

Капланов Камиль Даниялович

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ
АНАЛИЗ И ОПТИМИЗАЦИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ
АГРЕССИВНЫХ ЛИМФОМ И ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА**

3.3.6.-Фармакология, клиническая фармакология

3.1.28. -Гематология и переливание крови

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Петров Владимир Иванович

Официальные оппоненты:

Колбин Алексей Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической фармакологии и доказательной медицины, заведующий кафедрой

Зырянов Сергей Кенсаринович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», кафедра общей и клинической фармакологии, заведующий кафедрой

Семочкин Сергей Вячеславович – доктор медицинских наук, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится "___" _____ 2023 года в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.008.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте организации www.volgmed.ru

Автореферат разослан "___" _____ 2022 года

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор биологических наук

Бугаева Любовь Ивановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

В настоящее время агрессивные лимфомы и лимфома Ходжкина остаются значимой клинической и медико - социальной проблемой, несмотря на успехи терапии и появление новых классов противоопухолевых препаратов (Shankland K.R., et al. 2012, Connors J.M., et al. 2020, Krok-Schoen JL, et al. 2018).

Комбинированная иммунотерапия R-CHOP-21 (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизолон) остается стандартом выбора первой линии при диффузной В-крупноклеточной лимфоме, максимально эффективной и безопасной программой для более чем половины пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Однако в 30% случаев наблюдается рефрактерное / рецидивирующее течение, при котором только 10–20 % пациентов имеют долгосрочную безрецидивную выживаемость и медиана общей выживаемости составляет 5-6 месяцев. Достижение ремиссии в этой группе пациентов на фоне программ второй линии может быть консолидировано высокодозной терапией с аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток (Martelli M., et al. 2013).

Успехи терапии и высокая частота излечения при лимфоме Ходжкина также связаны с современными программами комбинированной фармакотерапии, но в 20% случаев заболевание характеризуется рефрактерным / рецидивирующим течением и необходимостью назначения цитостатических агентов второй линии и новых классов эффективных и безопасных лекарственных средств (Ansell S.M., 2015, Armand P., et al. 2016).

Возможность снижения риска рефрактерно/рецидивирующего течения может быть достигнута за счет оптимизации фармакотерапии первой линии, особенно в группе пациентов с коморбидной патологией.

Решение данной проблемы не всегда очевидна в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) в связи с исходной селекцией пациентов по различным характеристикам. Проведение исследований на популяции пациентов, ограниченной достаточно жесткими критериями включения/исключения, а также строгость условий наблюдения за пациентами в условиях клинического исследования не всегда позволяют экстраполировать результаты РКИ для реальной клинической практики. Длительные сроки наблюдения после регистрации и внедрения в практику различных программ демонстрируют значительные отличия данных по эффективности и безопасности РКИ от результатов популяционных оценок в реальной клинической практике (Liu L., et al. 2017, Hester L.L., et al. 2019, Subramanian G., et al. 2019).

В этой связи данные, полученные из анализа популяционных регистров, могут значительно расширить наши представления об эффективности и токсичности терапии, а также актуализировать более значимые негативные факторы риска (Booth C. M., et al. 2019).

В последнее десятилетие на рынке появились новые методы, которые могут изменить результаты лечения агрессивных лимфом и лимфомы Ходжкина. Новые технологии зачастую требуют дополнительных расходов, поэтому их фармакоэкономическая оценка на основе

всестороннего анализа стала необходимым условием принятия решения об изменении сложившейся практики.

Оценка эффективности новых режимов должна быть дополнена фармакоэкономическим анализом, когда затраты на новое, одобренное регулятором лекарственное средство, превышают стоимость стандартного классического метода лечения. Программа с включением ингибитора протеасом бортезомиба VR-CAP (бортезомиб, ритуксимаб, циклофосфан, доксорубицин, преднизолон) в лечение мантийноклеточной лимфомы требует больших затрат, чем стандартного R-CHOP-21, что связано с безопасностью применения бортезомиба. Однако преимущество в показателях общей выживаемости, в комплексе с данными фармакоэкономического исследования, включавшего анализ «эффект-стоимость» и Марковское моделирование с 20-летним горизонтом прогнозирования, позволило признать экономическую рентабельность VR-CAP и принять его в качестве одного из базовых вариантов терапии первой линии при мантийноклеточной лимфоме (van Keer M., et al. 2016).

Таким образом, выбор новой медицинской технологии фармакотерапии агрессивных лимфом и лимфомы Ходжкина должен быть основан на принятии решений не только по клиническим характеристикам, но и по экономической целесообразности применения данного метода.

Цель исследования - на основании комплексной всесторонней оценки эффективности, безопасности и результатов фармакоэкономического анализа предложить пути оптимизации фармакотерапии агрессивных лимфом и лимфомы Ходжкина.

Задачи исследования

1. Установить показания, частоту применения, рациональность выбора и эффективность различных программ химиотерапии при агрессивных лимфомах и лимфоме Ходжкина
2. Провести исследования по анализу различных факторов риска, влияющих на эффективность химиотерапии
3. Оценить адекватность имеющихся прогностических моделей и их значение в выборе и прогнозировании эффективности терапии
4. Провести фармакоэкономический анализ различных режимов химиотерапии
5. Изучить частоту развития, степени тяжести и клинические проявления токсических осложнений различных режимов и линий химиотерапии при агрессивных лимфомах и лимфоме Ходжкина
6. Разработать алгоритмы выбора дифференцированной терапии для пациентов различных возрастных групп.

Научная новизна исследования

Впервые выполнено фармакоэпидемиологическое исследование с целью изучения структуры назначения, эффективности и безопасности фармакотерапии первой и второй линии на основании регионального популяционного регистра больных агрессивной лимфомой и лимфомой Ходжкина.

Впервые изучена сравнительная клиническая эффективность, безопасность и экономическая целесообразность различных программ терапии в сопоставимых, сбалансированных по факторам риска группах, что позволило определить наиболее оптимальные режимы химиотерапии.

Впервые изучена рациональность принятых прогностических систем и факторов риска в реальной клинической практике в популяции больных агрессивной лимфомой и лимфомой Ходжкина;

Впервые выполнен комплексный фармакоэкономический анализ различных интенсифицированных программ терапии, включающий Марковское моделирование.

Впервые разработаны практические рекомендации по модификации и совершенствованию результатов химиотерапии для пациентов с коморбидной нагрузкой.

Практическая значимость исследования

Полученные данные имеют существенную научную ценность, поскольку всесторонняя клинико - экономическая оценка различных программ фармакотерапии агрессивных лимфом и лимфомы Ходжкина позволила научно обосновать методические подходы к выбору оптимальных режимов терапии. Результаты исследования вносят важный вклад в совершенствование фармакотерапии агрессивных лимфом и лимфомы Ходжкина и могут быть рассмотрены для разработки рекомендаций по персонализации лечения с отдельными вариантами агрессивных лимфом, а также у пациентов с коморбидной патологией с лимфомой Ходжкина. Персонализированный подход в фармакотерапии позволит повысить эффективность и безопасность лечения.

Оптимизация фармакотерапии позволит снизить социально-экономическое бремя, связанное с неэффективностью терапии первой линии, затратами на последующие резервные препараты и коррекцию токсических осложнений.

Методология и методы исследования

Для достижения поставленной цели и решения сформулированных задач на основании анализа литературы были разработаны теоретические основы и подходы к практической реализации проведения данной работы.

Методологической основой послужили современные концепции клинической фармакологии и доказательной медицины, фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических исследований.

Для проведения настоящего исследования использовался комплексный подход, включающий философские и общенаучные методы познания (выкопировка, типологизация, синтез, абстрагирование, систематизация), специальные медицинские (фармакоэпидемиологические, статистические, фармакоэкономические) и социологические (адаптация, валидация, опрос) методы.

Работа была выполнена в четыре этапа: ретроспективное аналитическое фармакоэпидемиологическое исследование фармакотерапии агрессивных лимфом и лимфомы Ходжкина, клиническое сравнительное проспективное исследование разных программ терапии

агрессивных лимфом и лимфомы Ходжкина, клиническое рандомизированное исследование эффективности оригинального режима химиотерапии лимфомы Ходжкина у пожилых пациентов с коморбидной нагрузкой и фармакоэкономический анализ.

Выводы сделаны на основании статистически обработанных результатов, полученных в ходе наблюдений.

Положения, выносимые на защиту

1. Данные об эффективности и безопасности фармакотерапии агрессивных лимфом и лимфомы Ходжкина в популяции больных дает полное представление о возможностях современных опций, включенных в национальные клинические рекомендации, в том числе в группах, которые не включались в международные рандомизированные клинические исследования.
2. Интенсификация терапии первой линии, за счет увеличения дозоинтенсивности базовых цитостатических агентов, существенно улучшает выживаемость в группе больных с промежуточными и распространенными стадиями лимфомы Ходжкина, при минимальной токсичности и оптимальном соотношении стоимости-эффективности.
3. Предложенная комбинированная химиотерапия с включением гемцитабина и идарубицина (IVDG) может быть рекомендована как один из новых стандартов лечения пожилых больных с лимфомой Ходжкина с коморбидной патологией.
4. Интенсификация терапии первой линии за счет включения высоких доз цитарабина повышает эффективность, безопасность и выживаемость больных при мантийноклеточной лимфоме.
5. В реальной клинической практике данные популяционного регистра позволяют пересмотреть значение факторов риска, включенных в различные прогностические индексы, и выделить группу больных, нуждающихся в новых терапевтических опциях.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов проведенных исследований определяется количеством включенных в исследование наблюдений, комплексным подходом к проведению исследования, методами анализа и обзора литературы, применимыми статистическими методами и подходами. Использованные методы соответствуют целям и задачам диссертационного исследования. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, логически вытекают из результатов исследований.

Достоверность первичных материалов, положенных в основу диссертационной работы, и личный вклад автора подтверждены заключением комиссии кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

Основные положения работы и результаты исследований были представлены в виде докладов и обсуждены на XI, XII, XIII, XIV, XV Российской конференции с Международным участием «Злокачественные лимфомы» (Москва, 2014 – 2018), III Всероссийском гематологическом конгрессе с Международным участием (Москва, 2016), Международной конференции по лечению злокачественных лимфом ICML в Лугано (Швейцария, 2017), «Актуальные вопросы гематологии и клинической лабораторной диагностики» – (Москва, 2015

– 2019) ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко. Материалы исследования включены в издание: «Национальное руководство. Гематология. Под редакцией проф. О.А. Рукавицына – 2015», «Рациональная фармакотерапия в гематологии. Под редакцией проф. О.А. Рукавицына – 2021 год», «Хронический лимфолейкоз. Современная диагностика и лечение. Руководство для клиницистов. Под редакцией проф. Е.А. Никитина – 2021 год», «Избранные вопросы онкогематологии. Хронический лимфолейкоз. Под редакцией акад. И.В. Поддубной /Издание в 2-х томах. Москва, 2017», «Руководство по лечению лимфомы Ходжкина. Под редакцией проф. Деминой Е.А. 2020 год», «Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под редакцией проф. И.В. Поддубной, проф. В.Г. Савченко. 2018 год», Лимфома Ходжкина. Клинические рекомендации, 2020 год.

Личный вклад автора. Все использованные в работе данные получены при непосредственном участии автора, как на этапе постановки цели и задач, разработки методологических подходов, так и при обработке, анализе и обобщении полученных результатов. Личный вклад автора является определяющим, заключается в непосредственном участии на всех этапах работы и составляет более 90%.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертационной работы соответствуют шифру специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (областям исследования - пункты 12, 13, 18, 19, 20) и 3.1.28. Гематология и переливание крови (областям исследования - пункты 6, 13).

Публикации. По результатам выполненных исследований опубликовано 32 печатных работ, в том числе 26 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикаций основных научных результатов диссертационных работ.

Этические принципы. Исследовательская работа была одобрена Региональным исследовательским этическим комитетом Государственного учреждения Волгоградский медицинский научный центр ГУ ВМНЦ от 29.03.2017 (протокол №112).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 235 страницах текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения результатов исследований, выводов, списка литературы, включающего 279 наименований, в том числе 11 отечественных и 268 зарубежных источника.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено в четыре этапа:

На первом этапе выполнено ретроспективное аналитическое фармакоэпидемиологическое исследование с целью изучения структуры назначения, эффективности и безопасности фармакотерапии первой и второй линии на основании регионального популяционного регистра больных агрессивной лимфомой и лимфомой Ходжкина.

Изучаемые показатели:

1. Частота и структура назначения фармакотерапии первой и второй линии;

2. Дозоинтенсивность (дозозависимость) и относительная дозоинтенсивность цитостатических агентов в режимах фармакотерапии;
3. Эффективность базовых режимов фармакотерапии – бессобытийная и общая выживаемость
4. Неудачи терапии первой линии;
5. Частота и структура факторов риска, влияние на эффективность терапии;

Дозоинтенсивность измерялась в $\text{мг/м}^2 \times \text{нед}$.

Относительная дозоинтенсивность измерялась по формуле:

фактическая дозо-интенсивность/запланированная дозо-интенсивность $\times 100\%$.

С целью прогнозирования высокого риска гематологической и экстрамедуллярной токсичности фармакотерапии, для наиболее распространенных по частоте назначения схем фармакотерапии первой линии, выполнено фармакогенетическое исследование. Принималось во внимание влияние токсичности терапии на соблюдение сроков введения цитостатических агентов и, как следствие, на снижение относительной дозоинтенсивности. Исследовались аллельные полиморфизмы генов: мутация гена цитохрома P450 CYP1A1 – полиморфизм Ile462Val; мутация ацетилтрансферазы II NAT 2 – полиморфизмы C481T, G590A, A803G, G857A; мутации глутатион-S-трансферазы GSTP1 – полиморфизмы Ile105Val, Ala114Val.

