На правах рукописи

КРАМЫНИН

Леонид Александрович

ОПТИМИЗАЦИЯ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ (ТИМИЧЕСКОЙ) КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент **Филатова Лариса Валентиновна**

Официальные оппоненты:
Виноградова Юлия Николаевна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник отдела лучевых и комбинированных методов лечения (Санкт-Петербург)
Бабичева Лали Галимовна – кандидат медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской федерации, доцент кафедры онкологии и паллиативной медицины имени академика А.И. Савицкого (Москва)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ростов-на-Дону)

Защита диссертации состоится «_____»_____2026 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.033.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по адресу: 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по адресу: 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, на сайте: https://www.niioncologii.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2026 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.1.033.01,
доктор медицинских наук **Филатова Лариса Валентиновна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Первичная медиастинальная (тимическая) крупноклеточная В-клеточная лимфома (ПМВКЛ) – редко встречающаяся группа агрессивно текущих неходжкинских лимфом, занимающая пограничное положение между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой (ДВКЛ) и классической лимфомой Ходжкина (кЛХ). ПМВКЛ имеет отличительные патоморфологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические особенности, которые позволяют выделить ее в качестве самостоятельной нозологической единицы в классификации лимфоидных новообразований ВОЗ (E. Jaffe, 2001). Встречается ПМВКЛ, в основном, у молодых женщин и чаще всего проявляется поражением лимфоузлов средостения с преимущественным местнораспространенным характером роста (A. Abou-Elella, 1999).

Согласно данным National Comprehensive Cancer Network (NCCN), оптимальная тактика в первой линии терапии является наиболее неопределенной и противоречивой, среди всех других лимфом (NCCN Guidelines, 2026). Это обусловлено в большей степени редкой встречаемостью данного заболевания (2-4% всех неходжкинских лимфом), что значительно затрудняет набор пациентов в проспективные клинические исследования.

Опции в первой линии лечения включают иммунохимиотерапию (ИХТ) и консолидирующую химио- и лучевую терапию. Интенсивные режимы 3-го поколения MACOP-B и VACOP-B доказали свою эффективность во многих ретроспективных анализах, самым масштабным из которых является работа 2002 г. под руководством P.L. Zinzani (P. Zinzani, 2002). В последующих исследованиях, в эпоху ритуксимаба, была продемонстрирована сопоставимая эффективность, однако намного большая токсичность MACOP-B и VACOP-B по сравнению с R-CHOP, что способствовало становлению R-CHOP в качестве стандарта первой линии терапии (K. Savage, 2006). Основным недостатком данного режима является необходимость использования консолидирующего облучения средостения после проведенного лечения с целью закрепления противоопухолевого ответа (N. Shah, 2018; S. Küçükyurt, 2025).

Революционным в лечении ПМВКЛ стало исследование II фазы National Cancer Institute под руководством Dunleavy K., в котором высокую эффективность продемонстрировал режим DA-EPOCH-R, исключив необходимость проведения консолидирующей лучевой терапии (ЛТ) (K. Dunleavy, 2013). В последующем, ряд работ предоставлял противоречивые результаты относительно эффективности DA-EPOCH-R в сравнении с R-CHOP, а также необходимости ЛТ с лечебной или консолидирующей целью (M. Jackson, 2016; E. Chan, 2019; G. Held, 2020).

По причине крайне малого количества проспективных исследований 3 фазы и противоречивых результатов ретроспективных исследований, на данный момент четкого общепризнанного стандарта первой линии лечения ПМВКЛ нет. Изучение различных режимов терапии, а также выявление предиктивных и прогностических факторов поможет улучшить результаты лечения и оптимизировать первую линию терапии ПМВКЛ.

Степень разработанности темы исследования

Сравнение эффективности и токсичности режимов DA-EPOCH-R и R-CHOP продолжается в клинических исследованиях на протяжении последних 13 лет, однако результаты этих исследований противоречивы и не позволяют сделать вывод об однозначном преимуществе одного из режимов. Мультицентровой анализ под руководством N. Shah (2018) продемонстрировал отсутствие статистически значимой разницы в двухлетней выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в группах R-CHOP и DA-EPOCH-R, однако у пациентов, получавших DA-EPOCH-R, была более высокая вероятность развития нейтропенической лихорадки по сравнению с пациентами, получавшими R-CHOP. В то же время режим DA-EPOCH-R исключал необходимость облучения средостения и связанные с ним отдаленные нежелательные явления: сердечно-сосудистая и легочная токсичность, а также риск вторичных злокачественных новообразований (N. Shah, 2018). Несколько недавно опубликованных ретроспективных исследований демонстрируют преимущество режима DA-EPOCH-R над R-CHOP как по частоте достижения полного противоопухолевого ответа, так и по показателям выживаемости (M. Cook, 2023; E. Zucca, 2025; A. Piperidou, 2025).

Роль ЛТ в лечении ПМВКЛ также остается спорной. Некоторые исследования подтверждают необходимость ЛТ в качестве консолидации ремиссии после проведенной лекарственной терапии (M. Jackson, 2016). Другие работы, напротив, демонстрируют отсутствие разницы в выживаемости пациентов при комбинированном лечении, и, соответственно, доказывают необоснованность назначения ЛТ (M. Messmer, 2019). При этом показания к назначению ЛТ, дозы облучения и режимы лекарственной терапии, после которых следует ее проводить, отличаются в зависимости от центра, в котором проводится лечение.

В 2024 г. были опубликованы результаты единственного крупного проспективного рандомизированного исследования IELSG37, которое продемонстрировало отсутствие влияния консолидирующей ЛТ на долгосрочные результаты лечения у пациентов с полным метаболическим ответом после ИХТ (M. Martelli, 2024). Однако роль ЛТ в случае частичного метаболического ответа, а также предпочтительный режим индукционной ИХТ, остаются неопределенными.

Помимо стандартов терапии, существуют альтернативные опции, которые зарекомендовали себя в отдельных небольших ретроспективных исследованиях. Примерами таких подходов являются последовательный режим R-CHOP-14/R-ICE (K. Bantilan, 2024), а также консолидация достигнутого противоопухолевого ответа курсом высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с аутоТГСК) (X. Liu, 2017; I. Avivi, 2018).

После окончания лечения с целью оценки противоопухолевого эффекта и определения показаний для последующей терапии используется позитронно-эмиссионная томография всего тела с 18-фтордезокси-D-глюкозой, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ). Однако ее роль в качестве дифференциально-диагностического инструмента для установления дальнейшей тактики существенно

ограничена высоким уровнем ложноположительных результатов и низкой положительной прогностической ценностью (B. Hoppe, 2021).

Таким образом, лечебная тактика в первой линии терапии ПМВКЛ остается неопределенной, а многообразие терапевтических опций, в том числе возможностей консолидации противоопухолевого ответа, способствует формированию различных подходов в зависимости от медицинского центра, в котором проводится лечение.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения первичной медиастинальной (тимической) крупноклеточной В-клеточной лимфомы посредством оптимизации первой линии терапии.

Задачи исследования

1. Сравнить эффективность режимов первой линии терапии первичной медиастинальной (тимической) крупноклеточной В-клеточной лимфомы: DA-EPOCH-R и R-CHOP.
2. Оценить эффективность консолидации противоопухолевого ответа лучевой терапией и высокодозной химиотерапией с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов после DA-EPOCH-R.
3. Сравнить токсичность различных программ первой линии терапии первичной медиастинальной (тимической) крупноклеточной В-клеточной лимфомы.
4. Изучить факторы прогноза у пациентов с первичной медиастинальной (тимической) крупноклеточной В-клеточной лимфомой.
5. Обосновать оптимизацию первой линии терапии первичной медиастинальной (тимической) крупноклеточной В-клеточной лимфомы с учетом эффективности, токсичности, значимых прогностических факторов.

Научная новизна исследования

1. Получены данные об эффективности и токсичности режимов первой линии терапии ПМВКЛ DA-EPOCH-R в сравнении с R-CHOP в качестве индукционной ИХТ, а также впервые в рамках одного исследования на большой когорте пациентов проанализировано влияние консолидации лучевой терапией или ВДХТ с аутоТГСК после режима DA-EPOCH-R у пациентов с полным и частичным противоопухолевым ответом в сравнении с группой наблюдения.
2. DA-EPOCH-R определен как наиболее эффективный режим индукционной ИХТ.
3. Определено, что консолидация лучевой терапией или ВДХТ с аутоТГСК у пациентов с полным или частичным гистологически негативным противоопухолевым ответом после DA-EPOCH-R не улучшает эффективность терапии.
4. Определены факторы, влияющие на прогноз пациентов с ПМВКЛ: стадия заболевания и ИХТ в режиме R-CHOP негативно влияют на выживаемость без прогрессирования, а возраст пациента, время от постановки диагноза до начала ИХТ и

прогрессирование заболевания после индукционной ИХТ значимо связаны с более низкой общей выживаемостью.

5. Впервые у пациентов с ПМВКЛ, получающих DA-EPOCH-R, определено, что эскалация доз химиопрепаратов увеличивает частоту полных ответов, а также значимого улучшает показатели выживаемости.

6. Предложен оптимальный алгоритм первой линии терапии ПМВКЛ.

Теоретическая и практическая значимость

В исследовании на большой когорте пациентов в рамках одного центра в условиях реальной клинической практики получены данные сравнительного анализа эффективности и токсичности наиболее актуальных режимов индукционной ИХТ – DA-EPOCH-R и R-CHOP, а также впервые получены сравнительные данные эффективности консолидации достигнутого полного и частичного противоопухолевого ответа после режима DA-EPOCH-R лучевой терапией или ВДХТ с аутоТГСК в сравнении с группой наблюдения.

С практической точки зрения, режим DA-EPOCH-R определен как наиболее эффективный режим индукционной ИХТ для пациентов с впервые выявленной ПМВКЛ. На основании результатов сравнительного анализа, пациентам с полным и частичным гистологически негативным противоопухолевым ответом предлагается активное наблюдение без консолидации достигнутого ответа лучевой терапией или ВДХТ с аутоТГСК. С целью повышения эффективности терапии в режиме DA-EPOCH-R целесообразно строго соблюдать протокол лечения и выполнять эскалацию доз химиопрепаратов в зависимости от низшего уровня показателей крови, определенных во время и после проведения цикла ИХТ. Противоопухолевую терапию следует начинать в кротчайшие сроки от момента постановки диагноза с целью повышения эффективности лечения. Предложенный алгоритм позволит повысить эффективность первой линии терапии ПМВКЛ.

