

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**Капанов 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

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

**Научный консультант:**

Заслуженный деятель науки РФ,  
академик РАН, д.м.н., профессор  
Петров Владимир Иванович

ВОЛГОГРАД – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	12
1.1. Этиологические и патогенетические аспекты распространенности лимфопролиферативных заболеваний.....	12
1.2. Возможности фармакотерапии агрессивных лимфом и лимфомы Ходжкина .....	21
1.3. Факторы неудачи терапии и прогностические модели.....	32
1.4. Перспективы повышения эффективности терапии.....	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	42
2.1. Дизайн исследования.....	42
2.2. Фармакоэпидемиологическое исследование.....	43
2.3. Клиническое открытое сравнительное проспективное исследование .....	52
2.4. Клиническое сравнительное рандомизированное исследование .....	59
2.5. Фармакоэкономическое исследование .....	67
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ .....	71
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ .....	123
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ .....	140
ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ .....	152
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ .....	169
ВЫВОДЫ.....	193
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	196

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	198
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	201

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность и степень разработанности темы исследования**

Многокомпонентность организации иммунной системы, взаимосвязанность ее звеньев и различные механизмы взаимодействия между иммунокомпетентными клетками и клетками микроокружения лежат в основе разнообразия новообразований лимфоидной ткани. Так, классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 года различает десятки нозологических форм, подчеркивая при этом сложность разграничения между некоторыми из них и возможность дальнейшего выделения новых. Принимая во внимание вариабельность в заболеваемости опухолями лимфоидной ткани в различных странах, можно уверенно говорить о наиболее часто встречающихся нозологических формах как среди агрессивных, так и среди индолентных лимфом. Так, диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) составляет 25 – 35% от всех неходжкинских лимфом в развитых странах, а классическая лимфома Ходжкина (ЛХ) занимает около 15 – 25% всех новообразований лимфоидной ткани среди лиц в возрастной группе 15 – 30 лет [1] [2]. Показатели заболеваемости и смертности для неходжкинских лимфом в Российской Федерации составляют соответственно 4,7 и 1,9, для ЛХ 1,9 и 0,35, при очевидных различиях показателей между регионами РФ [3]. Это связано с зависимостью своевременного выявления случаев ЛХ, агрессивных лимфом и ДВККЛ от уровня развития гематологической и онкологической службы в регионе, ее оснащенности современными методами иммуноморфологической диагностики и возможности выполнения современных протоколов терапии.

Комбинированная иммунохимиотерапия R-CHOP-21 (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолоном) 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 [4], [5].

Успехи терапии и высокая частота излечения при лимфоме Ходжкина также связаны с современными программами комбинированной химиотерапии, но в 20% случаев заболевание характеризуется рефрактерным / рецидивирующим течением и необходимостью назначения цитостатических агентов второй линии и новых классов эффективных и безопасных лекарственных средств.

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.

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.

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.

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**

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.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные данные имеют существенную научную ценность, поскольку всесторонняя клиничко - 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**

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 30 печатных работ, в том числе 25 – 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 234 страницах текста, в том числе 38 таблиц, 15 рисунков, 34 графика, 4 диаграммы 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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Этиологические и патогенетические аспекты распространенности лимфопролиферативных заболеваний

Лимфопролиферативные заболевания представлены клональными новообразованиями В-, Т-, НК-клеточной направленности, различной степени дифференцировки и зрелости, большой вариацией морфологических, иммунофенотипических и клинических признаков.

Среди причин смерти от злокачественных новообразований опухоли лимфатической системы занимают пятое место в странах Западного полушария [6].

В основе патогенеза данной группы заболеваний лежат различные молекулярно-генетические альтерации, приводящие к утрате физиологического контроля над пролиферацией, дифференцировкой и апоптозом клеток [7]. Молекулярная гетерогенность может влиять на разнообразие клинических проявлений, включающее локализацию очагов поражения, скорость роста опухоли и чувствительность к цитостатической терапии.

В более чем 80% всех первичных случаев неходжкинске лимфомы (НХЛ) имеют В-клеточное происхождение. В группе агрессивных лимфом среди пациентов взрослого возраста наибольшая частота заболеваемости при ДВККЛ и классической ЛХ. Показатели заболеваемости составляют соответственно 30 – 40% и 15 – 25% от всех первичных неходжкинских лимфом взрослых [8][9]. Заболеваемость мантийноклеточной (МКЛ), первичной медиастинальной В-крупноклеточной (ПМВКЛ) и лимфомой Беркитта составляют 0,64, 0,04 и 0,3 на 100 000 населения соответственно [10], [11], [12]. Среди этих нозологических форм мантийноклеточная лимфома характеризуется медианой возраста пациентов 68 лет и преобладанием мужчин в структуре заболевших, в гендерном соотношении приблизительно 2,6:1[11].

Индивидуальные факторы риска развития лимфом интенсивно изучаются и в настоящее время включают иммунные нарушения, некоторые инфекционные

заболевания, особенности семейного анамнеза, расово-национальные и профессиональные характеристики.

Среди вирусных и бактериальных этиологических факторов очевидна роль *Helicobacter pylori* для мукозо-ассоциированной лимфомы (MALT) желудка, вируса Эпштейн-Барр для лимфомы Ходжкина, лимфомы Беркитта и НК-клеточной лимфомы назального типа.

Роль вируса гепатита С отмечена в случае лимфомы маргинальной зоны селезенки, а вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) – в развитии ряда агрессивных лимфом [1].

Отдельное место занимает вторичное развитие диффузной В-крупноклеточной лимфомы на фоне индолентных форм, таких как фолликулярная или мелкоклеточная лимфоцитарная.

Причины и факторы риска развития ЛХ пока не определены.

Наследственные, вирусные и иммуносупрессивные факторы, скорее всего, имеют значение. Так, у однополых детей родителей с ЛХ риск развития заболевания в 10 раз выше, чем в популяции [13], [14]. При исследовании конкордантности ЛХ среди близнецов отмечен значительно более высокий риск для монозиготных, в сравнении с dizиготными близнецами [15], [16]. Эпидемиологические и серологические исследования показали участие вируса Эпштейна-Барр (ЭБВ) в этиологии ЛХ, а геном ЭБВ был обнаружен в образцах опухоли пациентов с ЛХ [17]. Вероятно, применительно к патогенезу, речь идет скорее об аномальном иммунном ответе на инфекцию. Вместе с этим имеются данные о снижении риска заболеваемости ЛХ и протективном эффекте детских инфекций, таких как ветряная оспа, эпидемический паротит, коклюш и краснуха [18]. Наличие иммуносупрессии, включая ВИЧ, повышает риск развития ЛХ, ассоциируется с распространенными стадиями, атипичными очагами поражения и плохими результатами терапии первой линии [19], [20].

Вероятной основой возникновения лимфом является необходимое для функционирования нормального гуморального иммунитета генерирование разнообразия структуры В – клеточного рецептора (BCR) и иммуноглобулинов.

Обратной стороной событий молекулярного уровня, обеспечивающих этот процесс, являются хромосомные и генные нарушения, приводящие к появлению клональных трансформированных клеток и развитию лимфом. Хромосомные транслокации являются частыми генетическими событиями при злокачественных новообразованиях. В группе В-клеточных лимфом доминируют перестройки с участием генов тяжелых цепей иммуноглобулинов (IGH) и различных протоонкогенов, таких как BCL-2, BCL-6, MYC, CCND1 и др. [7]. Наиболее вероятно, два этапа в последовательности созревания В-лимфоцита наиболее подвержены возникновению транслокаций – стадия про-/пре-В-клетки в костном мозге и стадия зрелой В-клетки в герминальном центре лимфоидной ткани. Кроме того, онкогенные события могут происходить в результате соматических гипермутаций, в норме происходящих в герминальном центре и увеличивающих аффинность антитела к антигену. В результате даже без хромосомных транслокаций могут быть повреждены гены, увеличивающие риск развития лимфом, такие как BCL-6, PAX-5, IRF4, IRF8, SPIA и PIM1 [21], [22]. Некоторые общие для агрессивных лимфом и лимфомы Ходжкина мутации приводят к утрате иммунного контроля над опухолевым клоном со стороны нормального микроокружения. Так, инактивирующие мутации и делеции гена субъединицы  $\beta_2$ -микроглобулина, необходимой для сборки комплекса МНС I класса, описаны для 29% случаев ДВККЛ и для ЛХ [23]. Аналогично подавление гена, кодирующего CD58, трансмембранного белка из суперсемейства иммуноглобулинов, являющегося лигандом для CD2, приводит к утрате Т- и НК- цитотоксического контроля над опухолевыми клетками при ДВККЛ и ЛХ [24], [25]. Блокирование иммунного ответа реализуется и посредством гиперэкспрессии опухолевыми клетками PD-L1, к чему приводят множество расшифрованных при НХЛ и ЛХ механизмов. При ЛХ это является следствием нарушения копийности генов PD-L1/2, в случае же ПМВКЛ характерны мутации в локусе 9p24.1, приводящие к экспрессии PD-L1/2 и блокировке окружающих опухолевых клеток Т-лимфоцитов [26], [27], [28]. Мутации гена SPIA, обнаруженные в 38% ПМВКЛ и в 15% ЛХ, приводят к подавлению экспрессии МНС II класса и гиперэкспрессии PD-L1/PD-L2 [29].

Исследования транскрипции ряда генов при ДВККЛ позволили выделить три главных подтипа, характеризующих герминальный (GCB), не герминальный (ABC или non-GCB) и первично-медиастинальный варианты [30]. Анализ профиля экспрессирования генов недоступен в широкой клинической практике, поэтому различие вариантов ДВККЛ пока возможно исключительно посредством иммуногистохимического окрашивания [6]. Специфическими подтипами ДВККЛ, выделяемыми классификацией ВОЗ, являются первичная В-крупноклеточная лимфома ЦНС и EBV-позитивная ДВККЛ пожилого возраста.

Аберрантная активация ключевых внутриклеточных сигнальных путей отличается при разных вариантах. Так, для не герминального варианта характерна активация пути ядерного фактора каппа-бетта (NF- $\kappa$ B), а для медиастинального – активация JAK-STAT. Герминальный GCB-тип связан с активностью генов, которые в нормальных условиях задерживают развитие В-лимфоцита на фазе центробласта. Мутации в генах EZH2, CREBBP и MEF2B приводят к эпигенетическому подавлению ряда генов, транскрипция которых необходима для дальнейшего развития В-клетки. Так, активирующая мутация гена метилтрансферазы EZH2, обнаруженная в 20% случаев GCB, приводит к метилированию гистоновых белков и подавлению регуляторов перехода клетки в пост-герминальную стадию [31], [32]. Другим механизмом, задерживающим клетку в герминальном центре, является абберрантная экспрессия BCL-6, происходящая в результате разнообразных молекулярно-генетических нарушений. В норме соматические мутации, происходящие в центре фолликула, могли бы служить фактором активации TP53 и последующей активации апоптоза, но этот сценарий блокируется BCL-6. В случае лимфомогенеза, когда экспрессия BCL-6 носит неконтролируемый характер, опосредованное им подавление функции TP53 в дальнейшем становится дополнительным фактором накопления генетической нестабильности и рефрактерности к цитостатическим воздействиям [33].

Активация транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B – важный этап нормальной программы постгерминального развития В-клетки. В случае с не герминальным вариантом ДВККЛ конститутивная экспрессия NF- $\kappa$ B приводит к потере контроля

за пролиферацией клетки и ее устойчивости к апоптозу [34], [35]. К активации NF- $\kappa$ B приводят несколько событий, среди которых важное значение уделяется так называемой «хронической» активации В-клеточного рецептора (BCR), ингибирующим мутациям супрессоров NF- $\kappa$ B, таких как TNFAIP3, активирующим мутациям CARD 11 и MYD 88, встречающимся в 30% случаев ABC-подтипа ДВККЛ [36], [37], [38]. Другой путь «хронической» активации BCR связан с мутациями генов, кодирующих CD79A и CD79B. В норме эти протеины контролируют экспрессию BCR на поверхности клеточной мембраны, а также ряд дополнительных киназ, ослабляющих передачу сигнала с В-клеточного рецептора, таких как киназа Lyn и CD22 [36]. Мутации приводят к увеличению экспрессии BCR и усиливают передачу активирующих сигналов с рецептора.

Сценарии, доминирующие при развитии лимфомы, могут включать как непосредственные мутации в онкогенах, включая хромосомные перестройки, так и большой спектр эпигенетических и пост-трансляционных нарушений. Нарушения эпигенетического уровня могут касаться промотерных участков генов и энхансерных элементов ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоты), которые усиливают экспрессию ключевых онкогенов и запускают процесс лимфомогенеза. Функция энхансера состоит в связывании факторов транскрипции, кофакторов, сборке комплекса, включающего РНК-полимеразу II и активации промотерных участков онкогена. В случае агрессивных лимфом описаны суперэнхансерные участки, в которых энхансеры собраны в кластеры. Мутации, связанные этими участками, могут приводить к активации целого ряда онкогенов, таких как BCL-2, MYC, CCND2, NOTCH1, SPIA и SGK1. Так, при агрессивных В-клеточных лимфомах активация гена MYC может произойти без хромосомных перестроек, а через сильное ацетилирование его энхансеров, в то время как при наличии транслокации MYC энхансеры находятся в неацетилированном состоянии [39]. Типичным примером пост-трансляционных нарушений являются дефекты в системе убиквитирования белков и их последующей деградации в протеасомах. Делеция гена, кодирующего FBXO11 E3-лигазу, нарушает естественную убиквитин-опосредованную деградацию протеина bcl-6 в протеасомах, продлевает

период его полураспада и исключает дальнейшее пост-герминальное развитие В-лимфоцита и может наблюдаться при GCB типе ДВККЛ [40]. Подобный механизм может привести к накоплению белка тус, когда в результате точечных мутаций в гене FBXW7 E3-лигазы распознавание мишени-субстрата становится затрудненным, нарушается полиубиквитирование тус и его разрушение [41].

Развитие мантийноклеточной лимфомы может происходить по двум сценариям. Так, при классическом варианте опухоль развивается из В-лимфоцитов с немутированными генами тяжелых цепей иммуноглобулинов (IGHV) и экспрессирующего транскрипционный фактор SOX11. Подтип с лейкемизацией и экстранодальным поражением развивается из SOX11-негативных В-лимфоцитов с мутированными IGHV, на определенном этапе распространяющих экспансию по костному мозгу, периферической крови и селезенке. В последнем случае исходно нередко индолентное течение заболевания, однако вторичные мутации гена p53 могут приводить к весьма агрессивному прогрессированию [42]. Морфология классического варианта представлена лимфоидными клетками малых и средних размеров, с плотной или несколько разряженной структурой ядерного хроматина и неровными контурами ядер. Четыре морфологических варианта заболевания имеют клинические различия. Маргинально-клеточный, схожий с лимфой из клеток маргинальной зоны, в более чем 80% случаях протекает с массивной спленомегалией. Наиболее агрессивные – плеоморфный и бластоидный – характеризуются высокой митотической активностью и быстрым ростом опухоли. При бластоидном варианте размеры клеток и разряженная структура ядерного хроматина имеют морфологическую схожесть с незрелыми бластными формами, а при плеоморфном – субстрат опухоли представлен крупными анаплазированными клетками с неправильными контурами ядер и иногда определяющимися ядрышками. Напротив, мелкоклеточный вариант может напоминать лимфому из малых лимфоцитов / хронический лимфолейкоз и дифференциальная диагностика в данном случае имеет принципиальное значение для дальнейшего выбора терапии и прогноза. Транслокация t (11;14) q (13;32), в результате которой протоонкоген bcl-1 перемещается в локус кодирования тяжелых цепей иммуноглобулинов,

определяется в подавляющем большинстве случаев ЛКМЗ. Важно отметить, что флюоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) более чувствительна и специфична для детекции перестроек, определяющих гиперэкспрессию Cyclin D1, чем стандартная цитогенетика [43]. Выполнение цитогенетического и FISH-исследований особенно актуально при бластоидном и плеоморфном вариантах лимфомы из клеток зоны мантии (ЛКМЗ) с aberrантной экспрессией В-клеточных антигенов, так как гиперэкспрессия *bcl-1* и *bcl-2* может встречаться в некоторых случаях диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Некоторые редкие циклин D1-негативные варианты могут быть идентифицированы по ядерной гиперэкспрессии транскрипционного фактора SOX11 [44]. Кроме того, при циклин D1-негативных вариантах может отмечаться циклин D2 или циклин D3 гиперэкспрессия и/или трансляция [45].

Классический иммунофенотип МКЛ характеризуется интенсивной поверхностной экспрессией IgM/IgD, чаще с рестрикцией по лямбда-цепи, позитивным окрашиванием с антителами против CD5, CD19, CD20 (яркая), CD22 и циклина D1, слабо позитивным или негативным окрашиванием CD23 и негативным CD10. Тем не менее следует учесть, что до 26% случаев ЛКМЗ на момент установления диагноза CD23-позитивны [46], а при бластоидном и плеоморфных вариантах описывается утрата экспрессии CD5 и aberrантная экспрессия CD10 [47], [48].

Заболееваемость лимфомой Беркитта (ЛБ) лиц взрослого возраста в странах Запада и США значительно уступает другим вариантам агрессивных В-клеточных лимфом и составляет около 1-2% от всех опухолей лимфатической системы. Лимфома Беркитта представляет наиболее частую форму среди агрессивных лимфом детского возраста – около 30-50% всех случаев [49]. Частота заболевания лиц мужского пола в 3-4 раза выше как в детском, так и во взрослом возрасте. Данное заболевание может быть ассоциировано с иммунодефицитами, причем фактор ВИЧ значительно преобладает в данном случае [50]. При эндемических вариантах ЛБ, характерных для экваториальной Африки и Папуа Новая Гвинея, геном вируса Эпштейн-Барр определяется в более чем 95% опухолевых клеток.

Также для эндемических вариантов существенную этиологическую роль может играть *Plasmodium falciparum* [51]. В ряде исследований спорадических случаев как этиологические факторы рассматривались арбовирусы, шистосомозы, герпес-вирусы V и VII типов [52], [53]. Геном вируса Эпштейн-Барр определяется приблизительно в 20 – 30% спорадических случаев, со значительным преобладанием среди взрослых больных ЛБ, а в случае ассоциации лимфомы с иммунодефицитом – в 25 – 40% случаев [54], [55]. Важным признаком ЛБ является транслокация t (8;14) (q24;q32), при которой ген MYC переносится в область, кодирующую тяжелые цепи иммуноглобулинов. Реже перестройка MYC касается регионов кодирования легких цепей каппа-t (2;8) (p12;q24) или лямбда-t (8;22) (q24;q11). Важно отметить, что транслокация MYC не специфична для ЛБ и встречается при других агрессивных лимфомах. В то же время лимфома Беркитта может сопровождаться и потерями генетического материала 6q, 13q-34 и 17p, а также gains 1q, 7 и 12 хромосомы [56],[57]. В 10% случаев ЛБ реаранжировки гена MYC не удается определить, однако наличие мРНК (матричной рибонуклеиновой кислоты) и белка, кодируемого этим геном, говорит о наличии альтернативных механизмов нарушенной регуляции экспрессии гена [58]. Технология секвенирования нового поколения позволила выявить важнейшее для ЛБ звено сигнального пути, связанного с В-клеточным рецептором, нарушение в котором определяется в 70% спорадической ЛБ и значительно реже при эндемическом варианте. Активирующая мутация гена транскрипционного фактора TCF3 или его негативного регулятора ID3 формирует стойкую передачу сигнала от BCR, через фосфо-инозитол-3-киназу, приводящего к продлению жизни клетки и задержке ее на уровне герминального центра [59]. Высокая частота экстранодального вовлечения и быстрый рост опухоли являются симптомами, требующими исключения ЛБ. Так, поражение мягких тканей лица и костей лицевого скелета, илеоцекальной области, сальника, с образованием массивных опухолевых масс в брюшной полости, гонад и костного мозга встречается в 50 – 70% случаев ЛБ на момент диагностики [60]. Высокий риск лейкемизации процесса и поражение ЦНС (центральной нервной системы) также необходимо учитывать при первичном

стадировании пациента. Иммунофенотипирование и иммуногистохимическое окрашивание позволяют определить характерный фенотип заболевания – типично экспрессирование на мембране клональных В-лимфоцитов IgM. Среди В-клеточных маркеров представлены CD19, CD20, CD22, CD79a, PAX-5, CD77 и маркеры герминального центра – CD10, bcl-6 [61]. Высокая фракция пролиферирующих клеток – Ki-67 приблизительно 100% – важный дифференциальный признак. Опухолевые клетки обычно негативны при исследовании на экспрессию CD5, TdT, bcl-2, CD138 и CD23 [62]. Потенциальная высокая курабельность ЛБ интенсивными протоколами химиотерапии, включающими высокие дозы метотрексата и фракционированные введения циклофосфида, и фатальные последствия неверного выбора программы химиотерапии ставят вопрос о правильной диагностике ЛБ особенно остро.

