирусная инфекция Viral infection	96/13	104/8	0,2697
Геморрагический синдром Hemorrhagic syndrome	104/6	113/7	0,6947
Сепсис Sepsis	95/8	105/3	0,2945
Пневмония Pneumonia	99/5	101/4	0,9741
Острая почечная недостаточность (повышение уровня креатинина) Acute renal failure (increased creatinine levels)	97/3	101/1	0,3025
Гепатотоксичность Hepatotoxicity	104/7	113/—	0,3319
Тромбоз Thrombosis	95/2	103/—	0,1722
Перевод в отделение реанимации из-за осложнений Transfer to the intensive care unit due to complications	—	—	—

менту верификации диагноза составляет 60 лет, также у большинства больных уже имеются различные со-

путствующие заболевания, препятствующие проведению интенсивной ПХТ.

Рандомизированных проспективных исследований по эффективности интенсивной терапии в индукции у больных ДВККЛ с высоким риском очень мало. Имеются только единичные работы, результаты которых свидетельствуют об эффективности интенсивной терапии в 1-й линии у пациентов группы высокого риска. В одном исследовании доказана эффективность интенсивной консолидации, включающей ауто-ТГСК, в 1-й полной ремиссии по сравнению с 8 курсами СНОР/R-СНОР у больных ДВККЛ группы высокого риска: 2-летняя выживаемость составила 82 и 64 % соответственно [17].

Результаты нашей работы показали, что эффективность индукционной терапии по схеме R-mNHL-BFM-90 у больных с признаками неблагоприятного прогноза выше, чем эффективность терапии по схеме R-DA-EPOCH. Частота достижения полной ремиссии к моменту окончания 6-го курса по схеме R-mNHL-BFM-90 составила 100 % против 71,4 % при использовании схемы R-DA-EPOCH. Терапию 2-й линии получили 6 (26,8 %) пациентов с частичной ремиссией и прогрессированием заболевания, из них полная ремиссия достигнута только у 3 (14,3 %).

Гематологическая токсичность в виде миелотоксического агранулоцитоза, анемии и тромбоцитопении III–IV степени чаще встречалась на фоне терапии по схеме R-mNHL-BFM-90. Частота негематологической токсичности оказалась сопоставимой. Переводов в отделение реанимации и интенсивной терапии, связанных с развитием инфекционных осложнений, не было.

Заключение

Результаты нашей работы отражают эффективность и приемлемую токсичность высокодозных курсов на этапе индукции у пациентов с ДВККЛ с признаками неблагоприятного прогноза в реальной клинической практике. В нашем исследовании терапия по схеме R-mNHL-BFM-90 по эффективности превосходит R-DA-EPOCH, а в развитии побочных эффектов разница только в преобладании гематологической токсичности III–IV степени. Несмотря на это, осложнения не имели тяжелых последствий, и летальных исходов, связанных с развитием тяжелых инфекционных осложнений, не зафиксировано. Эти данные позволяют сделать вывод о том, что терапия по схеме R-mNHL-BFM-90 является наиболее эффективной стратегией лечения больных ДВККЛ с наличием признаков неблагоприятного прогноза на этапе индукции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gascoyne R.D., Campo E., Jaffe E.S. High-grade B-cell lymphoma. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 2017. Pp. 291–297.
2. Grulich A.E., Vajdic C.M. The epidemiology of non-Hodgkin lymphoma. *Pathology* 2005;37(6):409–19. DOI: 10.1080/00313020500370192.
3. Магомедова А.У., Кравченко С.К., Кременецкая А.М. и др. Эффективность курса СНОР-21 в терапии диффузной В-крупноклеточной лимфомы. *Терапевтический архив* 2005;77(7):58–61. [Magomedova A.U., Kravchenko S.K., Kremenetskaya A.M. et al. The effectiveness of the CHOP-21 course in the treatment of diffuse large B-cell lymphosarcoma. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2005;77(7):58–61. (In Russ.)].
4. Pfreundschuh M., Trümper L., Österborg A. et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006;7(5):379–91. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70664-7.
5. Schmitz N., Nickelsen M., Ziepert M. et al. Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *Lancet Oncol* 2012;13(12):1250–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70481-3.
6. Delarue R., Tilly H., Mounier N. et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:525–33. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70122-0.
7. Visco C., Yan Li., Xu-Monette Z.Y. et al. Comprehensive gene expression profiling and immunohistochemical studies support application of immunophenotypic algorithm for molecular subtype classification in diffuse large B-cell lymphoma: A report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Leukemia* 2012;26(9):2103–13. DOI: 10.1038/leu.2012.83.
8. Gisselbrecht C., Glass B., Mounier N. et al. R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell transplantation: CORAL study. *J Clin Oncol* 2009;27(15_suppl):8509.
9. Pfreundschuh M., Schubert J., Ziepert M. et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008;9(2):105–16. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70002-0.
10. Purroy N., Bergua J., Gallur L. et al. Long-term follow-up of dose-adjusted EPOCH plus rituximab (DA-EPOCH-R) in untreated patients with poor prognosis large B-cell lymphoma. A phase II study conducted by the Spanish PETHEMA Group. *Br J Haematol* 2015;169(2):188–98. DOI: 10.1111/bjh.13273.
11. Wilson W.H., Dunleavy K., Pittaluga S. et al. Phase II study of dose-adjusted EPOCH-rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of germinal center and post-germinal center biomarkers. *J Clin Oncol* 2008;26(16):2717–24. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.1391.
12. Bartlett N.L., Wilson W.H., Jung S.H. et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large B-cell lymphoma: clinical outcomes of the phase III intergroup trial alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol* 2019;37(21):1790–9. DOI: 10.1200/JCO.18.01994.
13. Ayala E. Hematopoietic cell transplantation for B-cell lymphoma: an update. *Cancer Control* 2012;19(3):175–86. DOI: 10.1177/107327481201900302.
14. Epperla N., Hamadani M. Hematopoietic cell transplantation for diffuse large B-cell and follicular lymphoma: current controversies and advances. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2017;10(4):277–84. DOI: 10.1016/j.hemonc.2017.05.004.