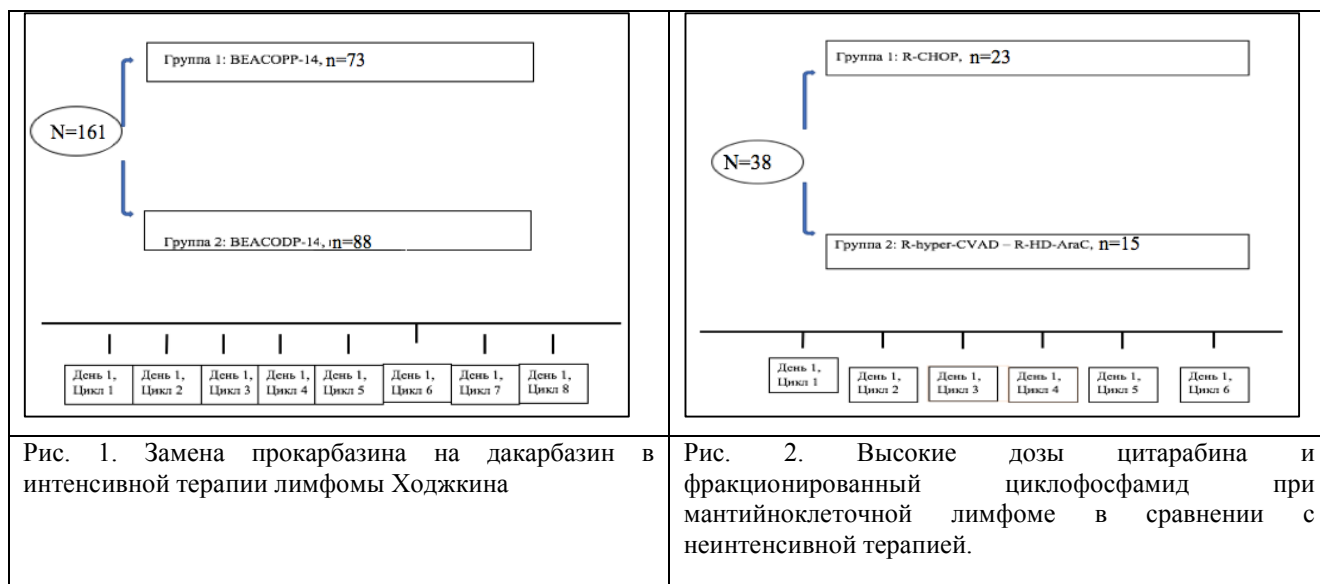
Влияние аллельных полиморфизмов на частоту, глубину и длительность токсических осложнений проанализировано посредством логистической регрессии и Кокс-регрессионном анализе.

Первичными точками в оценке эффективности терапии являлись критерии Cheson B.D. Оценка проводилась после 2 – 3 циклов химиотерапии и после завершения индукционного лечения: полная ремиссия; неуверенная полная ремиссия, частичная ремиссия, стабилизация.

В качестве вторичных конечных точек оценивались показатели бессобытийной и общей выживаемости, вычисляемых по методу множительной функции Каплан – Мейера.

На втором этапе выполнено клиническое сравнительное проспективное исследование различных программ терапии агрессивных лимфом и лимфомы Ходжкина.

В сравнительном проспективном исследовании были проанализированы: результаты замены прокарбазина на дакарбазин при распространенной лимфоме Ходжкина (режимы BEACOPP-14 и BEACODP-14); включение высоких доз цитарабина в программу терапии первой линии мантийноклеточной лимфомы (режимы R-hyper-CVAD-R-HD-AraC и R-CHOP-21); различия в эффективности между программами, включающими доксорубицин и менее кардиотоксические антрациклиновые противоопухолевые антибиотики (R-CNOP и R-CHOP) при ДВККЛ в группе пациентов старше 65 лет – митоксантрон. Дизайн исследования для лимфомы Ходжкина и мантийноклеточной лимфомы представлен на рис.1, 2.



Различие программ лечения лимфомы Ходжкина состояло в однократном введении парентерального дакарбазина в первый день каждого цикла BEACODP-14 вместо перорального 7-дневного приема прокарбазина в программе BEACOPP-14.

BEACOPP-14 и BEACODP-14

1. Этопозид 100 мг/м² в/в, дни 1-3
 2. Доксорубицин 25 мг/м² в/в, день 1
 3. Циклофосфамид 650 мг/м² в/в, день 1
 4. Винкристин 2 мг в/в, день 8
 5. Блеомицин 10 мг/м² в/в, день 8
 6. Прокарбазин 100 мг/м² внутрь, дни 1-7 в BEACOPP-14, или дакарбазин 375 мг/м² в/в, день 1 в BEACODP-14
 7. Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-7 (отмена преднизолона в один день на 8-й день цикла.
 8. Г-КСФ (гранулоцитарный колоние-стимулирующий фактор) подкожно, дни 9-13 в плановом порядке и независимо от количества лейкоцитов
- Начало следующего цикла терапии – на 15 день.

При мантийноклеточной лимфоме режим R-hyper-CVAD-R-HD-AraC отличался исключением высоких доз метотрексата и снижением доз цитарабина в сравнении с R-hyper-CVAD/HMA, суммарная доза цитарабина в котором составляет 12 грамм/м².

R-hyper-CVAD-R-HD-AraC

1. Ритуксимаб 375 мг/м² в/в в день 1
2. Циклофосфамид 300 мг/м² в/в в 2-4 дни, каждые 12 ч (всего 6 доз)
3. Винкристин 2 мг в/в в однократно в день 4
4. Доксорубицин 50 мг/м² в/в в течение 24 часов в день 4
5. Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1–4

Высокие дозы цитарабина (R-HD-AraC) на 29 день:

1. Ритуксимаб 375 мг/м² в/в медленно в день 1
2. Цитарабин 1 г/м² 2 раза в день в течение 1 – 2 дней,

Через 21 день после окончания R-HD-AraC –R-hyper-CVAD. Таким образом, пациент получал 6 чередующихся циклов.

На третьем этапе выполнено клиническое рандомизированное исследование эффективности терапии оригинального режима IVDG по сравнению со стандартным ABVD лимфомы Ходжкина у пожилых пациентов с коморбидной нагрузкой. Дизайн исследования представлен на рис. 3.

Критерии включения в исследование:

1. Возраст старше 60 лет;
2. Распространенные и промежуточные стадии классической лимфомы Ходжкина;
3. Доказанная ишемия миокарда в анамнезе;
4. Постинфарктный кардиосклероз;
5. Хроническая сердечная недостаточность, не ниже II стадии по Стражеско – Василенко, функциональный класс по NYHA 2 – 4;
6. Фибрилляция или трепетание предсердий;
7. Желудочковые нарушения ритма высоких градаций по Lown – Wolf;
8. Артериальная гипертензия с поражением органов-мишеней;
9. Хроническая обструктивная болезнь стадии 1 – 4 (GOLD 2017);
10. Бронхиальная астма, любой степени тяжести (GINA 2015);
11. Сопутствующий пневмосклероз или пневмофиброз любого генеза.

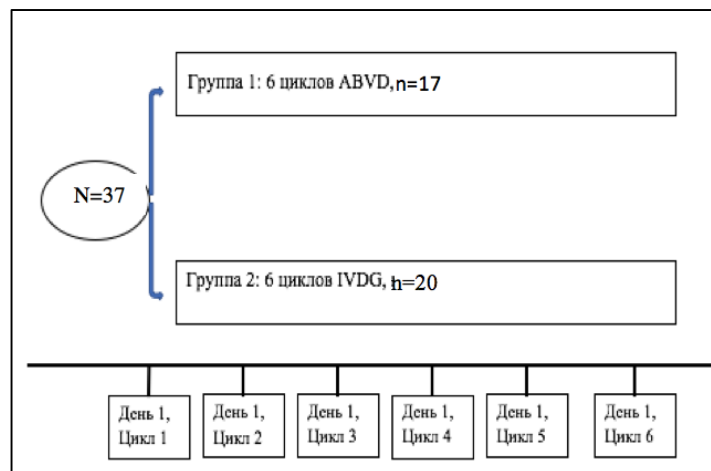


Рис. 3. Дизайн рандомизированного исследования сравнительной эффективности программ IVDG и ABVD в группе пожилых лиц с распространенной ЛХ, кардиальной и/или легочной сопутствующей патологией

IVDG

1. Идарубицин 5 мг/м² в/в 1, 15 дни
2. Винбластин 5 мг/м² в/в 1, 15 дни
3. Дакарбазин 375 мг/м² в/в 1 и 15 дни
4. Гемцитабин 800 мг/м² в/в 1 и 15 дни

Лечение возобновляется на 29 день.

Доза гемцитабина редуцируется до 500 мг/м², дакарбазина – до 300 мг/м², если перед очередным введением количество лейкоцитов менее 2000 в мкл или тромбоцитов менее 75 тыс

или если ранее была документирована лейкопения IV степени по ВОЗ длительностью более 4 дней.

ABVD

1. Доксорубин 25 мг/м² в/в, дни 1 и 15 дни
2. Блеомицин 10 мг/м² в/в, дни 1 и 15 дни
3. Винбластин 6 мг/м² (суммарно не более 10 мг) в/в, 1 и 15 дни
4. Дакарбазин 375 мг/м² в/в, 1 и 15 дни

Лечение возобновляется на 29 день.

На четвертом этапе проведен фармакоэкономический анализ, включающий Марковское моделирование.

В фармакоэкономическом исследовании было выполнено определение прямых затрат на фармакотерапию, анализ «затраты-эффективность», инкрементальный анализ «затраты-эффективность», определен показатель «год добавленной жизни» и произведена оценка порога «готовность платить». В анализе «затраты-эффективность» рассчитывался коэффициент CER для каждой из исследуемых стратегий, затраты на которые были различны, а результаты измерялись в одних и тех же единицах: $CER = \frac{Cost}{Ef}$, где CER – коэффициент «затраты-эффективность», Cost – затраты на стратегию фармакотерапии в рублях, Ef – показатель эффективности стратегии. Посредством инкрементального анализа «затраты-эффективность» были определены стоимости дополнительных единиц эффективности, представленные сравниваемыми стратегиями терапии:

$ICER = \frac{Cost(1) - Cost(2)}{Ef(1) - Ef(2)}$, где ICER – инкрементальный коэффициент «затраты – эффективность», Cost (1) и Cost (2) – затраты на анализируемые стратегии фармакотерапии, в рублях, Ef (1) и Ef (2) – соответственно показатели эффективности сравниваемых стратегий фармакотерапии. Первая стратегия представлена более современным и дорогим методом, вторая – стандартным в клинической практике методом, с которым проводится процедура сравнения. Эффективность фармакотерапии для каждой стратегии была представлена годами добавленной жизни (LYG). Расчет затрат на стратегии терапии и годы добавленной жизни выполнялся посредством марковского моделирования, которая наиболее точно описывает движение каждого случая через конечное число определенных состояний (рисунок 4).

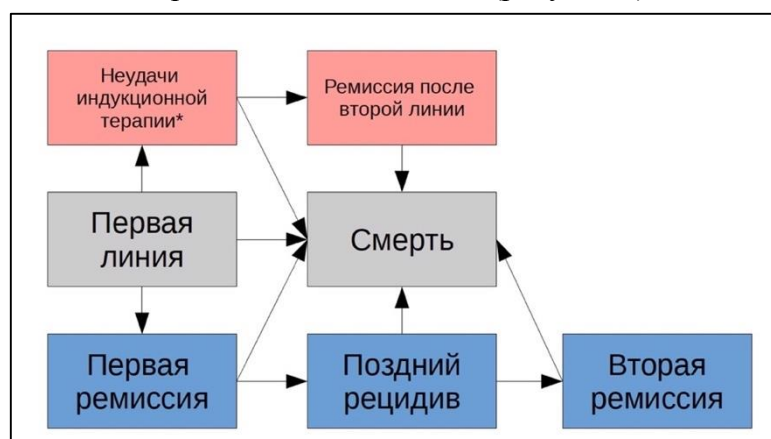


Рис. 4. Марковская модель

Значения вероятностей переходов между состояниями были просчитаны посредством анализа выживаемости по методу Каплан-Мейера, с последующим подбором наиболее корректного распределения. Подбор правильного распределения функции риска события (прогрессирование, ремиссия, смерть и т.д.), экспоненциальное или Вейбула, позволял прогнозировать на более длительный период, исходя из эмпирических данных. Марковская модель позволяла оценить и сравнить затраты на фармакотерапию в каждой из стратегий. Вне зависимости от нозологической формы учитывался факт неудачи терапии первой линии, достижение ремиссии заболевания и смерть.

Модель рассматривала ожидаемую полезность стратегии как функцию от времени, проведенного пациентом в каждом из состояний здоровья – общее количество циклов времени, проведенных пациентом в каждом состоянии здоровья, помноженное на полезность этого состояния:

$$\text{Ожидаемая полезность} = \sum_{s=1}^n t_s * u_s$$

где t_s – время, проведенное в каждом состоянии здоровья;

u_s – полезность состояния здоровья;

s – состояние здоровья;

n – количество состояний.

Стоимость линий терапии рассчитывалась с учётом предельных отпускных цен Государственного регистра лекарственных средств. Порог готовности платить (willingness-to-pay analysis (WTP)) был определен методом тройного валового внутреннего продукта (ВВП): WTP = 3 x ВВП на душу населения в рублях, где WTP – порог готовности платить. Если стратегия фармакотерапии обладала равной или более высокой эффективностью, а ее ICER не превышал значения принятого порога WTP – она считалась финансово приемлемой.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Фармакоэпидемиологический анализ

Потребность в препаратах была проанализирована для всех впервые выявленных случаев диффузной В-крупноклеточной лимфомы ($n = 492$), мантийноклеточной лимфомы ($n = 84$), первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы ($n = 71$) и лимфомы Холджкина ($n = 622$) за период 2003 – 2017гг. При анализе частоты назначения различных режимов фармакотерапии первой линии (диаграмма 1) были выделены программы, составляющие более 80%. Из перечня цитостатических препаратов, составляющих данные программы, выделены наиболее часто назначаемые в первой линии и определяющие основные осложнения цитостатической терапии.

Так, режимы R-CHOP-21, CHOP-21, варианты программы BEACO(D)PP, ABVD и hyper-CVAD составляли 85% числа назначенных в первой линии опций.

Соответственно, дозозависимость и относительная дозозависимость были рассчитаны для циклофосфида, доксорубина, этопозида и винкристина.