Наибольшее сходство по молекулярно-генетическим нарушениям отмечается между лимфомой Ходжкина и первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой (ПМВКЛ). Рearанжировки BCL-6, BCL-2 и MYC отсутствуют или редки. Мутации трансактиватора II класса (СИТА) в 16p13.13 – одного из регуляторных факторов нормальной сборки главного комплекса гистосовместимости (МНС II) – приводят к снижению экспрессии МНС II на мембране опухолевых клеток при ПМВКЛ и отсутствию иммунного ответа со стороны нормального Т-клеточного окружения. Угнетение иммунного ответа может происходить и через механизм транслокации между генами СИТА и CD274 (PD-L1). В этом случае снижение экспрессии МНС II сопровождается повышенной экспрессией PD-L1 на опухолевых клетках. Взаимодействие PD-L1 с PD-1 на поверхности Т-лимфоцита приводит к угнетению иммунного ответа со стороны последнего [63],[64]. Амплификация гена 9p24.1, наблюдаемая в 75% случаев, с одной стороны, приводит к экспрессии опухолевыми клетками PD-L1 и блокировке окружающих Т-клеток, а с другой – к активации сигнального пути JAK-STAT, поддерживающего пролиферацию клеток [65], [66]. Утрата контроля за активацией киназы JAK-2 и постоянное поддержание активности пути JAK-STAT происходит также из-за мутаций негативных регуляторов JAK-2, таких как SOCS1, PTPN1

(описывается приблизительно в 20% всех первичных случаев ПМВКЛ и классической ЛХ) [67], [68].

Точечные активирующие мутации в гене STAT6 обнаруживаются в 36% случаев и формируют стойкую передачу пролиферативных стимулов по JAK-STAT пути в ядро [69].

Характерное поражение тимической области (переднего верхнего средостения) в 60 – 70% случаев сопровождается наличием опухолевой массы более 10 см в диаметре, сдавливающей верхнюю полую вену, трахею и оттесняющую органы средостения. Большая опухолевая масса может инфильтрировать в плевру, легкие и перикард. Из региональных периферических лимфоузлов часто определяется поражение шейных и надключичных. Прогрессирование и диссеминация ПМВКЛ может протекать с поражением таких экстранодальных зон, как почки, надпочечники, печень и ЦНС, при этом вовлечение костного мозга обычно отсутствует [70].

## **1.2. Возможности фармакотерапии агрессивных лимфом и лимфомы Ходжкина**

Излечение лимфомы Ходжкина, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, лимфомы Беркитта и некоторых других агрессивных неходжкинских лимфом посредством комбинированной химио- и иммунохимиотерапии, с последующей консолидирующей лучевой терапией (ЛТ) или без нее, является основной целью гематолога, достижение которой возможно после получения точного иммуноморфологического диагноза и данных о стадии заболевания. Перечень цитостатических агентов в программах, разовые дозы и интервалы между введениями препаратов, возможные объемы сопроводительной терапии могут обсуждаться только в условиях прецизионного выполнения диагностического этапа.

Общая 5-летняя выживаемость при ранних (I-II) стадиях диффузной В-крупноклеточной лимфомы без bulky достигает 90% и более на фоне терапии

первой линии 3 – 6 циклами R-СНОР-21 с последующей ЛТ в суммарной дозе 30 – 36 Гр или без нее [72], [73]. Возможность отказа от консолидирующей ЛТ может обсуждаться, если в результате иммунохимиотерапии первой линии достигнута ПЭТ-негативная ремиссия. Редукция доз цитостатических препаратов может быть оправдана лишь в группе пожилых пациентов, с серьезной сопутствующей патологией, поскольку влечет за собой снижение шансов на излечение. Так, в одном из проспективных исследований II фазы уменьшение доз в программе R-СНОР на 50% (R-mini-СНОР) было предложено для пациентов старше 80 лет. Общая 4-летняя выживаемость составила 49%. Несмотря на значительную редукцию доз, частота нейтропении III и более степени по ВОЗ составила 40% [74].

Терапия 6 – 8 циклами R-СНОР-21 для распространенных (III – IV) стадий остается основной рекомендуемой опцией. Консолидирующая лучевая терапия показана прежде всего показана на области bulky. Неудовлетворительность длительности общей выживаемости и показателей излечения – очевидный факт, однако, к сожалению, попытки улучшения результатов терапии посредством увеличения дозо-интенсивности цитостатического воздействия не увенчались успехом. Два рандомизированных исследования III фазы, сравнивавших эффективность R-СНОР-21 и более дозо-интенсивный режим R-СНОР-14, демонстрируют сходные показатели в общей выживаемости [75], [76]. Не было отмечено улучшения результатов при увеличении доз цитостатических препаратов и количества инфузий ритуксимаба в программе, а также от добавления этопозида – режим R-MegaСНОЕР [77], [78]. Следующей попыткой улучшения результатов стал режим R-DA-ЕРОСН, предполагающий пролонгированное введение препаратов и увеличение их доз в каждом последующем цикле, в зависимости от степени гематологической токсичности ранее проведенного. Однако рандомизированное исследование III фазы CALGB 50303 не показало статистически значимого улучшения в группе 6 циклов R-DA-ЕРОСН в сравнении с 6 циклами R-СНОР-21 ни в частоте общего ответа (89% в обеих ветках протокола), ни в общей 2-летней выживаемости – 87% и 86%. Вместе с этим R-СНОР-21 был менее токсичен, а в группе R-DA-ЕРОСН значительно чаще

отмечались цитопении и нейропатии [79]. Важно, что также отсутствуют доказательные данные преимущества R-DA-EPOCH при гиперэкспрессии опухолевыми клетками MYC и BCL-2, без хромосомных перестроек соответствующих генов. Возраст старше 60 лет, повышение концентрации лактат-дегидрогеназы (ЛДГ)  $\geq 2$  раза, тестикулярное поражение, а также вовлечение почек, гайморовых пазух, костного мозга, молочных желез или надпочечников существенно повышает риск вторичного поражения ЦНС. К факторам риска также относят ВИЧ-ассоциированность ДВККЛ, наличие двух или трех перестроек генов MYC, BCL-2 и BCL-6 [80], [81]. Профилактика поражения ЦНС в описанных случаях необходима, но представления об оптимальных опциях крайне противоречивы. В течение многих лет 4 – 8 интратекальных введений метотрексата, цитарабина и дексаметазона однократно, в каждом цикле химиотерапии, являются основным методом. Тем не менее недавние ретроспективные исследования показали эффективность внутривенного введения высоких доз метотрексата в значительном снижении риска рецидивов ДВККЛ с поражением ЦНС [82], [83], [84]. В этом случае метотрексат в дозе 3 – 3,5 граммов/м<sup>2</sup> вводится в 15 день каждого 21-дневного цикла R-CHOP-21 [85]. По окончании инфузии метотрексата с целью профилактики мукозо- и дерматотоксических осложнений вводится лейковорин.

Усиление терапии первой линии высокодозной консолидацией с аутотрансплантацией стволовых кроветворных клеток не рекомендуется в рутинной клинической практике. Достаточных доказательных данных о преимуществе данной опции и оправданности выбора заведомо более токсичной терапии в настоящее время нет [86]. Сравнительное преимущество для пациентов из группы высокого риска отмечено только в ретроспективных исследованиях и для небольших по количеству случаев подгрупп. Попытки улучшить результаты индукционной терапии в том числе связывались с включением в первую линию новых конъюгированных моноклональных антител. В случае ДВККЛ исследовалась эффективность анти-CD79-антитела – полатузумаба ведотина, конъюгированного с монометил ауристатином. Различия в выживаемости без

прогрессирования между экспериментальной группой, получившей программу Pola-R-CHP (полатузумаба ведотин, ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизолон), и группой сравнения, получившей стандартную R-CHOP-терапию, составило 6,5% ( $p=0,02$ ) [87]

В случае классической лимфомы Ходжкина точное определение стадии заболевания и наличия дополнительных неблагоприятных факторов позволяет отнести случай к соответствующей группе риска и выбрать максимально адекватный объем цитостатической терапии. Высокая вероятность излечения ЛХ актуализирует проблему снижения риска поздних токсических осложнений, таких как бесплодие, вторичные злокачественные новообразования, кардиомиопатии и пульмональный фиброз. Группа благоприятного прогноза – ранние стадии – I и IIА, без таких неблагоприятных факторов, как массивные конгломераты, стадия E (локализованное экстранодальное вовлечение), ускоренная скорость оседания эритроцитов (СОЭ), поражение 3 и более зон лимфатических коллекторов, может быть излечена 2 – 4 циклами ABVD (доксорубицин, блеомицетин, винбластин, дакарбазин) с последующей лучевой терапией на исходно вовлеченные зоны в суммарной дозе (СОД) 30Гр [88]. Обратной стороной минимизации объема терапии следует признать опасность серьезных последствий в случае ошибочного определения пациента в группу благоприятного прогноза. Поэтому выполнение позитронной-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ), при исходном определении стадии заболевания настоятельно рекомендуется. Если второе ПЭТ/КТ исследование, выполненное после 2-х циклов ABVD (ПЭТ-2), показывает полный метаболический ответ, лечение может быть завершено консолидирующей ЛТ в дозе 30 Гр на зоны исходного поражения [89]. Активность по ПЭТ, соответствующая 4 баллам по Deauville, после 2-х циклов ABVD требует проведения еще 2-х ABVD (всего 4 цикла), с последующим решением о консолидирующей ЛТ на основании ПЭТ после 4-го цикла. Метаболическая активность, соответствующая 5 баллам по данным ПЭТ-2 и 4-5 баллам по Deauville после 4-х ABVD, требует морфологического исследования. Отсутствие признаков опухоли позволяет завершить лечение консолидирующей лучевой терапией.

Морфологически доказанная опухоль является показанием к проведению терапии второй линии с последующей высокодозной терапией под прикрытием аутотрансплантации стволовых кроветворных клеток [90]. В группе с ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом – стадии IA-B – IIА с факторами риска: ускоренное СОЭ, поражение 3 и более областей лимфатических коллекторов, массивные конгломераты, стадия E – терапия первой линии может быть представлена 4 – 6 циклами ABVD с последующей консолидирующей ЛТ в дозе 30 Гр на зоны исходного поражения [91]. В этой группе ПЭТ/КТ также имеет важное значение в правильности определения стадии и позволяет адаптировать терапию в зависимости от показателей метаболической активности опухоли после 2 циклов ABVD. В случае достижения полного метаболического ответа – 1-3 балла по Deauville – лечение можно завершить консолидирующим облучением исходно вовлеченных зон в дозе 30 Гр. Метаболическая активность по Deauville 4-5 баллов является показанием к интенсификации терапии 4 – 6 циклами усиленного BEACOPP или BEACOPP-14 [92]. Если в результате интенсификации данные контрольного ПЭТ исследования показывают 4-5 балльную метаболическую активность – выполняется биопсия и в случае сохранения признаков опухоли назначается ВДТ с АТСКК.

Группа с распространенными стадиями ЛХ представлена III-IV стадиями, стадией IIВ с факторами риска, такими как массивные конгломераты и стадия E. В выборе терапии первой линии для этих пациентов существуют две концепции, каждая из которых имеет свои положительные и отрицательные стороны. Аргументы в пользу выбора программы ABVD в качестве индукционного режима основаны на низкой частоте токсических осложнений и простоте выполнения. Однако 5-летняя выживаемость без прогрессирования в группе распространенных стадий на фоне ABVD-терапии не превышает 70%. Более интенсивные программы, такие как эскалированный BEACOPP и BEACOPP-14, характеризует более значимая гематологическая токсичность, риск бесплодия и вторичных опухолей и более серьезные требования к выполнению и сопроводительной терапии. Однако мета-анализ 14 многоцентровых рандомизированных исследований выявил 10-

процентное преимущество интенсифицированных программ над АВВД в показателе общей 5-летней выживаемости [93]. Программы АВВД и эскалированный ВЕАСОРР включены как альтернативные опции в Европейские рекомендации ESMO (European Society for Medical Oncology) и в Американские NCCN (National Comprehensive Cancer Network) для пациентов с распространенными стадиями ЛХ. Бесспорно, достижение максимально глубокого ответа за несколько циклов первой линии – самая важная задача в лечении распространенной ЛХ. Пациентам без симптомов интоксикации, с низким риском (0-2 балла) по Международному прогностическому индексу (МПИ) можно начать лечение с АВВД и в случае достижения полной метаболической ремиссии по ПЭТ после двух циклов, провести еще 4 цикла АВВД или АВД с последующей ЛТ в суммарной дозе 30 – 36 Гр на остаточные опухолевые массы более 2,5 см [94]. Метаболическая активность по ПЭТ после двух АВВД, равная 4-5 баллам по Deauville, является показанием для перевода пациента на более интенсивную терапию – 4 – 6 циклов эскалированного ВЕАСОРР или 6 циклов ВЕАСОРР-14. Пациентам моложе 50 лет с наличием симптомов интоксикации и при значении МПИ 3-7 баллов, более адекватным будет назначение в качестве терапии первой линии интенсифицированных режимов – 6 циклов эскалированного ВЕАСОРР, 8 циклов ВЕАСОРР-14 или 6 циклов ВЕАСОРР-14 с последующим облучением резидуальных опухолевых очагов более 2,5 см в суммарной дозе 30 – 36 Гр. От облучения резидуальных можно отказаться при размерах менее 2,5 см, отсутствии метаболической активности по ПЭТ по окончании химиотерапии и только в группе больных, получивших интенсифицированные режимы [95].

Так же, как и в случае ДВККЛ, высокодозная химиотерапия под прикрытием аутологичной трансплантации стволовых кроветворных клеток при ЛХ не применяется в первой линии и является стандартной опцией при рецидивах, резистентности и прогрессировании заболевания [96].

Среди новых агентов, включенных в практику лечения ЛХ, следует отметить значение брентуксимаба ведотина и ингибиторов контрольных иммунных точек. Брентуксимаб ведотин – конъюгированное посредством линкера с монометил

ауристатином E (ММАЕ) моноклональное анти-CD30 – антитело. Взаимодействие его с CD30 на поверхности клеток Рид – Штернберга приводит к эндоцитозу препарата и высвобождению ММАЕ, ингибирующего полимеризацию тубулина и блокирующего посредством этого митоз. Исследование II фазы, включавшее 102 пациентов с рефрактерной и рецидивирующей ЛХ после ВДТ и АТПСКК (аутотрансплантация периферических стволовых кроветворных клеток), показало эффективность монотерапии брентуксимабом ведотином – частота общего ответа и полных ремиссий соответственно 75% и 34%. При медиане наблюдения около 3 лет медианы общей выживаемости (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ) составили 40,5 и 9,3 месяца соответственно, 5 – летняя ОВ – 41% [97]. Монотерапия брентуксимабом ведотином была зарегистрирована в США, Европе и РФ при рецидивах и рефрактерности после ВДТ и АТПСКК или после двух и более линий, если АТПСКК не показана. Эффективность монотерапии брентуксимабом ведотином в консолидации после ВДТ с АТПСКК была доказана в исследовании AETHERA, причем наибольшие различия в беспрогрессивной выживаемости (БПВ) были отмечены для группы с высоким риском рецидива и большим набором неблагоприятных факторов [97]. Эти результаты позволили зарегистрировать препарат в США и РФ в том числе и для консолидирующей терапии. Высокая эффективность ингибиторов контрольных иммунных точек (PD-1) – ниволумаба и пембролизумаба – была показана в исследованиях CheckMate 205 и KEYNOTE – 087. Включались больные с рецидивами после ВДТ и АТПСКК, в том числе получавшие ранее брентуксимаб ведотин, а также с рецидивами после брентуксимаба ведотина у не кандидатов для АТПСКК. Частота общего ответа на фоне монотерапии ниволумабом в CheckMate 205 составила 63,7%, полных ремиссий (ПР) – 16%, медиана БПВ не достигнута у больных с ПР, а общая 1-летняя выживаемость – 92%. Терапия пембролизумабом в KEYNOTE – 087 позволила достичь общего ответа у 69% и полных ремиссий в 22,4% случаев. Общая выживаемость к 9 месяцам составила 97,5%, а БПВ – 63,4% [98], [99], [100]. Оба препарата зарегистрированы в РФ для лечения пациентов с рефрактерной и рецидивирующей ЛХ после трех и более предшествующих линий, включая ВДТ с

АТПСКК и монотерапию брентуксимабом ведотином. При распространенных стадиях лимфомы Ходжкина попытка улучшить результаты терапии первой линии за счет включения нового препарата – анти-CD30-антитела, брентуксимаба ведитина, конъюгированного с монометил ауристатином, – была предпринята в рандомизированном исследовании ECHELON-1. В группе пациентов, получивших экспериментальную терапию BV-AVD (брентуксимаба ведитин, доксорубицин, винбластин и дакарбазин), 5-летняя беспрогрессивная выживаемость составила 82%, а в группе сравнения, получившей стандартный режим ABVD, – 75% ( $p=0,0017$ ) [101].

Концепция лечения мантийноклеточной лимфомы существенно изменилась за последние 20 лет, однако данная форма пока остается принципиально некурабельным заболеванием с медианой ОВ около 5 лет и отсутствием определенного стандарта терапии [102]. Во второй половине 90-х годов прошлого века терапия первой линии ограничивалась СНОР и СНОР-подобными программами, в последующем были предложены режимы с включением пуриновых аналогов и ритуксимаба и, наконец, на современном этапе в практику вошли интенсифицированные индукционные программы. Интенсивная терапия, при возможности ее проведения, характеризуется включением высоких доз цитарабина в индукцию и предполагает консолидирующий этап с выполнением АТПСКК. Интенсивные стратегии в целом улучшили эффективность лечения МКЛ, а в некоторых исследованиях показано улучшение и общей выживаемости. Пациенты моложе 65 лет и без значимой коморбидности могут быть рассмотрены как кандидаты для интенсифицированной терапии. В настоящее время представлены данные об эффективности следующих опций, общей характеристикой которых можно считать агрессивную индукцию и высокую токсичность: альтернирующее проведение трех циклов R-СНОР и трех циклов R-DHAP с последующим проведением ВДТ и аутотрансплантацией периферических стволовых кроветворных клеток (АТПСКК) – исследование European MCL Network, последовательное проведение трех циклов R-СНОР и трех R-DHAP – исследование GELA [103], [104], альтернирующее назначение дозо-интенсивного

maxi-R-CHOP и высоких доз цитарабина с последующим проведением ВДТ и АТПСКК – исследование Nordic MCL 2 [105] и программу hyper-CVAD/AM, включающую высокие дозы цитарабина и метотрексата и не предполагающую обязательную АТПСКК. Вопрос о сравнительных преимуществах агрессивных режимов остается открытым, ввиду отсутствия доказательной базы, основанной на рандомизированных исследованиях. Оптимальная доза цитарабина для лечения молодых пациентов и необходимость его комбинирования с другими цитостатическими агентами не определены, а значение высоких доз метотрексата скорее спорно. Пациентам старше 65 лет или имеющим противопоказания к проведению агрессивной терапии, как правило связанные с коморбидностью, назначаются программы с пониженной токсичностью и не предполагающие высокодозной консолидации. Вариантом снижения гематологической и кардиальной токсичности в группе пожилых пациентов является режим BR (бендамустин и ритуксимаб), сопоставимый по эффективности по результатам исследования StiL с R-CHOP в показателях общего ответа и общей выживаемости и сопровождающийся достоверно меньшей частотой серьезных токсических осложнений [106]. Однако в подтверждающем эти результаты исследовании BRIGHT отмечена и более высокая частота вторичных злокачественных новообразований в группе BR, в сравнении с R-CHOP [107]. Следующим вариантом повышения эффективности терапии в группе старше 65 лет было использование потенциала ингибитора протеасом бортезомиба в первой линии. Режим VR-CAP, в котором, в отличие от R-CHOP, винкристин заменен на бортезомиб, был тестирован в III фазе рандомизированного исследования в группе не кандидатов для высокодозной терапии. Частота гематологической токсичности VR-CAP была достоверно выше, однако данный режим отличался значительным улучшением общей выживаемости: медиана ОВ в экспериментальной группе – 91 месяц, в контрольной – 56 месяцев [108].