Методология и методы исследования

Данная работа является когортным нерандомизированным одноцентровым ретроспективным исследованием с проспективным включением. В исследование было включено 180 пациентов, которые проходили лечение в отделении гематологии и химиотерапии с палатой реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России с 2013 по 2023 годы.

На первом этапе пациентам проводили индукционную иммунохимиотерапию в режимах DA-EPOCH-R (n=159) и R-CHOP (n=21). Пациенты с полным и частичным противоопухолевым ответом после 6 циклов ИХТ DA-EPOCH-R получали консолидацию лучевой терапией (n=64), ВДХТ с аутоТГСК (n=13) или переходили под наблюдение (n=52). С целью оценки эффективности терапии в качестве непосредственных результатов лечения оценивалась частота достижения общего ответа и полного ответа, в качестве отдаленных результатов – выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость. Токсичность изучаемых программ терапии оценивалась по CTCAE v5.0.

В исследовании были проанализированы архивные данные электронных историй болезни из медицинской информационной системы «ВистаМед». Противоопухолевый ответ после индукционной ИХТ оценивался с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ. Результаты интерпретировались согласно 5-бальная шкале визуальной оценки Deauville. Пациентам в группе ЛТ проводилась 3D-конформная лучевая терапия РОД 1,8-2,0 Гр, СОД 30-36 Гр на аппарате Novalis TX (Varian, Brainlab). Пациентам в группе ВДХТ с аутоТГСК процедура лейкоцитафереза проводилась на аппарате Spectra Optia® Apheresis System (Terumo BCT, Lakewood, CO, USA).

Для статистического анализа применялась программа SPSS Statistics v21. Анализ выживаемости проводился с помощью метода Каплана-Мейера.

Положения, выносимые на защиту

1. DA-EPOCH-R является более эффективным режимом индукционной ИХТ в сравнении с R-CHOP у пациентов с впервые выявленной ПМВКЛ.
2. После ИХТ в режиме DA-EPOCH-R в случае достижения полного или частичного гистологически негативного противоопухолевого ответа консолидация лучевой терапией или ВДХТ с аутоТГСК не влияет на результаты лечения.
3. Стадия заболевания и ИХТ в режиме R-CHOP негативно влияют на выживаемость без прогрессирования. Возраст пациента, время от постановки диагноза до начала ИХТ и прогрессирование заболевания после индукционной ИХТ значимо связаны с более низкой общей выживаемостью.
4. Эскалация доз химиопрепаратов по протоколу DA-EPOCH-R повышает частоту достижения полных ответов, выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость пациентов.

Степень достоверности и апробация результатов

Дизайн диссертационной работы соответствует решению поставленной цели и выполнению задач исследования. Обследование и лечение пациентов проводилось в рамках актуальных международных и отечественных клинических рекомендаций. Объем выборки пациентов был адекватным (n=180) и позволил получить статистически значимые результаты. В работе использовались современные методы статистического анализа в соответствии с характеристикой оцениваемого показателя и объемом выборки.

Результаты проведенного исследования были представлены в виде устных докладов на всероссийских и международных конференциях и форумах: X Петербургский Международный онкологический форум «Белые ночи 2024» (Санкт-Петербург, 3-7 июля 2024 г.); Вебинар «Новое в онкогематологии» (Санкт-Петербург, 18 октября 2024 г.); XI Петербургский Международный онкологический форум «Белые ночи 2025» (Санкт-Петербург, 3-6 июля 2025 г.); Конкурс научных работ молодых ученых России «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (Санкт-Петербург, 04-05 июня 2026 г.); XII Петербургский Международный онкологический форум «Белые ночи 2026» (Санкт-Петербург, 1-4 июля 2026 г.)

Публикации

По теме научно-квалификационного исследования опубликовано 5 печатных работ, из них 3 в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. 2 журнала входят в международные базы цитирования Scopus.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования изложены в научных работах и включены в практическую деятельность отделения гематологии и химиотерапии с палатой реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Акт о внедрении от 10.06.2026).

Личный вклад автора

Автор провел поиск и анализ отечественных и зарубежных литературных данных по теме диссертационного исследования, определил цель и задачи научно-квалификационной работы. Сформировал базу данных, провел анализ данных и интерпретацию результатов, занимался написанием текстов научных работ и представлял результаты на научно-практических конференциях. Автор принимал непосредственное участие в обследовании и лечении пациентов с впервые выявленной ПМВКЛ на всех этапах: сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, определение объема диагностических процедур и интерпретация результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, назначение противоопухолевой терапии, лечение осложнений проведенной ИХТ, назначение и проведение наблюдения за пациентами после окончания лечения.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа «Оптимизация первой линии терапии первичной медиастинальной (тимической) крупноклеточной В-клеточной лимфомы» соответствует п.п. 10 паспорта специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия («медицинские науки»).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, результатов, заключения и практических рекомендаций. Работа содержит 15 таблиц и 28 рисунков. Библиографический указатель включает 104 источника, из них – 4 отечественных и 100 зарубежных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В когортное нерандомизированное одноцентровое ретроспективное исследование с проспективным включением было включено 180 пациентов, которые проходили лечение

в отделении гематологии и химиотерапии с палатой реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России с 2013 по 2023 год.

Исследование получило одобрение на заседании локального этического комитета (выписка № 06/235 из протокола заседания № 17 Комитета по этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России от 28.09.2023). Все пациенты дали письменное добровольное информированное согласие на обследование и лечение.

В исследование включались ранее не леченные пациенты старше 18 лет с диагнозом ПМВКЛ, у которых наличие морфологически и иммуногистохимически верифицированного диагноза первичной медиастинальной (тимической) крупноклеточной В-клеточной лимфомы было подтверждено в отделении патоморфологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

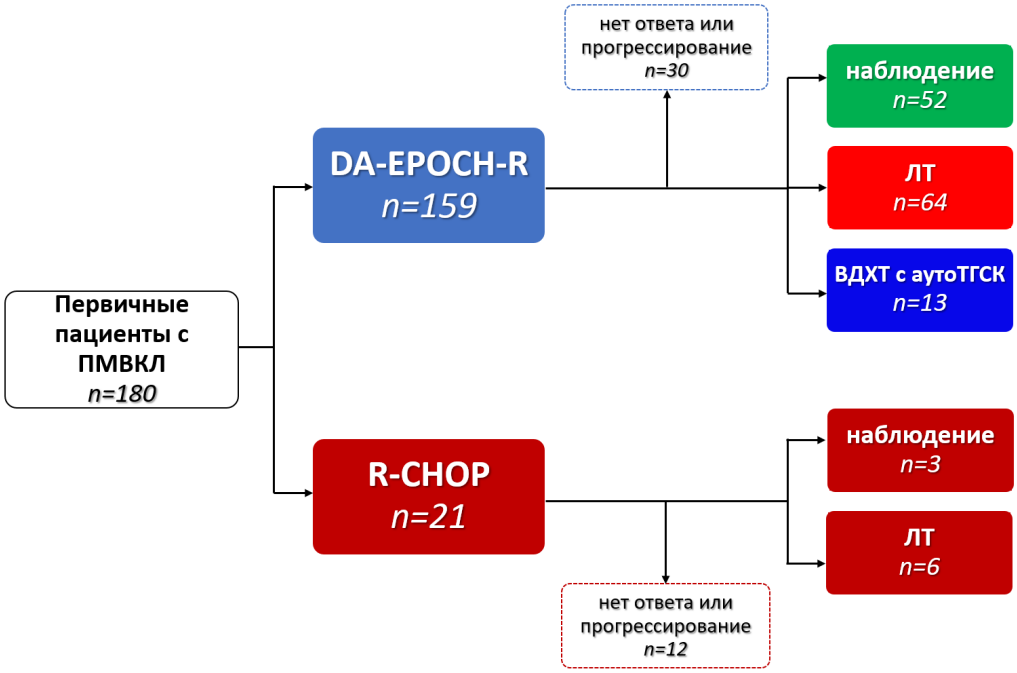


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Согласно дизайну исследования, на первом этапе (индукционная ИХТ) пациенты были разделены на две группы в соответствии с режимом проводимой противоопухолевой терапии: DA-EPOCH-R (n=159) и R-CHOP (n=21). Пациенты с полным (1-3 по Deauville) и частичным (4 по Deauville) метаболическим ответом по ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ после 6 циклов ИХТ по схеме DA-EPOCH-R (n=129) были распределены на 3 группы в зависимости от наличия/отсутствия консолидации противоопухолевого ответа и ее вида: группа ВДХТ с аутоТГСК (n=13), группа ЛТ (n=64) и группа наблюдения (n=52). Подробная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика пациентов на этапе индукционной ИХТ

Характеристика	Параметр	DA-EPOCH-R n=159	R-CHOP n=21	p-value
Возраст	Медиана	34 (18-62)	30 (18-81)	0,48
Пол	М Ж	71 (45%) 88 (55%)	6 (29%) 15 (71%)	0,24
Ki-67	Медиана	90 (30-100)	80 (30-100)	**0,029**
CD30	Да Нет	136 (86%) 23 (14%)	16 (76%) 5 (24%)	0,33
ECOG	0 1 2 3	9 (6%) 86 (54%) 57 (36%) 7 (4%)	1 (5%) 10 (47%) 9 (43%) 1 (5%)	0,91
Стадия	I II III IV	3 (2%) 88 (55%) 14 (9%) 54 (34%)	0 15 (72%) 3 (14%) 3 (14%)	0,20
B-симптомы	Да Нет	100 (63%) 59 (37%)	9 (43%) 12 (57%)	0,13
Массивное поражение средостения (bulky)	Да Нет	135 (85%) 24 (15%)	16 (76%) 5 (24%)	0,48
Уровень ЛДГ	Выше N N	122 (77%) 37 (23%)	13 (62%) 8 (38%)	0,23
IPI	0 1 2 3 4	25 (16%) 65 (41%) 27 (17%) 32 (20%) 10 (6%)	5 (24%) 8 (38%) 6 (28%) 2 (10%) 0	0,38
Эффузия в плевральные полости	Да Нет	86 (54%) 73 (46%)	11 (52%) 10 (48%)	0,93
Эффузия в перикард	Да Нет	65 (41%) 94 (59%)	8 (38%) 13 (62%)	0,81
Время от постановки диагноза до начала ХТ	Медиана дней	7 (0-32)	10 (0-30)	0,21

В группу R-CHOP были включены пациенты, которым начало терапии было инициировано в других медицинских учреждениях (1-3 цикла ИХТ), дальнейшая противоопухолевая терапия продолжалась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, а также пациенты пожилого возраста и с сопутствующими заболеваниями, которые не являлись кандидатами для более интенсивной терапии, что обуславливает малое количество пациентов в группе R-CHOP. Преимущественно, в группу входили пациенты, которые

проходили лечение с 2013 по 2016 год, когда режим DA-EPOCH-R еще не повсеместно вошел в клиническую практику.