15. Hamlin P.A., Zelenetz A.D., Kewalramani T. et al. Age-adjusted International Prognostic Index predicts autologous stem cell transplantation outcome for patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2003;102(6):1989–96. DOI: 10.1182/blood-2002-12-3837.
16. Lemieux C., Ahmad I., Bambace N.M. et al. Outcome of autologous hematopoietic stem cell transplant in older patients with B cell lymphoma when selected for fitness and chemosensitive disease. *Leuk Res* 2019;79:75–80. DOI: 10.1016/j.leukres.2019.01.002.
17. Stiff P.J., Unger J.M., Cook J.R. et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2013;369(18):1681–90. DOI: 10.1056/NEJMoa1301077.
18. Stiff P.J., Unger J.M., Cook J. et al. Randomized phase III US/Canadian intergroup trial (SWOG S9704) comparing CHOP \pm R for eight cycles to CHOP \pm R for six cycles followed by autotransplant for patients with high-intermediate (H-Int) or high IPI grade diffuse aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL). *J Clin Oncol* 2011;29(suppl):8001(abstract).
19. Gavriliina O., Zvonkov E., Gabeeva N. et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma with bone marrow involvement. *EBMT 2013*;abstract 520.
20. Gisselbrecht C., Lepage E., Molina T. et al. Shortened first-line high-dose chemotherapy for patients with poor-prognosis aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20(10):2472–9. DOI: 10.1200/JCO.2002.02.125.
21. Gisselbrecht C., Glass B., Mounier N. et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010;28(27):4184–90. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.1618.
22. Gisselbrecht C., Schmitz N., Mounier N. et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20+ diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30(36):4462–9. DOI: 10.1200/JCO.2012.41.9416.
23. Chiappella A., Martelli M., Angelucci E. et al. Rituximab-dose-dense chemotherapy with or without high-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLCL04): final results of a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2017;18(8):1076–88. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30444-8.
24. Magomedova A.U., Kravchenko S.K., Kremenetskaia A.M. Nine-year experience in the treatment of patients with diffuse large B-cell lymphosarcoma. *Ter Arkh* 2011;83(7):5–10.
25. Дорохина Е.И. Отдаленные результаты и токсичность высокодозной химиотерапии взрослых больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой по модифицированной программе NHL-BFM-90. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2016. [Dorokhina E.I. Long-term results and toxicity of high-dose chemotherapy in adult patients with diffuse large B-cell lymphoma according to the modified NHL-BFM-90 protocol. Diss. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2016. (In Russ.)].
26. Магомедова А.У., Сычевская К.Н., Моисеева Т.Н., Ковригина А.М. Промежуточные результаты многоцентрового, рандомизированного, контролируемого (сравнительного) открытого, проспективного исследования по оценке эффективности программ R-DA-EPOCH21, R-mNHLBFM-90 и аутологичной трансплантации стволовых кроветворных клеток у нелеченых больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфой с признаками неблагоприятного прогноза – протокол «ДВККЛ-2015». Материалы V Конгресса гематологов России. Гематология и трансфузиология, 2020;65(1):35. [Magomedova A.U., Sychevskaya K.N., Moiseeva T.N., Kovrigina A.M. Interim results of a multicenter, randomized, controlled (comparative) open, prospective study evaluating the effectiveness of the R-DA-EPOCH21, R-mNHLBFM-90 protocols and transplantation of autologous hematopoietic stem cells in untreated patients with diffuse large B-cell lymphoma with factors of poor prognosis – DLBCL-2015 protocol. Materials of the V Congress of Hematologists of Russia. Hematology and Transfusiology, 2020;65(1):35. (In Russ.)].
27. Багова М.О., Магомедова А.У., Кравченко С.К. и др. Фармакоэкономический анализ комбинированной иммунохимиотерапии R-DA-EPOCH и R-mNHL-BFM-90 у пациентов с прогностически неблагоприятной диффузной В-крупноклеточной лимфомой в рамках рандомизированного многоцентрового клинического исследования «ДВККЛ-2015». Клиническая онкогематология 2021;14(3):321–33. [Bagova M.O., Magomedova A.U., Kravchenko S.K. et al. Pharmacoeconomic analysis of combined immunotherapy R-DA-EPOCH and R-mNHL-BFM-90 in patients with prognostically unfavorable diffuse large B-cell lymphoma in the framework of the DLBCL-2015 randomized multicenter clinical trial. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncogematology* 2021;14(3):321–33. (In Russ.)].
28. Shipp M., Harrington D., Anderson J. et al. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *New Eng J Med* 1993;329(14):987–94. DOI: 10.1056/NEJM199309303291402.
29. 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):30597–68. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
30. US Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0. National Institutes of Health, National Cancer Institute 2009;4(3).
31. Wilson W.H., Pitcher B.N., Hsi E.D. et al. Phase III randomized study of R-CHOP versus DA-EPOCH-R and molecular analysis of untreated diffuse large B-cell lymphoma: CALGB. Alliance 50303, 2016.
32. Chiappella A., Castellino A., Vitolo U. State of the art therapy for advanced-stage Diffuse Large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016;30(6):1147–62. DOI: 10.1016/j.hoc.2016.07.002.
33. Schmits R., Norbert S., Pfreundschuh M., German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group. The best treatment for diffuse large B-cell lymphoma: a German perspective. *Oncology (Williston Park)* 2005;19(4 Suppl 1):16–25.
34. Vitolo U., Trnĕný M., Belada D. et al. Obinutuzumab or rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35(31):3529–37. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.3402.
35. Wei E.X., Silva R.F., Cotelingam J.D., Shackelford R.E. Pediatric pulmonary Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma: a case report and review of the literature. *Case Rep Pathol* 2017;2017:8946807. DOI: 10.1155/2017/8946807.
36. Crump M., Neelapu S.S., Farooq U. et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: Results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017;130(16):1800–8. DOI: 10.1182/blood-2017-03-769620.
37. Boehme V., Schmitz N., Zeynalova S. et al. CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood* 2009;113(17):3896–902. DOI: 10.1182/blood-2008-10-182253.
38. Cunningham D., Hawkes E.A., Jack A. et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet* 2013;381(9880):1817–26. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60313-X.