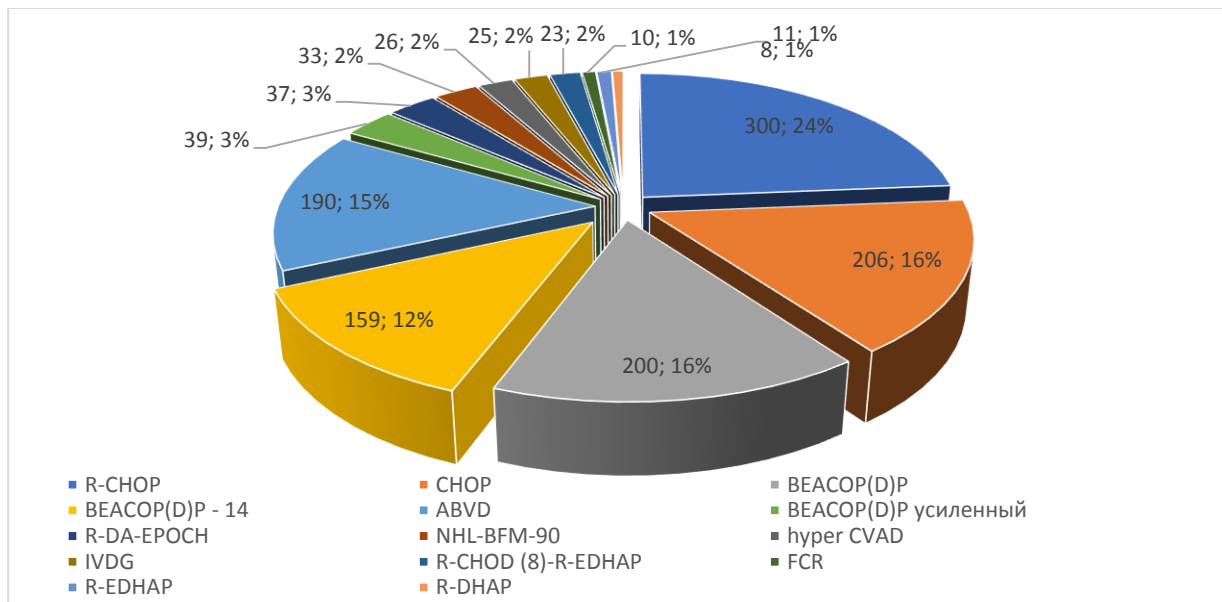


Диаграмма 1. Частота применения различных режимов фармакотерапии первой линии

На основании данных об относительной дозозависимости для каждой программы была определена частота отклонения данного показателя от запланированного объема терапии для каждого базового препарата.

Наибольшие по количеству популяции пациентов – лимфома Ходжкина и диффузная В-крупноклеточная лимфома – характеризовались наиболее частым назначением режимов фармакотерапии первой линии R-CHOP-21, BEACO(D)PP-14 и стандартной BEACO(D)PP, что делало необходимым анализ причин отклонения от запланированного объема терапии именно в этих случаях. Среди пациентов с ДВККЛ отсрочки планового введения режима R-CHOP-21 составляли 15% (n = 34), среди ЛХ на фоне стандартного BEACO(D)PP – 20% (n = 40), на фоне BEACO(D)PP-14 – 35% (n = 56).

В структуре причин отсрочек планового назначения фармакотерапии при ДВККЛ и ЛХ преобладала гематологическая токсичность (нейтропении III-IV ст. и тромбоцитопении II-III ст.) над экстрамедуллярной (нейро-, гепато-, нефротоксичность) и инфекционными осложнениями. Из 34 случаев нарушения дозоинтенсивности терапии при выполнении R-CHOP-21 у 28 (82%) пациентов зарегистрирована гематологическая токсичность. Среди пациентов, получавших стандартный BEACO(D)PP и BEACO(D)PP-14, нейтропении III-IV ст. и тромбоцитопения II-III ст. явились причинами отсрочки очередного введения цитостатических агентов в 32 (80%) из 40 и 48 (86%) из 56 случаев соответственно.

Всем пациентам, которым назначена программа R-CHOP-21, стандартная BEACO(D)PP или BEACO(D)PP-14, определялись полиморфизмы в генах, кодирующих ферменты метаболизма цитостатических препаратов. Определение полиморфизмов было выполнено в 198 случаев с ЛХ и в 170 случаях с ДВККЛ.

Гетерозиготные мутации генов распределялись среди пациентов с ЛХ и ДВККЛ следующим образом:

1. CYP1A1 – 8 (4%) и 12 (7%);
2. GSTP1, мутация Ile105Val – 36 (18%) и 27 (16%);

3. NAT2, мутация G590A – 41 (21%) и 43 (25%);
 4. NAT2, мутация ala114Val – 21 (11%) и 15 (9%);
- Гомозиготные мутации соответственно:
1. GSTP1, мутация Ile105Val – 28(14%) и 20 (12%);
 2. NAT2, мутация C481T – 8(4%) и 10 (6%);
 3. NAT2 мутация A803G – 14(7%) и 17 (10%);

Частотный анализ не показал статистически значимых различий в распространенности мутаций как между нозологическими формами, так и между пациентами со сниженной дозоинтенсивностью фармакотерапии и пациентами, получившими запланированный объем лечения в определенные программы сроки ($p = 0,2$).

Индекс коморбидности был рассчитан по шкале Чарльсона. Выделены случаи со значением 3 балла и более – 68/121 (56%), из них – требующие любой постоянной терапии, независимо от необходимости фармакотерапии ДВККЛ – 21/68 (31%). Среди 27 пациентов старше 60 лет и со сниженной дозоинтенсивностью терапии, у 17 (63%) значение индекса коморбидности по Чарльсон составляло более 4 баллов. С целью сравнения значимости гематологической токсичности и коморбидности на снижение дозоинтенсивности терапии был выполнен многофакторный анализ. Все включенные в уравнение логистической регрессии параметры были предварительно проверены на факт отсутствия взаимной корреляции (таблица 1).

Таблица 1. Многофакторный анализ (пошаговая логистическая регрессия) для гематологической токсичности и коморбидной нагрузки, как причин, увеличивающих риск снижения дозоинтенсивности терапии

		Коэффициент β	Стандартная ошибка	Статистика Вальда	p	ОШ, e^{β}	95% ДИ
Шаг 1	Нейтропения III-IV	1,36	0,53	6,5	0,011	3,9	1,4 - 11
	Тромбоцитопения II-III	-0,73	1,05	0,005	0,945	0,93	
	Индекс Чарльсон > 4	0,4	0,31	1,7	0,194	1,5	
	Константа	-0,8	0,25	11,4	0,001	0,44	
Шаг 2	Нейтропения III-IV	1,34	0,5	7,4	0,007	3,8	1,5 - 10,1
	Индекс Чарльсон > 4	0,4	0,31	1,7	0,194	1,5	
	Константа	-0,8	0,25	11,4	0,001	0,44	
Шаг 3	Нейтропения III-IV	1,7	0,5	6,9	0,009	3,6	1,4 - 9,4
	Константа	-0,6	0,2	14,3	0,001	0,55	

(ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал)

Как следует из представленных данных, нейтропения III-IV степени между введениями химиотерапии является более значимым и независимым фактором увеличения риска отсрочки очередного введения препаратов и, как следствие, снижения дозоинтенсивности терапии.

Фармакотерапия и общая выживаемость при лимфоме Ходжкина

В популяции пациентов Волгоградской области выявлено 97 (16%) случаев ранних стадий ЛХ без факторов риска. На фоне терапии четырьмя циклами ABVD общая 5- и 10-летняя выживаемость составила 91% и 76%. Фармакотерапия в данной группе характеризуется высокой эффективностью, низкой частотой рецидивов и рефрактерности. Наличие неблагоприятных факторов при ранних стадиях (группа промежуточного риска) отмечено у 165 (27%) пациентов. Терапия первой линии ABVD назначена 54 (33%), стандартный режим BEACO(D)PP – 57 (35%), BEACO(D)PP-14 – 50 (30%), усиленный BEACO(D)PP – 4 (2%) пациентам. Отсутствовали статистически значимые различия в показателе общей выживаемости между программами ABVD и стандартного режима BEACO(D)PP ($p = 0,21$, критерий logrank). Различия в дозоинтенсивности доксорубина $12,5 \text{ мг/м}^2$ /в неделю в программе ABVD и $8,3 \text{ мг/м}^2$ /в неделю в программе BEACO(D)PP, не влияют на эффективность терапии. Ввиду сопоставимой эффективности опций было обосновано объединение двух режимов: стандартного BEACO(D)PP и ABVD. Усиленный режим BEACO(D)PP назначен четырем пациентам, что в совокупности с отсутствием различия в общей выживаемости (ОВ) между усиленным BEACO(D)PP и BEACO(D)PP-14 позволяет в дальнейшем объединить эти режимы, как группу «интенсифицированные BEACO(D)PP». Дозоинтенсивности доксорубина, циклофосфида и этопозиды в усиленном BEACO(D)PP и в BEACO(D)PP-14 составляют соответственно $12,5$ и $11,7 \text{ мг/м}^2$, $416,7$ и 325 мг/м^2 и 200 и 150 мг/м^2 в неделю. В группе пациентов с ранними стадиями и неблагоприятными факторами риска (промежуточный риск) из 54 пациентов, получивших интенсифицированные варианты BEACO(D)PP, известно о гибели одного пациента. Причиной смерти стало второе злокачественное заболевание – центральный рак легкого (аденокарцинома), диагностированный через 6 лет после окончания 6 циклов усиленного BEACODP и последующей лучевой терапии на область остаточного конгломерата в средостении.

Медиана общей выживаемости не достигнута, 5- и 10-летняя ОВ соответственно составляют 100% и 90%.

В объединенной группе пациентов с промежуточным риском заболевания, получивших программы ABVD ($n = 54$) и BEACO(D)PP ($n = 57$), умерло 17 человек. Медиана ОВ – 141 мес. (11,7 лет), 5- и 10-летняя ОВ соответственно составляют 83% и 75%, $p = 0,035$ (график 1). В группе пациентов с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина, результаты анализа общей выживаемости также показали отсутствие различий между программами ABVD и стандартным BEACO(D)PP ($p = 0,18$, критерий logrank), а также между усиленной программой BEACO(D)PP и BEACO(D)PP-14 ($p = 0,21$, критерий logrank) (график 2).

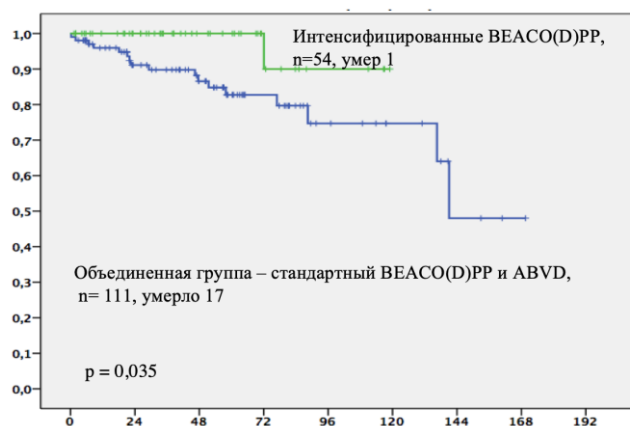


График 1. Промежуточные стадии ЛХ. Общая выживаемость на фоне интенсифицированных вариантов BEACO(D)PP и неинтенсивной терапии (объединенная группа: стандартный BEACO(D)PP и ABVD).

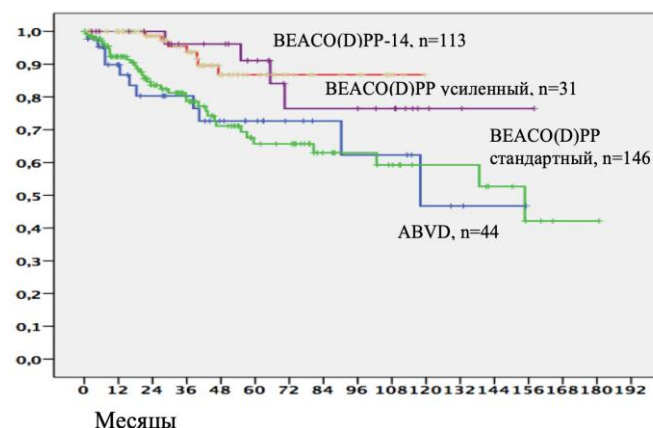


График 2. Распространенные стадии ЛХ. Общая выживаемость на фоне всех программ фармакотерапии первой линии

С учётом численности пациентов в группах было выполнено объединение групп. Одна группа – интенсифицированные BEACO(D)PP, n = 37 – включила пациентов, получивших усиленный BEACO(D)PP и BEACO(D)PP-14, а вторая – стандартный BEACO(D)PP и ABVD, n=190 (график 3).

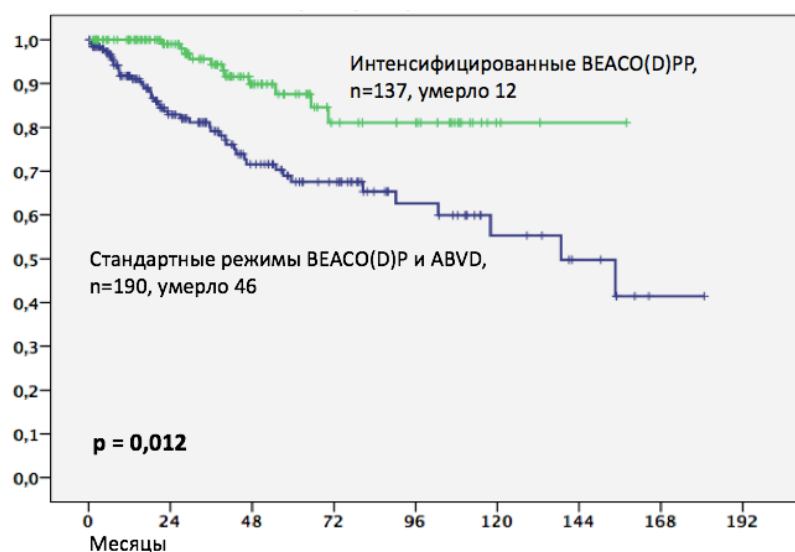


График 3. Распространенные стадии ЛХ. Общая выживаемость на фоне интенсифицированных вариантов BEACO(D)PP (усиленный и BEACO(D)PP-14) и неинтенсивной терапии (стандартный BEACO(D)PP и ABVD).

В группе пациентов с распространенными стадиями ЛХ, получившими интенсифицированные варианты BEACO(D)P (усиленный BEA и BEA-14), общая 5- и 10- летняя выживаемость составили 88% и 81% соответственно, медиана ОВ не достигнута. На фоне стандартного BEACO(D)P и ABVD (группа неинтенсивной терапии) медиана ОВ – 139 мес (11,6 лет), показатели 5-и 10-летней ОВ составили соответственно 68% и 55%, p = 0,012. Таким образом, как и в группе промежуточного риска, различия между программами ABVD и

стандартный BEACO(D)PP, в дозоинтенсивности доксорубина 12,5 мг/м² и 8,3 мг/м² в неделю соответственно не отражаются на эффективности терапии распространенных стадий.

