

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-84-92>

Персонализированная генотип-направленная противоопухолевая терапия впервые диагностированной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы: анализ эффективности и токсичности протокола R-CHOP-X в рамках одноцентрового нерандомизированного проспективного клинического исследования (первые результаты)

М.А. Мингалимов^{1,2}, Е.А. Барях¹⁻³, А.В. Мисюрин⁴, Л.А. Кесаева⁵, А.С. Мкртчян⁵, Е.Н. Мисюрина^{1,2}, Т.Н. Толстых^{1,2}, М.С. Орлова², А.А. Ахмадеева², Т.С. Чуднова^{1,2}, Д.Д. Иванова¹, О.Л. Кочнева¹, Е.Н. Зотина^{1,2}, А.Б. Макешова^{1,2}, С.С. Андреев¹, К.В. Яцков¹, И.В. Самсонова¹, М.А. Лысенко¹

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 123182 Москва, ул. Пехотная, 3;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

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

⁴ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН»; Россия, 119991 Москва, ул. Губкина, 3;

⁵ООО «Гено Технологии»; Россия, 117437 Москва, ул. Профсоюзная, 104

Контакты: Марат Альбертович Мингалимов mingalimovm@yandex.ru

Введение. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) – потенциально курабельная биологически гетерогенная лимфатическая опухоль. Стандартная терапевтическая опция R-CHOP демонстрирует неутешительные результаты – как непосредственные, так и долгосрочные. Для улучшения показателей эффективности без дополнительной токсичности стоит обратить внимание на возможность применения биологически ориентированной терапии.

Цель исследования – оценить клиническую эффективность и токсичность генотип-направленной программы R-CHOP-X у пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ в рамках реальной клинической практики.

Материалы и методы. В одноцентровое проспективное интервенционное клиническое исследование включены 30 пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ в период с сентября 2023 г. по сентябрь 2024 г. Медиана возраста составила 60 (38–78) лет. В группу высокого риска прогрессирования по международному прогностическому индексу отнесены 23 (77 %) пациента. Встречаемость генотипов в рассматриваемой когорте больных: MCD – 7 %, N1 – 20 %, BN2 – 7 %, EZB – 16 %, ST2 – 7 %, NOS – 43 %.

Результаты. Персонализированную генотип-направленную терапию получили 30 пациентов. Из них завершил лечение 21 (70 %) пациент: общий уровень ответа составил 100 % (полный метаболический ответ – 100 %). В процессе терапии 9 (30 %) пациентов: общий уровень ответа равен 100 %. На сроке 12 мес общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования составили 100 % (95 % доверительный интервал 100 %). Гематотоксичность оценивали в зависимости от числа циклов ($n = 144$): нейтропения III–IV степени выявлена в 7 % циклов, анемия III–IV степени и тромбоцитопения III–IV степени – в 1,4 и 3,5 % циклов соответственно. Негематологическая токсичность, как правило, не превышала I–II степень.

Заключение. Результаты настоящего клинического исследования являются многообещающими и представляют предварительные доказательства пользы применения персонализированной генотип-направленной противоопухолевой терапии при впервые диагностированной ДВКЛ. Данная терапевтическая стратегия демонстрирует высокую клиническую эффективность, в частности в главной целевой группе – ДВКЛ высокого риска прогрессирования при низкой токсичности. Необходимы дальнейшие рандомизированные исследования для подтверждения эффективности и внедрения нового подхода в рутинную клиническую практику.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, секвенирование, генотип, прецизионная иммунохимоотерапия

Для цитирования: Мингалимов М.А., Барях Е.А., Мисюрин А.В. и др. Персонализированная генотип-направленная противоопухолевая терапия впервые диагностированной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы: анализ эффективности и токсичности протокола R-CHOP-X в рамках одноцентрового нерандомизированного проспективного клинического исследования (первые результаты). Онкогематология 2024;19(4):84–92.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-84-92>

Personalized genotype-directed antitumor therapy for newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma: efficacy and toxicity of the R-CHOP-X protocol in a single-center, non-randomized, prospective clinical trial (first results)

M.A. Mingalimov^{1,2}, E.A. Baryakh¹⁻³, A.V. Misyurin⁴, L.A. Kesaeva⁵, A.S. Mkrtchyan⁵, E.N. Misyurina^{1,2}, T.N. Tolstykh^{1,2}, M.S. Orlova², A.A. Akhmadeeva², T.S. Chudnova^{1,2}, D.D. Ivanova¹, O.L. Kochneva¹, E.N. Zotina^{1,2}, A.B. Makeshova^{1,2}, S.S. Andreev¹, K.V. Yatskov¹, I.V. Samsonova¹, M.A. Lysenko¹

¹City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department; 3 Pekhotnaya St., Moscow 123182, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

⁴Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences; 3 Gubkina St., Moscow 119991, Russia;

⁵GeneTechnology; 104 Profsoyuznaya St., Moscow 117437, Russia

Contacts: Marat Albertovich Mingalimov mingalimovm@yandex.ru

Background. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is a potentially curable biologically heterogeneous lymphatic tumor. Standard R-CHOP therapy shows disappointing results, both immediate and long-term. To improve efficacy without additional toxicity, it is worth considering the possibility of using biologically oriented therapy.