Группы DA-EPOCH-R и R-CHOP были сопоставимы по основным характеристикам пациентов: возрасту, полу, статусу ECOG, стадии заболевания, наличию В-симптомов, международному прогностическому индексу (IPI), наличию массивного поражения средостения (bulky), наличию эффузии в плевральные полости и перикард, уровню ЛДГ, времени от постановки диагноза до начала ИХТ, количеству CD30-позитивных гистологических вариантов лимфомы. Группы отличались по показателю индекса пролиферативной активность Ki-67: в группе DA-EPOCH-R медиана индекса Ki-67 составила 90%, в группе R-CHOP – 80% (p=0,029).

Режимы терапии

В качестве индукционной ИХТ пациенты получали противоопухолевую терапию по схемам DA-EPOCH-R или R-CHOP. Пациентам с полным и частичным противоопухолевым ответом после индукционной ИХТ DA-EPOCH-R выполнялась консолидация лучевой терапией или ВДХТ с аутоТГСК.

- DA-EPOCH-R (6 циклов с интервалом 21 день): ритуксимаб 375 мг/м^2, день 1; этопозид 50 мг/м^2, винкристин 0,4 мг/м^2, доксорубицин 10 мг/м^2, 1- 4 дни (непрерывная 96-часовая инфузия); циклофосфамид 750 мг/м^2, день 5; преднизолон 120 мг/м^2, 1-5 дни. В данной дозировке проводился 1 цикл. Далее дозы этопозида, доксорубицина и циклофосфамида корректировались относительно предыдущего цикла в зависимости от низшего уровня показателей крови, определенных во время и после проведения цикла, по следующей схеме: нейтрофилы >0,5×10^9/л, тромбоциты >25×10^9/л – увеличение доз на 20%; нейтрофилы <0,5×10^9/л при 1-2 измерениях, тромбоциты >25×10^9/л – сохранение доз предыдущего цикла; нейтрофилы <0,5×10^9/л при 3 и более измерениях, тромбоциты <25×10^9/л – редукция доз на 20%.
- R-CHOP (6 циклов с интервалом 21 день): ритуксимаб 375 мг/м^2, день 1; доксорубицин 50 мг/м^2, день 1; циклофосфамид 750 мг/м^2, день 1; винкристин 1,4 мг/м^2 (суммарно не более 2 мг), день 1; преднизолон 100 мг, дни 1-5.
- Лучевая терапия: пациентам проводили 3D-конформную лучевую терапию РОД 1,8-2,0 Гр, СОД 30-36 Гр на аппарате Novalis TX (Varian, Brainlab). Облучению подвергались резидуальные массы в зависимости от локализации (средостение, лимфоузлы шеи и т.д.).
- Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток проводилась по схеме BEAM-R (кармустин 300 мг/м^2 (-6 день), этопозид 200 мг/м^2 (с -5 по -2 дни), цитарабин 200 мг/м^2, 2 раза в день (с -5 по -2 дни), мелфалан 140 мг/м^2, (-1 день), реинфузия ГСК (0 день), ритуксимаб 375 мг/м^2 (+1 день)).

Обследование пациентов

Перед началом терапии пациентам проводили полное клиническое, лабораторное, инструментальное, рентгенологическое и радиоизотопное обследование, включающее: сбор анамнеза, жалоб, физикальное обследование, клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмму, общий анализ мочи, ЭКГ, измерение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), компьютерная томография головы, шеи, груди, живота, таза с внутривенным контрастированием (КТ), ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ, биопсия костного мозга (миелограмма + трепанобиопсия костного мозга), эзофагогастродуоденоскопия. Диагноз ПМВКЛ был верифицирован или подтверждался повторным анализом гистологических препаратов в лаборатории патоморфологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

Всем пациентам проводили промежуточную оценку противоопухолевого эффекта посредством компьютерной томографии всего тела с внутривенным контрастированием после 2 и 4 циклов ИХТ. При наличии признаков прогрессирования заболевания, пациентам выполнялась биопсия и переход на вторую линию лечения. Оценка противоопухолевого эффекта по окончании терапии проводилась на основании ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ с оценкой по критериям Lugano 2014 и КТ головы, шеи, груди, живота, таза с внутривенным контрастированием. ПЭТ/КТ и КТ выполнялись через 4-6 недель после 6 цикла ИХТ.

Оценка нежелательных явлений производилась в соответствии со шкалой токсичности по критериям CTCAE v 5.0. на основании клинических, лабораторных и лучевых методов исследования**.**

Конечные точки исследования

Для оценки эффективности режимов первой линии терапии в качестве первичной конечной точки оценивали частоту полного ответа (ПО) (1-3 балла по шкале Deauville на основании ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ по окончании лечения) и частоту общего ответа (ОО) (ПО + частичный ответ, то есть 1-4 балла по шкале Deauville на основании ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ по окончании лечения).

В качестве вторичных конечных точек оценивали выживаемость без прогрессирования (ВБП) (время с момента начала противоопухолевой терапии до прогрессирования/рецидива или смерти от любой причины), общую выживаемость (ОВ) (время с момента начала противоопухолевой терапии до смерти от любой причины), а также токсичность изучаемых программ терапии в соответствии со шкалой токсичности по критериям CTCAE v 5.0.

Статистическая обработка данных

Для статистического анализа применяли программу SPSS Statistics v21. Анализ категориальных показателей проводили с помощью точного двустороннего критерия Фишера или критерия Хи-квадрат Пирсона. Для количественных данных проводили проверку нормальности распределения (критерий Колмогорова-Смирнова), сравнение групп по нормально распределенным показателям проводили с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), для показателей с распределением, отличным от нормального,

использовали критерии Манна-Уитни (для 2 групп) или критерий Краскела-Уоллиса (для 3 групп).

Для анализа выживаемости использовали метод Каплана-Мейера, анализ различий между группами проводили с помощью логранг-теста. Вероятности ВБП и ОВ также сравнивали в абсолютных величинах, 95% доверительный интервал (ДИ 95%) рассчитывали методом Джеффриса (Jeffreys' CI for proportion).

Регрессионную модель Кокса применяли для анализа взаимосвязи факторов при однофакторном и многофакторном анализе с ВБП и ОВ с определением отношения рисков (HR) и его 95% доверительного интервала (ДИ 95%). При выполнении многофакторного анализа переменные включались пошагово. Взаимосвязь переменных проверяли наличием / отсутствием мультиколлинеарности соответствующим критерием в зависимости от типа данных (точный критерий Фишера, критерий Хи-квадрат, критерии Манна-Уитни, критерий Краскела-Уоллиса). Статистически значимыми считались различия при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности индукционной иммунохимиотерапии

В общей группе пациентов частота общего ответа (ОО) составила 76,7% (138/180), полный ответ (ПО) был констатирован у 59,5% (107/180) пациентов, частичный ответ (ЧО) – 17,2% (31/180), частота рефрактерного течения или прогрессирования заболевания (Р/П) составила 23,3% (42/180).

При сравнении показателей ответа в группах DA-EPOCH-R и R-CHOP получена статистически значимая разница: частота ОО составила 81,1% (129/159) в группе DA-EPOCH-R и 42,9% (9/21) в группе R-CHOP, ПО – 64,1% (102/159) против 23,8% (5/21), ЧО – 17% (27/159) против 19,1% (4/21), Р/П – 18,9% (30/159) против 57,1% (12/21) ($p_{ПО,Р/П}=0,0003$, $p_{ПО,ЧО}=0,22$, $p_{ЧО,Р/П}=0,15$) (таблица 2).

Таблица 2 – Показатели противоопухолевого ответа индукционной ИХТ

Ответ после индукционной ХТ	Режим индукционной ИХТ		Всего (n=180)
	DA-EPOCH-R (n=159)	R-CHOP (n=21)	
Полный ответ, n (%)	102 (64,1)	5 (23,8)	107 (59,5)
Частичный ответ, n (%)	27 (17,0)	4 (19,1)	31 (17,2)
Прогрессирование / рефрактерное течение, n (%)	30 (18,9)	12 (57,1)	42 (23,3)
Всего, n (%)	159 (100)	21 (100)	180 (100)
$p=0,0003$ ($p_{ПО,ЧО}=0,22$, **$p_{ПО,Р/П}=0,0003$**, $p_{ЧО,Р/П}=0,15$)			

Время наблюдения составило от 5 до 112 месяцев, медианное время и 25% квартили в общей группе пациентов и в группе DA-EPOCH-R составили 25 (17-56) месяцев, в группе R-CHOP – 29 (18-44) месяцев.

В общей группе пациентов было зарегистрировано 55/180 случаев рефрактерного течения или рецидива заболевания (Р/Р), ВБП за весь период наблюдения составила 70%.

В группе DA-EPOCH-R Р/Р заболевание было зарегистрировано у 39/159 пациентов, за весь период наблюдения ВБП составила 75,5%, в группе R-CHOP частота Р/Р была значимо выше – 16/21, ВБП – 23,8% (p=0,0002, рисунок 2).