Оптимальный подход к лечению рецидивов и рефрактерности при МКЛ не определен. Длительность ремиссии в ответ на предшествующую иммунохимиотерапию является важным фактором при выборе терапии второй

линии. При короткой длительности ответа на индукционную терапию, менее 12 месяцев, более приемлемы ингибиторы киназы Брутона (ибрутиниб, акалабрутиниб) или леналидомид, в сочетании с ритуксимабом или без. Обсуждается эффективность комбинированной терапии венетоклаксом и ибрутинибом. У пациентов, требующих по сопутствующей патологии антиагрегантной или антикоагулянтной терапии, необходима оценка пользы и потенциальных рисков геморрагических осложнений при назначении ибрутиниба. Результаты терапии ингибиторами киназы Брутона существенно хуже при бластоидном варианте МКЛ, высоком риске по МИПИ (международный прогностический индекс лимфомы из клеток мантийной зоны) и высоких значениях пролиферативной активности опухоли по Ki-67. При более поздних рецидивах можно использовать режимы второй линии, содержащие препараты без перекрестной резистентности с препаратами первой линии.

Отличительная агрессивность, быстрота роста и высокая частота излечения среди агрессивных В-клеточных лимфом характерны для лимфомы Беркитта. Предположение о ЛБ возникает всегда, когда клиницист встречается с прогрессирующим лимфопролиферативным синдромом, формированием больших опухолевых очагов, локализация которых может затрагивать структуры лицевого скелета (верхняя и нижняя челюсть, орбита), слюнные и молочные железы, почки, яичники, ЦНС. В процесс могут вовлекаться периферические и висцеральные лимфатические узлы, селезенка и костный мозг, с последующей лейкемизацией лимфомы. Во всех случаях спорадической ЛХ исключается сопутствующий врожденный или приобретенный иммунодефицит (ВИЧ). Во втором случае химиотерапия обязательно проводится на фоне приема антиретровирусных препаратов. Лимфома Беркитта – потенциально излечимое заболевание, при назначении адекватных индукционных программ. Длительные ремиссии отмечаются у 60 – 90% пациентов педиатрического возраста и молодых взрослых. Режимы, подобные R-CHOP-21, не могут быть адекватны при ЛБ и крайне опасны последующим резистентным прогрессированием опухоли [109]. Разработанные различными исследовательскими группами многокомпонентные протоколы

лечения ЛБ, как правило, представлены блоками химиотерапии, включают фракционированный и гиперфракционированный циклофосфамид, высокие дозы метотрексата и обязательную профилактику нейролейкемии – программы CODOX-M/IVAC, GMALL-B-ALL/NHL 2002, NHL-BFM-90, HyperCVAD/HMA [110], [111], [112]. Протоколы различаются включением тех или иных цитостатических агентов, например, этопозида, ифосфамида, а также дозами цитарабина. Лимфома Беркитта опасна развитием синдрома лизиса опухоли и требует соответствующих профилактических мероприятий – циторедуктивная предфаза перед первым циклом химиотерапии, гидратация до 3 л/м<sup>2</sup> в сутки и аллопуринол 10 мг/кг массы в сутки. Терапия без включения высоких доз метотрексата и цитарабина возможна при ЛБ в группе низкого риска – нормальная концентрация ЛДГ, или стадия I, или полностью удаленная абдоминальная опухоль, или один очаг экстраабдоминального поражения, менее 10 см. Кроме того, менее токсичная индукция может быть назначена в случаях ВИЧ-ассоциированной ЛБ и пациентам пожилого возраста. В последние годы из программ пониженной интенсивности для ЛБ наиболее часто назначается R-DA-EPOCH, в которой отсутствуют метотрексат, цитарабин и фракционированный способ введения циклофосфамида [113].

Рестадирирование при ЛБ выполняется после каждых двух циклов – КТ или МРТ (магнитно-резонансная томография) с контрастированием или ПЭТ/КТ. В случаях с поражением костного мозга – контрольные исследования перед каждым курсом. После достижения ПР на фоне индукционной терапии контроль за пациентами осуществляется 1 раз в 2-3 месяца в течение 1 года, затем 1 раз в полгода. Высокодозная консолидация может обсуждаться в группе высокого риска в рамках клинических исследований, а также при наличии резидуальной опухоли. Рецидивы заболевания встречаются редко после 2 лет от наступления полной ремиссии. В случае рецидивов/рефрактерности – возможность терапии второй линии крайне неудовлетворительна и в большинстве случаев речь может идти только о кратковременном эффекте. Применяются различные режимы, включающие производные платины, такие как R-ICE, R-GDP, и лишь в редких случаях, при достижении ремиссии, может обсуждаться консолидирующая ВДТ с

АТПСКК или аллогенная трансплантация костного мозга (алло-ТКМ) при наличии донора. При невозможности проведения терапии второй линии назначается паллиативная терапия.

### **1.3. Факторы неудачи терапии и прогностические модели**

Клинические и биологические особенности различных опухолей лимфоидной ткани влияют на возможности фармакотерапии, определяют потенциальную излечимость или инкурабельность той или иной нозологической формы, а также актуализируют многочисленные лабораторные, инструментальные или молекулярные факторы риска. Радикальные изменения в понимании биологии лимфом, произошедшие в последнее десятилетие, позволили обогатить наше представление о новых маркерах, обладающих прогностической и клинической значимостью. Тем не менее большинство из них недоступны в рутинной клинической практике, их прогностическая ценность не получила достоверного подтверждения за пределами первичной анализируемой группы и их применение не привело к повышению адекватности терапии первой линии.

Вместе с этим в повседневной практике требуются доступные, выполнимые и имеющие доказательную базу прогностические оценки, учитывающие некоторые характеристики пациента и опухоли. Доступные рутинные клинико-лабораторные факторы все же позволяют выделить пациентов с низким и высоким риском неудач индукционной терапии и являются инструментом снижения вероятности недостаточного лечения одних и необосновано высокой токсичности фармакотерапии других пациентов. Эффективность терапии в показателях частоты достижения ремиссии, длительности общей и свободной от неудач выживаемости анализируется в связи с тем или иным потенциальным фактором-предиктором. Только предикторы, оказывающие в однофакторном анализе статистически достоверное влияние на эффективность лечения, включаются в многофакторный анализ. Его результатом является сокращение исходного списка параметров до

перечня наиболее значимых по влиянию на эффективность и независимости факторов.

Например, неблагоприятное влияние на общую и свободную от неудач выживаемость при ранних стадиях ЛХ оказывают: наличие массивной опухоли в средостении, вовлеченность > 3 лимфатических зон, ускорение СОЭ > 50 мм/час и экстранодальное поражение [114], [115]. Для распространенных стадий заболевания результатом многофакторного анализа стал Международный прогностический индекс (IPS), включивший 7 параметров: возраст  $\geq 45$  лет, наличие IV стадии заболевания, мужской пол, количество лейкоцитов  $\geq 15000$  клеток/мл, количество лимфоцитов < 600 клеток/мл, концентрация альбумина в сыворотке < 40 мг/л и количество гемоглобина < 105 г/л. В исследовании Немецкой группы по изучению лимфомы Ходжкина было показано, что у пациентов с 5 или более факторами вероятность 5-летней выживаемости без прогрессирования составляла 42%, в то время как при отсутствии описанных факторов риска данный показатель составлял 84% [116]. Значимость стратификации пациентов на группы риска в данном случае связывалась с описанием пациентов, которым более токсичная терапия интенсифицированными вариантами программы BEACOPP была бы максимально оправдана, нежели программа ABVD. Прогресс с развитием новых инструментальных и/или лабораторных методов позволяет точнее корректировать прогностические оценки и более прецизионно решать вопрос о выборе терапии первой линии. Так, при распространенной ЛХ стратегия, основанная на позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), дополнила возможности дифференцированного выбора лечебных опций. Исследования в группах с ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом и при распространенных стадиях – соответственно, протоколы EORTC/LYSA/FIL H10 и RATHL – показали возможность достижения хороших результатов, несмотря на менее интенсивное начало терапии программой ABVD, но с возможностью адресного применения интенсифицированных вариантов BEACOPP в случае ПЭТ-позитивности после первых двух циклов ABVD [117], [118]. При этом для

распространенных стадий определение Международного прогностического индекса остается актуальным.

В случае ДВККЛ, несмотря на описание новых молекулярных подтипов и факторов риска, модель, основанная на расчете Международного прогностический индекса (PI), остается базовой и актуальной [119], [120]. Минимальный объем информации должен включать данные о концентрации лактат-дегидрогеназы сыворотки крови, статусе больного по шкале ECOG и распространенности опухоли. Комплекс инструментальных обследований обязательно включает компьютерную томографию грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастированием. При возможности выполнения и доступности позитронная эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ), более информативна в определении стадии заболевания и позволяет в дальнейшем более аккуратно оценивать результаты терапии. Поражение костного мозга исключается трепанобиопсией, выполнение которой может быть необязательно в случае ПЭТ-признаков поражения опухолью костного мозга.

После получения данных, определение группы риска осуществляется в соответствии с Международным прогностическим индексом (PI) и индексом с поправкой на возраст (aaPI) для пациентов моложе 60 лет (табл. 1, 2) [121].

Факторы риска для всех пациентов: возраст > 60 лет; ЛДГ > N; ECOG 2-4; Стадии III-IV; Зоны экстранодального вовлечения > 1.

Таблица 1. Международный прогностический индекс (МПИ/PI)

Группа риска	Количество факторов риска	Ожидаемая 3-летняя общая выживаемость, %
Низкий	0 – 1	91 (89 - 94)
Низкий промежуточный	2	81 (73 - 86)
Высокий промежуточный	3	65 (58 - 73)
Высокий	4-5	59 (49 - 69)

Факторы риска для больных моложе 60 лет: ЛДГ > N; ECOG 2-4; Стадии III-IV.

Таблица 2. Международный прогностический индекс (aaIPI) для больных моложе 60 лет

Группа риска	Количество факторов риска	Ожидаемая 3-летняя общая выживаемость, %
Низкий	0	98 (96 - 100)
Низкий промежуточный	1	92 (87 - 95)
Высокий промежуточный	2	75 (66 - 82)
Высокий	3	

Следует также отметить, что пациенты с высокими значениями ЛДГ и большой опухолевой массой представляют также группу риска по синдрому острого лизиса опухоли (СЛО), а риск реактивации вируса гепатита В на фоне анти-CD20-иммунохимиотерапии требует тщательного тестирования.

Пациенты с другими вариантами агрессивных лимфом стратифицируются по группам риска на основании разработанных для каждого заболевания отдельных прогностических систем. При мантийноклеточной лимфоме на основании данных о возрасте, статусе пациента по шкале ECOG, концентрации ЛДГ в сыворотке крови и количестве лейкоцитов можно определить группу риска по Международному прогностическому индексу для МКЛ (MIPI). Расчет MIPI соответственно оригинальному уравнению представляет выражение:  $MIPI = 0,03535 * \text{возраст (лет)} + 0,6978 \text{ (если ECOG} > 1) + 1,367 * \log_{10}(\text{ЛДГ/норма ЛДГ}) + 0,9393 * \log_{10}(\text{количество лейкоцитов})$ . Авторами оригинальной работы была предложена более простая для практического применения модель вычисления индекса, где каждый фактор может быть оценен в баллах от 0 до 3, соответственно трем пороговым значениям (табл. 3) [122].

Таблица 3. Упрощенный вариант расчета Международного прогностического индекса для ЛКМЗ.

Баллы	Возраст, лет	ECOG	ЛДГ / N	Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л
0	< 50	0 – 1	< 0,67	< 6,7
1	50 – 59		0,67 – 0,99	6,7 – 9,99
2	60 – 69	2 – 4	1,00 – 1,49	10,0 – 14,99
3	≥ 70		≥ 1,50	≥ 15000

Низкому риску соответствует значение индекса равное 0-3, промежуточному – 4-5 и высокому – 6-11. Среди других параметров, независимых от факторов МІРІ и влияющих на показатель общей выживаемости, была отмечена значимость количества ki-67 позитивных клеток в биоптате лимфатического узла. В результате включения данного параметра в модель с факторами МІРІ был предложен так называемый комбинированный биологический индекс – МІРІb. Расчет индекса представляет собой выражение:  $МІРІb = 0,03535 * \text{возраст (лет)} + 0,6978 \text{ (если ECOG} > 1) + 1,367 * \log_{10} (\text{ЛДГ/норма ЛДГ}) + 0,9393 * \log_{10} (\text{количество лейкоцитов}) + 0,02142 * \text{ki-67 (\%)}$ . Соответственно, значение МІРІb для низкого риска менее 5,7, для промежуточного – в интервале 5,7 – 6,5 и для высокого – 6,5 и более.

Наличие бластной морфологии мантийноклеточной лимфомы само по себе является неблагоприятным прогностическим явлением, требует исключения нейролейкемии и выполнения люмбальной пункции. Кроме того, расчет индекса и определение группы риска не исключает таких стандартных мероприятий, как исследование коморбидности, возможных кардиотоксических рисков антарциклин-содержащей терапии или реактивации гепатита В на фоне анти-CD20-агентов.

Лимфома Беркитта, одними из основных с клинической точки зрения характеристик которой являются быстрота прогрессии, распространенность и потенциальная излечимость на фоне адекватной химиотерапии, тоже включает представления о группах высокого и низкого риска. Определение стадии ЛБ выполняется по системе St. Jude/S.V.Murphy [123]. Различия со стадированием по Ann – Arbor, принятым для других вариантов неходжкинских лимфом, отражаются на определении риска:

- I стадия: вовлечение одной нодальной группы или экстранодальной локализации, за исключением медиастинальной, абдоминальной или эпидуральной
- II стадия: вовлечение одной экстранодальной области с региональными лимфоузлами по одну сторону диафрагмы; или две и более группы лимфоузлов по одну сторону диафрагмы; или две экстранодальные опухоли с/без поражения

региональных лимфоузлов по одну сторону диафрагмы; или первичная опухоль желудочно-кишечного тракта, с/без поражения мезентериальных лимфоузлов. Исключено поражение медиастинальных, абдоминальных лимфоузлов и эпидуральные опухоли

- II<sub>R</sub> – опухоль макроскопически полностью удалена
- II<sub>NR</sub> – опухоль макроскопически полностью не удалена
- III стадия: вовлечение лимфатических узлов или экстранодальных областей по обе стороны диафрагмы; или две и более лимфатических областей по обе стороны диафрагмы; или все первичные медиастинальные, плевральные, эпидуральные, параспинальные опухоли; или все нерезектабельные внутрибрюшные опухоли
- IV стадия – любая из перечисленных выше локализаций с вовлечением костного мозга (бласти < 25%) и/или ЦНС и/или множественным поражением скелета.

Бластоз в миелограмме более 25% является критерием лейкоза Беркитта (В-IV острый лимфобластный лейкоз).

Группа низкого риска включает случаи с нормальной концентрацией ЛДГ, или стадией I, или полностью удаленной абдоминальной опухолью, или одним очагом экстраабдоминального поражения, менее 10 см. Группа высокого риска - нерезектабельная абдоминальная локализация, экстраабдоминальные очаги более 10 см и стадии III – IV. Вместе с этим при ЛБ обязательно исключение ассоциации заболевания с ВИЧ-инфекцией (серологические анализы), поскольку наличие последней требует сопутствующего проведения антиретровирусной терапии.

#### **1.4. Перспективы повышения эффективности терапии**

Несмотря на прогресс в лечении гемобластозов, связанный с появлением новых противоопухолевых агентов и программ иммунохимиотерапии, остается актуальным вопрос улучшения результатов терапии в определенных группах больных. К сожалению, при диффузной В-крупноклеточной лимфоме программа

R-СНОР-21 остается стандартом индукционной терапии, приемлемым по токсичности, но неудовлетворительным по эффективности в группе распространенных стадий. Несмотря на широкое применение анти-CD20 иммунохимиотерапии при ДВККЛ, ранее разработанные прогностические шкалы не теряют свою актуальность [124]. Попытки адаптации Международного прогностического индекса (IPI), разработанного в 1993 году под современные задачи, оказались малоуспешны. В частности, созданные на основе IPI в «пост-ритуксимабный» период R-IPI и NCCN-IPI оказались одинаково неадекватны в задаче выделения группы крайне высокого риска [125], [126]. Бесспорно, поиск новых маркеров, независимых от IPI и составляющих его факторов риска, очень важен, в том числе для разработки перспективных мишеней терапии и тестирования новых противоопухолевых агентов. В настоящее время ряд рандомизированных исследований не показал преимуществ в эффективности включения в комбинацию R-СНОР ингибиторов протеасом (бортезомиб), иммуномодуляторов (леналидомид), ингибиторов киназы Брутона (ибрутиниб) над программой R-СНОР. Молекулярно-генетическая гетерогенность ДВККЛ частично объясняет этот факт и находит отражение в пересмотренной классификации лимфоидных новообразований ВОЗ 2016 года [42]. Представления о различиях в прогнозе для герминального (GCB) и не герминального фенотипа (ABC) также дополняются информацией о неблагоприятном влиянии хромосомных транслокаций, включающих MYC и BCL2 или/и BCL6 [127]. Однако и в этом направлении выбор дифференцированной терапии в зависимости от молекулярно-генетического профиля опухоли пока обсуждается только в перспективе [128]. Вместе с этим даже для таких мутаций, как MYC и BCL-2, и гиперэкспрессии соответствующих белков прогностическое значение окончательно не определено, открыты вопросы методологии детекции и пороговых значений. Межлабораторная вариабельность результатов, данные клинических исследований различных центров или труднопроизводимы, или недоступны для рутинной клинической практики. В результате независимое значение новых

биологических и молекулярных предикторов не подтверждается, и их прогностическая ценность не превышает рутинно-используемых [129].

Таким образом, разрыв между прогрессом в биологической расшифровке патогенеза и успехами клинической практики при агрессивных лимфомах далек от преодоления. Более того, результаты реальной клинической практики даже в случае одобренных новых опций могут отличаться от результатов РКИ. Объяснение данного факта состоит в исключении из РКИ пациентов определенных возрастных групп, имеющих значительную коморбидность, осложнения, связанные с выраженной распространенностью опухоли и тяжелым конституциональным статусом.

При лимфоме Ходжкина унификация терапии первой линии не так однозначна при распространенных стадиях, как при ДВККЛ. Дифференцированное назначение интенсивных, но более токсичных режимов химиотерапии с целью снижения риска раннего прогрессирования и рефрактерности в группах с распространенными стадиями до сих пор вызывает споры [129]. Несмотря на высокие показатели курабельности распространенных стадий ЛХ, очевиден определенный предел возможностей химиотерапии, отражающийся в частоте рефрактерного/рецидивирующего течения заболевания, невосприимчивого и к последующим высокодозным режимам [130].

В этой связи результаты реальной клинической практики представляют несколько важных аспектов. Во-первых, регистрация всех впервые диагностированных случаев агрессивных лимфом и ЛХ в регионе дает реальную картину распределения факторов риска в популяции и численность групп пациентов с набором нескольких различных предикторов. Во-вторых, формируется реальное представление о частоте неудач терапии первой линии, требующих режимов второй и третьей линии. Тем более что в случае резистентных/рецидивирующих ДВККЛ и ЛХ речь идет о весьма схожих по перечню цитостатических агентов и новым классам препаратов опциях. В зависимости от эффективности терапии второй линии принимается решение о высокодозной химиотерапии с АТПСКК. К сожалению, эффективность

высокодозной терапии с АТПСКК при неудачах индукционного этапа остается невысокой. Выполнение АТПСКК может стать невозможным как по причинам рефрактерности к препаратам резерва, так и из-за непреодолимых токсических или коморбидных осложнений. В определенной мере результаты могут быть улучшены включением новых препаратов, таких как конъюгированные с антимиотическими токсинами моноклональные антитела (брентуксимаба ведотин, полатузумаба ведотин) или блокаторы контрольных иммунных точек (ниволумаб, пембролизумаб). Прямые финансовые затраты в данном случае увеличиваются на несколько порядков, и также не исключается дальнейшее проведение АТПСКК. И в-третьих, когда выбор опций первой, второй и последующих линий очевиден, данные могут быть полезны для фармакоэкономического анализа и планирования финансовых затрат.