Aim. To evaluate the clinical efficacy and toxicity of the genotype-directed R-CHOP-X in patients with newly diagnosed DLBCL in real clinical practice.

Materials and methods. A single-center prospective interventional clinical study included 30 patients with newly diagnosed DLBCL between September 2023 and September 2024. The median age was 60 (38–78) years. According to the international prognostic index, 23 (77 %) patients were classified as having a high risk of progression. Genotype incidence in the study cohort: MCD – 7 %, N1 – 20 %, BN2 – 7 %, EZB – 16 %, ST2 – 7 %, NOS – 43 %.

Results. 30 patients received personalized genotype-directed therapy. Of these, 21 (70 %) patients completed treatment: the overall response rate was 100 % (complete metabolic response – 100 %). 9 (30 %) patients continue therapy: the overall response rate is 100 %. At 12 months, overall survival and progression-free survival were 100 % (95 % confidence interval 100 %). Hematological toxicity was assessed depending on the number of cycles ($n = 144$): grade III–IV neutropenia was detected in 7 % of cycles, grade III–IV anemia and grade III–IV thrombocytopenia in 1.4 and 3.5 % of cycles, respectively. Non-hematological toxicity was generally grade ≤I–II.

Conclusion. The results of this clinical trial are promising and provide preliminary evidence for the benefit of personalized genotype-directed antitumor therapy in newly diagnosed DLBCL. This therapeutic strategy demonstrates high clinical efficacy, particularly in the main target group – DLBCL with a high risk of progression with low toxicity. Further randomized studies are needed to confirm the effectiveness and implement the new approach in routine clinical practice.

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma, sequencing, genotype, precision immunochemotherapy

For citation: Mingalimov M.A., Baryakh E.A., Misyurin A.V. et al. Personalized genotype-directed antitumor therapy for newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma: efficacy and toxicity of the R-CHOP-X protocol in a single-center, non-randomized, prospective clinical trial (first results). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(4):84–92. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-4-84-92>

Введение

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) — потенциально курабельная молекулярно-биологически гетерогенная группа лимфоидных опухолей, клиническая и прогностическая неоднородность которых обусловлена многообразием aberrантных сигнальных каскадов, вовлеченных в ее патогенез [1]. Согласно статистическим медицинским данным,

лидирующую позицию в структуре заболеваемости агрессивными В-клеточными лимфомами занимает ДВКЛ (до 50 % всех случаев неходжкинских лимфом) [2]. По данным Московского канцер-регистра, с 2018 по 2022 г. выявлено 760 новых случаев заболевания ДВКЛ.

На сегодняшний день индукционная программа R-CHOP остается стандартом противоопухолевой

терапии впервые диагностированной ДВКЛ в соответствии с многими клиническими рекомендациями [3–5]. Однако у 40–50 % пациентов развиваются ранние рецидивы и/или первичная рефрактерность к проводимой терапии по программе R-СНОР, и в дальнейшем ремиссии ДВКЛ удается достигнуть в 10–15 % случаев [6–8]. Таким образом, столь драматическое течение заболевания убедительно свидетельствует о неудовлетворительных результатах применения протокола R-СНОР, особенно в наиболее сложной когорте больных — группе ДВКЛ высокого риска раннего прогрессирования. Поскольку исход данного заболевания зависит от эффективности инициального этапа, необходима кардинальная смена парадигмы индукционной терапии ДВКЛ.

Стремительное развитие и совершенствование молекулярно-генетических методов исследований позволили выделить генетические подтипы ДВКЛ. Разработана современная классификационная система LymphGen, согласно которой ДВКЛ подразделяют на 6 генотипов с учетом вовлеченных аберрантных сигнальных путей [9]. Использование этой классификации позволило стратифицировать пациентов на основе не только биологических характеристик и патогенетических механизмов, но и результатов терапии. В связи с растущим арсеналом противоопухолевых агентов стало возможно проводить патогенетически обоснованную терапию с помощью ингибирования вовлеченных сигнальных каскадов в зависимости от генотипа ДВКЛ.

С учетом изложенного одной из потенциальных стратегий улучшения эффективности терапии без дополнительной токсичности рассматривается персонализация лечения впервые диагностированной ДВКЛ, основанная на идентификации мутационного профиля. Высокая эффективность и низкая токсичность новой стратегии терапии ДВКЛ продемонстрированы в зарубежных работах [10]. Однако интеграция данного подхода в реальную клиническую практику прежде всего зависит от рутинного проведения секвенирования опухоли, финансового обеспечения и доступности иммунотаргетных агентов.

В рамках реальной клинической практики мы применили дифференцированную программу лечения больных с впервые диагностированной ДВКЛ, основанную на верификации генотипа согласно LymphGen.

Цель исследования — оценить клиническую эффективность и токсичность генотип-направленной программы R-СНОР-Х у пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ в рамках реальной клинической практики.

Материалы и методы

Настоящее одноцентровое проспективное интервенционное клиническое исследование проводится в Городской клинической больнице № 52 с сентября 2023 г. по настоящее время. Все пациенты до начала

индукционной химиоиммунотаргетной терапии подписали информированное добровольное согласие.

Диагноз ДВКЛ верифицирован согласно критериям пересмотренной классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (2022) по результатам морфологического и иммуногистохимического исследований биоптата опухолевой ткани.