Влияние факторов риска на эффективность терапии распространенных стадий лимфомы Ходжкина

Влияние каждого параметра, включенного в Международный прогностический индекс (МПИ) для распространенных стадий, было проанализировано в однофакторном анализе на показатели бессобытийной и общей выживаемости. Только после определения значимости влияния каждого фактора был выполнен многофакторный регрессионный анализ. Факторы, значимость влияния которых была доказана, были включены в уравнения пошагового Кокс-регрессионного многофакторного анализа. В процедуре пошаговой регрессии утрачивают свое независимое прогностическое значение и отсутствуют в окончательном уравнении: для ОВ факторы – «лимфоцитопения» и «стадия IV», а для бессобытийной выживаемости – «лимфоцитопения» и «гемоглобин < 105 г/л (таблица 2).

Таблица 2. Влияние факторов Международного прогностического индекса для ЛХ на общую выживаемость. Многофакторный Кокс-регрессионный анализ

Фактор	Коэффициент β	Стандартная ошибка	Статистика Вальда	p	ОР	95% ДИ
Пол	0,69	0,2	11,6	0,001	2,0	1,3 - 2,9
Возраст ≥ 45 лет	0,87	0,2	19,5	<0,001	2,4	1,6 - 3,5
Гемоглобин <105 г/л	0,52	0,21	6	0,014	1,7	1,1 - 2,5
Альбумин <40 мг/л	0,94	0,29	10,2	0,001	2,6	1,4 - 4,5

(ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал)

Для бессобытийной выживаемости значение фактора «стадия IV» в сравнении с другими параметрами многофакторной модели было наименьшим по величине коэффициента регрессии и статистической значимости ($p = 0,063$) (график 4).

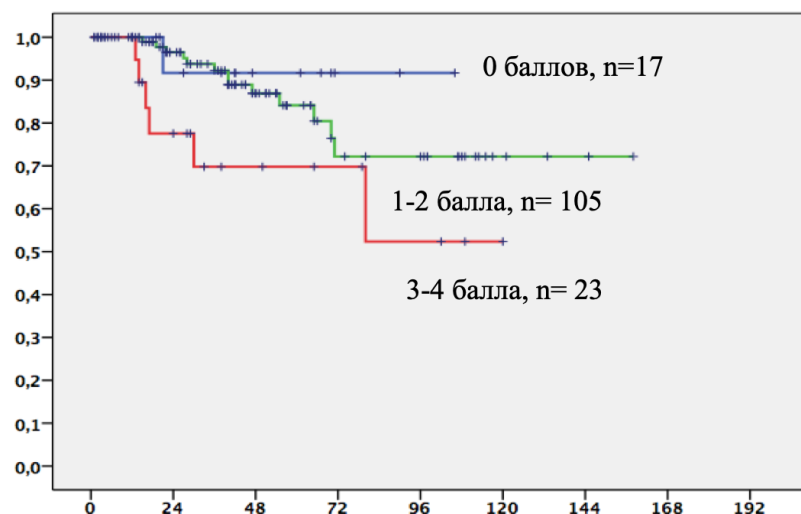


График 4. Общая выживаемость в группах МПИ, с поправкой на исключенные факторы, при лечении интенсифицированными вариантами BEACO(D)PP

На фоне интенсифицированных вариантов BEACO(D)P в группе с 1-2 баллами общая 5- и 10-летняя выживаемость составила 87% и 75%, с 3-4 баллами – 71% и 54%. Различия между группами без факторов риска и группой с 3-4 баллами, а также между группой с 1-2 баллами и группой с 3-4 носят статистически значимый характер ($p < 0,001$, критерий logrank).

Таким образом, часть факторов МПИ утрачивает негативное значение при распространенной лимфоме Ходжкина в реальной клинической практике. Группа пациентов с 3-4 факторами риска характеризуется неудовлетворительными показателями общей выживаемости даже на фоне интенсифицированной терапии.

Фармакотерапия и общая выживаемость при диффузной В-крупноклеточной лимфоме

В подавляющем большинстве случаев фармакотерапия первой линии ДВККЛ была представлена программой СНОР-21 ± ритуксимаб. Популяционный регистр включал случаи ДВККЛ, которым назначена терапия без включения ритуксимаба. Показатели общей 5- и 10-летней выживаемости составили соответственно 58% и 40%. Медиана ОВ составила 87,5 месяца.

Влияние факторов риска на эффективность фармакотерапии при диффузной В-крупноклеточной лимфоме

С учётом того, что R-СНОР-21 в настоящее время является основной программой первой линии при ДВККЛ, однофакторный анализ влияния на ОВ каждого из параметров МПИ выполнен отдельно для этой группы (таблица 3).

Таблица 3. Факторы МПИ в группе R-СНОР-21 и их влияние на ОВ

Факторы риска	5-летняя ОВ	10-летняя ОВ	p, logrank
Возраст			
> 60 лет	56%	29%	0,0001
< 60 лет	79%	79%	
ECOG > 1	57%	32%	0,001
ECOG 0-1	71%	69%	
Стадия III-IV	50%	43%	0,0001
Стадия I-II	79%	58%	
Экстранодальных очагов > 1	57%	33%	0,05
Экстранодальных очагов 0-1	70%	58%	
ЛДГ* > N	52%	39%	0,001
ЛДГ N	76%	57%	

*ЛДГ – лактатдегидрогеназа

Как следует из представленных данных, подтверждается негативное влияние всех факторов МПИ на результаты иммунохимиотерапии, за исключением фактора «количество экстранодальных очагов > 1». В связи с пограничным значением достоверности влияния для фактора «количество экстранодальных очагов > 1» ($p = 0,05$) в группе R-СНОР-21, был выполнен анализ общей и бессобытийной выживаемости в зависимости от количества экстранодальных очагов в группах иммунохимиотерапии и химиотерапии. На графике 5 представлены кривые

общей выживаемости для групп пациентов, получивших R-CHOP-21, в зависимости от количества экстранодальных очагов.

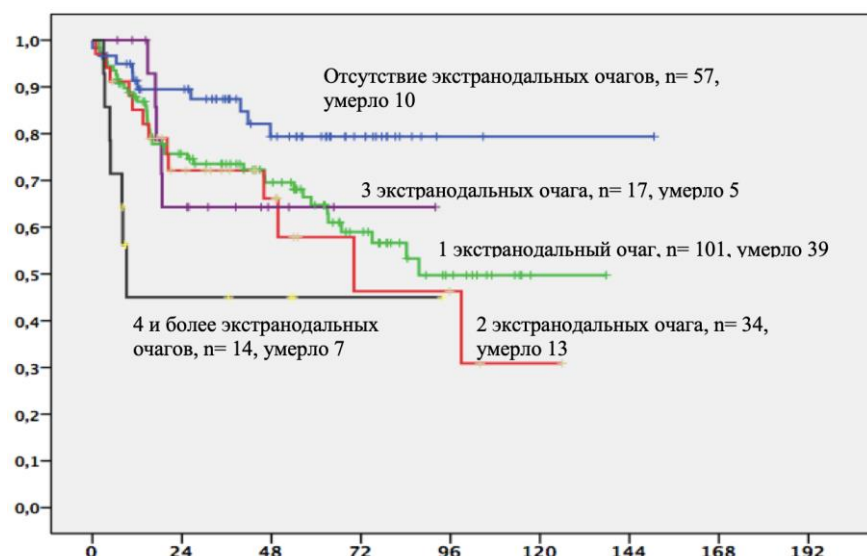


График 5. Общая выживаемость пациентов на фоне R-CHOP-21 (n=223) в подгруппах с различным количеством экстранодальных очагов

Статистически значимых различий на фоне R-CHOP-21 между группами с одним, двумя или тремя очагами экстранодального вовлечения не отмечено: 1 против 2 – $p = 0,51$, 2 против 3 – $p = 0,89$, 3 против 4 – $p = 0,53$, 1 против 3 – $p = 0,99$ (критерий logrank). Достоверные различия наблюдаются при сравнении групп с отсутствием экстранодального вовлечения с группами, имеющими один, два или четыре очага ($p = 0,027$, $0,024$, $< 0,001$ соответственно, критерий logrank), а также между группами, имеющими 1 и 4 очага ($p = 0,015$). Группа без экстранодальных очагов не достигла медианы ОВ. Результат окончательного многофакторного Кокс-регрессионного анализа для ОВ представлен в таблице 4.

Таблица 4. Влияние факторов риска на ОВ в группе R-CHOP-21.

Фактор	Коэффициент β	Стандартная ошибка	Статистика Вальда	p	ОР	95% ДИ
Стадии III-IV	0,75	0,19	15,9	$<0,001$	2,13	1,47 - 3,01
ECOG 2-4	0,58	0,18	10,2	0,001	1,78	1,25 - 2,53
Возраст > 60 лет	0,85	0,19	19,5	$<0,001$	2,33	1,60 - 3,39
ЛДГ $> N$	0,55	0,2	7,51	0,006	1,73	1,17 - 2,57

Результаты многофакторного анализа позволили выполнить стратификацию популяции по количеству неблагоприятных факторов и выделить три группы риска: 0 факторов – группа низкого риска – 77 (18%) пациентов, 1-2 фактора – группа промежуточного риска – 237 (55%) пациентов, 3-4 фактора – группа высокого риска – 115 (27%) пациентов.

Различия в эффективности между иммунохимиотерапией R-CHOP-21 и химиотерапией CHOP-21 при разделении популяции пациентов на полученные группы риска представлены на графиках 6-8.

Статистическая разница между подгруппами при низком риске находится в пределах тенденции ($p = 0,068$, logrank), что объясняется относительно небольшой численностью случаев.

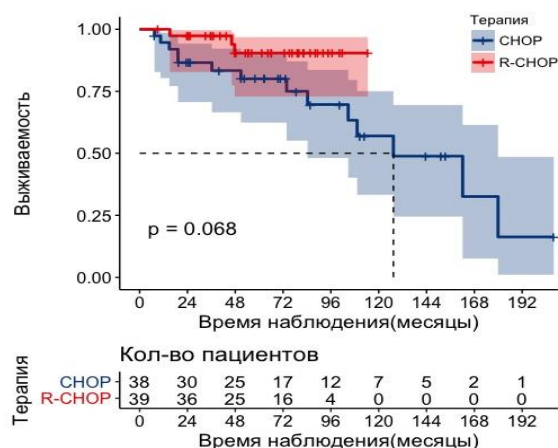


График 6. Общая выживаемость при R-CHOP-21 и CHOP-21 в группе низкого риска

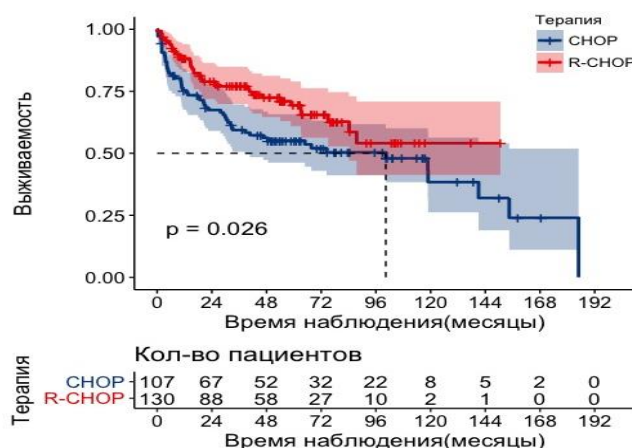


График 7 Общая выживаемость при R-CHOP-21 и CHOP-21 в группе промежуточного риска

В группе промежуточного риска подгруппа, получившая иммунохимиотерапию, не достигла медианы ОВ. Отмечается улучшение результатов при иммунохимиотерапии R-CHOP-21 ($p=0,026$, logrank).

В группе высокого риска различия в эффективности по общей выживаемости между иммунохимиотерапией R-CHOP-21 и химиотерапией CHOP-21 статистически не значимы ($p = 0,26$). Однако медиана ОВ на 2 года дольше при R-CHOP-21.

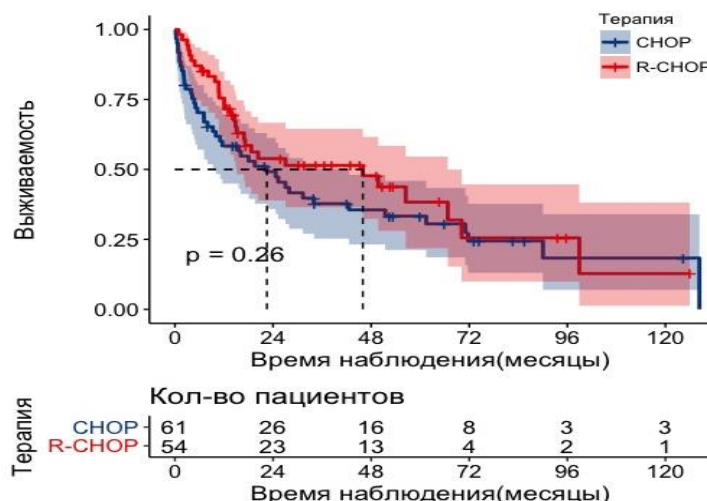


График 8. Общая выживаемость при R-CHOP-21 и CHOP-21 в группе высокого риска

Различия в общей и бессобытийной пяти - и десятилетней выживаемости в трех группах риска обобщены и представлены в таблице 5.

Показатели статистической значимости (критерий logrank) для различий в бессобытийной выживаемости для пациентов трех групп риска, получивших CHOP-21 или R-CHOP-21, были сходными с полученными при расчете общей выживаемости. То есть в целом и для БСВ

отмечается улучшение результатов фармакотерапии при добавлении ритуксимаба, с максимальной достоверностью различий в группе промежуточного риска ($p = 0,024$). Таким образом, различия в общей выживаемости, ориентированной на факт смерти от любой причины, взаимосвязаны с неудачами терапии первой линии, которые учитываются в БСВ – рефрактерностью, рецидивами и прогрессированием ДВККЛ.