Так, коллектив авторов из Канады выполнил анализ базы данных ДВККЛ, включавшей 1099 случаев, получивших R-СНОР-терапию в период с 2001 по 2007 год. Это популяционное когортное исследование ставило целью оценку затрат и реальную эффективность иммунохимиотерапии. Контрольная группа была представлена также 1099 пациентами, пролеченными СНОР-21 в период с 1997 года и до периода одобрения ритуксимаба для лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Стратегия иммунохимиотерапии оценивалась по показателям «затраты – полезность», «затраты – эффективность» и показателем года добавленной жизни [132]. Наиболее важные и полезные выводы подобного формата исследования касались когорт пациентов, которые традиционно не включаются в РКИ или их количество в группе крайне небольшое. Похожим образом исследовательская группа из Нидерландов сопоставила результаты лечения ЛХ в рамках клинических исследований EORTC в период 1986 – 2004 годов и в реальной клинической практике. Анализ с поправкой на возраст и базовые характеристики распространенности заболевания не показал статистически значимых различий в общей 10- и 20-летней выживаемости между группами [133]. То есть, несмотря на высокие показатели излечимости в целом, отмечалось достижение предельных возможностей новых цитостатических режимов,

преодоление которых требует качественно новых подходов. Оценка эффективности новых стратегий и ее фармакоэкономический анализ могут потребовать и учета изменяющихся во времени показателей риска неудач. Например, анализ затрат и эффективности включения ингибитора протеасом первого поколения бортезомиба в режим иммунохимиотерапии VR-CAP при мантйноклеточной лимфоме в сравнении с R-СНОР имел важное значение для одобрения новой опции. Была предложена Марковская модель, учитывающая различные распределения функции риска прогрессирования заболевания, что имело непосредственное влияние для планирования затрат [134].

Таким образом, наблюдение за всей популяцией впервые выявленных случаев лимфом позволяет оценить эффективность терапии первой линии [129], провести фармакоэкономический анализ [134] [135], выявить актуальные для реальной практики факторы риска и предложить оптимальные режимы терапии для некоторых групп больных. Длительность наблюдения позволяет учесть меняющиеся со временем показатели рисков прогрессирования, резистентности и смерти [136], [137]. Кроме того, определяется численность групп пациентов с неудачами терапии первой линии, нуждающихся в режимах второй-третьей линии и в препаратах новых классов.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Дизайн исследования

В основу работы положены клинические наблюдения и исследования, выполненные в соответствии с перспективным планом научно-исследовательских работ.

Работа проводилась на базе отделения гематологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер» (ГБУЗ «ВОКОД»).

Исследовательская работа была одобрена Региональным исследовательским этическим комитетом Государственного учреждения Волгоградский медицинский научный центр ГУ ВМНЦ от 29.03.2017 (протокол №112). Протокол исследования не содержал замечаний, изменений и дополнений. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики GCP (Guideline for good clinical practice E6(R2), 2016), этическими принципами Хельсинской Декларации и Правилами проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации (ОСТ 42-511-99).

Исследование было выполнено в четыре этапа.

*Первый этап* – 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.

*Второй этап* – клиническое сравнительное проспективное исследование различных программ терапии агрессивных лимфом и лимфомы Ходжкина.

*Третий этап* – клиническое рандомизированное исследование эффективности терапии оригинального режима IVDG по сравнению со

стандартным АВVD лимфомы Ходжкина у пожилых пациентов с коморбидной нагрузкой.

*Четвертый этап* – фармакоэкономический анализ.

## **2.2. Фармакоэпидемиологическое исследование**

Данному этапу предшествовала организация сплошной регистрации – создание популяционных регистров всех нозологических форм гемобластозов в Волгоградской области, начиная с 2003 года. Так называемые «госпитальные» регистры могли предоставить информацию только об очень селектированных группах больных, характеристики которых не были репрезентативны и не давали представления об отдаленной эффективности тех или иных методов фармакотерапии в группах пациентов с высоким риском или большой коморбидной нагрузкой. В противоположность этому тотальная регистрация и длительный мониторинг за популяцией пациентов с различными гемобластозами позволяют выделять группы лиц, нуждающихся в новых противоопухолевых агентах, углубленно изучать молекулярно-генетический профиль опухолевых клеток и в соответствии с критериями включения своевременно рекрутировать больных в клинические исследования [138].

Данные пациентов специализированного гематологического отделения ГБУЗ ВОКОД, четырех его филиалов, двух гематологических кабинетов поликлинического отделения и областного ракового регистра были систематизированы, упорядочены и перекодированы в соответствующие типы переменных (количественные непрерывные, категориальные, порядковые и т.д.). Рубрики регистров соответствовали особенностям каждого заболевания и дополнялись в зависимости от появления новых факторов риска и обновления клинических рекомендаций. Регулярно выполнялось обновление, устранение проблем пропущенной информации и контроль качества внесения данных в регистры.

В фармакоэпидемиологическое исследование включались все случаи впервые выявленных агрессивных лимфом и лимфомы Ходжкина, выявленные в

Волгоградской области с 2004 по 2017 год. Среди агрессивных лимфом преобладали потенциально излечимые заболевания, такие как диффузная-В-крупноклеточная лимфома, первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома и лимфома Беркитта. Лимфома из клеток зоны мантии, несмотря на неизлечимость в настоящее время, включена по причине общих с другими агрессивными формами принципов терапии первой и второй линии.

Каждый случай соответствовал следующим критериям:

1. Диагноз установлен на основании биопсии опухоли (лимфатический узел или экстранодальный очаг поражения) с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием.
2. Выполнен необходимый объем лабораторных и инструментальных исследований, включающий компьютерную томографию с контрастированием, ультразвуковое исследование (УЗИ), позитронно-эмиссионную томографию (с момента появления метода в рутинной клинической практике), по показаниям – эндоскопические методы обследования (фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) и фиброколоноскопия (ФКС)), все необходимые биохимические тесты, включенные в перечень стандартов и клинических рекомендаций по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний.
3. Пациент получил терапию в условиях гематологического отделения ГБУЗ «ВОКОД»
4. Все случаи были зарегистрированы в электронных таблицах (Microsoft Excel, 2007) и в таблицах SPSS (версия 21.0).

Данные регистрации включали:

1. пол, возраст, название и стадию нозологической формы
2. лабораторные параметры, отражающие опухолевую нагрузку (ЛДГ сыворотки, бета-2-микроглобулин), показатели периферической крови, пролиферативную активность опухоли по Ki-67, информацию об экспрессии ряда специфических для каждой формы иммуноморфологических маркеров (bcl-2, p53, bcl-6, CD68),
3. данные КТ и ПЭТ-КТ
4. проведенные линии терапии с описанием режимов, даты начала терапии

5. токсические осложнения терапии – степень по ВОЗ и длительность
6. даты констатации полной или частичной ремиссии, рефрактерности, прогрессирования и смерти
7. информацию о коморбидности (наличие ВИЧ, вирусных гепатитов В и С, сердечно-сосудистых и легочных заболеваний)

*Исследуемые показатели:*

1. Частота и структура назначения фармакотерапии первой и второй линии
2. Дозоинтенсивность 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 как количество препарата в миллиграммах на кв. метр поверхности тела, полученная пациентом за неделю терапии – мг/м<sup>2</sup> x нед [139].

*Относительная дозоинтенсивность* измерялась, как

$$\frac{\text{фактическая дозо-интенсивность}}{\text{запланированная дозо-интенсивность}} \times 100\% \text{ [140].}$$

Для наиболее распространенных по частоте назначения схем фармакотерапии первой линии было выполнено фармакогенетическое исследование. Влияние полиморфизмов генов, кодирующих ферменты биотрансформации препаратов, на эффективность и токсичность фармакотерапии рассматривается для целого ряда заболеваний [141].

Цель исследования состояла в прогнозировании более высокого риска гематологической и экстрамедуллярной токсичности терапии среди больших групп больных. Принималось во внимание влияние токсичности терапии на соблюдение сроков введения цитостатических агентов и, как следствие, на снижение относительной дозоинтенсивности. С учётом представленных в программах терапии классов цитостатических агентов, обладающих наибольшей

миелосупрессией – алкилирующие (циклофосфамид, дакарбазин, прокарбазин), антрациклиновые антибиотики (доксорубицин), подофиллотоксины, ингибиторы топоизомеразы II (этопозид), антиметаболиты – аналоги пиримидина (цитарабин) – для анализа были выбраны ключевые механизмы биотрансформации [142] [143] [144]. Исследовались аллельные полиморфизмы генов, контролирующих метаболизм указанных препаратов: 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 в Кокс-регрессионном анализе.

Первичными точками в оценке эффективности терапии являлись критерии Cheson В.Д. 1997 и 2007 года. Оценка проводилась после 2 – 3 циклов химиотерапии и после завершения индукционного лечения:

Полная ремиссия (ПР) – полное исчезновение всех проявлений заболевания, в том числе выявляемых при помощи лабораторных (биохимические показатели, включая нормализацию ЛДГ) и лучевых методов диагностики, а также клинических симптомов, если они имели место до начала лечения; размеры лимфатических узлов в большем размере и опухолевых масс уменьшились до нормальных размеров ( $\leq 1,5$  см), если до начала лечения размеры были  $\geq 1,5$  см, или  $\leq 1$  см при исходных размерах 1,1 – 1,5 см. Нормализация размеров печени и селезенки физикально и по КТ при их увеличении до начала терапии и отсутствие в них объемных образований. Отсутствие цитологических и гистологических признаков поражения костного мозга, в том числе подтвержденное иммуногистохимически. Достигнутый эффект сохраняется не менее двух недель или констатируется дальнейшее улучшение

Неуверенная полная ремиссия (ПРН) – оценка эффекта терапии, появившаяся после появления в практике ПЭТ/КТ. Констатируется только в тех случаях, когда ПЭТ-исследование не выполнялось для оценки ответа: остаточные изменения,

выявляемые только при помощи лучевых методов исследования (особенно это касается остаточных объемных образований в месте массивного опухолевого поражения, чаще всего в средостении), в случае сокращения опухоли более чем на 75% от исходных размеров по сумме двух наибольших её диаметров. Эти остаточные изменения не должны увеличиваться в течение более чем 3 мес. По другим показателям ответ соответствует критериям ПР.

Частичная ремиссия (ЧР) – уменьшение суммы диаметров всех измеряемых очагов – лимфоузлов и/или очагов экстранодального поражения – не менее чем на 50%. Если размеры пораженных очагов менее 3 см по наибольшему диаметру, то два наибольших очага должны уменьшиться не менее чем на 50% по наибольшему диаметру. При наличии более чем 6 очагов поражения более 3 см достаточна оценка 6 наибольших очагов, доступных четкому измерению в двух перпендикулярных направлениях. При наличии медиастинальных и/или ретроперитонеальных очагов поражения они обязательно должны учитываться при измерении. Отсутствуют новые очаги поражения и признаки увеличения какого-либо из ранее диагностированных очагов поражения. Если исходно поражен костный мозг, то для констатации ЧР его статус не значим.

Стабилизация – эффект терапии не соответствует ни критериям ПР, ни ЧР, и нет признаков прогрессирования.

Рецидив после ПР или прогрессирование после ЧР или стабилизации – определялись при увеличении одного или нескольких уже известных очагов более чем на 25% от минимального достигнутого размера. Для очагов менее 1 см в наибольшем диаметре – увеличение до 1,5 см и более. Или появление новых опухолевых очагов – увеличение лимфатических узлов, объемных образований экстранодальных локализаций более 1,5 см в наибольшем измерении в процессе терапии или после ее завершения.

При выполнении позитронно-эмиссионной томографии для оценки эффективности терапии использовалась 5-балльная шкала Deauville, которая предполагает сравнение интенсивности накопления  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозы

(18F-ФДГ) в патологическом очаге с интенсивностью накопления контраста в неизменных отделах средостения или в правой доле печени:

- 1 балл – отсутствие накопления 18F-ФДГ в определяемом ранее патологическом очаге;
- 2 балла - накопление контраста в патологическом очаге не превышает по интенсивности накопление препарата в неизменных отделах средостения;
- 3 балла – накопление контраста в патологическом очаге выше, чем в средостении, но не превышает накопления в правой доле печени;
- 4 балла – накопление в патологическом очаге несколько выше, чем в печени;
- 5 баллов – накопление в патологическом очаге значительно выше, чем в печени, или определяется появление новых патологических очагов, связанных с заболеванием.

По завершении терапии значения накопления 18F-ФДГ 1, 2 и 3 балла по шкале Deauville считаются ПЭТ-негативными и свидетельствуют о полном метаболическом ответе. Значения накопления 4 и 5 баллов свидетельствуют о ПЭТ-позитивности. В последнем случае результат может трактоваться как неэффективность терапии и прогрессирование заболевания и как частичная ремиссия, если речь идет о снижении интенсивности накопления в патологическом очаге в сравнении с исходными данными [145].

В качестве вторичных конечных точек оценивались показатели бессобытийной и общей выживаемости, вычисляемых по методу множительной функции Каплан – Мейера [146].

Оценка функции выживания  $S(t)$  по методу Каплана-Мейера вычислялась по формуле:

$$S(t) = \prod_i^t [(n - i) / (n - i + 1)]^{\text{index}(i)}$$

где  $i$  – порядковый (хронологически) номер отдельного события,

$n$  – общее число событий,

$\Pi$  – произведение по всем наблюдениям  $i$ , завершившимся к моменту  $t$ ,

index – 1 или 0 в зависимости от того, произошло событие или не произошло (цензурированное событие).

✓ Бессобытийная выживаемость рассчитывалась от даты начала терапии ( $t_0$ ) до факта наступления рецидива, прогрессии, резистентности на фоне терапии первой линии или смерти от любой причины. В случае отсутствия события расчет времени производился от даты начала терапии до последнего контрольного визита пациента.

✓ Общая выживаемость рассчитывалась от даты начала терапии ( $t_0$ ) до смерти пациента от любой причины или до даты последнего контрольного визита.

Таким образом, при отсутствии события или смерти случаи считались цензурированными. Расчет времени в месяцах осуществлялся в регистре автоматически после внесения данных по формуле:

Время = (дата регистрации события или смерти – дата начала терапии)/30,5.

Метод Каплан-Майера использовался для оценки эффективности терапевтической стратегии и для определения влияния потенциальных факторов риска на показатели выживаемости в однофакторном анализе. В последнем случае статистическое отличие двух и более кривых выживаемости основывалось на проверке гипотез об отсутствии ( $H_0$ ) или наличии различий ( $H_1$ ). Для проверки гипотез применялись лог-ранговый (или критерий Кокса – Мантеля) и критерий Уилкоксона. Первый критерий – более мощный для определения более поздних по временной шкале различий между группами. Второй – более эффективен для определения различий на ранних этапах наблюдения. Различия между кривыми считались неслучайными при значении вероятности  $p < 0,05$ .

Далее, после отбора значимых факторов (предикторов), выполнялся многофакторный регрессионный анализ по Коксу [147].

Необходимыми условиями выполнения этого этапа были

- независимость предикторов
- пропорциональность риска наступления события для сравниваемых групп в течение всего периода наблюдения
- все предикторы линейно влияли на риск наступления события

Соответственно многофакторному Кокс-регрессионному анализу риск наступления события (смерть, прогрессирование, резистентность или рецидив) для  $i$ -того объекта имел вид:

$$h(t) = h_0(t) \times \exp(\beta_1 X_{i1} + \beta_2 X_{i2} + \dots + \beta_p X_{ip}), \text{ где}$$

$X_1, \dots, X_p$  – независимые предикторы (переменные уравнения регрессии);

$\beta_1, \dots, \beta_p$  – коэффициенты регрессии, показывающие влияние каждого предиктора на функцию риска;

$h_0(t)$  – базовый риск наступления события, одинаковый для всех субъектов, рассчитываемый исходя из равенства всех переменных (предикторов)  $X_1, \dots, X_p$  нулю

Решение уравнения регрессии позволяло определить, во сколько раз увеличится риск наступления события при увеличении значения предиктора  $X_j$  на единицу, при условии, что значения остальных переменных не изменилось.

Результатом многофакторного анализа было выделение наиболее значимых факторов (предикторов), влияющих на риск наступления события.

Иммуноморфологические исследования включали оценку экспрессии маркеров, имеющих влияние на чувствительность опухолевых клеток к цитостатическим агентам посредством ингибирования программируемой клеточной гибели (апоптоза) или усилением пролиферативного и адаптивного потенциала опухолевого клона.

Материал опухолевой ткани, полученный при биопсии, после фиксации в забуференном 10% формалине подвергался проводке в аппарате «Excelsior».

После промывки водой в течение 5 минут, дегидратации в 6 порциях 95% этилового спирта по 20 минут и обезжиривании в 3 порциях ксилола по 5 минут, выполнялось пропитывание биоптата в 3 порциях парафина по 20 минут. Гистологические препараты изготавливались на микротоме, толщина среза 2,5 микрона. Полученные препараты просушивались 12 часов при температуре 56 градусов Цельсия. Окраска микропрепаратов проводилась в гистостейнерах «Thermo Scientific 740» и «Leica ST 5020» при комнатной температуре. Операции при окрашивании включали в себя: депарафинизацию в 2 порциях ксилола по 20

минут, 3 порциях 95% спирта по 10 минут, промывание водой 2 минуты, окраску гематоксилином Майера 7 минут, промывание водой 2 минуты, окраску 1% водным эозином в течение 5 минут, промывание водой 2 минуты, обезвоживание в 3 порциях 95% этилового спирта по 10 минут, просветление в 2 порциях ксилола по 10 минут и заключение под покровное стекло в среде «Consul-Nount» (Shandon) посредством аппарата «Leica CV 5030». Для иммуногистохимического окрашивания изготовленные на микротоме препараты сушились на предметном стекле в термостате при температуре 37 градусов C<sup>0</sup> в течение 12 часов. Депарафинизация срезов проводилась в 3 порциях ксилола по 10 минут и 3 порциях 95% спирта по 10 минут. Далее проводилась регидратация в дистиллированной воде, 2 порции по 10 минут. Демаскировка (устранение так называемых формальдегидных «мостиков» на поверхности антигена) проводилось в РТ-модуле («Module Thermo Scientific») в буферном растворе с рН 6,0 или 8,0 «Hier Buffer» в течение 40 минут. Процедура иммуногистохимического окрашивания проводилась в ИГХ-стейнере «Autostainer 480 S Lab Vision Thermo Scientific». В течение 10 минут блокировалась эндогенная пероксидаза ткани, препараты промывались в течение 10 минут и инкубировались с антителом против соответствующего антигена опухоли, согласно инструкции от 20 до 60 минут. После 10-минутной промывки препарата трис-буфером и 10-минутной промывки амолифером выполнялась обработка диамин-бензидином (DAB) в течение 5 минут и промывка дистиллированной водой в течение 10 минут. На последних этапах препараты подкрашивали гематоксилином в течение 1 минуты, просветляли в 3 порциях ксилола по 10 минут и заключали под покровное стекло аппаратом «Leica CV 5030» в среде «Consul-Nount» (Shandon).

### **2.3. Клиническое сравнительное проспективное исследование различных программ терапии агрессивных лимфом и лимфомы Ходжкина**

В исследование включались все случаи лимфомы Ходжкина, мантийноклеточной и диффузной В-крупноклеточной лимфомы с 01.01.2004 по 31.12.2017 год, выявленные в Волгоградской области и получившие терапию в гематологическом отделении ГБУЗ «ВОКОД».

1. Диагностика нозологической формы выполнена в рамках стандартов ВОЗ для диагностики новообразований кроветворной ткани

2. Гистологическое исследование биопсированного пораженного лимфоузла или участка экстранодальной опухоли сопровождалось иммуногистохимическим исследованием

3. В полном объеме выполнены и включены в регистр данные лабораторных и инструментальных исследований

4. Имеется информация о полноте достигнутого ответа на терапию, фактов и дат прогрессирования, рецидивов, явок в диспансер или смерти пациента

Регистрировались следующие характеристики пациентов:

1. Пол, возраст, социальный статус
2. Дата окончательной верификации диагноза
3. Гистологический вариант опухоли
4. Стадия заболевания по Энн-Арбор
5. Вариант терапии первой линии
6. Дата начала терапии первой линии
7. Результат терапии первой линии
8. Дата неудачи терапии первой линии (резистентность, рецидив, прогрессирование)
9. Дата смерти или дата последней явки, если пациент жив
10. Время до неудачи терапии первой линии
11. Время до смерти или последней явки
12. Международный прогностический индекс для ДВККЛ
13. Международный прогностический индекс для ЛХ

14. Международный прогностический индекс для МКЛ

15. Иммуноморфологические характеристики – доля опухолевых клеток, экспрессирующих прогностические маркеры: ki-67, bcl-2, bcl-6, c-мус, p53

16. Информация о степени и глубине токсических осложнений

17. Информация о сопутствующей патологии

Расчет прогностических индексов осуществлялся автоматически после введения соответствующих параметров в регистр.