В исследование не включены пациенты с В-клеточной лимфомой высокой степени злокачественности, первичной В-клеточной крупноклеточной лимфомой иммунопривилегированных зон (яичко, центральная нервная система (ЦНС), витреоретинальная зона) и первичной медиастинальной (тимической) В-клеточной крупноклеточной лимфомой.

Для исключения В-клеточной лимфомы высокой степени злокачественности выполнялось FISH-исследование на наличие реаранжировок генов *c-MYC*, *BCL2* и *BCL6*.

В рамках идентификации генотипа ДВКЛ в соответствии с классификацией LymphGen проводилось таргетное секвенирование по Сэнгеру. Панель включает 19 генов: *MYD88*, *CD79b*, *TNFAIP3*, *EP300*, *PIM1*, *STAT6*, *NOTCH1*, *EZH2*, *CREBBP*, *TET2*, *NOTCH2*, *BTG1*, *CD70*, *TNFSFR14*, *DTX1*, *MPEG1*, *MTOR*, *TBL1XR1* и *TP53*.

Первичное стадирование пациентов с ДВКЛ осуществляли согласно классификации Ann Arbor в модификации Lugano 2014 г. (позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, и унилатеральная трепанобиопсия костного мозга). При невозможности инициальной позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, обусловленной тяжестью заболевания, в дебюте выполняли компьютерную томографию всего тела с внутривенным контрастированием.

В исследование включены 30 пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ (табл. 1).

Протокол лечения включает 1 индукционный цикл иммунохимиотерапии по программе R-СНОР в качестве bridge-терапии до получения результатов генотипирования с последующей инициацией 5 индукционных циклов по протоколу R-СНОР-Х (Х — дополнительный противоопухолевый агент). В зависимости от выявленного генотипа пациенты получали 1 из 4 препаратов (вориностат, акалабрутиниб, децитабин и леналидомид) дополнительно к базисной терапии R-СНОР (табл. 2).

Первичную профилактику фебрильной нейтропении гранулоцитарным колониестимулирующим фактором проводили согласно рекомендациям Национальной онкологической сети. Эффективность противоопухолевой терапии оценивали в соответствии с международными критериями оценки эффективности (классификация Lugano). Тип и степень токсичности проводимой терапии регистрировали в соответствии с общими терминологическими критериями

Таблица 1. Суммарная характеристика пациентов (n = 30)
Table 1. General characteristics of patients (n = 30)

Показатель Parameter	Значение Value
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	60 (38–78)
Сумма баллов по шкале ECOG ≥ 2 , n (%) ECOG score ≥ 2 , n (%)	19 (63)
Мужчины, n (%) Males, n (%)	12 (43)
Международный прогностический индекс 3–5, n (%) International Prognostic Index 3–5, n (%)	23 (77)
Стадия по Ann Arbor (модификация Lugano, 2014), n (%): Ann Arbor stage (Lugano 2014 modification), n (%):	
II	11 (37)
III–IV	19 (63)
Иммуновариант, n (%): Immunovariant, n (%):	
GCB	10 (33)
non-GCB	20 (67)
Коэкспрессия c-MYC/BCL2, n (%) c-MYC/BCL2 coexpression, n (%)	1 (3)
Single-hit, n (%)	2 (7)
LymphGen, n (%):	
MCD	2 (7)
N1	6 (20)
BN2	2 (7)
EZB	5 (16)
A53	0
ST2	2 (7)
NOS	13 (43)

Таблица 2. Схема терапии R-CHOP-X
Table 2. R-CHOP-X treatment regimen

Препарат Drug	Дозировка и способ введения Dosage and route of administration	Продолжительность введения, дней Days of administration	Генотип по LymphGen LymphGen genotype
Ритуксимаб Rituximab	375 мг/м ² , внутривенно 375 mg/m ² , intravenously	0	—
Доксорубин Doxorubicin	50 мг/м ² , внутривенно 50 mg/m ² , intravenously	1	—
Винкристин Vincristine	1,4 мг/м ² , внутривенно 1.4 mg/m ² , intravenously	1	—
Циклофосфамид Cyclophosphamide	750 мг/м ² , внутривенно 750 mg/m ² , intravenously	1	—
Преднизолон Prednisolone	60 мг/м ² , внутривенно 60 mg/m ² , intravenously	1–5	—
Акалабрутиниб Acalabrutinib	100 мг 2 раза в сутки, перорально 100 mg 2 times daily, orally	1–21	MCD, N1, BN2
Леналидомид Lenalidomide	25 мг 1 раз в сутки, перорально 25 mg once daily, orally	1–10	ST2, NOS
Вориностат Vorinostat	400 мг 1 раз в сутки, перорально 400 mg once daily, orally	1–9	EZB
Децитабин Decitabine	10 мг/м ² , внутривенно 10 mg/m ² , intravenously	1–5	A53

нежелательных явлений Национального института рака США, версия 5.0.
Лечение возобновляется на 22-й день.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен с применением программного обеспечения для обработки данных R, версия 4.2.2. Анализ включал в себя описательную и статистическую части. В рамках описательной статистики количественные показатели представлены значением медианы, а также интерквартильным разбросом. Категориальные показатели представляли частотой и процентами.

Для построения кривых выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) использовали метод Каплана–Майера. При расчете ОВ продолжительность жизни определяли как время от даты инициации терапии до дня летальности по любой причине и цензурировали датой последнего доступного наблюдения. Для расчета ВБП продолжительность жизни пациентов определяли как время от даты инициации терапии до прогрессирования, развития рецидива или летального исхода по любой причине.