Таблица 5. Общая и бессобытийная выживаемость в трех группах риска

Прогноз группам риска	Общая выживаемость		Бессобытийная выживаемость	
	СНОР 5-, 10-летняя	R-СНОР 5-, 10-летняя	СНОР 5-,10-летняя	R-СНОР 5-, 10-летняя
Хороший, 0 факторов МПИ (n = 77)	80%; 57%	90%	65%; 40%	84%
Промежуточный, 1-2 фактора МПИ (n = 237)	55%; 38%	69%; 54%	50%; 37%	61%; 55%
Плохой, 3-4 фактора МПИ (n = 115)	33%; 18%	38%; 13%	21%; 11%	33%; 16%

Данные об экспрессии bcl-2 в популяции ДВККЛ, полученные, в частности, из референс-центров, позволили проанализировать влияние данного маркера на общую выживаемость. Общая 5-летняя выживаемость в группе с экспрессией bcl-2 > 50% среди всех пациентов составила 61%, медиана 87,5 мес, бессобытийная – 52%, медиана 62 мес (графики 9-10).

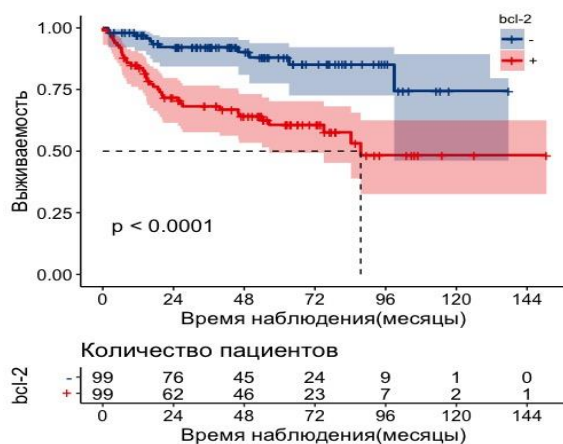


График 9. Влияние bcl-2 на общую выживаемость на фоне терапии R-СНОР

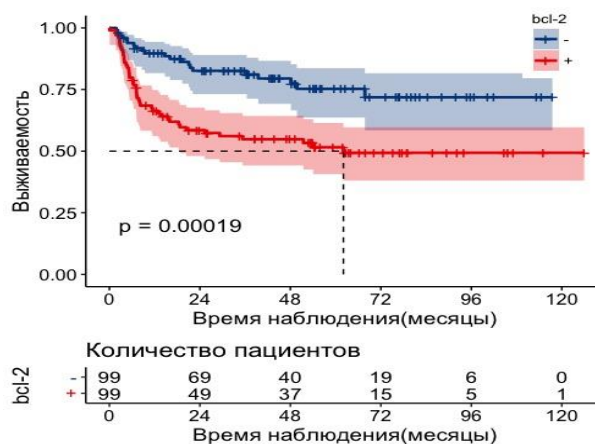


График 10. Влияние bcl-2 на бессобытийную выживаемость на фоне терапии R-СНОР

Общая выживаемость при первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфоме (ПМВКЛ)

Среди пациентов с ПМВКЛ наилучшие показатели общей выживаемости отмечены в группе, которая получила интенсифицированный режим R-CHOD (8)-R-EDHAP, 10-летняя ОВ составила 92%. В группах, получивших в первой линии R-СНОР-21 и R-DA-ЕРОСН, 5-летняя

ОВ составила соответственно 68% и 65%. Расчет на 5-летнюю выживаемость выполнен с учетом срока наблюдения за группой R-DA-EPOCH (график 11).

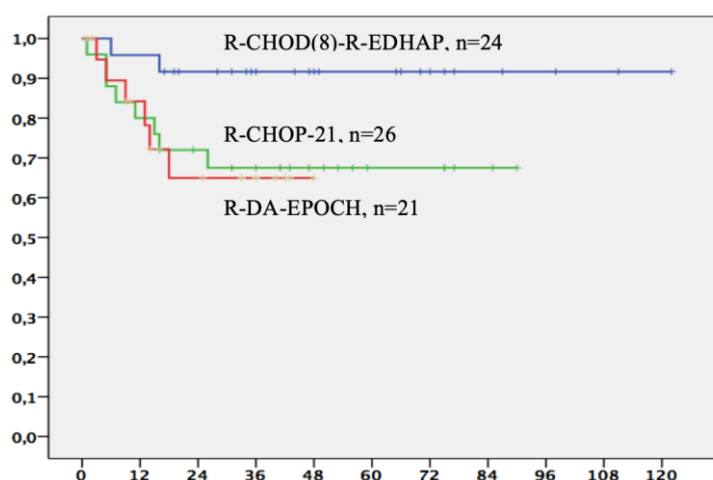


График 11. Общая выживаемость в группе ПМВКЛ по вариантам терапии первой линии

Клиническое сравнительное проспективное исследование различных программ терапии агрессивных лимфом и лимфомы Ходжкина

Замена прокарбазина на дакарбазин в BEACOPP-14: исследование сравнительной эффективности BEACODP-14 и BEACOPP-14

В исследования были включены сбалансированные по ключевым характеристикам и факторам риска МПИ (IPS, индекс Хасенкивера – Дилия) группы пациентов, получивших BEACODP-14 и BEACOPP-14 (таблица 6).

Таблица 6. Характеристика группы BEACOPP-14 и BEACODP-14

Характеристики	BEACOPP-14 (n = 73)	BEACODP-14 (n = 88)	p
Мужчин	29 (40%)	40 (45%)	0,26
Женщин	44 (60%)	48 (55%)	
Bulky	32 (44%)	46 (52%)	0,08
Подстадия E (инфильтрация смежных структур)	16 (22%)	23 (26%)	0,23
B – симптомы	38 (52%)	47 (53%)	0,28
Возраст ≥ 45 лет	6 (8%)	12 (14%)	0,15
Гемоглобин < 105 г/л	18 (25%)	18 (21%)	0,44
Альбумин < 40 г/л	43 (59%)	54 (61%)	0,20
Лейкоцитоз: ≥ 15 тыс в мм ³	12 (16%)	14 (16%)	0,31
Лимфоцитопения: < 600 кл/мм ³	5 (7%)	7 (8%)	0,45

В группе пациентов с ранними стадиями и неблагоприятными факторами (промежуточные стадии) BEACODP-14 и BEACOPP-14 получили соответственно 26 и 29 пациентов. Неудачи терапии первой линии (недостижение частичной ремиссии по КТ, потребовавшие проведения терапии второй линии), отмечены у 2 (8%) и 4 (14%) пациентов соответственно ($p = 0,68$). Частота общего ответа в группе BEACODP-14 составила 88% (23

случая), включая 73% (19 случаев) полных ремиссий. В группе BEACOPP-14 частота полного ответа составила 86% (25 случаев), включая 72% (21 случай) полных ремиссий.

При промежуточных стадиях статистически значимых различий в частоте ответов в группах, получивших терапию с дакарбазином и с прокарбазином, не отмечено ($p = 0,86$). Общая 5- и 10-летняя выживаемость в группе с включением дакарбазина составила соответственно 100% и 86% (умер 1 пациент), в группе с включением прокарбазина – 100%. Медиана ОВ не достигнута ни в одной из веток ($p = 0,8$, график 12).

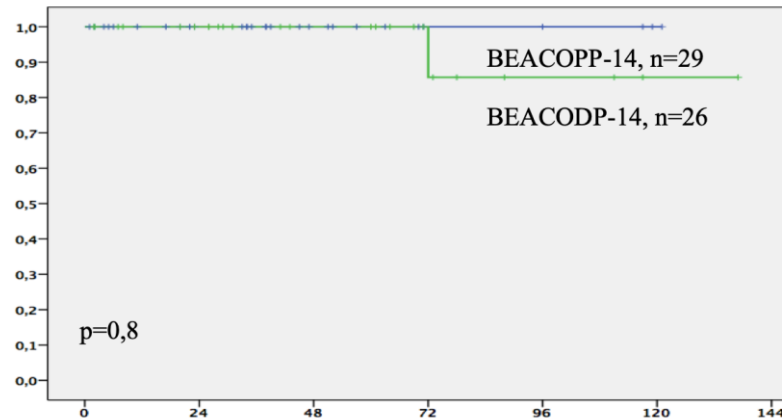


График 12. Общая выживаемость при ранних стадиях ЛХ с неблагоприятными факторами (промежуточные стадии). Включение прокарбазина или дакарбазина в комбинацию BEACOPP.

В группе с распространенными стадиями BEACODP-14 и BEACOPP-14 получили соответственно 47 и 59 пациентов (график 13).

Неудачи терапии первой линии (рефрактерность и рецидивы заболевания, потребовавшие проведения терапии второй линии) отмечены у 12 (26%) и 17 (29%) пациентов соответственно ($p = 0,08$). Частота общего ответа в группе BEACODP-14 составила 74% (35 случаев), включая 62% (29 случаев) полных ремиссий. В группе BEACOPP-14 частота полного ответа составила 71% (42 случая), включая 61% (36 случаев) полных ремиссий. В случаях с достижением частичной ремиссии, с регрессом опухоли более 75%, полная ремиссия была достигнута на фоне консолидирующей лучевой терапии.

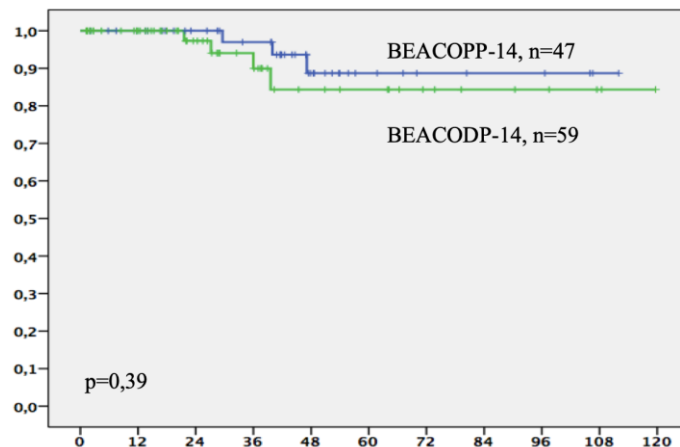


График 13. Общая выживаемость при распространенных стадиях ЛХ. Включение прокарбазина или дакарбазина в комбинацию BEACOPP.

Статистически значимых различий в частоте ответа в группах, получивших терапию с дакарбазином и с прокарбазином не наблюдалось, как и среди пациентов с распространенными стадиями ЛХ ($p = 0,78$). Общая 5- и 10-летняя выживаемость в группе с включением дакарбазина составила соответственно 84%, в группе с включением прокарбазина – 89%. От прогрессирования основного заболевания погибли соответственно 4 (7%) и 3 (6%) пациента в группах. Медиана ОВ не достигнута ни в одной из групп ($p = 0,39$).

Частота развития нейтропении, тромбоцитопении и анемии в группах представлены в таблице 7. Замена прокарбазина на дакарбазин не приводила к статистически значимому повышению частоты гематологической токсичности. Также не было отмечено различий в частоте фебрильной нейтропении и необходимости назначения антибиотиков ($p = 0,36$).

Таблица 7. Гематологическая токсичность BEACOPP-14 и BEACODP-14

Характеристики	BEACOPP-14 (n = 73)	BEACODP-14 (n = 88)	p
Нейтропении III-IV по ВОЗ	51 (70%)	65 (74%)	0,27
Тромбоцитопении II-III по ВОЗ	16 (22%)	18 (20%)	0,85
Анемии III-IV по ВОЗ	26 (36%)	31 (35%)	0,90

Замена прокарбазина на дакарбазин выполнялась и в программе эскалированного BEACOPP. С учётом частоты назначения этого режима, при планировании исследования цель сравнения эффективности между эскалированными режимами не ставилась. Ограничения в использовании эскалированного BEACOPP были связаны с высокой токсичностью схемы, развивавшейся как сразу после очередного цикла, так и в отдаленном периоде наблюдения. В период с 2004 по 2017 год эскалированный BEACODP режим получили 31, а эскалированный BEACOPP – 9 человек. С учётом сопоставимости по эффективности эскалированного и BEACOPP-14, численности пациентов в группах, а также периода проведения терапии, был выполнен анализ ОВ с учетом объединения режимов. На графике 14 представлены кривые ОВ пациентов с распространенными стадиями ЛХ, получивших интенсифицированные варианты BEACODP (31 пациент – эскалированный и 59 – BEACODP-14, всего – 90 случаев) и BEACOPP (9 пациентов – эскалированный и 47 – BEACOPP-14, всего – 56 случаев). Медиана ОВ не достигнута ни в одной из веток. Общая 5- и 10-летняя выживаемость в группе с включением дакарбазина составила соответственно 82% и 71%, в группе с включением прокарбазина – 85% и 71% ($p = 0,4$).

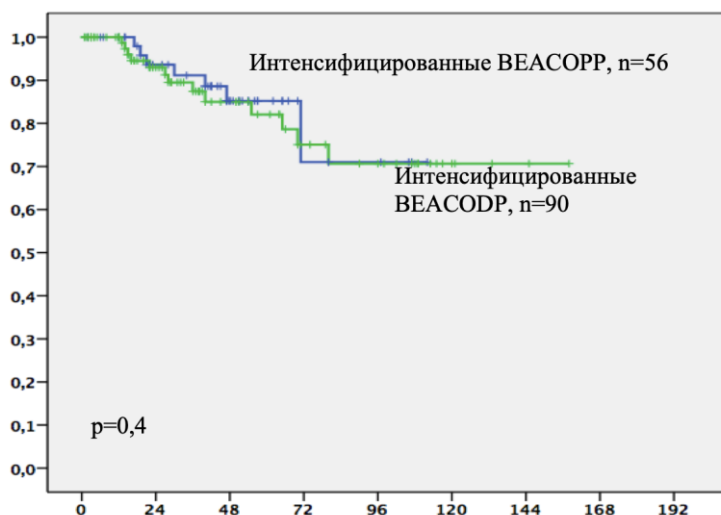


График 14. Общая выживаемость при распространенных стадиях. Включение прокарбазина или дакарбазина в интенсифицированные BEACO(D)P

Таким образом, доказана приемлемость замены прокарбазина («Натулан») на дакарбазин в программе BEACOPP-14, без снижения эффективности терапии и увеличения частоты и глубины токсических осложнений.

Интенсификация фармакотерапии в группе пациентов с мантийноклеточной лимфомой

Общая 5- и 8- летняя выживаемость во всей популяции пациентов с МКЛ ($n = 84$), выявленных в Волгоградской области с 2005 по 2016 год, составила соответственно 46% и 38%, медиана – 52 мес (4,3 года). Общая 10-летняя выживаемость без учета возраста и с исключением бластоидного варианта МКЛ составила 22%. К июню 2017 года были живы 39 (46%), умерло 45 (54%) пациентов. В возрастной группе 65 лет и старше 5-летняя ОВ составила 34% (медиана – 28 месяцев), в группе моложе 65 лет – 52%. Однако перспективы интенсификации фармакотерапии для этих пациентов сомнительны ввиду коморбидной отягченности и более высокого риска гибели от токсических осложнений в сравнении с молодыми пациентами.