➤ Международный прогностический индекс для ДВККЛ (IPI) [148]:

Факторы риска по данным регистра:

- Возраст > 60 лет
- ЛДГ > N
- ECOG 2-4
- Стадии III-IV
- Зон экстранодального вовлечения > 1

Вычисление группы риска: 0-1 факторов риска – низкий, 2 фактора – низкий промежуточный, 3 – высокий промежуточный, 4-5 – высокий риск.

➤ Международный прогностический индекс для распространенной ЛХ (IPS) [149]:

Факторы риска по данным регистра:

- возраст  $\geq$  45 лет
- наличие IV стадии заболевания
- мужской пол
- количество лейкоцитов  $\geq$  15000 клеток /мл
- количество лимфоцитов < 600 клеток/мл
- концентрация альбумина в сыворотке < 40 мг/л
- концентрация гемоглобина < 105 мг/л.

Соответственно – низкий риск: 0-2 балла, высокий – 3 и более.

Распространенность лимфомы Ходжкина определялась при занесении данных в регистр автоматически соответственно критериям Немецкой группы по

лечению лимфомы Ходжкина, включенным в Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний (таблица 4).

Таблица 4. Группы при классической лимфоме Ходжкина. Стадии и факторы риска

	Стадии (Ann Arbor)			
Факторы риска по критериям GHSG	IA, IB, IIA	IIIB	IIIA, IIIB	IVA, IVB
Отсутствуют	Ранние стадии благоприятный прогноз		Распространенные стадии	
Поражено $\geq 3$ областей (area) лимфатических коллекторов	Ранние стадии неблагоприятный прогноз (промежуточные стадии)			
Высокая СОЭ*				
Массивные лимфоузлы в средостении	Ранние стадии неблагоприятный прогноз			
Е-стадия				

\*СОЭ > 30 мм/час при стадии В и СОЭ > 50 мм/час при стадии А по Панченкову (> 35 или > 65 по Вестергрену)

*Изучаемые показатели:*

1. Различия в эффективности между программами, включающими дакарбазин или прокарбазин, при лимфоме Ходжкина

2. Различия в эффективности между программами, включающими доксорубин и менее кардиотоксические антрациклиновые противоопухолевые антибиотики – митоксантрон, при диффузной В-крупноклеточной лимфоме у лиц пожилого возраста

3. Различия в эффективности терапии мантийноклеточной лимфомы интенсифицированной программой, включающей высокие дозы цитарабина, и стандартной иммунохимиотерапией

4. Результаты изменения дозоинтенсивности базовых цитостатических агентов при диффузной В-крупноклеточной лимфоме среди пациентов старше 65 лет

5. Различия в частоте токсических осложнений между программами иммунохимиотерапии

6. Различия в показателях свободной от неудач и общей выживаемости между группами больных

Различия в частоте достижения полных или частичных ремиссий, а также неудач терапии оценивались при помощи частотного анализа (критерий Фишера)

Статистическая значимость различий в показателях свободной от неудач и общей выживаемости, вычисленных по методу Каплан-Мейера, оценивалось посредством критерия logrank.

Дизайны трех блоков сравнительного проспективного исследования представлены на рисунках 1 - 3.

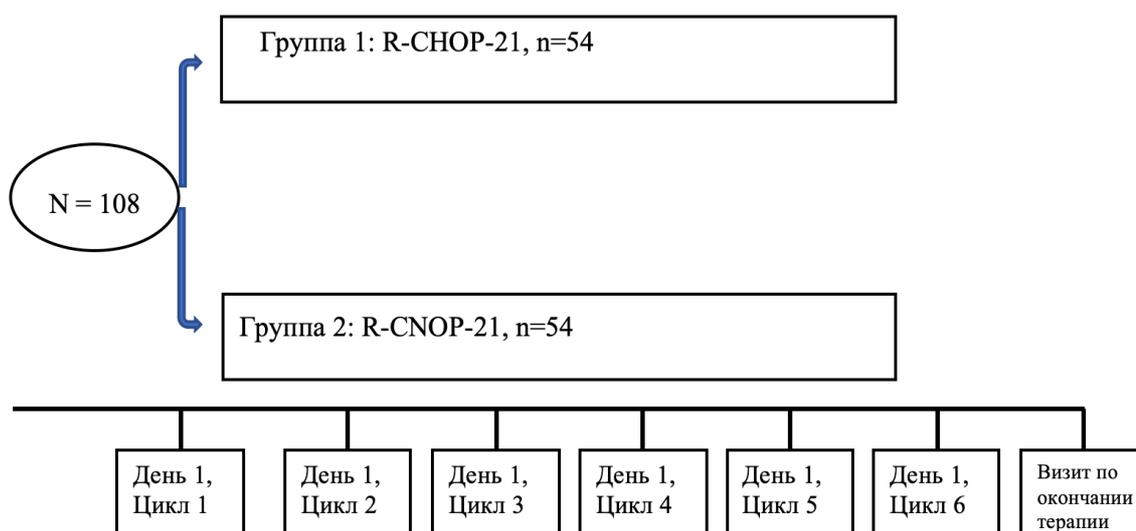


Рис.1. Дизайн исследования сравнительной эффективности программ R-CHOP-21 и R-CNOP-21 в группе пациентов старше 65 лет

Различие программ состояло в применении антрациклинового противоопухолевого антибиотика митоксантрона в программе R-CNOP-21 в сравнении с R-CHOP-21, включающего доксорубицин:

R-CHOP-21 и R-CNOP-21

1. Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> внутривенно медленно в день 0
2. Циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> внутривенно кап в 1 день, 1 раз в день
3. Доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно болюсно в 1 день, 1 раз в день в R-CHOP-21 или митоксантрон 10 мг/м<sup>2</sup> внутривенно болюсно в 1 день, 1 раз в день в R-CNOP-21

4. Винкристин 2 мг внутривенно болюсно в 1 день, 1 раз в день

5. Преднизолон 100 мг внутрь 1 – 5 дни

Начало следующего цикла терапии – на 21 день.

Исследование состояло в оценке сравнительной эффективности программ и возможных различий в явлениях кардиотоксичности.

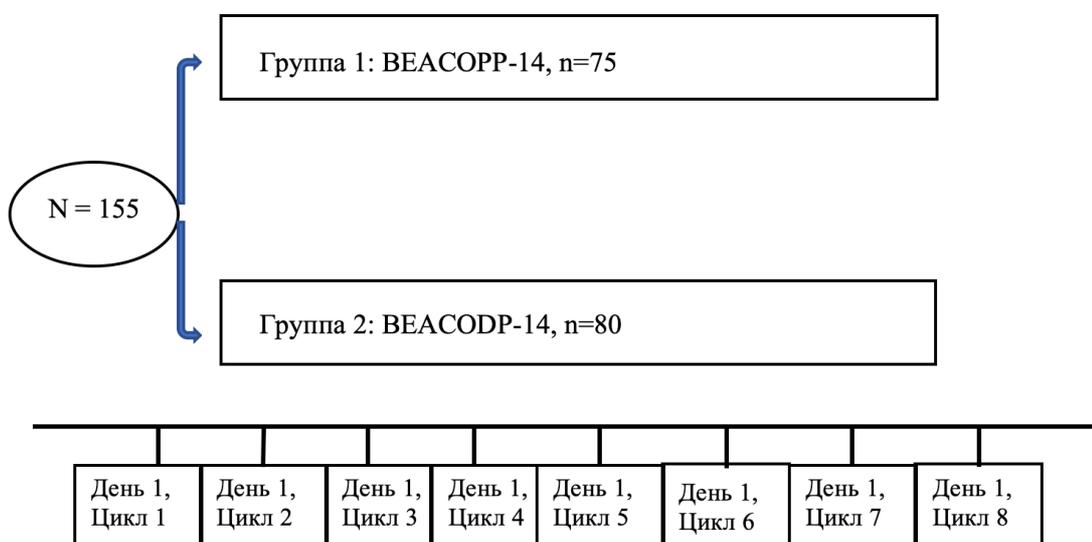


Рис.2. Дизайн исследования сравнительной эффективности программы с прокарбазином (BEACOPP-14) и с дакарбазином (BEACODP-14) при распространенных и промежуточных стадиях лимфомы Ходжкина

Различие программ состояло в применении парентерального препарата дакарбазин, который вводился однократно в первый день каждого цикла BEACODP-14, вместо перорального 7-дневного приема прокарбазина в программе BEACOPP-14.

## BEACOPP-14 и BEACODP-14

1. Этопозид  $100 \text{ мг/м}^2$  в/в, дни 1-3
  2. Доксорубин  $25 \text{ мг/м}^2$  в/в, день 1
  3. Циклофосфамид  $650 \text{ мг/м}^2$  в/в, день 1
  4. Винкристин  $2 \text{ мг}$  в/в, день 8
  5. Блеомицин  $10 \text{ мг/м}^2$  в/в, день 8
  6. Прокарбазин  $100 \text{ мг/м}^2$  внутрь, дни 1-7 в BEACOPP-14 или дакарбазин  $375 \text{ мг/м}^2$  в/в, день 1 в BEACODP-14
  7. Преднизолон  $40 \text{ мг/м}^2$  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.

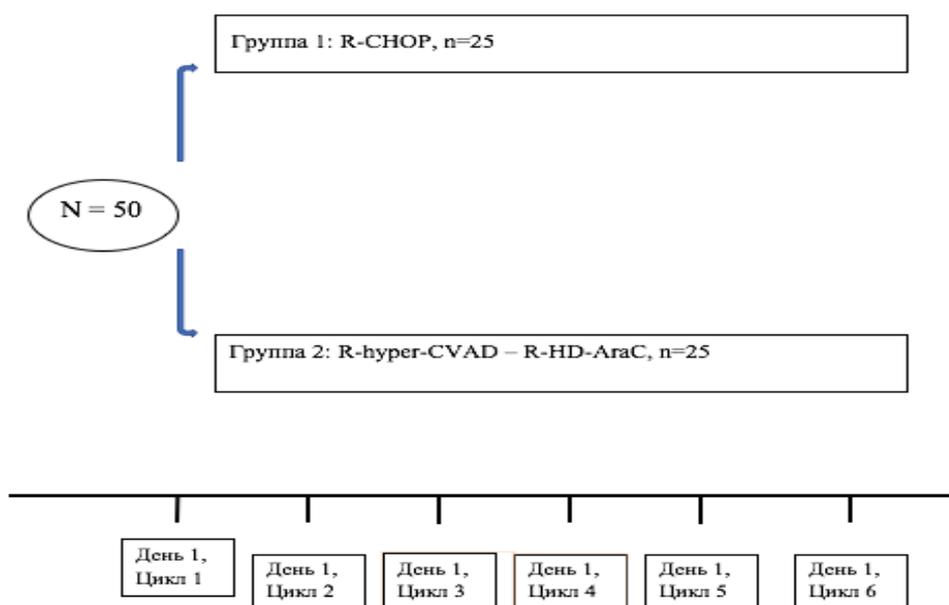


Рис.3. Дизайн исследования сравнительной эффективности программы с высокими дозами цитарабина и гиперфракционированным циклофосфамидом (R-hyper-CVAD – R-HD-AraC) и с терапией R-CHOP-21

## R-hyper-CVAD – R-HD-AraC

1. Ритуксимаб  $375 \text{ мг/м}^2$  внутривенно медленно в день 1

2. Циклофосфамид 300 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 2-4 дни, каждые 12 ч (всего 6 доз)
3. Винкристин 2 мг внутривенно болюсно однократно в день 4
4. Доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 24 часов (в 4 день)
5. Дексаметазон 40 мг внутривенно, дни 1–4

Следующий цикл – высокие дозы цитарабина с ритуксимабом (R-HD-AraC)  
– начинается на 29 день:

1. Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> внутривенно медленно в день 1
2. Цитарабин 1 г/м<sup>2</sup> 2 раза в день каждые 12 часов в 1 – 2 дни,

Далее, через 21 день после окончания R-HD-AraC – очередной R-hyper-CVAD.

Таким образом, пациент получал 6 чередующихся циклов.

В контрольной группе предполагалось проведение 6 циклов R-CHOP-21 терапии, с оценкой эффекта после каждого цикла и решением о назначении высоких доз цитарабина только при неудаче терапии первой линии.

В основе гипотезы исследований было предположение о non-inferiority («не хуже») проверяемой опции в сравнении контрольной: эффективность терапии в экспериментальной группе не уступает по эффективности контрольной, приемлемо или более благоприятно по токсическим осложнениям и снижает потребность в терапии второй линии.

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

Клиническое рандомизированное исследование позволило оценить эффективность оригинального режима химиотерапии, предложенного для пожилых пациентов с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина, кардиальной и/или пульмональной коморбидностью. Исследование проводилось в условиях стационара – гематологического отделения ГБУЗ «ВОКОД». Характер исследования: клинико-инструментальный.

Необходимость в проведении данного исследования состояла в отсутствии в мировой практике каких-либо стандартов для лечения пожилых пациентов с серьезной коморбидностью, проведение которым даже наименее токсичных программ химиотерапии невозможно по причине риска фатальных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и невозможна локальная лучевая терапия ввиду распространенности опухоли. При планировании этой части работы учитывались следующие факторы. Во-первых, ЛХ в сравнении с другими заболеваниями лимфоидной ткани сравнительно редко встречается в пожилом возрасте – по данным различных популяционных исследований, от 15 до 35% среди всех впервые выявленных случаев [150]. Во-вторых, в последние 20 лет улучшение эффективности лечения распространенных форм ЛХ коснулось всех возрастных групп, кроме лиц старше 60 – 65 лет. В-третьих, исследование планировалось в группе, характеристики которой являются строгими критериями исключения из проспективных рандомизированных исследований, проводившихся в мировой практике [151]. Даже рутинное применение Международного прогностического индекса (МПИ) для распространенной лимфомы Ходжкина в группе  $\geq 60$  лет проблематично, поскольку в оригинальной работе Немецкой группы (GHSG) только 9% больных были старше 55 лет, а данные лиц старше 65 лет отсутствовали вовсе [152].

### 2.4.1. Общий дизайн и схема исследования

Работа выполнена в дизайне проспективного контролируемого рандомизированного исследования в параллельных группах, с целью выявления эффективности «не хуже» оригинального режима IVDG в экспериментальной группе, в сравнении со стандартным АВVD.

С учётом формата исследования, расчет необходимого количества пациентов был выполнен по формуле [153] [154] [155]:

$$N = (Z_a + Z_b)^2 \times (P_c \times [1 - P_c] + P_t \times [1 - P_t]) / (P_c - P_t - \delta)^2, \text{ где}$$

- $P_c$  – клиническая эффективность контрольного режима АВVD
- $P_t$  – клиническая эффективность экспериментального режима IVDG
- критическое значение  $Z_a = 1,65$ , соответствующее уровню значимости альфа, равное 0,05
- критическое значение  $Z_b = 0,84$ , соответствующее статистической мощности, равное 0,8
- $\delta$  – предел наименьшей эффективности, равный  $-0,15$

Соответственно данным клинических исследований программы АВVD для лиц пожилого возраста  $P_c = 0,9$ , а  $P_t$  мы определили равным не менее 0,85.

Была запланирована простая процедура рандомизации с использованием таблицы случайных чисел, предполагающая равновероятное попадание пациентов в сравниваемые группы.

#### *Критерии включения:*

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
12. Подписанное информированное согласие

*Критерии не включения:*

1. Исходная лейкопения менее 2000 в мкл или тромбоцитопения менее 100 000 в мкл, обусловленные опухолевым поражением костного мозга
2. Ранние стадии лимфомы Ходжкина – I, IIА без дополнительных факторов риска
3. Тяжелая печеночная недостаточность, 3 балла по шкале Чайльда – Пью
4. Неконтролируемая психическая патология
5. Сопутствующая неконтролируемая инфекционная патология, исключающая возможность комбинированной химиотерапии – тяжелые инвазивные микозы, открытые формы туберкулеза или сепсис, с нарушением гемодинамики и явлениями синдрома полиорганной недостаточности
6. Отказ от подписания информированного согласия и соблюдения сроков введения цитостатических агентов.

Профиль выбора возможных опций фармакотерапии в этой популяции пациентов имел следующие особенности:

1. программа ABVD является одной из рекомендуемых, но характеризуется высокой частотой пульмональной токсичности – индуцируемый блеомицетином пульмональный фиброз в группе  $\geq 60$  лет составляет 24%, а связанная с ним смертность – 18% [156]:

2. программа BEACOPP неприемлема по причине высокого риска гематологической токсичности и фебрильных нейтропений. Даже в стандартных дозах цитостатических агентов смертность в группе  $\geq 60$  лет достигает 21% [157]. Попытка снизить летальность от токсических осложнений за счет исключения из программы этопозида (BACOPP) позволяет снизить этот показатель только до 12%, что все же неприемлемо для больных с лимфомой Ходжкина [158].

3. неприемлемы любые другие режимы: предлагаемые Международными рекомендациями по результатам II фаз клинических исследований, не включавших пациентов с коморбидностью (режим PVAG), или режимы с показателем связанной с терапией летальности от 3 до 7% (режим VEREMB) [159] [160] [161].

4. при попытке проведения стандартных режимов необходимо снижение относительной дозо-интенсивности лечения (relative dose intensity, RDI) до  $\leq 65\%$  от запланированной расчетной величины, что приводит к существенному укорочению как общей выживаемости, так и беспрогрессивной выживаемости

5. терапия любым из эффективных цитостатических агентов (винбластин, циклофосфамид или этопозид), как правило, возможна, но фактически не предполагает длительной ремиссии заболевания

#### *2.4.2. Схемы терапии в группах*

После подписания информированного согласия проводилось первичное обследование (скрининг). Комплекс инструментальных обследований включал компьютерную томографию двух зон с контрастированием. Посредством рандомизации определялся режим терапии первой линии – программа ABVD или разработанная для этой популяции больных программа IVDG. Программа ABVD назначалась в стандартных дозах, с соблюдением интервалов введения цитостатических агентов [162]:

- Доксорубин 25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, дни 1 и 15
- Блеомицин 10 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, дни 1 и 15
- Винбластин 6 мг/м<sup>2</sup> (суммарно не более 10 мг) внутривенно, дни 1 и 15
- Дакарбазин 375 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, дни 1 и 15

Лечение возобновляется на 29 день

Программа IVDG была разработана с целью максимального снижения риска кардиальных и легочных осложнений у коморбидных пациентов. В программе были исключены блеомицин – как препарат, потенциально вызывающий пульмональный фиброз, и доксорубин – как препарат, потенциально повышающий риск антрациклиновой кардиомиопатии. Терапия включала идарубин – как антрациклиновый агент с минимальным риском кардиальной

токсичности, и гемцитабин – как эффективный препарат для лечения лимфомы Ходжкина без профиля кардиальной и легочной токсичности:

- Идарубицин 5 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1, 15 дни
- Винбластин 5 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1, 15 дни
- Дакарбазин 375 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1 и 15 дни
- Гемцитабин 800 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1 и 15 дни

Лечение возобновляется на 29 день

Ввиду потенциально более высокой гематологической токсичности химиотерапии у лиц пожилого возраста, была предложена модификация доз цитостатических агентов каждого последующего введения, в зависимости от показателей периферической крови после предыдущего введения.

Доза гемцитабина могла быть редуцирована до 500 мг/м<sup>2</sup>, дакарбазина – до 300 мг/м<sup>2</sup>, если при обследовании перед очередным введением препаратов количество лейкоцитов менее 2000 в мкл или тромбоцитов менее 75 тыс или если ранее была документирована лейкопения IV степени по ВОЗ более 4 дней длительностью. Дизайн исследования представлен на рисунке 4.