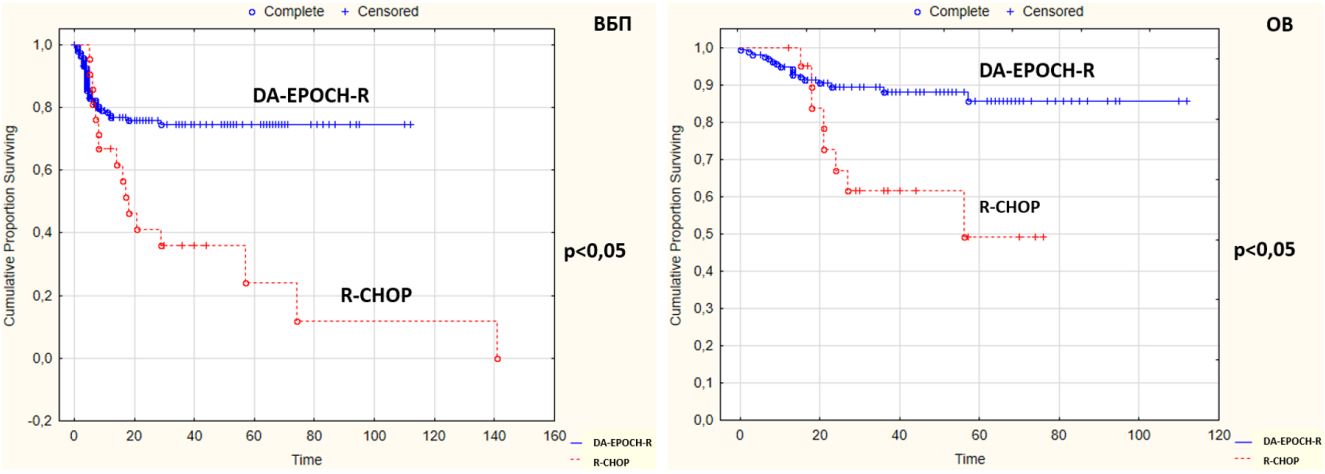


Рисунок 2 – Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость в группах DA-EPOCH-R и R-CHOP

Среди всех 180 пациентов было зарегистрировано 25 летальных исходов, ОВ за весь период наблюдения составила 86,1%.

В группе DA-EPOCH-R частота летальных исходов составила 17/159, ОВ за весь период наблюдения составила 89,3%, в группе R-CHOP – 8/21, ОВ – 61,9% (p=0,0025, рисунок 2).

Оценка факторов, влияющих на выживаемость, в общей группе пациентов на этапе индукционной иммунохимиотерапии

В общей группе пациентов для однофакторного и многофакторного анализа были выбраны показатели, отражающие характеристики пациента (пол, возраст), морфологические характеристики лимфомы (экспрессия CD30, индекс пролиферативной активности Ki-67), клинические особенности ПМВКЛ (стадия, наличие В-симптомов, индекс IPI, наличие массивного поражения средостения (Bulky), наличие эффузии в плевральные полости и перикард, уровень ЛДГ и СРБ), а также время от постановки диагноза до начала ИХТ (в днях). В регрессионный анализ также были включены режимы индукционной ИХТ (DA-EPOCH-R и R-CHOP) и глубина противоопухолевого ответа после индукционной ИХТ (полный ответ, частичный ответ, прогрессирование).

При однофакторном анализе ИХТ по схеме R-CHOP, а также прогрессирование заболевания после ИХТ значимо негативно влияли на ВБП. Проведение ИХТ по схеме R-CHOP увеличивало риск рецидива в 2,89 раз (95% ДИ 1,59-5,01; p=0,0005). Наличие у пациента прогрессирования лимфомы после ИХТ снижало ВБП в 41,6 раз по сравнению с полным противоопухолевым ответом (95% ДИ 18,74-92,11; p<0,0001).

На ОВ значимое влияние также оказал противоопухолевый ответ после ИХТ и возраст пациента на момент постановки диагноза. Прогрессирование лимфомы повышало риск смерти в 9,6 раз по сравнению с полным ответом (95% ДИ 3,75-24,33; p<0,0001). При увеличении возраста пациента на момент постановки диагноза на 1 год, риск смерти увеличивался на 4% (95% ДИ 1,004-1,07; p<0,028). Результаты однофакторного анализа представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Результаты однофакторного анализа влияния морфологических и клинических факторов на ВБП и ОВ в общей группе пациентов

Фактор	ВБП		ОВ	
	p	HR (95% ДИ)	p	HR (95% ДИ)
Пол	0,803	1,07 (0,62-1,86)	0,987	1,01 (0,45-2,24)
Возраст	0,227	1,02 (0,99-1,04)	**0,028**	1,04 (1,004-1,07)
Ki-67	0,097	0,98 (0,97-1,00)	0,902	0,998 (0,97-1,03)
CD30	0,585	0,82 (0,40-1,68)	0,151	4,33 (0,59-31,98)
Стадия	0,151	1,23 (0,93-1,63)	0,416	1,19 (0,79-1,79)
B-симптомы	0,467	1,23 (0,70-2,16)	0,912	0,96 (0,43-2,13)
IPI	0,286	1,14 (0,90-1,43)	0,196	1,25 (0,89-1,74)
Bulky	0,531	0,82 (0,42-1,57)	0,964	0,98 (0,37-2,62)
Эффузия в плевральные полости	0,371	1,28 (0,74-2,21)	0,860	1,07 (0,49-2,36)
Эффузия в перикард	0,718	1,11 (0,64-1,91)	0,671	1,19 (0,54-2,62)
ЛДГ	0,903	1,04 (0,56-1,92)	0,616	1,27 (0,50-3,18)
СРБ	0,785	1,001 (0,995-1,03)	0,942	1,00 (0,99-1,01)
Время от постановки диагноза до начала ХТ (дни)	0,893	1,002 (0,97-1,04)	0,113	1,04 (0,99-1,09)
DA-EPOCH-R vs R-CHOP	**0,0005**	2,89 (1,59-5,01)	**0,006**	3,25 (1,40-7,55)
Ответ после ИХТ				
ЧО vs ПО	0,148	2,28 (0,75-6,98)	0,776	1,26 (0,25-6,25)
Р/Р vs ПО	**<0,0001**	41,55 (18,74-92,11)	**<0,0001**	9,55 (3,75-24,33)

Для оценки совместного влияния факторов на ВПБ и ОВ проводился многофакторный регрессионный анализ Кокса прямым пошаговым условным методом.

При многофакторном анализе факторами, статистически значимо влияющими на ВБП, оказались возраст пациента (p=0,041), режим ИХТ (p=0,001) и противоопухолевый ответ (прогрессирование по сравнению с полным ответом) (p<0,001). Однако, при проверке взаимосвязи факторов, обнаружилась мультиколлинеарность между двумя факторами: режим ИХТ был значимо взаимосвязан с показателем противоопухолевого ответа после терапии (p=0,0003, точный критерий Фишера), см. таблицу 2. Учитывая значимую взаимосвязь режима ИХТ и глубины противоопухолевого ответа, а также очевидное влияние факта прогрессирования лимфомы на ВБП, решено было фактор глубины противоопухолевого ответа исключить из дальнейшей оценки и повторить многофакторный анализ.

При повторном многофакторном анализе было продемонстрировано статистически значимое влияние режима индукционной ИХТ и стадии заболевания на момент начала противоопухолевой терапии на ВБП. Лечение в режиме R-CHOP увеличивало вероятность рецидива в 3,31 раза (95% ДИ 1,79-6,14; p<0,0001). Увеличение стадии на 1 ступень увеличивало риск рецидива на 36% (95% ДИ 1,01-1,82; p=0,043). Между показателями режима ИХТ и стадии заболевания значимой взаимосвязи не обнаружено (p=0,204).

При многофакторном анализе влияния факторов на ОВ было продемонстрировано статистически значимое влияние возраста на момент постановки диагноза, времени от постановки диагноза до начала противоопухолевой терапии и глубины ответа после индукционной ИХТ. Так, при увеличении возраста на 1 год риск смерти возрастал на 4% (95% ДИ 1,004-1,08; p=0,028). При увеличении времени от постановки диагноза до начала ИХТ на 1 день риск смерти увеличивался на 6% (95% ДИ 1,006-1,11; p=0,029). У пациентов с прогрессированием заболевания риск смерти был в 12,7 раз более высоким, чем у пациентов с полным противоопухолевым ответом (95% ДИ 4,71-34,24; p <0,0001). Между показателями возраста на момент постановки диагноза и временем от постановки диагноза до начала ИХТ значимой корреляции не обнаружено (p=0,185). Также не обнаружено значимой взаимосвязи между показателями ответа индукционной ИХТ и возрастом на момент постановки диагноза (p=0,66), временем от постановки диагноза до начала ИХТ (p=0,70).

Оценка влияния эскалации доз химиопрепаратов на эффективность терапии DA-EPOCH-R

Роль влияния эскалации доз химиопрепаратов по протоколу DA-EPOCH-R на эффективность лечения у пациентов с ПМВКЛ остается спорной, поскольку не изучалась в клинических исследованиях. На одном из уровней эскалации повышение доз химиопрепаратов в большинстве случаев приводит к тяжелой гематологической токсичности. По этой причине соблюдение протокола эскалации доз является вариабельным и не строго обязательным условием терапии в некоторых лечебных центрах. В данном исследовании, у пациентов в группе DA-EPOCH-R (n=159) эскалация доз этопозида, доксорубицина и циклофосфамида в соответствии с протоколом проводилась у 81 пациента (51%). Увеличение доз до 1 уровня проводилась 39 пациентам (48%), до 2 – 30 (37%), до 3 – 10 (13%), до 4 – 1 (1%), до 5 – 1 пациенту (1%). Из 78

пациентов (49%), которым эскалацию доз не проводили, у 48 пациентов (62%) каждый цикл ИХТ осложнялся гематологической токсичностью, не позволяющей эскалировать дозы. Эскалация доз химиопрепаратов статистически значимо влияла на вероятность достижения полного ответа после режима DA-EPOCH-R (p=0,026) (таблица 4).

Таблица 4 – Влияние эскалации доз химиопрепаратов по протоколу DA-EPOCH-R на достижение противоопухолевого ответа

Ответ после DA-EPOCH-R	Эскалация доз DA-EPOCH-R		Всего (n=159)
	эскалация (n=81)	без (n=78)	
Полный ответ, n (%)	59 (72,8)	43 (55,2)	102 (64,2)
Частичный ответ, n (%)	13 (16,0)	14 (17,9)	27 (17,0)
Прогрессирование / рефрактерное течение, n (%)	9 (11,2)	21 (26,9)	30 (18,8)
Всего, n (%)	81 (100)	78 (100)	159 (100)
p=0,026 ($p_{ПО,ЧО}$=0,37, **$p_{ПО,Р/П}$=0,021**, $p_{ЧО,Р/П}$=0,32)			

ВБП в группе без эскалации составила 65,4%, в группе с эскалацией – 86,4%. Группы значимо различались по ВБП (p=0,0014). ОВ в группе без эскалации составила 80,8%, в группе с эскалацией – 97,5%. Группы значимо различались по ОВ (p=0,00092, рисунок 3).