Целью проспективного исследования было сравнение терапии R-CHOP-21 с режимом, включавшим гиперфракционированный циклофосфамид (hyperCVAD) и высокие дозы цитарабина (HD-ARAC) в комбинации с ритуксимабом. Предлагаемый режим R-hyperCVAD-R-HD-AraC предполагал меньшую частоту токсических осложнений, более приемлемую выполнимость в реальной практике и сравнимую с другими интенсифицированными вариантами эффективность.

Только один пациент старше 65 лет получил R-hyperCVAD-R-HDAraC, в то время как в группе R-CHOP подобных случаев было 16 (41%). Группы были сбалансированы по всем критериям, кроме возрастного. Поэтому оценка и сравнение времени до начала терапии II линии и общей выживаемости были выполнены только для случаев моложе 65 лет.

Характеристики всех пациентов с МКЛ, получивших за 10 лет терапию R-CHOP-21 и R-hyperCVAD-R-HD-AraC, представлены в таблице 8.

Таблица 8. Характеристики групп R-CHOP-21 и R-hyperCVAD-R-HD-AraC

Характеристики и результаты	R-hyperCVAD-R-HD-AraC, n = 16	R-CHOP-21, n = 39	p
Возраст, медиана	56 лет (40 - 66)	62 года (43 – 81)	0,01
Старше 65 лет	1 (6%)	16 (41%)	0,01
Мужской пол	12 (75%)	27 (69%)	0,47
Бластоидный вариант	7 (44%)	8 (10%)	0,1
MIPi _b высокий риск	8(50%)	10 (26%)	0,12
Стадия IV	12 (75%)	26 (67%)	0,12
Поражение костного мозга	11 (69%)	19 (49%)	0,23
Bulky	7 (44%)	10 (26%)	0,21
Полных ремиссий	12 (75%)	14 (36%)	0,02
Общая 5-летняя выживаемость для групп моложе 65 лет	55%	58%	0,75

(MIPi_b – комбинированный биологический индекс для мантийноклеточной лимфомы)

Общая 5-летняя выживаемость в группе 15 пациентов R-hyperCVAD-R-HDAraC и 23 пациентов R-CHOP-21 составила 55% и 58% соответственно ($p = 0,75$). Среди получивших R-hyperCVAD-R-HDAraC и R-CHOP-21 умерло 4 (27%) и 12 (52%) человек соответственно. При сопоставимости результатов терапии в показателях времени до смерти (общая выживаемость) были получены важные различия во времени до начала терапии II линии.

Отсчет времени осуществлялся от момента установления диагноза до первого дня цикла терапии второй линии по поводу прогрессирования, рефрактерности или рецидива заболевания. Среди пациентов моложе 65 лет интенсифицированный режим продемонстрировал большую эффективность во времени до следующей линии терапии. Медиана времени до начала терапии второй линии в группе R-hyperCVAD-R-HDAraC составила 26 мес против 6 мес в группе R-CHOP-21 ($p = 0,018$). Кривые выживаемости до времени начала терапии второй линии представлены на графике 15.

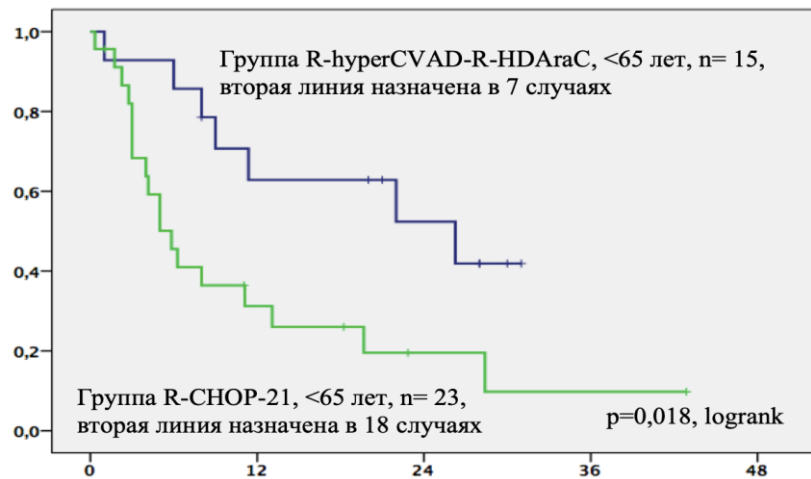


График 15. Выживаемость до начала терапии второй линии в группах моложе 65 лет

В группах R-hyperCVAD-R-HDAraC и R-CHOP назначение терапии второй линии выполнено в 8 (47%) из 15 и 18 (78%) из 23 случаях. Структура режимов второй линии в группе R-CHOP представляла 8 случаев флударабин-содержащих программ (FCR, R-FMC), 4 случая R-hyperCVAD-R-HDAraC и 6 случаев R-DHAP.

Только у 3 (17%) из 18 пациентов группы R-CHOP-21 интервал времени до назначения терапии второй линии был более 12 месяцев (поздние рецидивы). В остальных же 15 (83%) случаях медиана времени до смены терапии составила 4 месяца (2 – 12). У 12 (67%) из 18 пациентов показанием к назначению второй линии был факт резистентности к первым 2 – 4 циклам R-CHOP-терапии, с регрессом очагов опухоли менее 50% в наибольших диаметрах. В 6 (33%) случаях констатированы очевидные признаки увеличения некоторых очагов опухолевых поражений между курсами терапии. В группе R-hyperCVAD-R-HDAraC медиана времени до смены терапии составила 26 мес. Трем пациентам (43%) из 7 терапия второй линии назначена соответственно через 13, 22 и 26 месяцев после начала индукционного этапа (поздние рецидивы заболевания). Терапия второй линии в трех случаях была представлена программой R-DHAP, остальные получили соответственно FC-R, R-BAC и R-GEMOX.

Отмечена приемлемая и низкая токсичность R-hyperCVAD-R-HDAraC. Не было ни одного случая фатальных осложнений или прекращения терапии по причине тяжелых токсических осложнений. Частота нейтропении III-IV степени после блока R-hyperCVAD отмечалась у 10 (63%), тромбоцитопения III-IV степени по ВОЗ – у 3 (19%) пациентов. После блока R-HDAraC нейтропении III-IV отмечены в 9 (56%), а тромбоцитопении – в 7 (44%) случаях.

Клиническое рандомизированное исследование эффективности терапии оригинального режима IVDG по сравнению со стандартным ABVD лимфомы Ходжкина у пожилых пациентов с коморбидной нагрузкой

В соответствии с критериями включения и невключения, в исследование было включено 37 пациентов старше 60 лет с лимфомой Ходжкина, имеющих коморбидную нагрузку. Характеристики пациентов представлена в таблице 9.

Таблица 9. Характеристики групп пожилых пациентов с ЛХ

Характеристики	IVDG (n = 20)	ABVD (n = 17)	p
Пол	ж-13 м-7	ж-12 м-5	0,5
Возраст (медиана, минимальный, максимальный, лет)	70 (60-84)	67 (60-80)	0,8
Распространенные стадии (n, %)	13 (65%)	12 (71%)	0,9
Промежуточные стадии (n, %)	7 (35%)	5 (29%)	0,4
Bulky (n, %)	5 (25%)	2 (12%)	0,4
В-симптомы (n, %)	13 (65%)	8 (47%)	0,2
МПИ $\geq$ 3балла (n, %)	15 (75%)	10 (59%)	0,3
ЛДГ > N	7(35%)	6 (35%)	0,9
Альбумины (M $\pm$ m, ммоль/л)	32 $\pm$ 1,2	35 $\pm$ 1,7	0,055
Общий белок (M $\pm$ m, ммоль/л)	64,5 $\pm$ 2	69,4 $\pm$ 1,4	0,07
Различные формы стабильной ИБС	16 (80%)	8 (47%)	0,04
Различные стадии ХСН с толерантностью к физической нагрузке по NYHA 2-3	10 (50%)	5 (29%)	0,3
Артериальная гипертензия	14 (70%)	8 (47%)	0,2
Пневмосклероз до химиотерапии на фоне ХОБЛ	4 (20%)	2 (12%)	0,7

ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Среди 16 случаев стабильной ИБС в группе IVDG 13 (81%) пациентов имели стенокардию напряжения и 3 (19%) – постинфарктный кардиосклероз. У одного из пациентов, перенесшего инфаркт миокарда за 15 лет до установления ЛХ, было обнаружено также вторичное сморщивание почки и нефрогенная артериальная гипертензия. Среди 8 аналогичных случаев в группе ABVD 6 (75%) были представлены стенокардией напряжения и 2 (25%) – постинфарктным кардиосклерозом. Ишемический генез хронической сердечной недостаточности превалировал в группах: 7 (70%) пациентов из 10 в ветке IVDG и 4 (80%) из 5 в ветке ABVD. У 3 (30%) и 1 (20%) пациентов в группах соответственно хроническая сердечная недостаточность была обусловлена длительным течением артериальной гипертензии. Постоянная форма суправентрикулярной тахикардии выявлялась в двух случаях группы IVDG и в одном в группе ABVD.

Явления пневмосклероза и эмфиземы у пациентов – 4 (20%) и 2 (12%) в группах IVDG и ABVD соответственно – были связаны с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и у двух больных в каждой группе также сочетались с постинфарктным кардиосклерозом. Пневмосклероз был констатирован во всех случаях при первичном стадировании посредством КТ с контрастированием. Два пациента в группе ABVD страдали ХОБЛ в течение 20 и 23 лет каждый, без инструментальных признаков пневмосклероза (не выделены отдельно в таблице 1). По поводу рака молочной железы ранее получали терапию 2 пациента в группе ABVD и по поводу рака предстательной железы – 1 пациент в группе IVDG.

В группе ABVD 6 циклов получили 10 (60%) пациентов, 8 циклов – 7 (40%). В группе IVDG 4 цикла получили 6 (30%) пациентов, 6 циклов – 14 (70%). Рестадирование выполнялось в соответствии с дизайном протокола после каждых двух циклов лечения. Показанием для отсрочки введения цитостатических агентов было снижение лейкоцитов менее 2000 в мкл и/или тромбоцитопения менее 100 000 в мкл. Наличие лейкопении менее 2000 в мкл являлось показанием для введения Г-КСФ. В группе IVDG снижение дозы гемцитабина и дакарбазина было осуществлено в 3 (15%) случаях по причине миелотоксических осложнений после предыдущего введения. Назначение Г-КСФ в группах было выполнено 4 (20%) и 6 (35%) пациентам на фоне IVDG- и ABVD-терапии соответственно ($p = 0,46$). Консолидирующая лучевая терапия назначалась только при достижении частичной ремиссии на область остаточных опухолевых образований. Лучевая терапия в суммарной дозе 30 Гр выполнена в 5 (25%) случаях после IVDG и в 8 (47%) случаях после ABVD-терапии ($p = 0,26$).

Рисунки 5, 6 демонстрируют динамику в одном из случаев достижения стойкой полной ремиссии у пациента с распространенной ЛХ, нодулярный склероз, стадия IV с кардиальной коморбидностью – ИБС, стенокардия напряжения ФК II; ХСН I, ФК 2 (NYHA)



Рис. 5. Пациент Ш., 70 лет. Экстрадуральное образование на уровне Th II-IV, сдавливающее позвоночный канал, поражение тел Th II-IV.



Рис. 6. Пациент Ш., 70 лет. Экстрадуральное образование на уровне Th II-IV, сдавливающее позвоночный канал, поражение тел Th II-IV (после 6 циклов IVDG). Полный регресс опухоли.

После шести циклов IVDG констатирована полная ремиссия заболевания. Пациент не нуждался в консолидирующей лучевой терапии и наблюдался в условиях диспансерного отделения.

К началу 2019 года в группе IVDG умерло 11/20 (55%) пациентов, в группе ABVD – 7/17 (41%) ($p = 0,51$). У четырех пациентов из 11 в группе IVDG причины смерти были не связаны с прогрессированием лимфомы Ходжкина – рак толстой кишки, повторный ишемический инсульт, инфаркт миокарда и декомпенсация ХСН. В последних двух случаях события произошли через 18 и через 23 месяца после окончания терапии. В группе ABVD во всех 7 случаях речь шла о прогрессировании основного заболевания. Общая 5-летняя выживаемость в группе IVDG составила 49%, в группе ABVD – 22% ($p = 0,41$). Данные эффективности терапии и кривые общей выживаемости представлены в таблице 10.

Таблица 10. Результаты терапии в группах

Результат	IVDG (n = 20)	ABVD (n = 17)	p
ПР	14	10	0,5
ЧР	3	4	0,7
Стабилизация/ рефрактерность	2	1	0,9
Прогрессирование	1	2	0,9
Рецидивы			
Ранний	1	1	0,9
Поздний	2	1	0,9

(ПР – полная ремиссия. ЧР – частичная ремиссия)

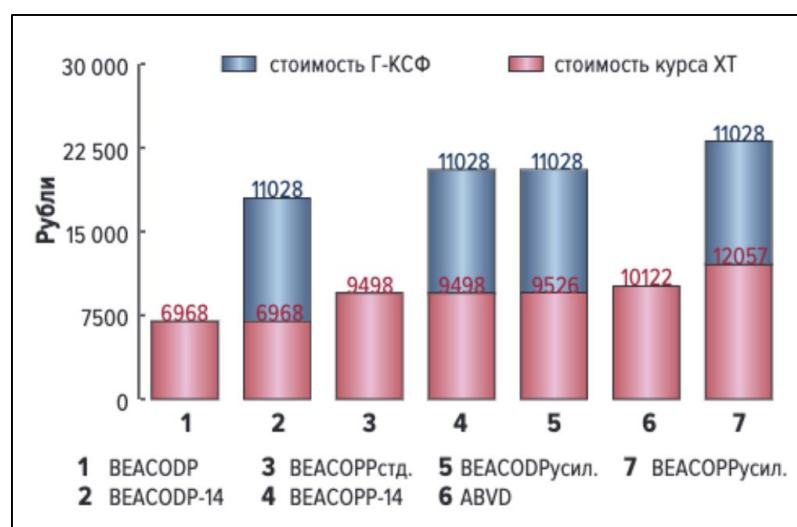
Не было отмечено ни одного случая смерти от токсических осложнений терапии в группах. Лейкопения III-IV степени в группе ABVD отмечалась у 6 (35%), в группе IVDG – у 4 (20%) пациентов ($p = 0,46$). Во всех случаях после введения Г-КСФ в течение 2-3 суток произошло восстановление количества лейкоцитов более 2000 в мкл, и терапия была продолжена. В группе IVDG, соответственно представленной выше схеме, у данных пациентов были редуцированы дозы дакарбазина и гемцитабина. Инфекционных осложнений на фоне лейкопении отмечено не было. Тромбоцитопения менее 100 тыс наблюдалась по окончании 2-го цикла IVDG у 1 (5%) пациента, не сопровождалась геморрагическими проявлениями и не требовала трансфузии тромбоцитарной массы. Наибольший интерес среди проявлений экстрамедуллярной токсичности представляла частота индуцированного пульмонального фиброза по окончании терапии. В группе IVDG после 6 циклов терапии по данным КТ органов грудной клетки не отмечено ни одного случая данного осложнения. В группе ABVD пульмональный фиброз документирован после 6 циклов у 4(24%) пациентов, исходно не имевших данные КТ признаки ($p = 0,004$).