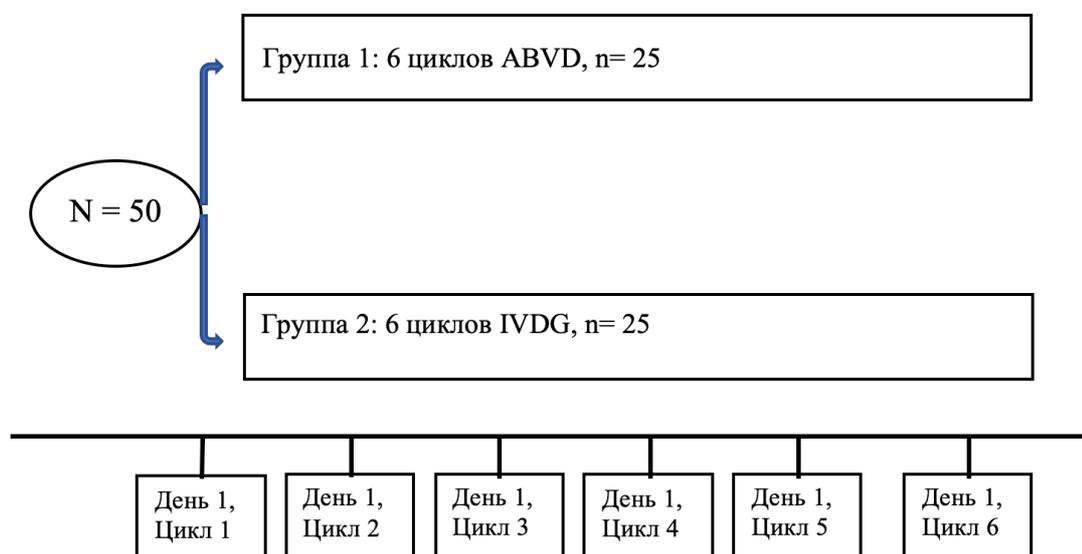


Рис.4. Дизайн рандомизированного исследования сравнительной эффективности программ IVDG и ABVD в группе пожилых лиц с распространенной ЛХ, кардиальной и/или легочной сопутствующей патологией

Перед каждым введением цитостатических препаратов проводился скрининг с оценкой показателей периферической крови, биохимических данных, общего анализа мочи, коагулограммы и ЭКГ. Эхокардиография (ЭхоКГ) выполнялась каждые 4 недели, оценивались изменения показателей фракции выброса (ФВ), диастолической функции и признаки развивающейся антрациклиновой кардиомиопатии. ЭхоКГ выполнялось в отделении ультразвуковой диагностики ГБУЗ «ВОКОД» с помощью ультразвукового сканера «Acuson S 2000» (Esaote, Италия) по стандартному протоколу. Фракцию выброса левого желудочка определяли по методу Симпсона. Если исходно ФВ составляла 30 – 50%, то предполагалось исследование функции левого желудочка перед каждым введением цитостатических препаратов. Протокол не предполагал назначения пациентам суммарной дозы антрациклинов более 300 мг/м<sup>2</sup>, таким образом, даже в ветке ABVD риск развития антрациклиновой кардиомиопатии был минимальным. Показатели функции внешнего дыхания (ФВД) оценивали на компьютерном спирографе «СпироС - 100» («Альтоника», Россия) по стандартному протоколу:

- объём форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1),
- форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ),
- индекс Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ)

Компьютерная томография с контрастированием выполнялась на 16-срезовом томографе «Aquilion S-16» (Toshiba, Япония).

Как при первичном стадировании, так и при контрольных исследованиях органов грудной клетки и брюшной полости, кроме описания характеристик очагов опухоли акцент делался на КТ признаки появления или усиления явлений пневмофиброза и хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) [163]:

- наличие единичных участков различных типов эмфиземы с четкой идентификацией каждого типа
- наличие участков повышенной воздушности легочной ткани – экспираторных «воздушных ловушек» на выдохе
- наличие зон пониженной плотности легочной ткани

- расширение и деформация сегментарных и субсегментарных бронхов
- утолщение стенок бронхов
- наличие участков «мозаичной» плотности легочной ткани (зон пониженной плотности легочной ткани на фоне неизменной легочной паренхимы)
- выявление патологии бронхиол
- обнаружение бронхоэктазов

УЗИ органов брюшной полости выполнялось в отделении ультразвуковой диагностики ГБУЗ ВОКОД с помощью ультразвукового сканера MyLab ClassC (Siemens, Германия).

Исследование показателей периферической крови выполнялось на гематологическом анализаторе «Swelab Alfa Basic» (Boule Medical, A.B., Швеция).

Биохимические исследования сыворотки крови проводились на автоматическом биохимическом анализаторе AU 480 Beckman Coulter (Beckman Coulter, США).

Биохимические исследования мочи проводились с использованием автоматической станции для исследования мочи Aution Max + IRIS iQ-200 (ARCRA Y Factory Inc., Япония, IRIS, США).

Показатели коагулограммы и агрегации тромбоцитов исследовались соответственно посредством автоматического коагулометра «Sysmex CS2000i» (Sysmex, Япония) и агрегометра «Биола» (ООО НПФ «Биола», Россия).

В таблице 5 представлена частота выполнения различных методов исследования для оценки основных параметров эффективности терапии и токсичности.

Таблица 5. Визиты и перечень исследований

	1 цикл		2 цикл		3 цикл		4 цикл		5 цикл		6 цикл	
	Визит											
Исследования	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Оценка объективного статуса	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Оценка лабораторных параметров	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ЭХО-КГ	✓		✓		✓		✓		✓		✓	
ЭКГ	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Оценка ФВД	✓				✓				✓			
КТ двух зон с контрастированием	✓				✓							✓
УЗИ органов брюшной полости	✓			✓				✓				✓

### 2.4.3 Критерии эффективности терапии

#### Первичные конечные точки:

1. Частота достижения общего ответа в группах по критериям Cheson B.D. 2007 года – сумма полных и частичных ремиссий в группах

2. Частота развития пульмонального фиброза по данным КТ органов грудной клетки

3. Частота гематологической токсичности в группах

4. Частота экстрамедуллярной токсичности в группах

Различия в группах оценивались с использованием частотного анализа (точный критерий Фишера), одно- и двух-выборочных критериев Стьюдента и Манна-Уитни.

#### Вторичные конечные точки:

1. Бессобытийная выживаемость

2. Общая выживаемость

3. Общий профиль безопасности (частота нежелательных явлений  $\geq 3$  степени по ВОЗ)

Различия в группах оценивались и использованием критерия logrank, при пороговом значении  $p=0,05$ .

## 2.5. Фармакоэкономический анализ, включающий Марковское моделирование

Комплексное фармакоэкономическое исследование включало определение прямых затрат на фармакотерапию, анализ «затраты-эффективность», инкрементальный анализ «затраты-эффективность», показатель «год добавленной жизни» и оценку порога «готовность платить» [164] [165]:

Сравнение стратегий фармакотерапии осуществлялось посредством разработанных оригинальных Марковских моделей, учитывающих вероятности переходов между состояниями не на основании литературных данных из результатов РКИ, а основанных на многолетних эмпирических популяционных данных.

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 [166].

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.

Важно отметить, что инкрементальный анализ является золотым стандартом в фармакоэкономике, когда необходимо сравнить новый метод лечения со стандартным [167].

Эффективность фармакотерапии для каждой стратегии была представлена годами добавленной жизни (LYG).

Расчет затрат на стратегии терапии и годы добавленной жизни выполнялся посредством марковского моделирования. Выбор Марковской модели адекватен нашим популяциям пациентов, поскольку наиболее точно описывает движение каждого случая через конечное число определенных состояний.

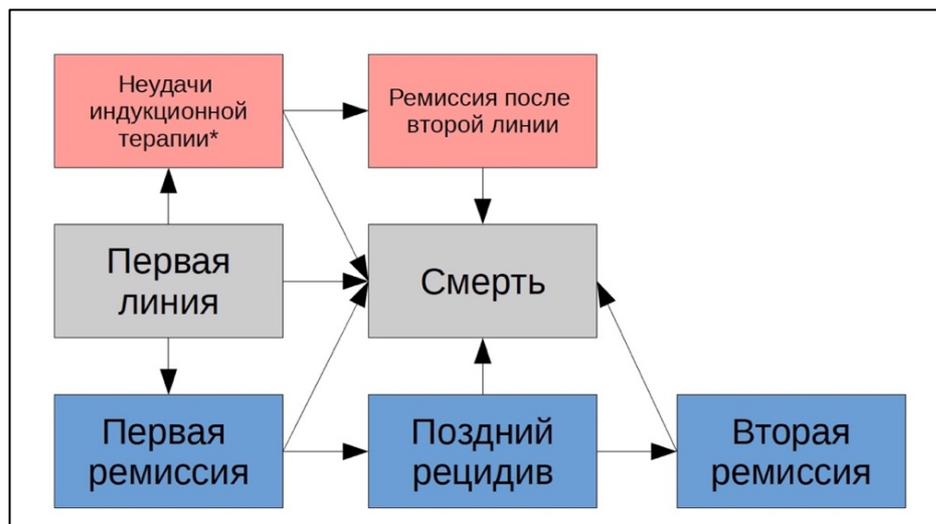


Рисунок 5. Марковская модель

Последовательность событий от диагностики заболевания, начала терапии первой линии, определения ее неудачи и прогрессирования и до смерти пациента или достижения ремиссии может быть представлена однородным по времени Марковским процессом [168][169]. Каждый пациент находится в одном из состояний в определенный момент времени. Диаграммы переходов для каждой популяции отражали переходы пациентов между состояниями и были разработаны с учетом течения каждой нозологической формы. Вероятности переходов между состояниями были постоянны и вероятность следующего перехода зависела только

от предыдущего состояния, что является фундаментальными условиями Марковского процесса [170]. Значения вероятностей переходов между состояниями были просчитаны посредством анализа выживаемости по методу Каплан-Мейера, с последующим подбором наиболее корректного распределения. На рисунке 5 представлена общая модель Марковской цепи, предложенной для фармакоэкономических расчетов затрат на лечение лимфопролиферативных заболеваний.

Подбор правильного распределения функции риска события (прогрессирование, ремиссия, смерть и т.д.) – экспоненциальное или Вейбула – позволял делать более корректный прогноз 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.

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):

$WTP = 3 \times \text{ВВП на душу населения в рублях}$ , где WTP – порог готовности платить.

При анализе «порог готовности платить» определяется порог фармакоэкономической целесообразности (cost-effectiveness threshold), отражающий сумму (в национальных денежных единицах страны), которую общество готово потратить на достижение терапевтического эффекта для данной категории больных.

Таким образом, если стратегия фармакотерапии обладала равной или более высокой эффективностью, а ее ICER не превышал значения принятого порога WTP – она считалась финансово приемлемой [171].

Для расчётов использовались статистические пакеты SPSS (версия 21) и R (версия 3.4.3).

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В фармакоэпидемиологическом исследовании были определены перечень и количество назначаемых препаратов в популяциях пациентов, принципы назначения и структура комбинированной химиотерапии в группе всех впервые выявленных пациентов с агрессивными В-клеточными лимфомами и лимфомой Ходжкина, дозоинтенсивность цитостатических агентов, общие тенденции в показателях выживаемости и влиянии факторов риска на результаты лечения.

### **3.1. Перечень и количество назначаемых препаратов в группах по нозологиям**

Для каждой из нозологических форм проанализировано применение препаратов, входивших в программы фармакотерапии первой и последующих линий.

Количество базового цитостатического препарата из группы алкилирующих агентов – циклофосфида – уменьшается между I и II линиями терапии ДВККЛ в 89 раз, между II и III – в 16 раз. Во второй и третьей линии в структуре алкилирующих агентов появляются ифосфамид, цисплатин, карбоплатин, прокарбазин, ломустин и мелфалан. Количество ифосфамида между I и II линиями возрастает в 4 раза, между I и II линиями – в 1,7 раз.

В группе антиметаболитов, аналогов пиримидинов (цитидина), показательна динамика назначения цитарабина. В первой линии данный препарат назначается относительно редко, прежде всего в интенсифицированных блоковых режимах. В сравнении с первой линией, количество назначения цитарабина во второй возрастает в 4 раза. Антиметаболит, аналог пиримидина – гемцитабин, не назначался в первой линии и входил в программы исключительно II и III линий.

Таблица 6. Перечень и количество в миллиграммах назначенных препаратов при Диффузной В-крупноклеточной лимфоме.

ДВККЛ	I линия	II линия	III линия
Циклофосфамид	3888000	43650	27000
Преднизолон	1295500	139500	10800
Метотрексат	456000	131000	37800
Дексаметазон	320800	106520	2900
Цитарабин	311280	1252820	130500
Доксорубицин	258102	3668	0
Ифосфамид	237600	966600	379800
Уромитексан	237600	966600	379800
Ритуксимаб	213500	283450	8100
Этопозид	146180	43650	21330
Фолинат кальция	126000	44750	20000
Винкристин	5728	131	
Цисплатин		21600	6480
Карбоплатин		41400	13800
Гемцитабин		250560	56160
Навельбин		2520	1440
Виндезин		70	
Прокарбазин		52920	2700
Ломустин (CCNU)		3360	900
Мелфалан			240
Г-КСФ, флаконов по 480 мкг*	160	80	

\*Количество назначенного гранулоцитарного колониин-стимулирующего фактора (Г-КСФ, филграстим) представлено во флаконах, содержащих соответствующее количество микрограмм действующего вещества.

Количество базового противоопухолевого антибиотика антрациклинового ряда доксорубицина уменьшается во второй линии в 70 раз, а ингибитора топоизомеразы II этопозид в 3,3 раза. Тенденция по последнему препарату связана с относительно нечастым применением его в первой линии (блоковые

интенсифицированные режимы или программа СНОЕР) и его актуальностью в программах II и III линии.

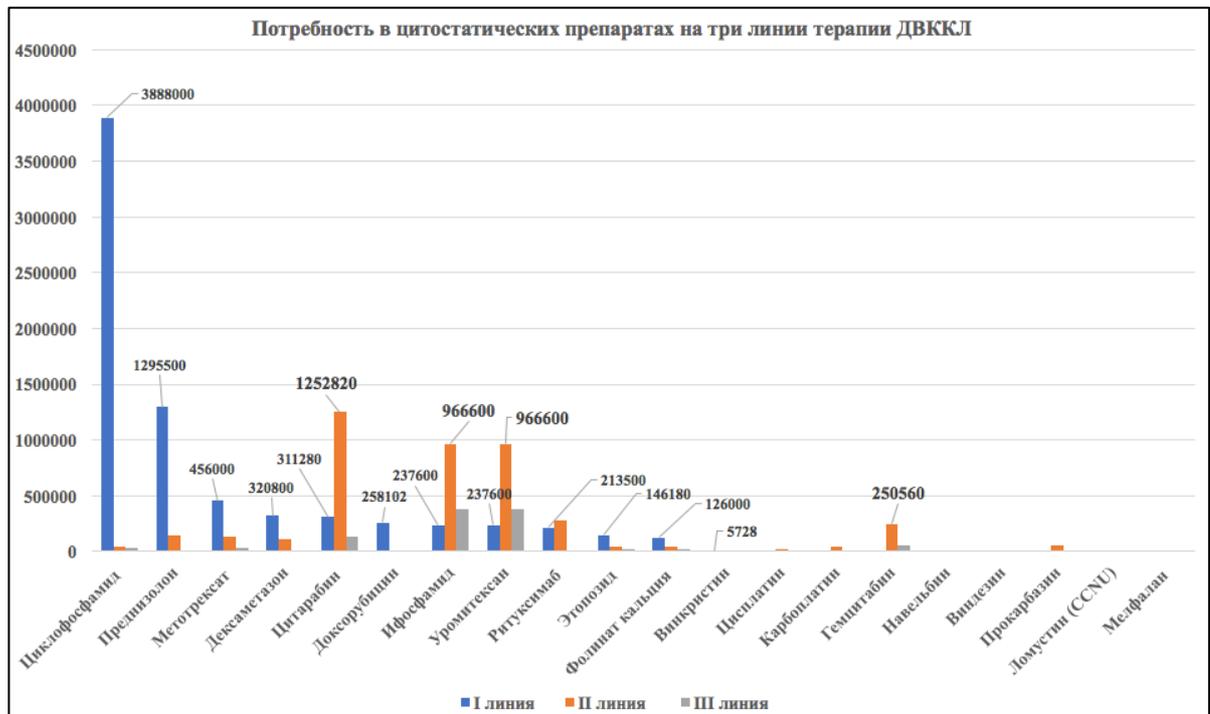


Диаграмма 1. Диффузная В-крупноклеточная лимфома. Препараты в I – III линиях терапии.

Среди ингибиторов митоза, винкоалкалоидов, следует отметить уменьшение применения винкрестина во II линии по сравнению с первой в 44 раза. Перечень винкоалкалоидов II-III линии, как следует из таблицы 1, представлен виндезином и навельбином, препаратами без перекрестной резистентности с препаратом первой линии винкрестином.

Глюкокортикостероидные гормоны, обладающие лимфоцито-токсическим эффектом, представлены преднизолоном и дексаметазоном и назначаются во всех линиях терапии. Количество назначенного преднизолона во второй линии уменьшается в 9,3 раза, в третьей – в 120 раз в сравнении с I линией. Количество дексаметазона во второй линии было в 3 раза, а в третьей – в 110 раз меньше, при сравнении с первой линией.

Как следует из представленных данных (таблица 7), назначение базовых цитостатических агентов при ЛХ имеет свои особенности, в сравнении с популяцией пациентов с ДВККЛ.

Таблица 7. Перечень и количество (мг) назначенных препаратов при лимфоме Ходжкина.

Лимфома Ходжкина	I линия	II линия
Циклофосфамид	3513510	
Доксорубицин	239310	
Дакарбазин	3249925	
Прокарбазин	1311660	
Этопозид	1570320	
Преднизолон	1942710	
Винкрестин	5946	
Блеомицетин	78795	
Винбластин	3000	
Идарубицин	3000	
Гемцитабин	162000	207360
Цитарабин		432000
Цисплатин		10800
Дексаметазон		9600
Ифосфамид		1036800
Навельбин		2880
Уромитексан		1036800
Г-КСФ, флаконов по 480 мкг	2196	1098



Диаграмма 2. Лимфома Ходжкина. Назначенные препараты в I – II линиях терапии.

Среди алкилирующих препаратов, кроме циклофосфамида, препаратами первой линии являются дакарбазин и прокарбазин. Причем во II линии данные агенты не назначались. Алкилирующими препаратами резерва являлись ифосфамид и цисплатин. В группе антиметаболитов, аналогов пиримидинов – цитарабин и гемцитабин – препараты исключительно второй линии. Этопозид – антиметаболит, ингибитор топоизомеразы II, широко применялся в первой линии (режим BEACO(D)PP). Данный препарат входит в ряд комбинаций II и последующих линий, но среди популяции региона были представлены программы без этопозида (DHAP, IGEV).

Особенностью популяции пациентов МКЛ является широкое применение антиметаболитов, аналога пиримидина – цитарабина и антагониста фолиевой кислоты – метотрексата, в первой линии (таблица 8). Назначение средних и высоких доз цитарабина значительно улучшает результаты лечения при мантийноклеточной лимфоме, чему будет посвящен отдельный раздел. Высокие дозы цитарабина назначались как в монорежиме, так и в комбинации с цисплатином (программа DHAP) или метотрексатом (блок А/М). Назначение

последнего сочетания было прекращено после получения ряда данных клинических исследований.

Количество цитарабина, назначенного во II линии, лишь в 2,8 раза меньше, в сравнении с затратами на I линию терапии. Среди алкилирующих препаратов применение платиносодержащих производных (цисплатина) в первой линии – также особенность группы МКЛ. Количество назначенного цисплатина в I и II линии одинаково. Циклофосфамид сохраняет базовое значение в режимах первой линии, поскольку входит как в режимы, предполагающие высокодозную терапию, так и в программы для пожилых и ослабленных пациентов.

Назначение ифосфамида отмечалось в первой линии, в так называемых режимах блоковой терапии, практика назначения которых сошла на нет после получения результатов ряда исследований. Аналогично можно сказать и про аналог пуринов, антиметаболит флударабин. Его применение полностью перешло во вторую линию, когда стал очевиден токсический эффект на стволовые кроветворные клетки, мобилизация и сбор которых необходим у пациентов с МКЛ моложе 65 лет.