Результаты

Анализ полученных результатов исследования выполнен по состоянию на 01.09.2024. Клинические исходы пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ при проведении протокола R-CHOP-X представлены в табл. 3.

Значения 1-летней ОВ и ВБП для всех пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ представлены

на рис. 1: 1-летняя ОВ составила 100 % (95 % доверительный интервал 100 %), ВБП – 100 % (95 % доверительный интервал 100 %).

Таблица 3. Исходы пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой, n (%)
Table 3. Outcomes of patients with diffuse large B-cell lymphoma, n (%)

Исход Outcome	Завершили терапию Completed therapy	В процессе терапии Continue therapy
Общий ответ Overall response	21 (100)	9 (100)
Полный ответ Complete response	21 (100)	2 (22)
Частичный ответ Partial response	—	7 (78)

Анализ гематологической и негематологической токсичности проводили в зависимости от числа циклов. В исследуемой когорте анемия III–IV степени наблюдалась у 1 (3 %) из 30 больных в 2 (1,4 %) из 144 циклов; тромбоцитопения III–IV степени – у 4 (13 %) больных в 5 (3,5 %) циклах; нейтропения III–IV степени – у 8 (27 %) больных в 10 (7 %) циклах. Из негематологической токсичности единично регистрировали инфекционные осложнения. Септические осложнения не зафиксированы.

Обсуждение

В настоящей работе впервые представлены результаты проведенного в России клинического исследования по персонализированной генотип-направленной противоопухолевой терапии *de novo* ДВКЛ. Данный подход продемонстрировал высокую эффективность в рассматриваемой когорте больных: в группе завершивших терапию (n = 21) общий и полный метаболический

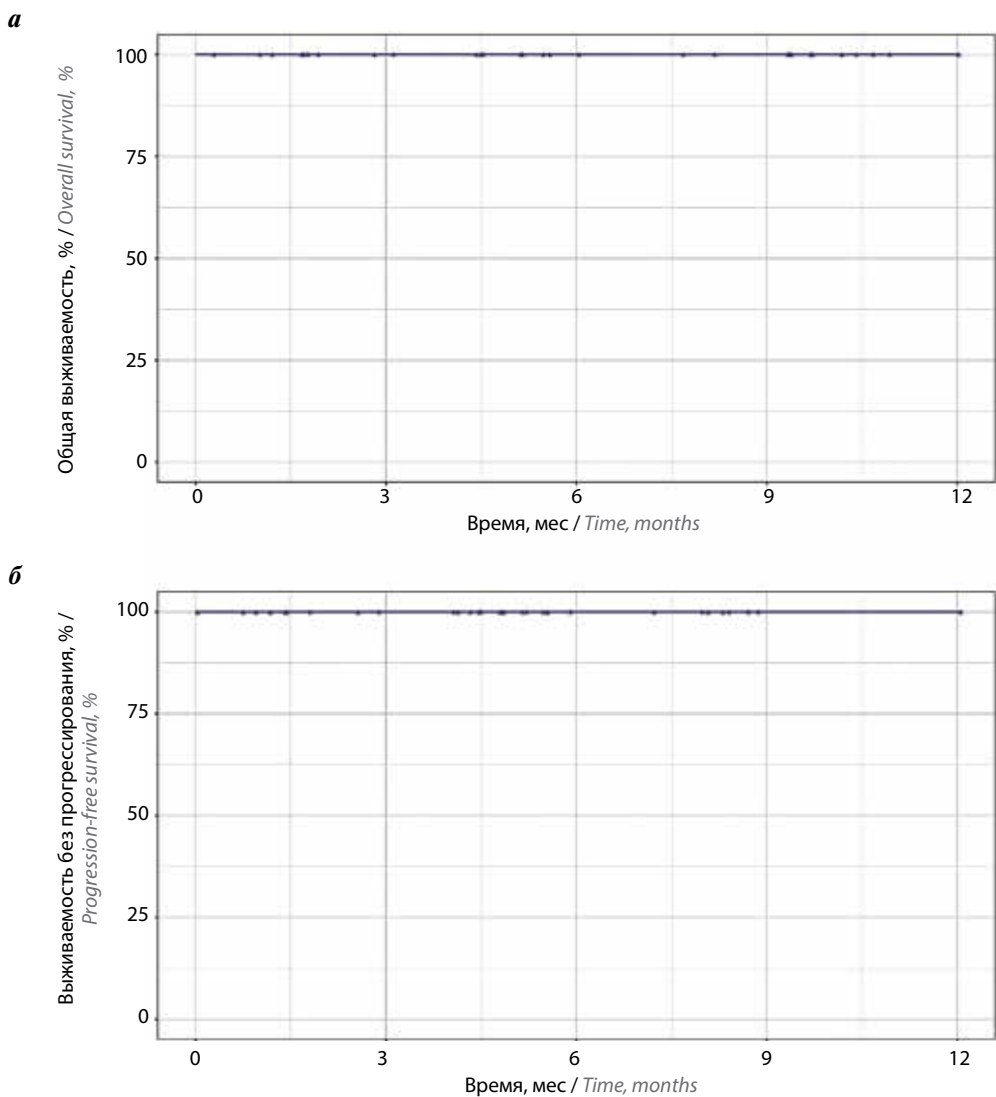


Рис. 1. Значения 1-летней общей выживаемости (а) и выживаемости без прогрессирования (б) (n = 30)
Fig. 1. 1-year overall survival (a) and progression-free survival (b) (n = 30)

ответы составили 100 и 100 %; 1-летняя ОВ и ВБП — 100 и 100 % соответственно.