В группе IVDG не отмечено случаев снижения объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) менее 80%. В группе ABVD после 6 циклов терапии у 6 (35%) пациентов документировано снижение ОФВ1 до 73-75%. У 4 (67%) из них, впоследствии с определенным по КТ пульмональным фиброзом, индекс Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ, форсированная жизненная ёмкость лёгких) составил 0,91– 0,94, что свидетельствовало о рестриктивном типе нарушения функции внешнего дыхания.

Фармакоэкономический анализ

Марковское моделирование позволило провести оценку целесообразности затрат на сравниваемые стратегии, с учетом их эффективности.

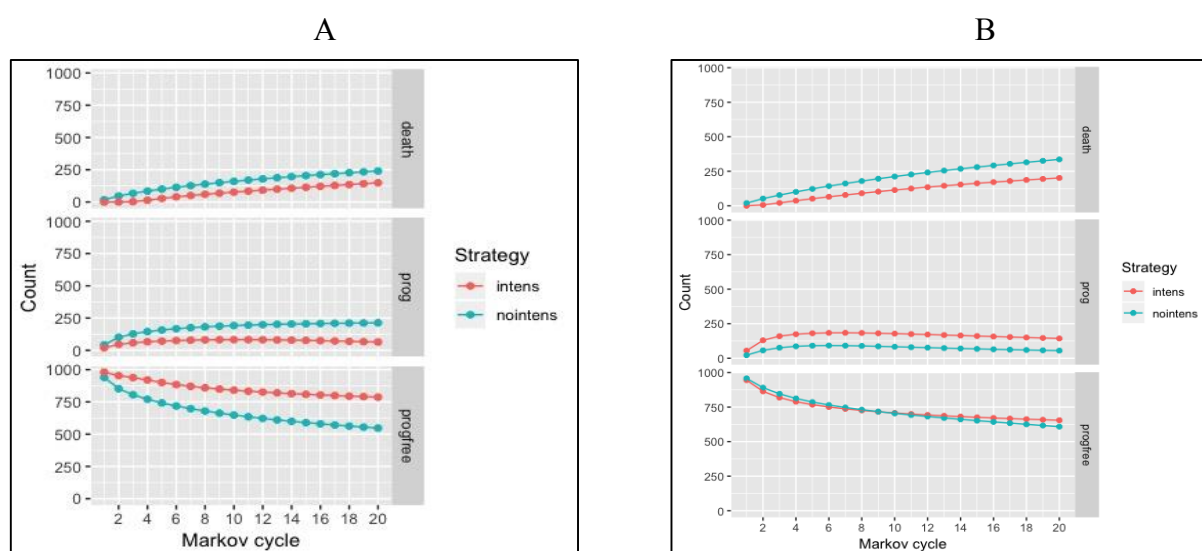
С учётом необходимости включения Г-КСФ в интенсифицированные варианты BEACOPP, выделена доля в затратах на данный препарат (рисунок 7).



*Г-КСФ – гранулоцитарный колоние-стимулирующий фактор

Рис. 7. Стоимость программ первой линии терапии лимфомы Ходжкина.

Эффективность стратегии представляла собой кумулятивную функцию, отражающую количество накопленных пациентов вне абсорбирующего состояния. Распределение пациентов по разным состояниям в каждом Марковском цикле представлено на графике 16.



*красная линия – интенсивная фармакотерапия – BEACO(D)PP-14 и усиленный BEACO(D)PP
синяя линия– неинтенсивная фармакотерапия – стандартный BEACO(D)PP и ABVD

График 16. Накопление пациентов с ЛХ в различных узлах-состояниях Марковской модели по каждому циклу. Группы со стадиями: А – промежуточные, Б – распространенные

Для лимфомы Ходжкина была определена рентабельность интенсифицированной стратегии в группах с промежуточными и распространенными стадиями, а также фармакоэкономическими аспектами замены прокарбазина на дакарбазин в режиме BEACOPP. Анализ был выполнен с временным горизонтом в 20 лет. В таблицах 11 и 12 представлены результаты расчетов LYG для групп с промежуточными и распространенными стадиями ЛХ, в зависимости от терапии первой линии.

Таблица 11. Группа с ранними стадиями и неблагоприятными факторами (промежуточные стадии).

Стратегия	Неинтенсивная терапия (ABVD, стандартный BEACO(D)PP)	Интенсивная терапия (BEACO(D)P-14 и усиленный)
Общая стоимость затрат за 20 лет на 1 пациента, рублей	2 191 818	3 747 791
LYG за 20 лет	16,9	18,4
ICER, руб.	995 062	

Таблица 12. Группа с распространенными стадиями (высокий риск).

Стратегия	Неинтенсивная терапия (стандартный BEACO(D)PP)	Интенсивная терапия (BEACO(D)P-14 и усиленный)
Общая стоимость затрат за 20 лет на 1 пациента, рублей	1 903 145	3 371 057
LYG за 20 лет	15,9	17,8
ICER, руб.	779 099	

Таким образом, в группах с промежуточными и распространенными стадиями ЛХ, интенсифицированная стратегия демонстрирует преимущество по показателю LYG. В обоих случаях ICER не превышает величину порога готовности платить, равную 1 747 850 рублей, что говорит о финансовой приемлемости интенсифицированной стратегии в первой линии. Замена прокарбазина на дакарбазин в интенсифицированных вариантах, по результатам Марковского моделирования, не приводит к изменению показателей LYG и ICER. Дизайн Марковской модели с учетом двух стратегий терапии мантийноклеточной лимфомы представлен на рисунке 8. Модели учитывали риск и частоту неудач в первой и второй линиях терапии.

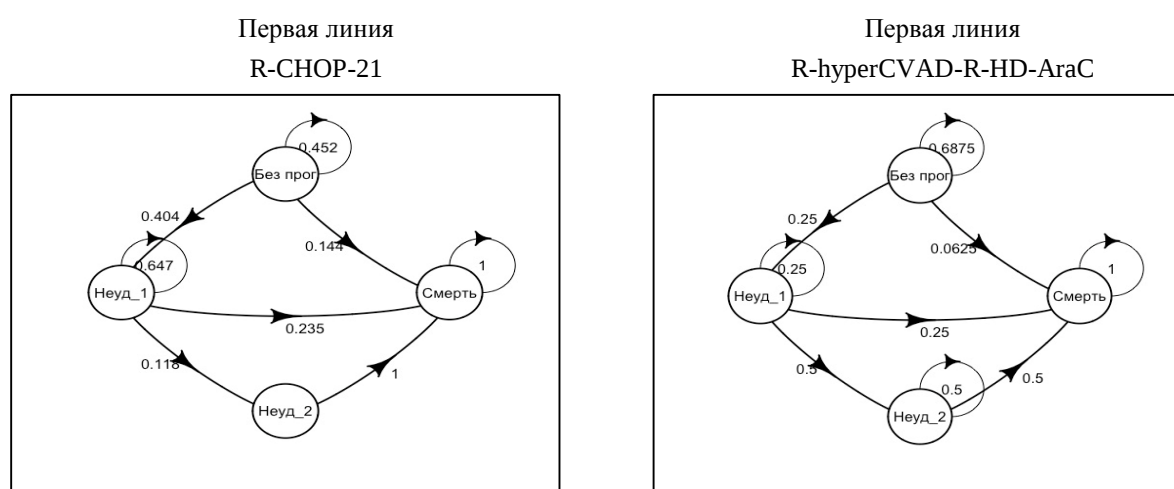


Рис. 8. Марковская модель с демонстрацией вероятности переходов между состояниями при двух стратегиях первой линии

Для двух стратегий фармакотерапии мантийноклеточной лимфомы, модель, опирающаяся на данные реальной клинической практики, позволила определить различия в частоте умерших при восьмилетнем горизонте прогнозирования, что учитывалось при фармакоэкономической оценке (график 17).

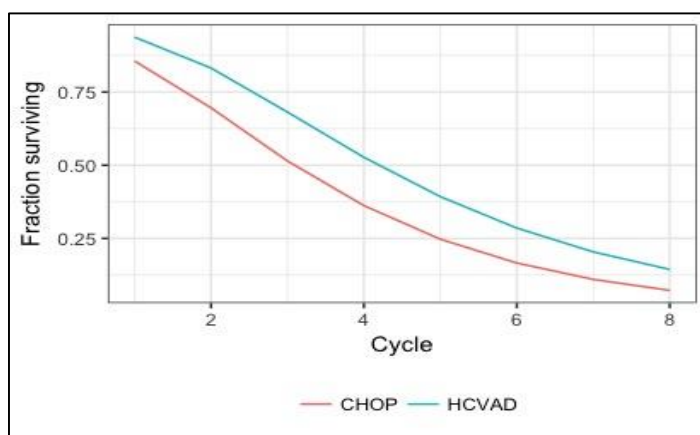


График 17. Накопление пациентов с МКЛ в абсорбирующем состоянии «смерть» в зависимости от стратегий – R-CHOP-21 или R-hyperCVAD-R-HDAraC

При мантийноклеточной лимфоме Марковское моделирование позволило определить перспективу финансовой целесообразности разработанного оригинального режима (таблица 13).

Таблица 13. Результаты Марковского моделирования для МКЛ

Режим	R-CHOP-21	R-hyperCVAD-R-HD-AraC
Коэфф. эффективности	3,1	4
Общая стоимость терапии с учетом первой и второй линии на основании модели прогрессирования, тыс. руб. на 1 чел.	1 204	1 553
Коэфф. затраты-эффективность (CER), тыс. руб. на 1 чел.	1 173	1 164
Инкрементальный коэфф. затраты эффективности (ICER), тыс. руб. на 1 чел.	1 131	

В группе R-CHOP-21 затраты на фармакотерапию двух линий составили 1204787 рублей, а в группе R-hyperCVAD-R-HD-AraC – 1552503 рублей на 1 пациента.

В стратегии терапии первой линии по программе R-hyperCVAD-R-HDAraC коэффициент CER для одного пациента составил 1 164 тысяч рублей, а для R-CHOP-21 – 1 173 тысяч рублей. Коэффициент ICER при сравнении оригинальной стратегией с R-CHOP-21 – 1 131 тыс. рублей на 1 человека.

Таким образом, отсутствие летальности, ассоциированной с фармакотерапией на фоне предложенного режима, контролируемая гематологическая токсичность, выполнимость программы R-hyper-CVAD-R-HDAraC в условиях онкологического диспансера и соответствие значения ICER порогу готовности платить, позволяют рассматривать данную программу как одну из наиболее эффективных, безопасных и фармакоэкономически обоснованных опций первой линии.

ВЫВОДЫ

1. Интенсифицированные варианты фармакотерапии BEACO(D)PP, с увеличенной в 1,5 раза дозоинтенсивностью базовых цистостатических препаратов (циклофосфамид, доксорубин, этопозид) характеризуются достоверным удлинением 10-летней общей выживаемости: при распространенных и промежуточных стадиях лимфомы Ходжкина соответственно 81% и 90%.

2. Неинтенсивные программы фармакотерапии – ABVD и стандартный BEACO(D)PP – при распространенных и промежуточных стадиях лимфомы Ходжкина характеризуются более низкой 10-летней общей выживаемостью, соответственно 54% и 75%. ($p = 0,012$ и $p = 0,035$).

3. Интенсифицированная фармакотерапия лимфомы Ходжкина нивелирует негативное влияние для общей и бессобытийной выживаемости таких факторов Международного прогностического индекса, как лейкоцитоз более $15 \times 10^9/\text{л}$ и лимфоцитопения менее 600 клеток в мкл. Также для общей выживаемости не отмечалось негативного влияния IV стадии заболевания, а для бессобытийной – снижения концентрации гемоглобина $< 105 \text{ г/л}$.

4. Негативными факторами при распространенных стадиях лимфомы Ходжкина для общей и бессобытийной выживаемости являлись возраст ≥ 45 лет, мужской пол, снижение альбумина в сыворотке крови $< 40 \text{ г/л}$, а также снижение гемоглобина $< 105 \text{ г/л}$ для общей и IV стадии заболевания для бессобытийной выживаемости. На фоне интенсифицированных вариантов фармакотерапии BEACO(D)PP наличие 3-4 факторов риска снижало 10-летнюю ОВ до 54%, против 75% при 1-2 факторах.

5. Фармакотерапия первой линии R-CHOP-21 при диффузной В-крупноклеточной лимфоме позволяет достигнуть наилучших результатов при отсутствии экстранодальных поражений (10-летняя общая выживаемость 80%), а по результатам многофакторного анализа – при отсутствии таких факторов риска, как возраст старше 60 лет, стадии III-IV, повышение ЛДГ в сыворотке крови выше нормы и статус по ECOG 2-4 балла (5- и 10-летняя общая выживаемость – 90%).

6. Неудовлетворительные результаты фармакотерапии R-CHOP-21 при диффузной В-крупноклеточной лимфоме были ассоциированы с наличием 3-4 факторов риска – стадия III-IV, статус по ECOG 2-4, возраст старше 60 лет и концентрация ЛДГ выше нормы – общая 5- и 10-летняя выживаемость составляет 38% и 13% соответственно.

7. Интенсифицированная фармакотерапия R-hyperCVAD-R-HDAraC при мантийноклеточной лимфоме, включающая фракционированный циклофосфамид и высокие дозы цитарабина, характеризовалась большей эффективностью. Медиана времени до перехода на следующую линию составила 26 мес, на фоне R-CHOP-21 – 4 месяца ($p = 0,018$).