Базовым антиметаболитом второй линии, аналогом пиримидина являлся гемцитабин, не применяемый в первой линии. Назначение гемцитабина в третьей линии почти в два раза выше, в сравнении со второй. Назначение бифункционального препарата бендамустина, включающего алкилирующий и антиметаболический (аналог пурина) компоненты молекулы, во II и III линиях в сочетании с цитарабином или гемцитабином полностью вытеснило комбинации, включающие флударабин.

Бортезомиб (ингибитор протеасом), леналидомид (иммуномодулятор) и ибрутиниб (ингибитор тирозинкиназы Брутона) последовательно были одобрены в РФ для лечения рефрактерно-рецидивирующей МКЛ после 2012 года, чем объясняется сравнительно небольшие количества назначения данных препаратов.

Таблица 8. Перечень и количество (мг) назначенных препаратов при мантийноклеточной лимфоме.

Мантийноклеточная лимфома	I линия	II линия	III линия
Циклофосфамид	688500	82230	
Доксорубицин	36342	1080	
Винкристин		848	24
Преднизолон	168600		2400
Ритуксимаб	363440	72900	4200
Цитарабин	571056	206700	48000
Метотрексат	175200	24000	
Фолинат кальция	63000	10800	
Флударабин	8100	5700	
Митоксантрон		80	
Цисплатин	4320	4320	1080
Дексаметазон	74720	5760	960
Ифосфамид	47520		
Уромитексан	47520		
Этопозид	7128		
Гемцитабин		21600	38400
Оксалиплатин		2160	2160
Бендамустин		2268	1800
Г-КСФ, флаконов по 480 мкг	144	108	24

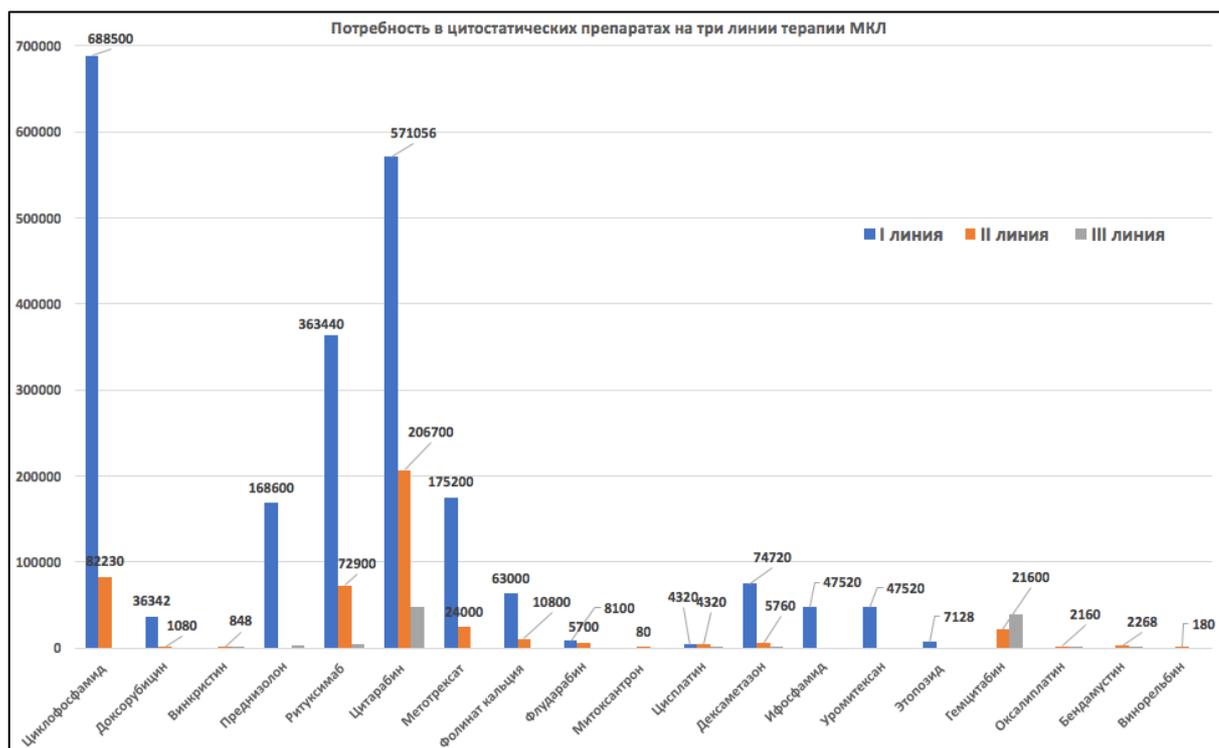


Диаграмма 3. Мантийноклеточная лимфома. Назначенные препараты в I – III линиях терапии.

В группе пациентов с первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой ряд препаратов, базовых для второй линии, назначался в индукции ремиссии. Так, содержащая цисплатин, цитарабин, этопозид и дексаметазон программа EDHAP применялась в том числе в первой линии. В последующем этот метод сменил другой, не содержащий цисплатин и цитарабин режим DA-EPOCH. Количество назначенного цитарабина и цисплатина во второй линии, соответственно, в 3 и 2 раза больше в сравнении с данными первой.

Производные антрациклинов – доксорубицин и другие агенты – не применялись во второй и третьей линиях. Для первой линии доксорубицин являлся базовым противоопухолевым антибиотиком и использованное количество данного препарата сопоставимо с группой пациентов с МКЛ. Как и в случае других агрессивных лимфом, аналог пириимидина гемцитабин являлся базовым антиметаболитом второй линии, а представителем алкилирующих агентов – платиносодержащий оксалиплатин.

В таблице 9 и диаграмме 4 не представлены данные по препаратам, прошедшим регистрацию в РФ после 2012 года – пембролизумаб (моноклональное анти-PD-1 антитело) и брентуксимаба ведотин (конъюгированное с монометилауристатином анти-CD30 антитело) – ввиду очень небольшой группы пациентов, прошедших терапию данными агентами в период сбора материала.

Таблица 9. Перечень и количество (мг) назначенных препаратов при первичной медиастиальной В-крупноклеточной лимфоме.

ПМВКЛ	I линия	II линия	III линия
Циклофосфамид	592110		
Доксорубицин	36648		
Винкристин	554		
Преднизолон	116750		2400
Ритуксимаб	16800	28000	
Цитарабин	172800	493200	
Цисплатин	8640	17460	
Дексаметазон	6720	15520	
Этопозид	91776	16416	
Гемцитабин		43200	16800
Оксалиплатин		4320	
Бендамустин			1800
Г-КСФ, флаконов по 480 мкг	288	320	40

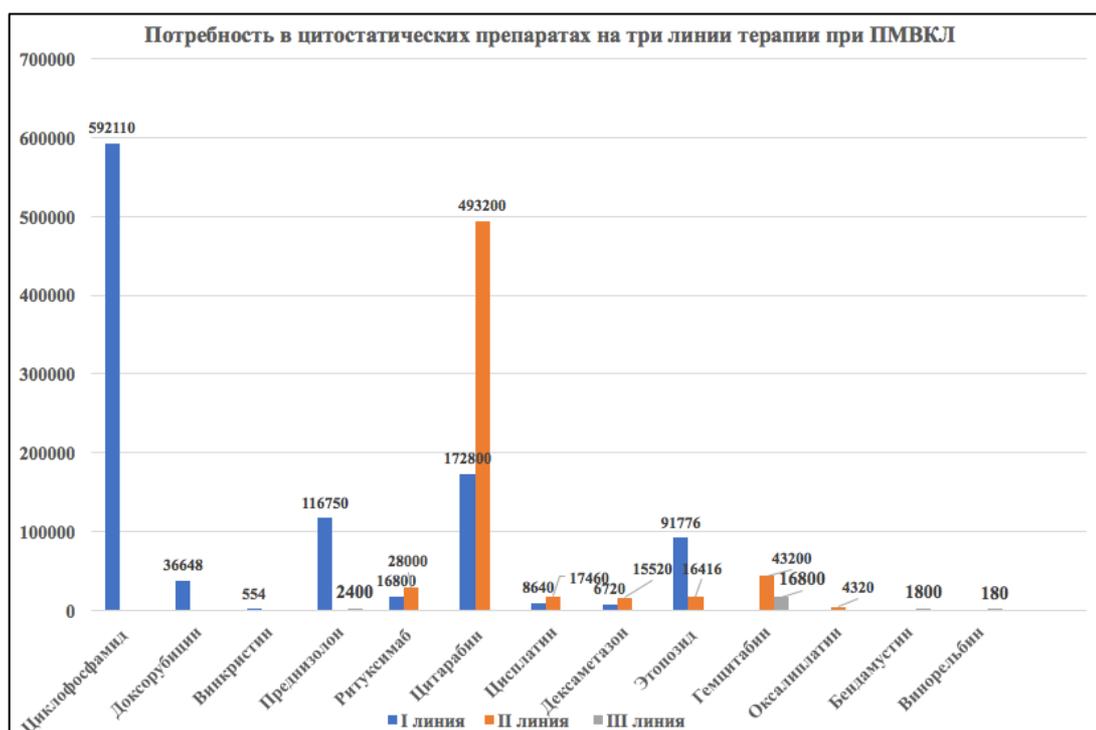


Диаграмма 4. Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома. Назначенные препараты в I – III линиях терапии.

### 3.2. Характеристики популяций пациентов и терапевтических опций

#### 3.2.1. Характеристика популяции с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ)

С 2004 по 2017 год в популяционный регистр отделения гематологии ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер» были включены все первичные случаи диффузной В-крупноклеточной лимфомы, всего 492 человек (235 (48%) – мужчин, 257 (52%) – женщин) в возрастном интервале от 18 до 88 лет; средняя величина и медиана возраста составили 59 лет и 61 год, соответственно.

Основные характеристики всей группы представлены в таблице 10.

Таблица 10. Популяция ДВККЛ – характеристики пациентов и трех линий терапии

Возраст, медиана	61 (18 - 86)	Частота, %
Старше 60 лет	248	50
Мужчины	235	48
Женщины	257	52

Терапия первой линии		
CHOP-21	206	42
R-CHOP-21	223	45
NHL-BFM-90+R	33	7
R-hyperCVAD-AM	10	2
R-DA-EPOCH	14	3
другие	6	1
Терапия второй линии (n = 145)		
R-DHAP (ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин, цисплатин)	40	8
R-ICE (ритуксимаб, ифосфамид, карбоплатин, вепезид)	23	5
R-GNNP (ритуксимаб, гемцитабин, навельбин, прокарбазин, преднизолон)	21	4
R-CHOEP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубцин, винкристин, вепезид, преднизолон)	16	3
R-PAC (ритуксимаб, ломустин, цитарабин, преднизолон)	15	3
R-IGEV (ритуксимаб, ифосфамид, гемцитабин, навельбин)	12	2
R-hyper-CVAD-AM (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин, доксорубцин, дексаметазон, высокие дозы цитарабина и метотрексата)	8	2
R-NHL-BFM-90	10	2
Терапия третьей линии (n = 54)		
DHAP/EDHAP	12	2
NHL-BFM-90 блок СС	7	1
ICE	7	1
PEP-C	6	1
IEGV	5	1
PAC	4	1
GEMOX (гемцитабин, оксалиплатин)	4	1
BAED (кармустин, цитарабин, вепезид, дексаметазон)	3	1
GNNP	3	1
mini-BEAM (кармустин, цитарабин, вепезид, мелфалан, дексаметазон)	3	1
Стадии по Энн-Арбор		
I	120	24
II	141	29
III	81	16

IV	150	30
ECOG		
0	11	2
1	290	59
2	121	25
3	63	13
4	7	1
Количество экстранодалльных вовлечений		
0	126	26
1	219	45
2	80	16
3	36	7
4	16	3
5 и более	15	3
ЛДГ > N	294	60
Bulky (наличие опухолевого очага $\geq 10$ см)	89	18
Поражение костного мозга	27	7
Vcl-2 + (экспрессия > 50%)	181	37
Живы	274	56
Умерло	218	44

Как следует из таблицы, СНОР-21± R – терапией представлено большинство случаев регистра. Соотношение между химиотерапией СНОР – 42% и иммунохимиотерапией R-СНОР – 47% определяется периодом практики, когда ритуксимаб вошел в рекомендации по лечению ДВККЛ и стал доступен для всех пациентов Волгоградской области в рамках Федеральной программы «Семь высокочатратных нозологий».

Опыт применения «блоковых» режимов в терапии первой линии при распространенной ДВККЛ был впоследствии оставлен, ввиду крайне негативных результатов.

Высокая токсичность и отсутствие убедительных преимуществ подобного подхода в сравнении со стандартной терапией R-СНОР-21, к сожалению, не позволяли более рассматривать эту опцию при данном заболевании вне клинических исследований.

Аналогичным образом появление данных РКИ об отсутствии преимуществ R-DA-EPOCH над R-CHOP в общей группе ДВККЛ позволило вскоре после появления данных отказаться и от этой опции в практике ГБУЗ ВОКОД [172][173]. В 15% случаев ДВККЛ с большой опухолевой нагрузкой, стадиями III – IV и наличием очагов опухоли  $\geq 10$  см перед началом основного цикла терапии назначалась циторедуктивная предфаза – введение 1 мг винкристина однократно и 4-х дневное внутривенное введение 90 мг преднизолона. Во всех случаях это позволило избежать синдрома острого распада опухоли после введения препаратов основного цикла.

Общим принципом выбора фармакотерапии II линии было назначение препаратов, не имеющих перекрестной резистентности с цитостатическими агентами I линии. Так, в качестве алкилирующих агентов резерва фармакотерапия включала производные платины (цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин), ифосфамид и прокарбазин. Среди ингибиторов фазы S клеточного цикла, антиметаболитов, использовались пуриновые аналоги, такие как цитарабин и гемцитабин. Ингибиторы митотического веретена были представлены навельбином. Включался ингибитор топоизомеразы II вепезид, не используемый при ДВККЛ в первой линии.

Наиболее часто назначаемыми препаратами были цитарабин, производные платины и гемцитабин. Среди режимов второй линии почти треть случаев составляла комбинированная терапия, включающая высокие дозы цитарабина и цисплатин – режим DHAP, 40 (28%) пациентов из 145. Далее по частоте назначения – комбинация с карбоплатином и этопозидом ICE, 23 (16%), комбинации с гемцитабином – GNNP, IGEV – 21 (14,5%) и 12 (8%) соответственно, комбинация ломустина и цитарабина – PAC – 15 (10%). Во всех случаях и во второй линии фармакотерапия включала ритуксимаб. Этот же принцип характеризовал и III линию терапии: комбинации с производными платины составляют 50% (27 из 54 случаев) всех комбинированных программ фармакотерапии (DHAP/EDHAP, GEMOX, ICE, PAC).

### 3.2.2. Характеристика популяции с лимфомой Ходжкина (ЛХ)

В период с 09.2003 – 12.2017 в популяционный регистр были включены все 622 первичных случая лимфомы Ходжкина. Средний возраст во всей группе составил 38 лет, медиана – 33 года (18 – 84), мужчин – 272 (44%), женщин – 350 (56%). Общие характеристики всей группы представлены в таблице 11.

Таблица 11. Характеристика популяции ЛХ 2003 – 2017 годов

Характеристика	Количество случаев	Частота, %
Мужчины/женщины	272/350	44/56
Стадии по Энн-Арбор		
I	40	6,4
II	255	41
III	144	23
IV	183	29,6
В-симптомы	308	50
Очаг опухоли размером $\geq 10$ см (bulky)	179	29
Ранние стадии, без факторов риска	97	16
Ранние стадии с факторами риска (промежуточный риск)	165	27
Распространенные стадии (высокий риск)	360	59
Международный прогностический индекс (индекс Хасенкливера-Диля), баллов		
0	64	10
1	154	25
2	167	27
3	147	24
4	64	10
5	22	3,4
6	4	0,6
Терапия первой линии (n = 622)		
ABVD	190	30,5
Усиленный BEACO(D)PP	39	6
BEACO(D)PP-14	159	26
BEACO(D)PP	200	32
IVDG	25	4
Другие	9	1,5
Терапия второй линии (n = 120)		
DHAP	88	14
IGEV	32	5
Живы	514	83

Умерло	108	17
--------	-----	----

Основной принцип выбора комбинированной иммунохимиотерапии при ЛХ состоял в назначении программы ABVD для ранних и части промежуточных стадий заболевания и программы BEACOPP или BEACODP для пациентов с распространенными стадиями. Влиянию включения прокарбазина (BEACOPP) или дакарбазина (BEACODP) в комбинированную терапию посвящен отдельный блок исследований, представленный далее. Терапия второй линии аналогично случаям с ДВККЛ в подавляющем большинстве была представлена комбинациями производных платины и цитарабина – DНАР, 88 (73%) случаев из 120. Сочетание гемцитабина, ифосфамида и навельбина – IGEV – назначено 32 (27%) больным из 120. Обе схемы равнозначны по клинической эффективности и сравнимы по финансовым затратам, что было учтено в последующем в фармакоэкономическом анализе.

### *3.2.3. Характеристика популяции с мантийноклеточной лимфомой (МКЛ)*

В популяционный регистр МКЛ гематологического отделения Волгоградского областного клинического онкологического диспансера (ВОКОД) с 2005 по 2016 год включено 84 случая ЛКМЗ – мужчин 59 (70%), женщин – 25 (30%), медиана возраста 61 год (41 – 83 года). Характеристики популяции представлены в таблице 12. При выборе терапии первой линии учитывался возрастной фактор, коморбидность, наличие бластоидного варианта и перспектива высокодозной консолидации с аутотрансплантацией периферических стволовых кроветворных клеток. Терапия первой линии обязательно включала антрациклиновый антибиотик (доксорубицин), анти-CD20-агент (ритуксимаб) и в отличие от других вариантов агрессивных лимфом могла включать высокие дозы цитарабина, что будет представлено ниже в рамках одного из проспективных и фармакоэкономических исследований.

Таблица 12. Характеристики популяции МКЛ 2005 – 2016 гг.

Характеристики популяции (n=84)	Количество случаев	Частота (%)
Возраст < 60 лет	35	42
Возраст 60-65 лет	23	27
Возраст 65 лет и старше	26	31
Стадия IV	59	70
> 2 экстранодальных зон	39	46
Вовлечение костного мозга	43	51
Bulky (опухолевых очагов $\geq 10$ см)	18	21
ECOG 2-3	17	20
Бластоидный вариант	20	24
Индекс MIPIb – высокий риск	22	26
Терапия первой линии		
R-CHOP-21	39	46
R-hyper-CVAD – R-HD-AraC	16	19
FCR	10	12
R-CHOP – R-DHAP	8	10
Другие режимы (R-EPOCH, блоки NHL-BFM-90, R-FMC)	11	13
Терапия второй линии		
R-DHAP	8	9,5
R-GEMOX	3	4
R-BAC	3	4
R-hyperCVAD – R-HD-AraC	4	5
FC-R	4	5
R-FMC	4	5
Терапия третьей линии		
GEMOX	3	4
BEDEV	3	4
R-DHAP	3	4
Леналидомид	4	5
Бортезомиб	4	5
Ибрутиниб	2	2

Вторая линия, как и при других агрессивных лимфомах, включала платиносодержащие режимы и другие алкилирующие агенты, не имеющие перекрестной резистентности с препаратами первой линии (ифосфамид, прокарбазин), а также антиметаболиты – аналоги пурина (флударабин, бендамустин). Кроме того, период работы с данным заболеванием совпал с

регистрацией и внедрением в клиническую практику новых препаратов, показавших эффективность в лечении мантийноклеточной лимфомы, – иммуномодулятора леналидомида, ингибитора протеасом бортезомиба и ингибитора киназы Брутона ибрутиниба. Опыт назначения данных агентов больше пришелся на третью линию терапии, ввиду соответствующих клинических рекомендаций.

### 3.2.4. Характеристика популяции с первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой (ПМВКЛ)

В популяционный регистр гематологического отделения ВОКОД с 2005 по 2017 года включено 71 случая ПМВКЛ – мужчин 31 (44%), женщин – 40 (56%), медиана возраста 35 лет, средний – 37 лет (20 – 79 лет), старше 60 лет – 6 (8%). Характеристики популяции представлены в таблице 13.