По результатам последних исследований 5-летняя ОВ у пациентов группы низкого риска при проведении терапии R-СНОР составляет 90 %, у пациентов группы высокого риска прогрессирования — 50 % [11, 12]. Таким образом, оптимизация 1-й линии терапии у больных группы высокого риска — приоритетная задача в онкогематологии. Следует подчеркнуть, что в настоящем клиническом исследовании преобладали пациенты, входящие в группу ДВКЛ высокого риска прогрессирования ($n = 23$; 77 %).

Выбор дополнительного агента обусловлен таргетным воздействием на вовлеченные aberrантные сигнальные каскады, характерные для каждого генотипа. Так, для генотипов MCD, N1 и BN2 биологически обоснована интеграция в терапию ингибитора тирозинкиназы Брутона, поскольку в патогенезе данных генотипов играет роль BCR-NF- κ B-зависимый сигнальный путь [13]. Для генотипа EZB, который характеризуется aberrантной эпигенетической модуляцией и вовлечением сигнального пути PI3K/AKT, целесообразно включение ингибитора гистондеацетилазы (например, вориностат), способного влиять на упомянутые патогенетические звенья [14]. Ключевую роль в генетическом подтипе ST2 играет опухолевое микроокружение, что свидетельствует об обоснованности включения леналидомид в схему терапии [15]. При генотипе A53 целесообразно применение ингибитора ДНК-метилтрансферазы (например, децитабин) в связи с aberrантным гиперметилированием ДНК, обнаруживаемым при данном генотипе [16]. В противоопухолевую терапию ДВКЛ NOS включен леналидомид с учетом его потенциальной клинической эффективности как при GCB-, так и при ABC-подтипах ДВКЛ [17].

Согласно медицинской литературе, существует единственное исследование, посвященное изучению эффективности и безопасности персонализированной генотип-направленной терапии впервые диагностированной ДВКЛ согласно классификации LymphGen. Так, в работе М. Zhang и соавт. сравнены R-СНОР

и R-СНОР-X [18]. В зависимости от генотипа по классификации LymphGen больные получали 1 из 4 противоопухолевых агентов (ибрутиниб, децитабин, туцидинонат и леналидомид) дополнительно к стандартному протоколу R-СНОР. Полный метаболический ответ был статистически значимо выше в группе пациентов, получавших R-СНОР-X (87 % против 66 %; $p = 0,003$). При 1-летнем сроке наблюдения показатель ВБП был статистически значимо выше также при использовании R-СНОР-X (93 % против 73 %; отношение рисков 0,22; 95 % доверительный интервал 0,09–0,61). Таким образом, полученные нами данные соотносятся с результатами упомянутого исследования и потенциально доказывают превосходство персонализированного подхода над унифицированным протоколом R-СНОР.

В настоящем исследовании наблюдалось большое число пациентов с NOS (43 %), что подчеркивает необходимость использования более широкой таргетной панели генов для точной верификации специфического генотипа по классификации LymphGen.

Также идентифицировано 2 случая single-hit ДВКЛ. У обоих пациентов установлен иммуновариант non-GCB, NOS по классификации LymphGen, а также они отнесены к группе высокого риска прогрессирования. Оба пациента получили иммунохимиотерапию по программе R²-СНОР. На фоне данной терапии у обоих пациентов констатирован полный метаболический ответ. Согласно данным литературы, стандартный протокол R-СНОР показывает неудовлетворительные результаты в этой группе больных ДВКЛ. Так, результаты исследований *in vitro* показали, что леналидомид снижает экспрессию MYC и его генов-мишеней посредством влияния на цереблон и IRF4 в лимфоидных клетках, что указывает на обоснованность применения леналидомид в качестве терапевтического средства при крупноклеточной В-клеточной лимфоме с реаранжировкой гена *c-MYC* [19, 20]. В нерандомизированном клиническом исследовании HOVON-130 продемонстрировано преимущество применения R²-СНОР перед R-СНОР у больных ДВКЛ с наличием реаранжировки гена *c-MYC* [21].

Таблица 4. Случаи несоответствия иммуноварианта и генотипа

Table 4. Cases of discrepancy between immunovariant and genotype

Случай Case	Иммуновариант по Hans Hans immunovariant	Генотип по LymphGen LymphGen genotype	Иммуновариант, характерный для генотипа Immunovariant specific to genotype
1	non-GCB	EZB	GCB
2	GCB	MCD	non-GCB
3	non-GCB	EZB	GCB
4	GCB	N1	non-GCB
5	GCB	N1	non-GCB
6	non-GCB	EZB	GCB

Выявлено 6 случаев несоответствия генотипа и иммуноварианта ДВКЛ (табл. 4). В настоящее время сурrogатным иммуногистохимическим алгоритмом верификации молекулярного подтипа служит Hans-алгоритм. Однако у данного алгоритма наблюдается низкая корреляция с профилем экспрессии генов [22]. Мы предложили использовать в рутинной практике алгоритм Visco-Young, в основе которого — выявление экспрессии CD10, FOXP1 и BCL6. Данный алгоритм обладает не только высокой корреляцией с профилем экспрессии генов (92,6 %), но и независимой прогностической ценностью в отношении ВБП и ОВ [23].