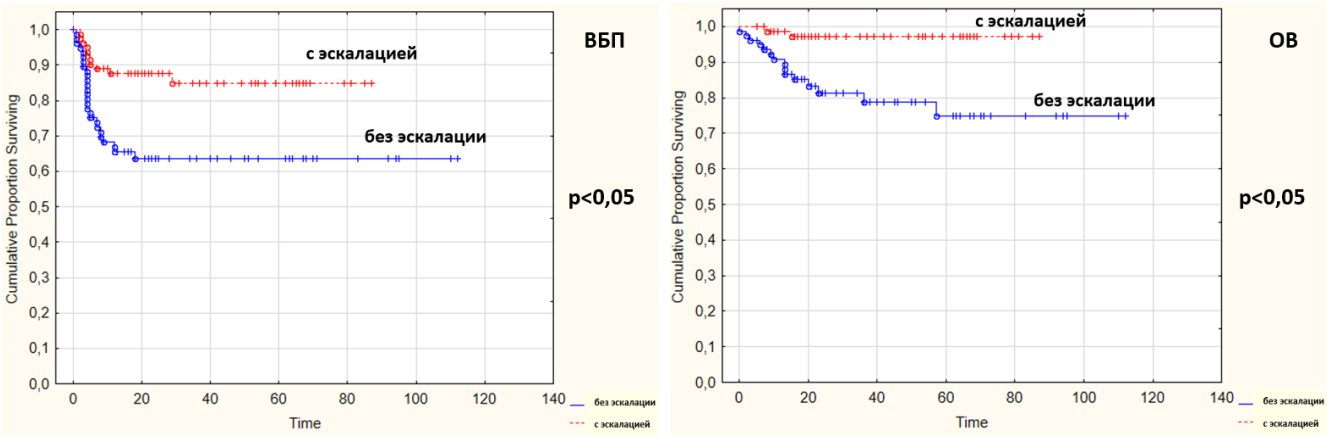


Рисунок 3 – ВБП и ОВ в группах с эскалацией и без эскалации доз химиопрепаратов по протоколу DA-EPOCH-R

Для оценки влияния эскалации доз химиопрепаратов в группе DA-EPOCH-R на ВПБ и ОВ с учетом влияния других потенциально значимых факторов проводился многофакторный регрессионный анализ Кокса методом принудительного включения. Независимо значимо связанным с более высокой ВБП и ОВ оказался факт наличия эскалации доз химиопрепаратов, остальные факторы в модели оказались статистически

не значимыми. Наличие эскалации доз в 3 раза уменьшало риск рецидива лимфомы по сравнению с отсутствием эскалации, HR 0,327 (95% ДИ 0,156-0,685; p=0,003). У пациентов с эскалацией доз риск смерти был в 9,9 раза меньше, чем у пациентов без эскалации, HR 0,10 (95% ДИ 0,021-0,479; p=0,004).

Оценка влияния глубины противоопухолевого ответа на эффективность терапии DA-EPOCH-R

У пациентов в группе DA-EPOCH-R (n=159), ВБП в подгруппе полного ответа (n=102) составила 93,1%, в подгруппе частичного ответа (n=27) – 92,6%, в подгруппе прогрессирования (n=30) – 0% (p <0,0001). При этом, как видно на рисунке 4, разницы в ВБП между группами частичного и полного ответа не было (p=0,767).

ОВ также была значимо выше в подгруппах полного и частичного противоопухолевого ответа, чем в подгруппе прогрессирования: ПО – 95,1%, ЧО – 96,3%, в подгруппе прогрессирования – 63,3% (p<0,0001). При этом разницы в ОВ между подгруппами полного и частичного ответа также обнаружено не было (p=0,785), а разница в ОВ отдельно между подгруппами частичного ответа и прогрессирования оказалась статистически значимой (p<0,0001, рисунок 4).

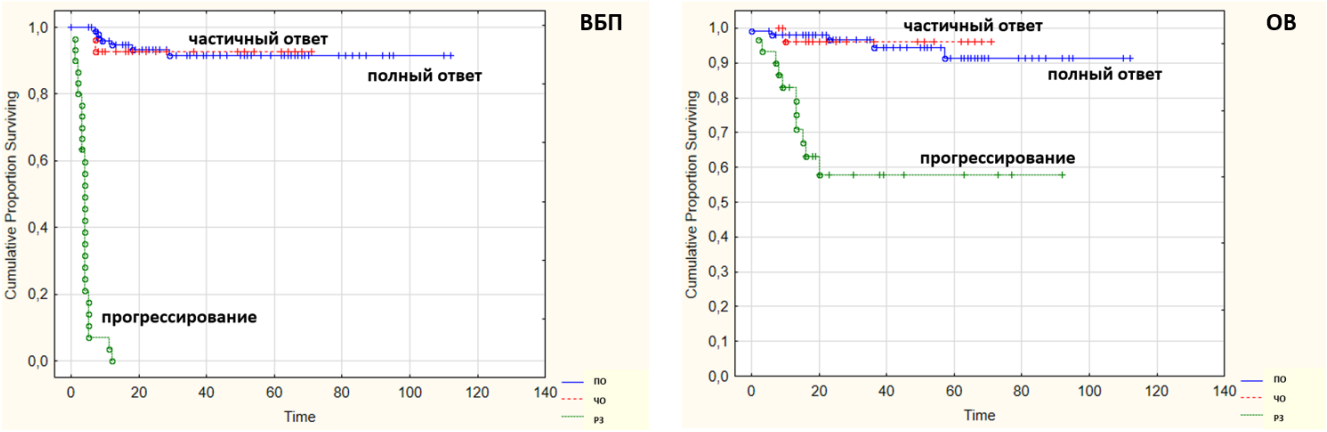


Рисунок 4 – ВБП и ОВ в группах полного ответа, частичного ответа и прогрессирования после DA-EPOCH-R

Оценка эффективности консолидации полного и частичного противоопухолевого ответа после DA-EPOCH-R

Пациенты с полным и частичным противоопухолевым ответом после 6 циклов DA-EPOCH-R (n=129) были разделены на 3 группы в зависимости от наличия консолидации и ее вида: группа ВДХТ с аутоТГСК (n=13), группа ЛТ (n=64) и группа наблюдения (n=52). Распределение пациентов в группы происходило в соответствии с существующими стандартами терапии на момент лечения пациентов. В 2013-2016 гг, по причине того, что ПМВКЛ относилась к высокоагрессивным лимфомам из группы ДВКЛ, особенно при распространенных стадиях заболевания, противоопухолевый ответ консолидировали ВДХТ с аутоТГСК. ЛТ назначалась в качестве консолидации полного ответа (1-3 по

Deauville), а также была преимущественной у пациентов с частичным противоопухолевым ответом (4 по Deauville).

В группе ВДХТ с аутоТГСК чаще встречались пациенты с распространенными стадиями заболевания (p=0,04), В-симптомами (p=0,02), высоким прогностическим индексом IPI (p=0,0001) и высоким значением ECOG (p=0,033). Распределение пациентов по группам консолидации в зависимости от глубины ответа было неравномерным: в группе ВДХТ – 8 (62%) с ПО и 5 (38%) с ЧО, в группе ЛТ – 48 (75%) с ПО и 16 (25%) с ЧО, в группе наблюдения – 46 (88%) с ПО и 6 (12%) с ЧО (p=0,039). Распределение пациентов в зависимости от наличия выполненной биопсии резидуальных масс с умеренно повышенной ФДГ-активностью в средостении также было неравномерным: в группе наблюдения биопсию удалось выполнить 5/6 пациентов, в группе ЛТ – 3/16 пациентов, а в группе ВДХТ с аутоТГСК биопсия не выполнялась. Во всех случаях при выполнении биопсии у пациентов с частичным ответом не было обнаружено жизнеспособной опухолевой ткани. Подробная характеристика пациентов с разделением на группы консолидации представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Характеристика пациентов с полным и частичным ответом после ИХТ DA-EPOCH-R

Характеристика	Параметр	ВДХТ с аутоТГСК n=13	ЛТ n=64	Наблюдение n=52	p
Возраст	Медиана	30 (19-48)	34 (18-56)	31 (18-62)	0,68
Пол	М Ж	7 (54%) 6 (46%)	24 (38%) 40 (62%)	24 (46%) 28 (54%)	0,35
Ki-67	Медиана	90 (40-100)	88 (70-100)	90 (70-100)	0,085
CD30	Да Нет	9 (69%) 4 (31%)	56 (88%) 8 (12%)	46 (88%) 6 (12%)	0,19
ECOG	0 1 2 3	0 (0%) 6 (46%) 4 (31%) 3 (23%)	5 (8%) 41 (64%) 18 (28%) 0 (0%)	3 (6%) 26 (50%) 20 (38%) 3 (6%)	**0,033** **p1,2=0,03** p1,3=0,30 p2,3=0,24
Стадия	I II III IV	0 (0%) 3 (23%) 1 (8%) 9 (69%)	3 (4%) 44 (69%) 5 (8%) 12 (19%)	0 (0%) 26 (50%) 5 (10%) 21 (40%)	**0,004** **p1,2=0,006** p1,3=0,17 p2,3=0,052
Массивное поражение средостения (bulky)	Да Нет	10 (77%) 3 (23%)	52 (81%) 12 (19%)	48 (92%) 4 (8%)	0,11