Вклад авторов

М.О. Багова: написание статьи, сбор данных, ведение больных, предоставление материалов, интерпретация результатов;
 А.У. Магомедова, С.К. Кравченко: определение критериев включения в протокол, обсуждение терапии больных на всех этапах терапии, интерпретация данных, участие в написании статьи;
 Я.К. Мангасарова, О.В. Марголин, Е.С. Нестерова, Л.Г. Горенкова, А.Е. Мисюрина, Е.А. Фастова, Ф.Э. Бабаева, К.А. Сычевская: ведение больных, предоставление материала;
 С.М. Куликов, Ю.А. Чабаяева: статистический анализ полученных данных;
 В.Г. Савченко: окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

M.O. Bagova: article writing, data collection, management of patients, provision of materials, interpretation of results;
 A.U. Magomedova, S.K. Kravchenko: definition of protocol inclusion criteria, discussion of patients at all therapy stages, data interpretation, article writing;
 Ya.K. Mangasarova, O.V. Margolin, E.S. Nesterova, L.G. Gorenkova, A.E. Misyurina, E.A. Fastova, F.E. Babaeva, K.A. Sychevskaya: management of patients, provision of materials;
 S.M. Kulikov, Yu.A. Chabaeva: statistical analysis of the obtained data;
 V.G. Savchenko: final approval of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.О. Багова / M.O. Bagova: <https://orcid.org/0000-0002-8932-8197>
 А.У. Магомедова / A.U. Magomedova: <https://orcid.org/0000-0003-4263-8275>
 С.К. Кравченко / S.K. Kravchenko: <https://orcid.org/0000-0002-7721-2074>
 Я.К. Мангасарова / Ya. K. Mangasarova: <https://orcid.org/0000-0003-1936-5934>
 О.В. Марголин / O.V. Margolin: <https://orcid.org/0000-0002-6211-5677>
 Е.С. Нестерова / E.S. Nesterova: <https://orcid.org/0000-0002-6035-9547>
 Л.Г. Горенкова / L.G. Gorenkova: <https://orcid.org/0000-0002-3967-9183>
 А.Е. Мисюрина / A.E. Misyurina: <https://orcid.org/0000-0002-9535-6688>
 Е.А. Фастова / E.A. Fastova: <https://orcid.org/0000-0002-2822-0844>
 Ф.Э. Бабаева / F.E. Babaeva: <https://orcid.org/0000-0002-5404-9024>
 К.А. Сычевская / K.A. Sychevskaya: <https://orcid.org/0000-0001-8053-9724>
 С.М. Куликов / S.M. Kulikov: <https://orcid.org/0000-0001-8264-6689>
 Ю.А. Чабаяева / Yu.A. Chabaeva: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>
 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.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia.
 All patients gave written informed consent to participate in the study.