Доминирующей прогностической шкалой течения ДВКЛ, которая используется в рутинной клинической практике и клинических исследованиях, является международный прогностический индекс (МПИ). В зависимости от группы риска 5-летняя ОВ составляет 73; 51; 43 и 26 % [24]. Зарубежные коллеги показали различия в 5-летней ОВ в зависимости от генотипа. Так, для генотипа MCD 5-летняя ОВ равна 26 %, тогда как для генотипов N1, BN2 и EZB — 36; 65 и 68 % соответственно [25]. Согласно данным литературы, генотипы по классификации LymphGen вносили вклад в прогноз течения ДВКЛ вне зависимости от исходного значения МПИ [9, 25]. В настоящей работе наблюдались случаи верификации неблагоприятного по прогнозу генотипа при низком риске по МПИ. Это свидетельствует, что клиническая шкала МПИ не отражает истинный прогноз, что требует интеграции мутационного профиля в риск-стратификационную шкалу для адекватного формирования группы риска пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ.

Наиболее обсуждаемыми проблемами остаются применение высоких доз метотрексата в качестве профилактики поражения ЦНС и прогнозирование нейрорецидива. Основным клиническим инструментом для определения группы риска развития рецидива в ЦНС при ДВКЛ служит ЦНС-МПИ. Однако, согласно результатам крупного франко-немецкого исследования, выявлено, что у 46 % пациентов с исходно низким риском по ЦНС-МПИ наблюдался рецидив в ЦНС, что подчеркивает необходимость усовершенствования стратификации риска [26]. По данным ряда исследований, использование метотрексата в высоких дозах не только не снижало риск нейрорецидива, но и было ассоциировано с высокой токсичностью, что ставит под сомнение целесообразность профилак-

тики вторичного поражения ЦНС высокими дозами метотрексата [27, 28]. Постепенно интегрируемые в клиническую практику новые противоопухолевые агенты, способные пенетрировать в ЦНС, такие как иммуномодуляторы, ингибиторы тирозинкиназы Брутона, рассматриваются в качестве потенциальной терапевтической опции профилактики поражения ЦНС [29, 30].

Принципиально важным аспектом служит внедрение геномной классификации LymphGen в реальную клиническую практику. В исследовании M.L. Zhu и соавт. проведено тестирование классификации LymphGen на 400-генной клинической панели высокопроизводительного секвенирования при ДВКЛ [31]. Авторы подтвердили, что классификационная система LymphGen, по-видимому, может быть интегрирована в рутинную клиническую практику с использованием разработанных панелей высокопроизводительного секвенирования, однако необходимы финансовые затраты. Предполагается, что, несмотря на высокую стоимость диагностического этапа, иммунохимиотерапия с учетом молекулярно-генетического ландшафта опухоли улучшит результативность противоопухолевого лечения при низкой токсичности, что уменьшит затраты на потенциально бесперспективную терапию рефрактерных и рецидивирующих форм ДВКЛ. Так, в исследовании, проведенном в НМИЦ гематологии, выполнен фармакоэкономический анализ, результаты которого продемонстрировали, что проведение терапии спасения требует колоссальных затрат на 1 пациента, что экономически нецелесообразно [32]. С учетом изложенного высокая стоимость диагностики и лечения компенсируется возможностью полного излечения пациента и восстановления качества жизни.