Продолжение таблицы 5

Характеристика	Параметр	ВДХТ с аутоТГСК n=13	ЛТ n=64	Наблюдение n=52	p
B-симптомы	Да Нет	10 (77%) 3 (23%)	31 (48%) 33 (52%)	37 (71%) 15 (29%)	**0,02** p1,2=0,22 p1,3=1,0 **p2,3=0,04**
IPI	0 1 2 3 4	1 (8%) 1 (8%) 2 (15%) 6 (46%) 3 (23%)	13 (20%) 35 (55%) 10 (16%) 6 (9%) 0 (0%)	6 (11%) 19 (37%) 8 (15%) 15 (29%) 4 (8%)	**0,0001** **p1,2<0,0001** p1,3=0,14 **p2,3=0,010**
Эффузия в плевральные полости	Да Нет	10 (77%) 3 (23%)	30 (47%) 34 (53%)	27 (52%) 25 (48%)	0,14
Эффузия в перикард	Да Нет	9 (69%) 4 (31%)	23 (36%) 41 (64%)	21 (40%) 31 (60%)	0,08
Уровень ЛДГ	Выше N N	9 (69%) 4 (31%)	47 (73%) 17 (27%)	43 (83%) 9 (17%)	0,34
Время от постановки диагноза до начала ИХТ	Медиана дней	5 (0-20)	8 (0-32)	6 (0-30)	0,15
Метаболический ответ после ИХТ перед консолидацией	D 1-3 D 4	8 (62%) 5 (38%)	48 (75%) 16 (25%) (3 гист. «-»)	46 (88%) 6 (12%) (5 гист. «-»)	**0,039** p1,2=0,96 p1,3=0,11 p2,3=0,28

Время наблюдения за пациентами в данной группе составило от 5 до 112 месяцев, медианное время и 25% квартили составили 25 (17-62) месяцев. В общей группе пациентов с ПО и ЧО после 6 циклов DA-EPOCH-R рецидив лимфомы был зарегистрирован у 9 из 129 пациентов, ВБП составила 93,0%. В группе ВДХТ с аутоТГСК ВБП составила 92,3% (1/13 случай рецидива), в группе ЛТ – 95,3% (3/64 случая рецидива), в группе наблюдения – 90,4% (5/52 случаев рецидива), группы значимо не различались по показателям ВБП (p=0,29, рисунок 5).

Среди всех 129 пациентов с ПО и ЧО после 6 циклов DA-EPOCH-R было зарегистрировано 6 летальных исходов, ОВ за весь период наблюдения составила 95,4%. В группе ВДХТ с аутоТГСК ОВ составила 84,6% (2/13 случая смерти), в группе ЛТ – 96,9% (2/64 случая смерти), в группе наблюдения – 96,2% (2/52 случая смерти), группы значимо различались по показателям ОВ (p=0,023). При попарных сравнениях

статистически значимых различий не обнаружено: $p_{ВДХТ/ЛТ}$=0,16, $p_{ВДХТ/наблюдение}$=0,40, $p_{ЛТ/наблюдение}$=0,34 с учетом поправки Холма-Бонферрони (рисунок 5).

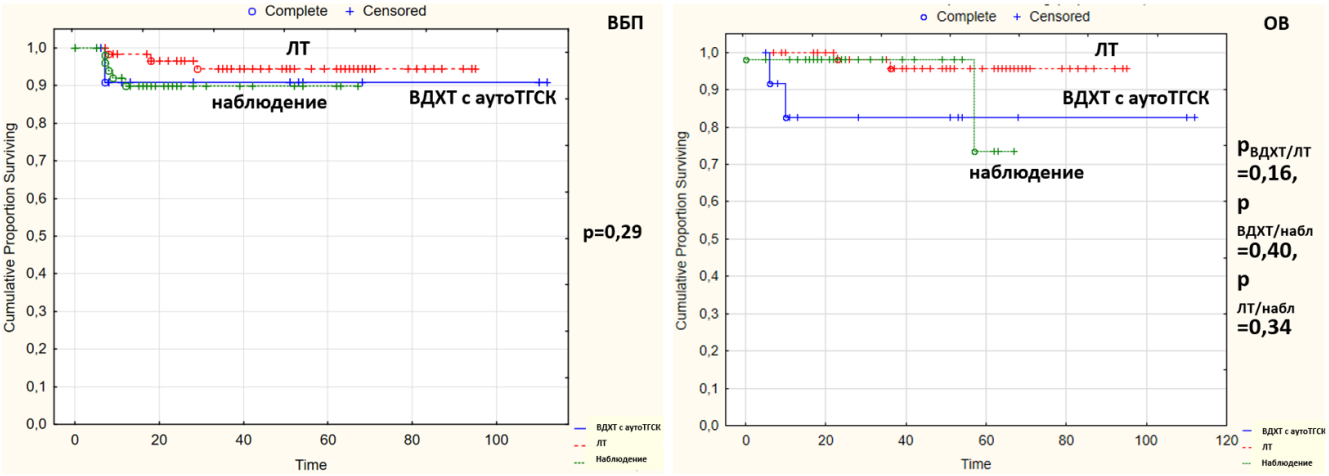


Рисунок 5 – ВБП и ОВ в группах ВДХТ с аутоТГСК, ЛТ и наблюдения

Однофакторный и многофакторный анализы при помощи регрессионной модели Кокса продемонстрировали отсутствие влияние консолидации на ОВ при сравнении групп ВДХТ с аутоТГСК и ЛТ с группой наблюдения поочередно. Из факторов, оказывающих значимое влияние на ОВ при однофакторном анализе, был определен только возраст пациента на момент постановки диагноза, остальные показатели не оказывали значимого влияния на ВБП и ОВ. При многофакторном анализе ни один из изучаемых факторов значимо не влиял на ВБП. На ОВ влияние оказал только возраст на момент постановки диагноза: увеличение возраста на 1 год увеличивало риск смерти на 10% (95% ДИ 1,02-1,18; p=0,014). Вид консолидации и глубина противоопухолевого ответа также не оказывали существенного влияния на ВПБ (p=0,285; p=0,681) и ОВ (p=0,066; p=0,800).

С целью демонстрации отсутствия влияния глубины ответа на показатели выживаемости после 6 циклов DA-EPOCH-R, 129 пациентов были разделены на две группы: ПО (n=102) и ЧО (n=27). ВБП в группе ПО составила 93,1% (7/102 случаев рецидивов), в группе ЧО – 92,6% (2/27 случая рецидива), статистически значимой разницы получено не было (p=0,88). Аналогичные результаты были получены при анализе общей выживаемости: ОВ в группе ПО составила 95,1% (5/102 случаев смерти), в группе ЧО – 96,3% (1/27 случай смерти) (p=0,90, рисунок 6).

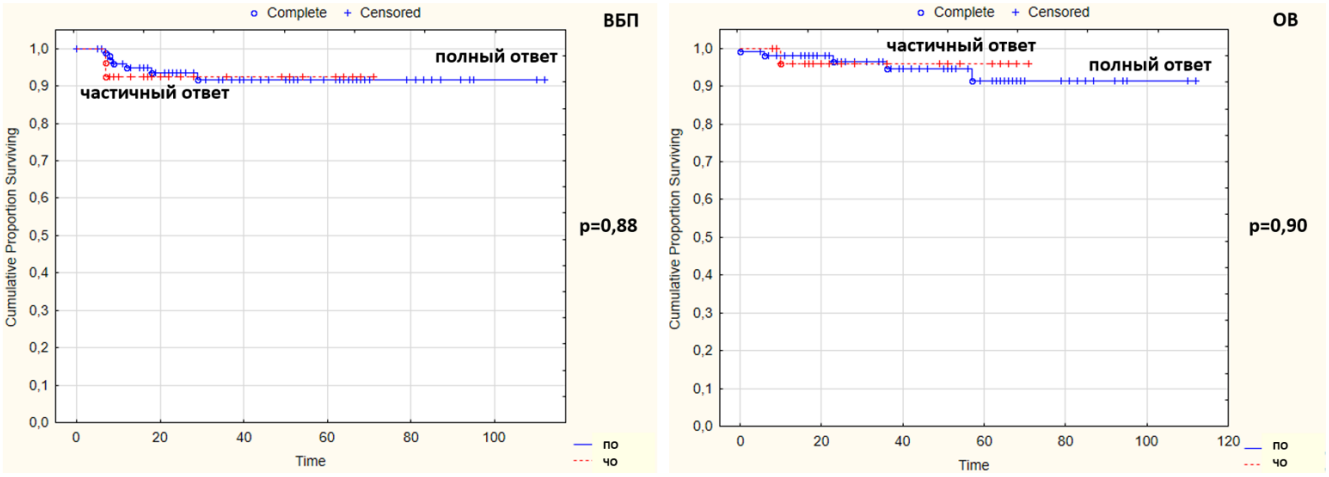


Рисунок 6 – ВБП и ОВ в группах с полным и частичным ответом после ИХТ DA-EPOCH-R

Токсичность программ первой линии терапии первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомы

При оценке гематологической токсичности, в качестве самого частого нежелательного явления была зарегистрирована нейтропения 3 и 4 степени (уровень нейтрофилов менее $0{,}5\times10^9$/л – агранулоцитоз). Частота агранулоцитоза была значимо выше в группе DA-EPOCH-R (114/159 пациентов, 72%), чем в группе R-CHOP (3/21 пациентов, 14%) ($p<0{,}0001$). Тромбоцитопения 4 степени была зарегистрирована у 2/159 пациентов (1%) в группе DA-EPOCH-R, при этом трансфузия тромбоконцентрата в обоих случаях не потребовалась, в группе R-CHOP случаев тяжелой тромбоцитопении не отмечено (0%) ($p=1{,}0$). Анемия 4 степени отмечалась у 15/159 пациентов (9%), получивших DA-EPOCH-R, и не была зарегистрирована у пациентов в группе R-CHOP (0%) ($p=0{,}23$). У всех 15 пациентов в группе DA-EPOCH-R выполнялась трансфузия эритроцитарной взвеси.