8. В интенсифицированной фармакотерапии промежуточных и распространенных стадий лимфомы Ходжкина BEACOPP-14 возможна замена прокарбазина на дакарбазин. При промежуточных стадиях общая 5- и 10-летняя выживаемость в группе с включением дакарбазина составила соответственно 100% и 86%, в группе с включением прокарбазина – 100% ($p = 0,78$).

При распространенных стадиях в группе с включением дакарбазина 5- и 10-летняя ОВ составила 84%, в группе с включением прокарбазина – 89% ($p = 0,39$).

9. Разработанный для лиц пожилого возраста с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина и кардиопульмональной коморбидностью режим IVDG показал свою высокую эффективность и отсутствие риска развития пульмонального фиброза. Общая 5-летняя выживаемость составила 49%.

10. Фармакоэкономический анализ показал большую экономическую целесообразность интенсифицированных вариантов фармакотерапии лимфомы Ходжкина и мантийноклеточной лимфомы по показателям LYG и ICER. Замена прокарбазина на дакарбазин в программе BEACOPP-14 при сравнимой эффективности не привела к увеличению стоимости лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Клиническим фармакологам центров, оказывающих помощь пациентам гематологического профиля, рекомендовать участие в анализе и мониторинге эффективности химио-, иммунохимио- и таргетной терапии.
2. Клиническим фармакологам, при проведении оценки эффективности стратегий фармакотерапии, рекомендовать опираться на данные региональных популяционных регистров.
3. Эффективность и безопасность различных стратегий целесообразно сопоставлять не только с данными рандомизированных исследований, но и с ранее применявшимися в клинике протоколами терапии.
4. Рекомендовать клиническим фармакологам и гематологам определять количество и характеристики пациентов из группы с наибольшим риском неудач терапии первой линии. Эти данные популяционного регистра могут быть полезны при определении перечня препаратов второй и последующих линий, новых таргетных агентов, планировании соответствующих финансовых затрат и включении пациентов в перспективные клинические исследования.
5. Рекомендовать для лечения пациентов с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина интенсифицированную фармакотерапию восьми циклами BEACO(D)PP-14, с возможной заменой прокарбазина на дакарбазин, как эффективное и фармакоэкономически обоснованное решение. Минимизировать назначение BEACOPP в стандартных дозировках цитостатических агентов.
6. Рекомендовать фармакотерапию шестью циклами программы IVDG как альтернативу программе ABVD пациентам старше 60 лет с коморбидной патологией с распространенными и промежуточными стадиями лимфомы Ходжкина.
7. Рекомендовать назначение в первой линии при мантийноклеточной лимфоме для пациентов моложе 65 лет режим с фракционированным циклофосфамидом и высокими дозами цитарабина R-hyperCVAD-R-HDAraC, как фармакоэкономически обоснованное решение. Минимальная суммарная доза цитарабина в одном блоке может составлять 4 г/м².
8. Рекомендовать ведение популяционных регистров пациентов с агрессивными лимфомами и лимфомой Ходжкина в клиниках, осуществляющих фармакотерапию гемобластозов. Ведение регистров осуществлять в форме, позволяющей периодически проводить полноценную статистическую обработку с оценкой выживаемости и факторным анализом.
9. Рекомендовать при диагностике и обследовании обязательно исключать бластоидный вариант мантийноклеточной лимфомы, используя комплекс иммуногистохимических, иммунофенотипических и молекулярно-генетических исследований, в том числе включающих определение мутации TP53.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. **Капланов К.Д.** Результаты дифференциальной диагностики и терапии первичной медиастиальной В-крупноклеточной лимфомы / Капланов К.Д., Матвеева И.В., Клиточенко Т.Ю. и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2010. – N2. – С.144-151.
2. **Kaplanov K.** Concurrent epigenetic silencing of wnt/ β -catenin pathway inhibitor genes in B cell chronic lymphocytic leukemia / Moscalev E, Luckert K, Vorobjev I, et al. / Concurrent epigenetic silencing of wnt/ β -catenin pathway inhibitor genes in B cell chronic lymphocytic leukemia // BMC Cancer. – 2012. – Vol. 12. – P. 213. doi: 10.1186/1471-2407-12-213
3. **Капланов К.Д.** Эффективность программ химиотерапии первой линии при различных стадиях лимфомы Ходжкина / Капланов К.Д., Шипаева А.Л., Васильева В.А., и др. / Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2012. – N1. – С. 22-29.
4. **Капланов К.Д.** Международный прогностический индекс при распространенных стадиях лимфомы Ходжкина в условиях современной терапии / Капланов К.Д., Шипаева А.Л., Васильева В.А., и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2013. – N3. – С.294-302.
5. **Капланов К.Д.** Сравнительная эффективность различных программ химиотерапии при распространенных стадиях лимфомы Ходжкина. / Капланов К.Д., Шипаева А.Л., Васильева В.А., и др. // Лекарственный вестник. – 2014. – Т.8, N4(56). – С.45-51.
6. **Капланов К.Д.** Современная терапия распространенных стадий лимфомы Ходжкина и факторы неблагоприятного прогноза. / Капланов К.Д., Шипаева А.Л., Васильева В.А., и др. // Лекарственный вестник. – 2014. – Т.8, N4(56). – С.52-59.
7. **Капланов К.Д.** Начало эры применения биоаналогов моноклональных антител в онкологии: современные международные рекомендации и результаты исследования первого российского биоаналога ритуксимаба у больных В-клеточной неходжкинской лимфомой. / Капланов К.Д., Зарицкий А.Ю., Алексеев С.М., Иванов Р.А., Черняева Е.В. // Современная онкология. – 2014. – Т.16., N2. – С. 38-44.
8. **Капланов К.Д.** Первичные лимфатические опухоли костей и мягких тканей; сравнительная оценка результатов лечения. / Морозова А.К., Звонков Е.Е., Мамонов В.Е., и др. // Терапевтический архив. – 2012. – Т.84, N7. – С.42-49.
9. **Капланов К.Д.** Лимфома из клеток зоны мантии. / Национальное руководство. Гематология. Под редакцией проф. О.А. Рукавицына – 2015, изд «Гэотар». – С.881
10. **Капланов К.Д.** Региональный регистр по множественной миеломе: его значение в эпоху новых препаратов. / Капланов К.Д., Широкова М.Н. // Современная Онкология. – 2016. – N.18 (5). – С.10-15
11. **Kaplanov K.** Epidemiology and outcome of lymphomas in HIV-infected patients: a multicenter retrospective study. / Popova M., Shneyder T., Karaygin I., et al. // Cellular Therapy and Transplantation. – 2016. – Vol.5, N3. – P.67-70

12. **Kaplanov K.** SPRINT trial investigators and in collaboration with the European Mantle Cell Lymphoma Network. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. / Trněný M., Lamy T., Walewski J., et al. // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol.17(3). – P.319-331. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00559-8.
13. **Капланов К.Д.** Программа IVDG – возможный выбор первой линии терапии лимфомы Ходжкина у пациентов пожилого возраста с сопутствующими сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями. / Капланов К.Д., Клиточенко Т.Ю., Шипаева А.Л., и др. // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* – 2017. – Т.10, N3. – С.358-365.
14. **Kaplanov K.** Combination of idarubicin, vinblastine, dacarbazine, and gemcitabine (IVDG) as therapy for elderly patients with Hodgkin lymphoma with cardiac and pulmonary comorbidity / K. Kaplanov, T. Klitochenko, A. Shipaeva, M. Shirokova, I. Matveeva and N. Lavrishina // *Hematological Oncology.* – Vol. 35(S2). P.317-317 DOI: 10.1002/hon.2439_5
15. **Kaplanov K.** Management of chronic lymphocytic leukemia (CLL) in the elderly: a position paper from an international Society of Geriatric Oncology (SIOG) Task Force. / Stauder R., Eichhorst B., Hamaker M.E., et al. // *Ann Oncol.* – 2017. – Vol.28(2). – P.218-227. doi: 10.1093/annonc/mdw547.
16. **Капланов К.Д.** Первая линия терапии лимфомы из клеток зоны мантии: анализ эффективности и клинико-экономическая оценка / Капланов К.Д., Волков Н.П., Клиточенко Т.Ю., и др. // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* – 2018. – Т.11, N2. – С.150-159.
17. **Капланов К.Д.** Значение лекарственного и лучевого компонента лечения у больных медиастиальной крупноклеточной В-клеточной лимфомой. / Виноградова Ю.Н., Чумаченко А.И., Рябчикова В.В., Медведева Н.В., Капланов К.Д., Ильин Н.В. // *Лучевая диагностика и терапия.* – 2018. – Т9, N1. – С.133-134.
18. **Капланов К.Д.** Результаты анализа регионального регистра пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой: факторы риска и проблемы иммунохимиотерапии. / Капланов К.Д., Волков Н.П., Клиточенко Т.Ю., и др. // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* – 2019. – Т 12, N 2 – С.154-164.
19. **Капланов К.Д.** Лимфома Ходжкина: результаты данных анализа регионального регистра (Волгоград). / Капланов К.Д., Волков Н.П., Клиточенко Т.Ю., и др. // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* – 2019. – Т 12, N 4 – С.3-16.
20. **Капланов К.Д.** Качество жизни больных рефрактерной и рецидивирующей лимфомой Ходжкина, получающих терапию брентуксимабом ведотином в условиях реальной клинической практики. / Ионова Т.И., Афанасьев Б.В., Амдиев А.А., и др. // *Вестник межнационального центра исследования качества жизни.* – 2019. – N33-34. – С.31-47.
21. **Kaplanov K.D.** Quality of life and clinical response to brentuximab vedotin in patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma (RR HL) in the real-world setting. / Ionova T.I., Nikitina T.P., Porfirieva N.M., et al. // *Cellular Therapy and Transplantation.* – 2019. – Vol.8, N3. – P.53-56

22. **Капанов К.Д.** Промежуточные результаты многоцентрового, рандомизированного, контролируемого (сравнительного) открытого, проспективного исследования по оценке эффективности программ R-DA-EPOCH, R-MNHL-BFM-90 и трансплантации аутологичных стволовых кроветворных клеток у нелеченных больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой с признаками неблагоприятного прогноза – протокол ДВККЛ-2015. Магомедова А.У., Сычевская К.Н., Моисеева Т.Н., и др. // Гематология и трансфузиология. – 2020. – Т65, N1. – с.35
23. **Капанов К.Д.** Программное лечение ВИЧ-ассоциированной лимфомы/лейкоза Беркитта (BIV-ОЛЛ) у пациентов с крайне плохим статусом. / Капанов К.Д., Коваленко Н.В., Жаворонкова В.В., и др. // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2020. – Т6, N2. – С.250-262.
24. **Капанов К.Д.** Реальная клиническая практика применения ибрутиниба в терапии рецидивов и резистентных форм лимфомы из клеток мантийной зоны. / Воробьев В.И., Федорова Л.В., Ильясов Р.К., и др. // Гематология и трансфузиология. – 2020. – Т.65, S1. – С.63-64.
25. **Капанов К.Д.** Лимфома Ходжкина. / Демина Е.А., Тумян Г.С., Моисеева Т.Н., и др. // Современная онкология. – 2020. – Т. 22, N2. – С.6-33.
26. **Капанов К.Д.** Терапия лимфомы Ходжкина в России в период COVID-19. Резолюция. / Поддубная И.В., Барях Е.А., Воробьев В.И., и др. // Современная онкология. – 2020. – Т 22, N2. – С.52-55.
27. **Капанов К.Д.** Диффузная В-крупноклеточная лимфома и лимфома серой зоны. / Рациональная фармакотерапия в гематологии. Под редакцией профессора О.А. Рукавицына, изд. «Литтерра», 2021. – с.300.
28. **Капанов К.Д.** Мантийноклеточная лимфома. / Рациональная фармакотерапия в гематологии. Под редакцией профессора О.А. Рукавицына, изд. «Литтерра», 2021. – с.287.
29. **Капанов К.Д.** Лимфома Беркитта. / Рациональная фармакотерапия в гематологии. Под редакцией профессора О.А. Рукавицына, изд. «Литтерра», 2021. – с.278.
30. **Капанов К.Д.** Результаты Российской многоцентровой кооперативной проспективно-наблюдательной программы лечения лимфомы Ходжкина RNWONG-HD1. / Моисеев И.С., Алексеев С.М., Михайлова Н.Б., и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2021. – Т 14, N4. – С.455-465.
31. **Капанов К.Д.** Фармакоэпидемиологический анализ фармакотерапии агрессивных лимфом и лимфомы ходжкина / Петров В.И., Капанов К.Д.// Лекарственный вестник. – 2022. – Т.23, N3(87). – С.3-8.
32. **Капанов К.Д.** Фармакоэкономический анализ режимов терапии агрессивных лимфом и лимфомы ходжкина. / Петров В.И., Капанов К.Д. Шаталова О.В. / Вестник Волгоградского медицинского университета. – 2022. – Т.19, N3. – С.79-85

Список сокращений

АТСКК	аутотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток
БСВ	бессобытийная выживаемость
ВВП	валовой внутренний продукт
ВДТ	высокодозная консолидирующая терапия
Г-КСФ	гранулоцитарный колоние-стимулирующий фактор
ДВККЛ	диффузная В-крупноклеточная лимфома
ДИ	доверительный интервал
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ЛДГ	лактат-дегидрогеназа
ЛХ	лимфома Ходжкина
МКЛ	мантийноклеточная лимфома
МПИ	Международный прогностический индекс
ОВ	общая выживаемость
ОР	относительный риск
ОФВ1	объём форсированного выдоха за 1-ю секунду
ОШ	отношение шансов
ПМВКЛ	первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома
ПР	полная ремиссия
ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
РКИ	рандомизированные клинические исследования
ФЖЕЛ	форсированная жизненная ёмкость лёгких
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧР	частичная ремиссия
CER	коэффициент «затраты-эффективность»
ECOG	шкала для оценки общего состояния онкологического больного
GINA	Глобальная инициатива по <i>бронхиальной астме</i> (Global Initiative for Asthma)
GOLD	Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни лёгких (Global initiative for Obstructive Lung Disease)
ICER	инкрементальный коэффициент «затраты – эффективность»
IPS	Международный прогностический индекс для распространенной лимфомы Ходжкина
LYG	годы добавленной жизни
МИР _б	комбинированный биологический индекс для мантийноклеточной лимфомы
NYHA	классификация выраженности хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации
WTP	порог готовности платить (willingness-to-pay analysis)