Заключение

Результаты настоящего клинического исследования являются многообещающими и представляют предварительные доказательства пользы применения персонализированной генотип-направленной противоопухолевой терапии при впервые диагностированной ДВКЛ. Данная терапевтическая стратегия демонстрирует высокую клиническую эффективность, в частности в главной целевой группе — ДВКЛ высокого риска прогрессирования — при низкой токсичности. Необходимы дальнейшие рандомизированные исследования для подтверждения эффективности и внедрения нового подхода в рутинную клиническую практику.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Hilton L.K., Scott D.W., Morin R.D. Biological heterogeneity in diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol* 2023;60(5): 267–76. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2023.11.006
2. Wang S.S. Epidemiology and etiology of diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol* 2023;60(5):255–66. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2023.11.004
3. Fox C.P., Chaganti S., McIlroy G. et al. The management of newly diagnosed large B-cell lymphoma: a British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol* 2024;204(4):1178–92. DOI: 10.1111/bjh.19273
4. Gumà J., Palazón-Carrión N., Rueda-Domínguez A. et al. SEOM-GOTEL clinical guidelines on diffuse large B-cell lymphoma (2022). *Clin Transl Oncol* 2023;25(9):2749–58. DOI: 10.1007/s12094-023-03206-5
5. Ohmachi K. [Diffuse large B-cell lymphoma: standard treatment and research questions]. *Rinsho Ketsueki* 2019;60(9):1193–8. [In Japanese.]. DOI: 10.11406/rinketsu.60.1193
6. Garcia-Sancho A.M., Cabero A., Gutiérrez N.C. Treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: new approved options. *J Clin Med* 2023;13(1):70. DOI: 10.3390/jcm13010070
7. Bicsko R.R., Antal L., Magyari F. et al. Autologous transplantation may still effectively treat relapsed diffuse large B-cell lymphoma in selected patients. *Cancers (Basel)* 2023;15(12):3223. DOI: 10.3390/cancers15123223
8. Melchardt T., Egle A., Greil R. How I treat diffuse large B-cell lymphoma. *ESMO Open* 2023;8(1):100750. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100750
9. Wright G.W., Huang D.W., Phelan J.D. et al. A probabilistic classification tool for genetic subtypes of diffuse large B-cell lymphoma with therapeutic implications. *Cancer Cell* 2020;37(4):551–68.e14. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.015
10. Zhang M.C., Tian S., Fu D. et al. Genetic subtype-guided immunochemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma: the randomized GUIDANCE-01 trial. *Cancer Cell* 2023;41(10):1705–16.e5. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.09.004
11. Zhou Z., Sehn L.H., Rademaker A.W. et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* 2014;123(6):837–42. DOI: 10.1182/blood-2013-09-524108
12. Shi X., Liu X., Li X. et al. Risk stratification for diffuse large B-cell lymphoma by integrating interim evaluation and International Prognostic Index: a multicenter retrospective study. *Front Oncol* 2021;11:754964. DOI: 10.3389/fonc.2021.754964
13. Schmitz R., Wright G.W., Huang D.W. et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2018;378(15):1396–407. DOI: 10.1056/NEJMoa1801445
14. Andersen C.L., Asmar F., Klausen T. et al. Somatic mutations of the CREBBP and EP300 genes affect response to histone deacetylase inhibition in malignant DLBCL clones. *Leuk Res Rep* 2012;2(1):1–3. DOI: 10.1016/j.lrr.2012.10.002
15. Shen R., Fu D., Dong L. et al. Simplified algorithm for genetic subtyping in diffuse large B-cell lymphoma. *Signal Transduct Target Ther* 2023;8(1):145. DOI: 10.1038/s41392-023-01358-y
16. Martin P., Bartlett N.L., Chavez J.C. et al. Phase 1 study of oral azacitidine (CC-486) plus R-CHOP in previously untreated intermediate- to high-risk DLBCL. *Blood* 2022;139(8):1147–59. DOI: 10.1182/blood.2021011679
17. Nowakowski G.S., Hong F., Scott D.W. et al. Addition of lenalidomide to R-CHOP improves outcomes in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma in a randomized phase II US intergroup study ECOG-ACRIN E1412. *J Clin Oncol* 2021;39(12):1329–38. DOI: 10.1200/JCO.20.01375
18. Zhang M., Xu P., Wang L. et al. Genetic subtype guided rituximab-based immunochemotherapy improves outcome in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma: first report of a randomized phase 2 study. *Hematol Oncol* 2021;39(S2):56–7. DOI: 10.1002/hon.26_2879
19. Lopez-Girona A., Heintel D., Zhang L.H. et al. Lenalidomide downregulates the cell survival factor, interferon regulatory factor-4, providing a potential mechanistic link for predicting response. *Br J Haematol* 2011;154(3):325–36. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08689.x
20. Gopalakrishnan R., Matta H., Tolani B. et al. Immunomodulatory drugs target IKZF1-IRF4-MYC axis in primary effusion lymphoma in a cereblon-dependent manner and display synergistic cytotoxicity with BRD4 inhibitors. *Oncogene* 2016;35(14):1797–810. DOI: 10.1038/ncr.2015.245
21. Chamuleau M.E.D., Burggraaff C.N., Nijland M. et al. Treatment of patients with MYC rearrangement positive large B-cell lymphoma with R-CHOP plus lenalidomide: results of a multicenter HOVON phase II trial. *Haematologica* 2020;105(12):2805–12. DOI: 10.3324/haematol.2019.238162
22. Benesova K., Forsterova K., Votavova H. et al. The Hans algorithm failed to predict outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. *Neoplasma* 2013;60(1):68–73. DOI: 10.4149/neo_2013_010
23. Visco C., Li Y., 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 [published correction appears in *Leukemia* 2014;28(4):980]. *Leukemia* 2012;26(9):2103–13. DOI: 10.1038/leu.2012.83
24. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;329(14):987–94. DOI: 10.1056/NEJM199309303291402
25. Papageorgiou S.G., Thomopoulos T.P., Katagas I. et al. Prognostic molecular biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era and their therapeutic implications. *Ther Adv Hematol* 2021;12:20406207211013987. DOI: 10.1177/20406207211013987
26. Frontzek F., Renaud L., Dührsen U. et al. Identification, risk factors, and clinical course of CNS relapse in DLBCL patients across 19 prospective phase 2 and 3 trials—a LYSA and GLA/DSHNHL collaboration. *Leukemia* 2024;38(10):2225–34. DOI: 10.1038/s41375-024-02371-y
27. Lewis K.L., Jakobsen L.H., Villa D. et al. High-dose methotrexate as CNS prophylaxis in high-risk aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2023;41(35):5376–87. DOI: 10.1200/JCO.23.00365
28. Tolley E.R., Lewinter C., Pedersen L.M., Nielsen T.H. Efficacy of intravenous high-dose methotrexate in preventing relapse to the central nervous system in R-CHOP(-like)-treated, high-risk, diffuse large B-cell lymphoma patients and its effect on mortality: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica* 2024. DOI: 10.3324/haematol.2023.284281
29. Yuan X., Xie Y., Xu N. et al. Lenalidomide, rituximab, and methotrexate are effective in newly diagnosed primary central nervous system lymphoma. *Haematologica* 2024;109(6):2005–9. DOI: 10.3324/haematol.2023.284834
30. Lv L., Sun X., Wu Y. et al. Efficacy and safety of ibrutinib in central nervous system lymphoma: a PRISMA-compliant single-arm meta-analysis. *Front Oncol* 2021;11:707285. DOI: 10.3389/fonc.2021.707285
31. Zhu M.L., Drill E., Joffe E. et al. Validation of LymphGen classification on a 400-gene clinical next-generation sequencing panel in diffuse large B-cell lymphoma: real-world experience from a cancer center. *Haematologica* 2024;109(7):2326–30. DOI: 10.3324/haematol.2023.284565
32. Багова М.О., Магомедова А.У., Кравченко С.К. и др. Фармако-экономический 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 ДВКЛ-2015. *Клиническая онкогематология* 2021;14(3):321–32. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-321-332