Частота развития инфекционных осложнений была также выше в группе DA-EPOCH-R, чем в группе R-CHOP. Фебрильная нейтропения (ФН) была зарегистрирована у 40/159 пациентов (25%), получивших DA-EPOCH-R и у 1/21 (5%) в группе R-CHOP ($p=0{,}0491$). Пневмония отмечалась у 25/159 пациентов (16%), получивших DA-EPOCH-R в сравнении с 1/21 пациентом (5%) в группе R-CHOP ($p=0{,}32$). У 2 из 25 пациентов с пневмонией в группе DA-EPOCH-R (8%) был диагностирован инвазивный аспергиллез легких. Все случаи пневмонии были успешно вылечены противомикробной терапией в условиях отделения гематологии и не сопровождались дыхательной недостаточностью. Перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а также искусственная вентиляция легких не требовались. Энтероколит был зарегистрирован у 5/159 пациентов (3%), получивших DA-EPOCH-R, в группе R-CHOP случаев энтероколита не отмечено (0%) ($p=1{,}0$). Сепсис развился у 3/159 пациентов (2%), получивших DA-EPOCH-R. Перевод в ОРИТ и назначение вазопрессорной поддержки потребовались 1 пациенту. Только у 1 пациента был идентифицирован возбудитель сепсиса методом микробиологического

исследования крови – Klebsiella pneumoniae. У всех трех пациентов сепсис разрешился на фоне противомикробной терапии. У пациентов, получавших R-CHOP случаев сепсиса не зарегистрировано (0%) (p=1,0).

Стоматит 2-3 степени был зарегистрирован у 17/159 пациентов (11%), получивших DA-EPOCH-R, в группе R-CHOP случаев стоматита не было (0%) (p=0,23).

Гепатотоксичность в виде повышение уровня АЛТ и АСТ была зарегистрирована у 6/159 пациентов (4%) в группе DA-EPOCH-R, в группе R-CHOP гепатотоксичность не отмечена (0%) (p=1,0). Из 6 пациентов у 1 пациента была гепатотоксичность 2 степени, у 5 пациентов – 3 степени. Все случаи разрешились на фоне проводимой инфузионной терапии и не требовали задержки начала очередного цикла ИХТ и коррекции доз химиопрепаратов.

Периферическая сенсорная нейропатия 2-3 степени отмечалась у 35/159 пациентов (22%), получивших DA-EPOCH-R, в сравнении с 2/21 пациентами (10%) в группе R-CHOP (p=0,26). Моторная нейропатия не была зарегистрирована в обеих группах. Винкристин-индуцированный парез кишки, как проявление вегетативной нейропатии, развился у 7/159 пациентов (4%) в группе DA-EPOCH-R, в группе R-CHOP случаев пареза кишки не зарегистрировано (0%) (p=1,0).

У двух пациентов на фоне ИХТ DA-EPOCH-R развился пароксизм фибрилляции предсердий. Случаев кардиотоксичности в виде снижения ФВЛЖ не было зарегистрировано ни в одной из групп.

Необходимо отметить, что отсутствие статистически значимой разницы между группами DA-EPOCH-R и R-CHOP при сравнении различных показателей токсичности в большей степени обусловлено малым количеством пациентов в группе R-CHOP.

У всех пациентов после ВДХТ развилась гематологическая токсичность: агранулоцитоз и тромбоцитопения 4 степени с необходимостью трансфузий тромбоконцентрата были зарегистрированы у 13/13 пациентов (100%). Медиана количества дней агранулоцитоза составила 8 дней (5-10). Анемия 4 степени с необходимостью трансфузий эритроцитарной взвеси отмечалась у 8/13 пациентов (62%). У 5/13 пациентов развился мукозит: у 3 пациентов стоматит 3 степени, у 2 пациентов – стоматит и фарингит 3 степени. Все случаи мукозита требовали назначения противоболевой терапии трамадолом. Инфекционные осложнения после ВДХТ с аутоТГСК развились у 10/13 пациентов (77%): у 3 была зарегистрирована ФН, у 4 – энтероколит (2 случая клостридиального колита), у 5 – пневмония. Один случай пневмонии осложнился сепсисом, пациент умер от полиорганной недостаточности.

В качестве побочных эффектов ЛТ были зарегистрированы эзофагит 1-2 степени у 3/64 пациентов (5%) и дерматит 1-2 степени у 4/64 пациентов (6%). Случаев пульмонита, плеврита, перикардита и сердечной недостаточности зарегистрировано не было.

Опыт применения брентуксимаба ведотина в первой линии терапии первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомы

В условиях отделения гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России двум пациенткам с CD30+ ПМВКЛ была проведена первая линия

терапии по схеме EPCH-BV-R (этопозид, преднизолон, циклофосфамид, доксорубицин, ритуксимаб с пролонгированной инфузией химиопрепаратов в комбинации с брентуксимабом ведотином вместо винкристина): пациентка №1 с редкой дискордантной синхронной ПМВКЛ и кЛХ, пациентка №2 с ПМВКЛ IV стадии с поражением легкого. Данная схема продемонстрировала приемлемый уровень токсичности и высокую эффективность в лечении ПМВКЛ. Данный подход может быть использован у пациентов с CD30+ ПМВКЛ в определенных клинических ситуациях с целью достижения стойкой ремиссии.

Алгоритм первой линии терапии первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомы

Учитывая доказанную в данном исследовании более высокую эффективность режима ИХТ DA-EPOCH-R в сравнении с R-CHOP, режим DA-EPOCH-R (6 циклов) рекомендуется использовать в качестве основного в первой линии терапии ПМВКЛ. В отдельных случаях возможно добавление брентуксимаба ведотина вместо винкристина с целью повышения эффективности лечения у пациентов с CD30+ ПМВКЛ. Также особое внимание необходимо обращать на строгое соблюдение протокола эскалации доз этопозида, доксорубицина и циклофосфамида в зависимости от показателей крови на предшествующем цикле ИХТ, поскольку наличие эскалации значимо повышает эффективность терапии, как продемонстрировано в данной работе. Противоопухолевую терапию необходимо начинать как можно раньше от момента верификации диагноза, поскольку более длительное время от постановки диагноза до начала ИХТ является фактором, неблагоприятно влияющим на общую выживаемость. Контроль противоопухолевого ответа во время терапии рекомендуется проводить по стандартному протоколу – КТ всего тела с внутривенным контрастированием после 2 и 4 циклов ИХТ с целью своевременного обнаружения первично-рефрактерного течения или прогрессирования заболевания и перехода на вторую линию терапии.

По окончании лечения рекомендовано выполнение ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F-ФДГ. В случае достижения полного противоопухолевого ответа (1-3 по Deauville) рекомендовано наблюдение, консолидация лучевой терапией или ВДХТ с аутоТГСК не требуется. В случае частичного ответа рекомендовано выполнение биопсии из очага с повышенной ФДГ-активностью. При отсутствии жизнеспособной опухоли в пределах биоптата также рекомендовано наблюдение, при наличии – переход на вторую линию терапии. При отсутствии возможности выполнения биопсии (малый размер очага, труднодоступное расположение) рекомендовано рассмотреть наблюдение или лучевую терапию (на усмотрение лечащего врача). В случае отсутствия противоопухолевого ответа или прогрессирования заболевания (5 по Deauville) рекомендовано выполнение биопсии и переход на вторую линию лечения (рисунок 7).

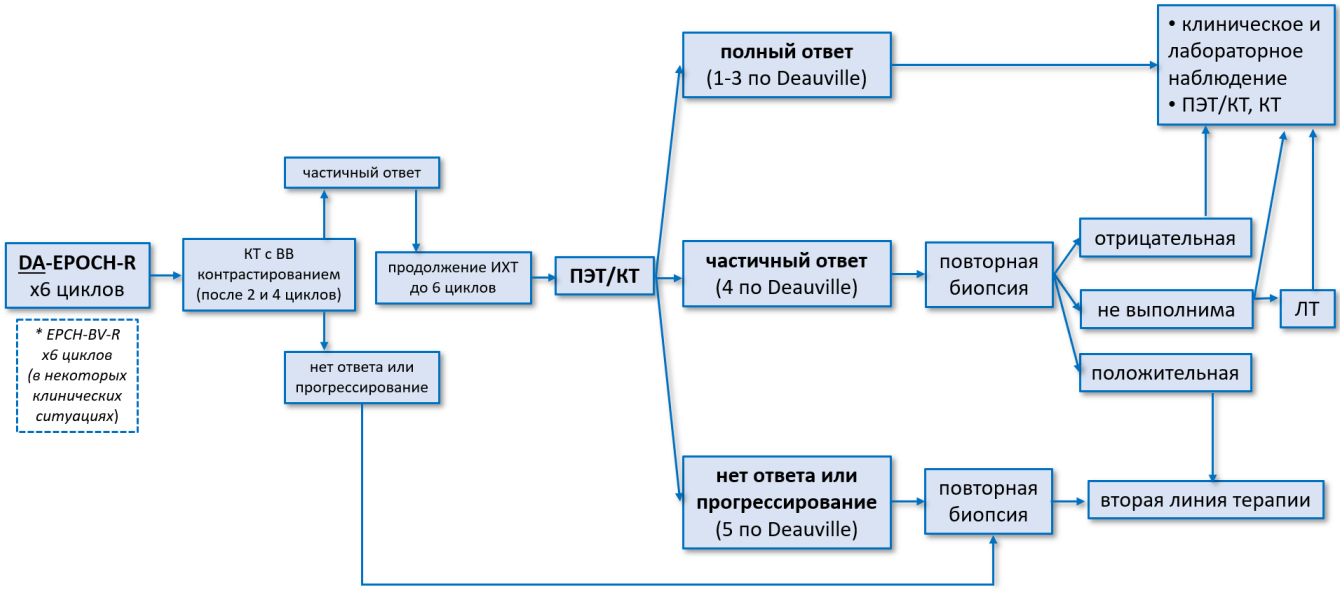


Рисунок 7 – Алгоритм первой линии терапии ПМВКЛ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам данного исследования режим DA-EPOCH-R превзошел R-CHOP как по частоте достижения полных ответов, так и по ВБП и ОВ за весь период наблюдения.

Результаты регрессионного анализа для всей когорты пациентов продемонстрировали негативное влияние на ВБП терапии по схеме R-CHOP в сравнении с DA-EPOCH-R, а также стадии заболевания. На ОВ негативно влияли более старший возраст пациента на момент постановки диагноза, время от постановки диагноза до начала противоопухолевой терапии, а также прогрессирующее течение заболевания. Наличие эскалации доз доксорубицина, этопозида и циклофосфамида у пациентов в группе DA-EPOCH-R значимо влияло на частоту достижения полных ответов, на ВБП и ОВ.

В данном исследовании разницы в ВБП и ОВ между группами полного и частичного ответа после DA-EPOCH-R не было. Консолидация полного и частичного противоопухолевого ответа после 6 циклов DA-EPOCH-R при помощи ЛТ или ВДХТ с аутоТКМ не оказала значимого влияния на ВБП и ОВ, что было подтверждено результатами многофакторного анализа.

Гематологическая токсичность, в частности, частота развития нейтропении 3-4 степени, была статистически значимо выше в группе DA-EPOCH-R по сравнению с R-CHOP (72% против 14%, $p<0,0001$). Частота развития фебрильной нейтропении также была выше в группе DA-EPOCH-R, чем в группе R-CHOP (25% против 5%, $p=0,0491$). Различия в частоте других нежелательных явлений были статистически не значимыми, однако это, вероятно связано с малым количеством пациентов в группе R-CHOP.

ВЫВОДЫ

1. Иммунохимиотерапия в режиме DA-EPOCH-R является более эффективной, чем в режиме R-CHOP:

а) частота достижения общего ответа 81,1% против 42,9%, частота достижения полного ответа 64,1% против 23,8% (p=0,0003);

б) выживаемость без прогрессирования: 75,5% против 23,8% (p=0,0002);

в) общая выживаемость: 89,3% против 61,9% (p=0,0025).

2. Консолидация полного и частичного противоопухолевого ответа высокодозной химиотерапией с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток или лучевой терапией после иммунохимиотерапии DA-EPOCH-R не повышает эффективность лечения по сравнению с группой наблюдения:

а) выживаемость без прогрессирования: 92,3% против 95,3% и 90,4% (p=0,29);

б) общая выживаемость: 84,6% против 96,9% и 96,2% (p=0,023, при многофакторном анализе p=0,066).

3. При терапии в режиме DA-EPOCH-R частота нейтропении 3-4 степени была выше, чем в группе R-CHOP: 72% против 14% (p<0,0001). Частота фебрильной нейтропении была выше в группе DA-EPOCH-R по сравнению с R-CHOP: 25% против 5% (p=0,0491). При высокодозной химиотерапии частота нейтропении 3-4 степени и тромбоцитопении 4 степени составила 100%, инфекционные осложнения возникли у 77% пациентов. При лучевой терапии частота эзофагита 1-2 степени составила 5%, дерматита 1-2 степени 6%.

4. Выявлены факторы неблагоприятного прогноза:

а) на выживаемость без прогрессирования негативно влияют иммунохимиотерапия в режиме R-CHOP (HR 3,31; 95% ДИ 1,79-6,14; p<0,0001) и стадия заболевания (HR 1,36; 95% ДИ 1,01-1,82; p=0,043);

б) с более низкой общей выживаемостью значимо связаны возраст пациента (HR 1,04; 95% ДИ 1,004-1,08; p=0,028), время от постановки диагноза до начала терапии (HR 1,06; 95% ДИ 1,006-1,11; p=0,029) и прогрессирование заболевания после индукционной иммунохимиотерапии (HR 12,69; 95% ДИ 4,71-34,24; p<0,0001).

5. Эскалация доз химиопрепаратов по протоколу DA-EPOCH-R повышает эффективность лечения:

а) частота достижения полных ответов: в группе с эскалацией 72,8% против 55,2% без эскалации (p=0,026);

б) выживаемость без прогрессирования: в группе с эскалацией 86,4% против 65,4% без эскалации (p=0,0014);

в) общая выживаемость: в группе с эскалацией 97,5% против 80,8% без эскалации (p=0,00092).

6. Предложенный алгоритм может оптимизировать первую линию терапии первичной медиастинальной (тимической) крупноклеточной В-клеточной лимфомы посредством повышения эффективность лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с впервые выявленной ПМВКЛ в качестве режима первой линии терапии рекомендуется назначать DA-EPOCH-R (6 циклов).
2. Рекомендуется соблюдение протокола DA-EPOCH-R: эскалация доз этопозида, доксорубицина и циклофосфамида в зависимости от показателей крови после проведения предыдущего цикла ИХТ.
3. Начинать терапию рекомендуется как можно раньше от момента постановки диагноза с целью повышения эффективности лечения (1 день увеличивает риск смерти на 6%, 95% ДИ 1,006-1,11; p=0,029).
4. У пациентов с полным ответом (1-3 по Deauville) после 6 циклов DA-EPOCH-R рекомендовано наблюдение, при частичном ответе (4 по Deauville) необходимо выполнение биопсии из очага с повышенной метаболической активностью. В случае отсутствия жизнеспособной опухоли рекомендовано наблюдение.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Необходимы крупные рандомизированные клинические исследования, которые помогли бы определить роль лучевой терапии в группе пациентов с частичным противоопухолевым ответом, поскольку именно эта группа пациентов потенциально может получить эффект от добавления лучевой терапии, но в то же время остается самой малочисленной.

Низкая положительная прогностическая ценность ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ существенно ограничивает применение этого исследования в качестве единственного дифференциально-диагностического метода в случае положительного результата для определения дальнейшей тактики лечения после окончания иммунохимиотерапии. Точно определить наличие жизнеспособной опухолевой ткани позволяет только гистологический анализ биоптата резидуальных масс в средостении, однако выполнение биопсии довольно часто невозможно по причине малого размера или труднодоступной локализации остаточных масс с умеренной ФДГ-активностью. Необходим поиск менее инвазивных, но чувствительных и специфичных методик, которые могли бы оценивать глубину противоопухолевого ответа и потенциально предсказывать вероятность рецидива. Примером такой методики является жидкостная биопсия (определение циркулирующей опухолевой ДНК, внеклеточных нановезикул), которая активно изучается при других более распространенных типах лимфом (лимфома Ходжкина, фолликулярная лимфома, ДВКЛ).

Требуется изучение добавления ингибиторов иммунных контрольных точек и иммуноконъюгатов (брентуксимаб ведотин, полатузумаб ведотин) к стандартным режимам терапии первой линии (DA-EPOCH-R и R-CHOP) в рамках крупных клинических исследований с целью повышения эффективности и снижения токсичности этих подходов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1) Крамынин Л.А. Первичная медиастинальная В-клеточная лимфома: эволюция и перспективы первой линии терапии. Обзор литературы / Л.А. Крамынин, Л.В. Филатова, И.С. Зюзгин, М.С. Моталкина, С.С. Елхова, Е.В. Добровольская, А.К. Ковязин, Т.Ю. Семиглазова // Фарматека. – 2023. – Т. 30, № 6. – С. 3-15. – doi: 10.18565/pharmateca.2023.6-7.6-15
2) **Крамынин Л.А. Консолидирующая лучевая терапия в лечении первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомы / Л.А. Крамынин, Л.В. Филатова, М.С. Моталкина, И.С. Зюзгин, Ю.А. Никулина, С.С. Елхова, И.В. Ишматова, А.А. Зверькова, С.А. Волчёнков, Е.В. Добровольская, Н.С. Колупаев, А.Г. Колготина, А.О. Елисеева, Т.Ю. Семиглазова // Вопросы онкологии. – 2025. – Т. 71, № 1. – С. 128-135. – doi: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2215**
3) **Крамынин Л.А. Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома и классическая лимфома Ходжкина: редкое клиническое наблюдение синхронных лимфоидных опухолей / Л.А. Крамынин, С.С. Елхова, А.Г. Колготина, Л.В. Филатова, И.С. Зюзгин, А.Л. Муравцева, Р.В. Грозов // Клиническая онкогематология. – 2025. – Т. 18, № 3. – С. 209-217. – doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-3-209-217.**
4) Крамынин Л.А. Оптимизация первой линии терапии первичной медиастинальной (тимической) крупноклеточной В-клеточной лимфомы / Л.А. Крамынин, Л.В. Филатова, С.С. Елхова, А.Г. Колготина, И.С. Зюзгин // Сборник тезисов постерной сессии XXII Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы». – 2025. – №59 – С. 35. – ISBN 978-5-6045616-5-2
5) **Крамынин Л.А. Оптимизация первой линии терапии первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы / Л.А. Крамынин, Л.В. Филатова, И.С. Зюзгин, М.С. Моталкина, Ю.А. Никулина, С.С. Елхова, А.Г. Колготина, И.В. Ишматова, А.А. Зверькова, С.А. Волчёнков, Е.В. Добровольская, Н.С. Колупаев, А.О. Елисеева, Е.Н. Кодрул, Л.А. Белякова, Т.Ю. Семиглазова // Клиническая онкогематология. – 2026. – Т. 19, №4. – С.408-418. – doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-4-408-418.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

аутоТГСК	– аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых кроветворных клеток
ВБП	– выживаемость без прогрессирования
ВДХТ	– высокодозная химиотерапия
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ДВКЛ	– диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома

ДИ	– доверительный интервал
ИХТ	– иммунохимиотерапия
кЛХ	– классическая лимфома Ходжкина
КТ	– компьютерная томография
ЛТ	– лучевая терапия
ОВ	– общая выживаемость
ОО	– объективный ответ
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
ПМВКЛ	– первичная медиастинальная (тимическая) крупноклеточная В-клеточная лимфома
ПО	– полный ответ
ПЭТ/КТ	– позитронно-эмиссионная томография с 18-фтордезокси-с ^{18}F-ФДГ D-глюкозой, совмещенная с компьютерной томографией
Р/П	– рефрактерное течение или прогрессирование заболевания
Р/Р	– рефрактерное течение или рецидив заболевания
РОД	– разовая очаговая доза
СОД	– суммарная очаговая доза
ФВЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ЧО	– частичный ответ
BEAM-R	– схема химиотерапии (кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан, ритуксимаб)
Bulky	– массивное поражение средостения
BV	– брентуксимаб ведотин
CTCAE	– Common Terminology Criteria for Adverse Events
DA-EPOCH-R	– схема химиотерапии (этопозид, преднизолон, винкристин, циклофосфамид, доксорубицин, ритуксимаб)
Deauville	– пятибальная шкала оценки противоопухолевого ответа
ECOG	– Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
HR	– Hazard Ratio – отношение рисков
IPI	– International Prognostic Index
MACOP-B	– схема химиотерапии (метотрексат, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон, блеомицин)
NCCN	– National Comprehensive Cancer Network
R-CHOP	– схема химиотерапии (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин, доксорубицин, преднизолон)
R-ICE	– схема химиотерапии (ритуксимаб, ифосфамид, карбоплатин, этопозид)
VACOP-B	– схема химиотерапии (этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон, блеомицин)