Bagova M.O., Magomedova A.U., Kravchenko S.K. et al.
Pharmacoeconomic analysis of R-DA-EPOCH
and R-MNHL-BFM-90 combination immunochemotherapy
in patients with prognostically unfavorable diffuse large B-cell

lymphoma within randomized multi-center clinical trial
DLBCL-2015. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical
oncohematology* 2021;14(3):321–32. (In Russ.).
DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-321-332

Вклад авторов

М.А. Мингалимов, Е.А. Барях: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка и окончательное одобрение рукописи;
А.В. Мисюрин, Л.А. Кесаева, А.С. Мкртчян, М.С. Орлова, О.Л. Кочнева, Е.Н. Зотина, А.Б. Макешова, К.В. Яцков: сбор и обработка данных, окончательное одобрение рукописи;
Е.Н. Мисюрина: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, окончательное одобрение рукописи;
Т.Н. Толстых, Т.С. Чуднова, Д.Д. Иванова, С.С. Андреев: сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, окончательное одобрение рукописи;
А.А. Ахмадеева: сбор и обработка данных, интерпретация данных, окончательное одобрение рукописи;
И.В. Самсонова, М.А. Лысенко: сбор и обработка данных, окончательное одобрение рукописи, административная поддержка.

Authors' contributions

M.A. Mingalimov, E.A. Baryakh: concept and design development, data collection and processing, providing of research materials, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;
A.V. Misyurin, L.A. Kesaeva, A.S. Mkrtchyan, M.S. Orlova, O.L. Kochneva, E.N. Zotina, A.B. Makeshova, K.V. Yatskov: data collection and processing, final article approval;
E.N. Misyurina: concept and design development, data collection and processing, final article approval;
T.N. Tolstykh, T.S. Chudnova, D.D. Ivanova, S.S. Andreev: data collection and processing, providing of research materials, final article approval;
A.A. Akhmadeeva: data collection and processing, data interpretation, final article approval;
I.V. Samsonova, M.A. Lysenko: data collection and processing, final article approval, administrative support.

ORCID авторов / ORC ID of authors

М.А. Мингалимов / M.A. Mingalimov: <https://orcid.org/0000-0002-8491-2140>
Е.А. Барях / E.A. Baryakh: <https://orcid.org/0000-0001-6880-9269>
А.В. Мисюрин / A.V. Misyurin: <https://orcid.org/0000-0003-1349-2879>
Л.А. Кесаева / L.A. Kesaeva: <https://orcid.org/0000-0001-8277-8649>
А.С. Мкртчян / A.S. Mkrtchyan: <https://orcid.org/0000-0002-0638-213X>
Е.Н. Мисюрина / E.N. Misyurina: <https://orcid.org/0000-0003-2419-4850>
Т.Н. Толстых / T.N. Tolstykh: <https://orcid.org/0000-0001-7308-0927>
М.С. Орлова / M.S. Orlova: <https://orcid.org/0009-0009-6369-5413>
А.А. Ахмадеева / A.A. Akhmadeeva: <https://orcid.org/0009-0003-1063-0620>
Т.С. Чуднова / T.S. Chudnova: <https://orcid.org/0000-0002-8012-1640>
Д.Д. Иванова / D.D. Ivanova: <https://orcid.org/0009-0004-3632-9198>
О.Л. Кочнева / O.L. Kochneva: <https://orcid.org/0000-0003-1338-8203>
Е.Н. Зотина / E.N. Zotina: <https://orcid.org/0000-0001-9692-2541>
А.Б. Макешова / A.B. Makeshova: <https://orcid.org/0000-0002-0414-2554>
С.С. Андреев / S.S. Andreev: <https://orcid.org/0000-0002-9147-4636>
К.В. Яцков / K.V. Yatskov: <https://orcid.org/0000-0003-0125-9068>
И.В. Самсонова / I.V. Samsonova: <https://orcid.org/0000-0002-1228-1765>
М.А. Лысенко / M.A. Lysenko: <https://orcid.org/0000-0001-6010-7975>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

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

Funding. The study was conducted with financial support under grant No. 1803-10/23 “Personalization of DLBCL treatment based on mutational profile as a new strategy to improve the effectiveness of first-line therapy”.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы».

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 City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department.

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