Таблица 13. Характеристика популяции ПМВКЛ 2005 – 2017 годов

Характеристики популяции (n=71)	Количество случаев	Частота (%)
Большая опухолевая масса (bulky), > 10 см	62	87
Инфильтрация (прорастание) смежных структур по данным торакоскопии и компьютерной томографии	59	83
Синдром верхней полой вены (ВПВ)	54	76
Международный прогностический индекс (МПИ), баллов	I – 12 II – 37 III – 22	17 52 31
Стадия по Ann-Arbor	I – 7 II – 44 IV – 20	10 62 28
В - симптомы	21	30
Плеврит	18	5
Перикардит	7	10
Отдаленные экстранодальные поражения (поджелудочная железа, яичники, почки)	5	7
Повышение уровня лактат-дегидрогеназы (ЛДГ)	> 1 нормы – 19 > 2 норм – 17 > 3 норм – 11	27 24 15
Терапия первой линии		
R-CHOD (8)-R-EDHAP	24	34

R-CHOP-21	26	36
R-DA-EPOCH	21	30
Терапия второй линии		
R-DHAP	10	14
R-EDHAP	19	27
R-GEMOX	5	7
Терапия третьей линии		
Пембролизумаб	3	4
Брентуксимаба ведотин	2	3
BEGEV	2	3

### 3.3. Дозоинтенсивность и относительная дозоинтенсивность цитостатических агентов

После анализа частоты применения различных режимов фармакотерапии первой линии (диаграмма 1) были выделены программы, составляющие более 80% в частоте назначения.

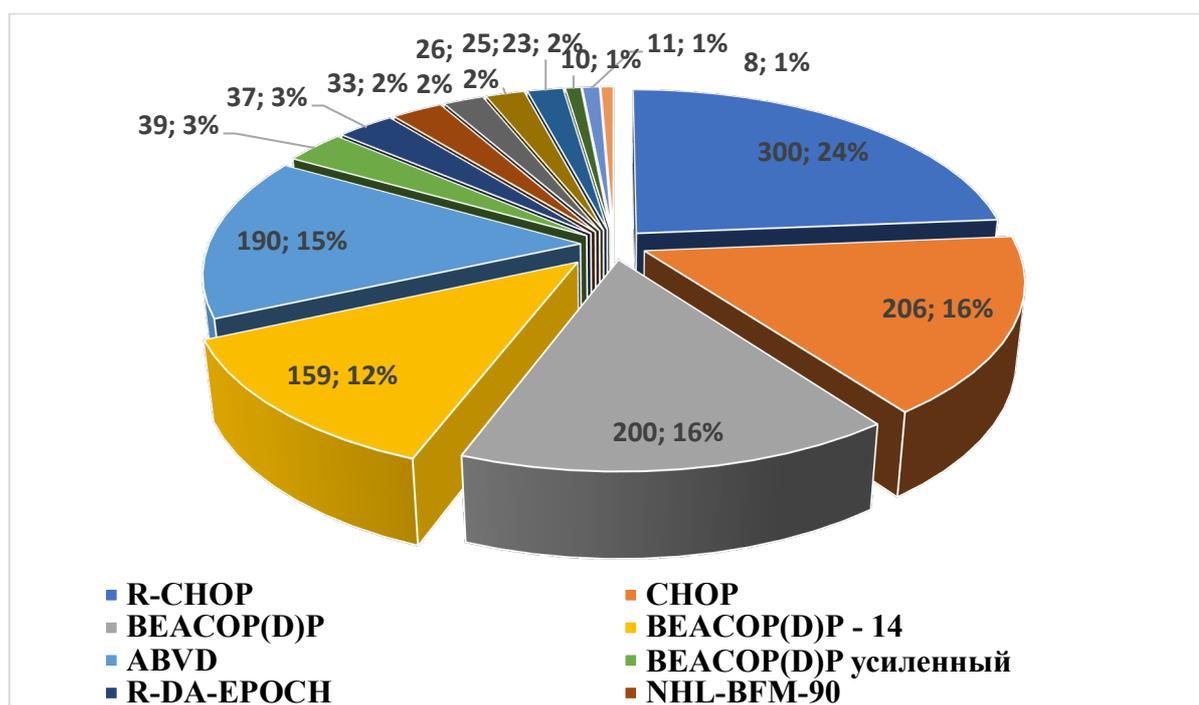


Диаграмма 1. Распределение по программам терапии первой линии

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% из всех

назначенных в первой линии опций. Соответственно, дозоинтенсивность и относительная дозоинтенсивность были рассчитаны для циклофосфида, доксорубицина, этопозиды и винкристина.

На основании данных об относительной дозоинтенсивности для каждой программы была определена частота отклонения данного показателя от запланированного объема терапии для каждого базового препарата (таблица 14).

Таблица 14. Дозоинтенсивность и относительная дозоинтенсивность базовых цитостатических агентов

Препарат	Однократная доза и дозоинтенсивность	Режим химиотерапии	Относительная дозоинтенсивность, не равная 100%, доля случаев (%)
Циклофосфамид	750 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в 3 недели, 250 мг/м <sup>2</sup> x нед	R- CHOP-21	15
	650 мг/ м <sup>2</sup> 1 раз в 3 недели, 217 мг/м <sup>2</sup> x нед	BEACO(D)PP	20
	650 мг/ м <sup>2</sup> 1 раз в 2 недели, 325 мг/м <sup>2</sup> x нед	BEACO(D)PP-14	35
	1250 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в 3 недели, 416,7 мг/м <sup>2</sup> x нед	Усиленный BEACO(D)PP	50
	300 мг/м <sup>2</sup> 2 раза в день 1-3 дни 3-недельного цикла, 600 мг/м <sup>2</sup> x нед	R-hyper-CVAD	10
Доксорубицин	50 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в 3 недели, 16,7 мг/м <sup>2</sup> x нед	R- CHOP-21	15
	25 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в 2 недели, 12,5 мг/м <sup>2</sup> x нед	ABVD	10
	25 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в 3 недели, 8,3 мг/м <sup>2</sup> x нед	BEACO(D)PP	20
	25 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в 2 недели,	BEACO(D)PP-14	35

	12,5 мг/м <sup>2</sup> x нед		
	35 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в 3 недели, 11,7 мг/м <sup>2</sup> x нед	Усиленный BEACO(D)PP	50
	50 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в 3 недели, 16,7 мг/м <sup>2</sup> x нед	R-hyper-CVAD	10
Винкрестин	1,4 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в 3 недели, 0,47 мг/м <sup>2</sup> x нед	R- CHOP-21	15
	1,4 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в 3 недели, 0,47 мг/м <sup>2</sup> x нед	BEACO(D)PP	20
	1,4 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в 2 недели, 0,7 мг/м <sup>2</sup> x нед	BEACO(D)PP-14	35
	1,4 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в 3 недели, 0,47 мг/м <sup>2</sup> x нед	Усиленный BEACO(D)PP	50
	1,4 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в 3 недели, 0,47 мг/м <sup>2</sup> x нед	R-hyper-CVAD	10
Этопозид	100 мг/м <sup>2</sup> 1 раз 1 – 3 дни 3-недельного цикла, 100 мг/м <sup>2</sup> x нед	BEACO(D)PP	20
	100 мг/м <sup>2</sup> 1 раз 1 – 3 дни 2-недельного цикла, 150 мг/м <sup>2</sup> x нед	BEACO(D)PP-14	35
	200 мг/м <sup>2</sup> 1 раз 1 – 3 дни 3-недельного цикла, 200 мг/м <sup>2</sup> x нед	Усиленный BEACO(D)PP	50

Таким образом, 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 стандартный 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 ВЕАСО(D)РР – 20% (n = 40), на фоне ВЕАСО(D)РР-14 – 35% (n = 56).

В структуре причин отсрочек планового назначения фармакотерапии при ДВККЛ и ЛХ преобладала гематологическая токсичность (нейтропении III-IV степени и тромбоцитопении II – III степени над экстрамедуллярной (нейро-, гепато-, нефротоксичность) и инфекционными осложнениями.

Из 34 случаев нарушения дозоинтенсивности терапии при выполнении R-СНОР-21 у 28 (82%) пациентов речь шла о документированной гематологической токсичности, не позволявшей выполнить начало очередного цикла на 22 день – абсолютное количество нейтрофилов менее 1 тыс в мкл и/или тромбоциты менее 100 тыс в мкл крови. Среди пациентов, получавших стандартный ВЕАСО(D)РР и ВЕАСО(D)РР-14, нейтропении III-IV степени и тромбоцитопении II-III степени являлись причинами отсрочки очередного введения цитостатических агентов в 32 (80%) из 40 и 48 (86%) из 56 случаях соответственно. Как правило, глубокие цитопении отмечались после первых двух циклов ВЕАСО(D)РР-14, несмотря на предусмотренное программой введение Г-КСФ.

Решение задачи поиска предикторов, влияющих на повышение риска токсических осложнений и, как следствие, снижение дозоинтенсивности фармакотерапии, было одной из задач исследования. С этой целью были изучены аллельные полиморфизмы генов, кодирующих ферменты, участвующие в метаболизме алкилирующих агентов, противоопухолевых антибиотиков и этопозида [174][175][176].

Всем пациентам, которым планировались программы R-СНОР-21, стандартный ВЕАСО(D)РР или ВЕАСО(D)РР-14, определялись полиморфные варианты генов:

- цитохром Р450 (СYP1A1), полиморфизм Ile462Val
- ацетилтрансфераза 2 (NAT2), полиморфизмы С481Т, G590А, А803G, G857А
- глутатион-S-трансфераза (GSTP1), полиморфизмы Ile105Val, ala114Val

Геномная ДНК пациентов выделялась из лейкоцитов периферической крови пациентов с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь».

Определение аллельных полиморфизмов осуществлялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и электрофоретической детекцией с аллель-специфичными праймерами, синтезированными в НПФ «Литех».

Среди пациентов с ЛХ и ДВККЛ определение полиморфизмов было выполнено в 198 и в 170 случаях соответственно.

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

- CYP1A1 – 8 (4%) и 12 (7%) соответственно
- GSTP1, мутация Ile105Val – 36 (18%) и 27 (16%)
- NAT2, мутация G590A – 41 (21%) и 43 (25%)
- NAT2, мутация ala114Val – 21 (11%) и 15 (9%)

✓ *Гомозиготные мутации* соответственно:

- GSTP1, мутация Ile105Val – 28(14%) и 20 (12%)
- NAT2, мутация C481T – 8(4%) и 10 (6%)
- 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 ( $p = 0,2$ , точный критерий Фишера).

Возраст пациентов был проанализирован для каждой из наиболее распространенных программ как фактор отклонения от запланированных показателей дозоинтенсивности. Следует отметить различия возрастных характеристик в популяциях ДВККЛ и ЛХ, получивших R-СНОР-21 и ВЕАСО(D)РР/ВЕАСО(D)РР-14 соответственно (диаграммы 2 и 3).

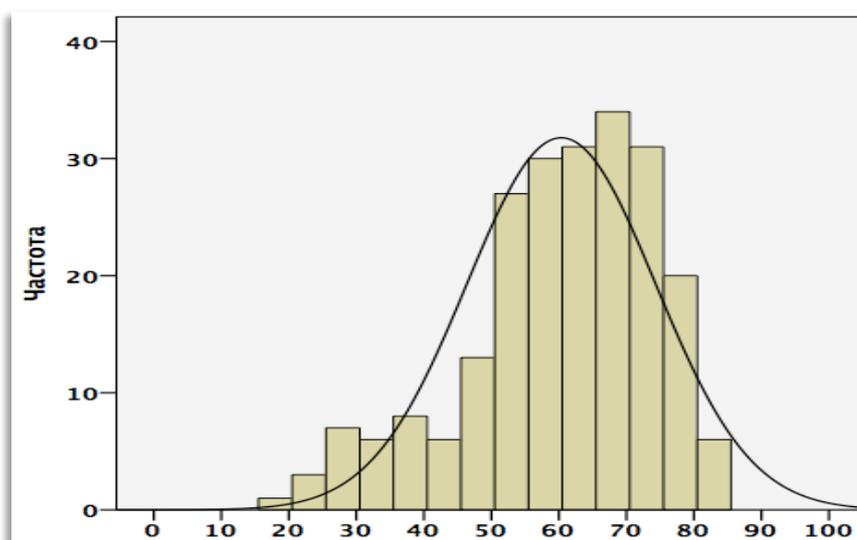


Диаграмма 2. Возрастное распределение в популяции R-CHOP-21, диффузная В-крупноклеточная лимфома (n=223)

Медиана возраста в группе R-CHOP-21 – 62 года (18 – 85), средний – 60 лет, лиц старше 60 лет – 121 (54%). Как было отмечено выше, уменьшение дозоинтенсивности терапии за счет удлинения интервалов между введениями фармакотерапии в группе R-CHOP-21 составили 15%, 34 случая.

Возрастной фактор значимо увеличивал риск отсрочки введения химиопрепаратов. Так, из 34 случаев со снижением дозоинтенсивности младше 60 лет было 7 (21%), старше 60 лет – 27 (79%) пациентов ( $p < 0,01$ , точный критерий Фишера).

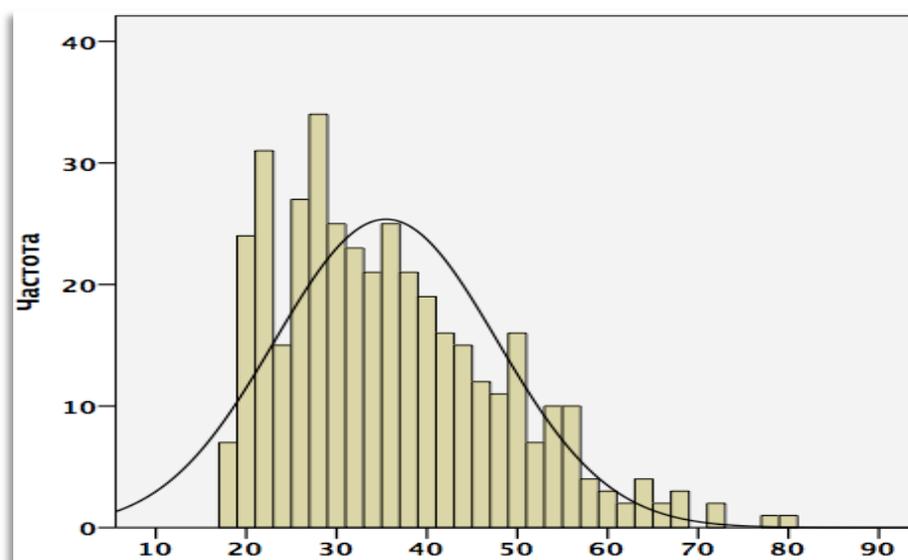


Диаграмма 3. Возрастное распределение в популяции BEASO(D)PP/BEASO(D)PP-14, (n=359)

Ввиду большой коморбидной нагрузки в группе старше 60 лет, информация о гематологической токсичности, не позволявшей выполнить очередное введение, и данные о сопутствующей патологии были сопоставлены.

Индекс коморбидности был рассчитан по шкале Чарльсон [177] [178] [179]. Выделены случаи со значением 3 балла и более – 68 (56%) из 121, из них – требующие любой постоянной терапии, независимо от необходимости фармакотерапии ДВККЛ – 21 (31%) случай из 68. 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 15).

Таблица 15. Многофакторный анализ

		Коэффициент $\beta$	Стандартная ошибка	Статистика Вальда	p	ОШ, $e^{\beta}$	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	

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.

В популяции 359 пациентов с ЛХ, получивших терапию первой линии ВЕАСО(D)РР и ВЕАСО(D)РР-14, что составляет 58% всех случаев ЛХ в регионе, распределение по возрасту имело свои особенности. Средний возраст составил 36 лет, медиана – 33 года (18 – 80 лет), лиц старше 60 лет, получивших подобную терапию, – всего лишь 15 (4%) человек. Это объясняется, с одной стороны, большей токсичностью программы ВЕАСО(D)РР и с другой – относительной редкостью ЛХ среди лиц пожилого возраста в сравнении с неходжкинскими лимфомами. В группах пациентов, получивших терапию программами ВЕАСО(D)РР и ВЕАСО(D)РР-14, статистически значимых возрастных различий среди лиц, получивших запланированный объем терапии и с отсрочками плановых введений и снижением дозоинтенсивности, отмечено не было ( $p=0,15$ , Т-критерий).

С учётом различий в гематологической токсичности программ ВЕАСО(D)РР и ВЕАСО(D)РР-14, для каждой из программ был выполнен отдельный поиск предикторов токсических осложнений, влияющих на снижение дозоинтенсивности терапии. Очевидно, что ВЕАСО(D)РР-14, в силу большей интенсивности, характеризовался большей частотой и глубиной гематологической токсичности. Нейтропении III-IV степени на фоне ВЕАСО(D)РР-14 отмечались у 111(70%), тромбоцитопении II-III степени – у 32 (20%), анемии III-IV степени – у 57 (36%) пациентов. Как правило, глубокие цитопении были документированы после первых двух циклов ВЕАСО(D)РР-14, несмотря на предусмотренное программой введение Г-КСФ. Фебрильные нейтропении, потребовавшие антибиотической терапии, наблюдались в 17 (15%) случаях из 111. Снижение запланированной дозоинтенсивности терапии в этой группе отмечено у 56 (35%) пациентов. В группе стандартного ВЕАСО(D)РР нейтропении III-IV степени отмечались у 120 (60%), тромбоцитопении II-III степени – у 16 (8%) и анемия III-IV степени – у 24 (12%) пациентов из 200. Такие параметры лимфомы Ходжкина, как распространенность

опухоли, Международный прогностический индекс, наличие больших опухолевых очагов (bulky), синдром интоксикации (В-симптомы) – не были связаны с увеличением риска гематологической токсичности и отсрочки плановой фармакотерапии на фоне стандартного BEASO(D)PP и BEASO(D)PP-14.

Значимые возрастные различия между популяциями ДВККЛ и ЛХ могут объяснить и меньшую коморбидность в группе ЛХ. По крайней мере, частота отсрочек терапии среди пациентов с сопутствующей патологией в группах BEASO(D)PP и BEASO(D)PP-14 не была статистически значимо выше в сравнении с пациентами без коморбидности ( $p > 0,05$ ). Безусловно, этот факт связан с селекцией пациентов на более токсичную фармакотерапию. Даже получавшие эти программы пациенты с сопутствующей патологией – вирусный гепатит С, ВИЧ, сахарный диабет или туберкулез – были компенсированы по лабораторным показателям и не имели формальных противопоказаний к интенсивной терапии.

В анализе эффективности терапии был сделан акцент на влияние различия дозоинтенсивности базовых препаратов в фармакотерапии на показатели выживаемости пациентов. Подобное сравнение проводилось только после оценки сбалансированности групп по характеристикам и факторам риска и при достаточном размере групп для статистических выводов. Например, дозоинтенсивность доксорубицина в программах ABVD, BEASO(D)PP и BEASO(D)PP-14 составляет соответственно 10, 20 и 35 мг/м<sup>2</sup> в неделю (таблица 5). Показания к данным опциям первой линии при ЛХ пересекаются, а количество пролеченных больных, сроки наблюдения за группами пациентов и разные профили токсичности ставят вопрос об обоснованности и адекватности выбранной терапии.

### **3.4. Эффективность терапии и показатели выживаемости**

#### *3.4.1. Фармакотерапия первой линии и общая выживаемость при лимфоме Ходжкина*

Особенностью данного заболевания является различие клинических рекомендаций по выбору фармакотерапии первой линии в зависимости от трех

групп риска – низкого (ранние стадии без неблагоприятных факторов, благоприятный прогноз), промежуточного (ранние стадии с неблагоприятными факторами) и высокого (распространенные стадии). Для ранних стадий без неблагоприятных факторов бесспорно определена терапия 4 циклами АВВД с последующей консолидирующей лучевой терапией в суммарной дозе 30 Гр на исходно вовлеченные лимфатические узлы. В популяции пациентов Волгоградской области случаев ранних стадий ЛХ без факторов риска было выявлено 97 (16%) человек. На фоне терапии 4 циклами АВВД общая 5- и 10-летняя выживаемость составила 91% и 76% соответственно (графики Каплан – Майера не приводятся). В настоящее время известно о смерти 10 пациентов, живы 87 человек. Сравнительно нетоксичная терапия в данной группе характеризуется высокой эффективностью и низкой частотой рецидивов и рефрактерности.

Наличие неблагоприятных факторов при ранних стадиях – группа промежуточного риска, отмечено у 165 (27%) пациентов. Терапия первой линии АВВД назначена 54 (33%), стандартный ВЕАСО(D)РР – 57 (35%), ВЕАСО(D)РР-14 – 50 (30%), усиленный ВЕАСО(D)РР – 4 (2%) пациентам.

На графике 1 представлены кривые общей выживаемости для каждой из программ.

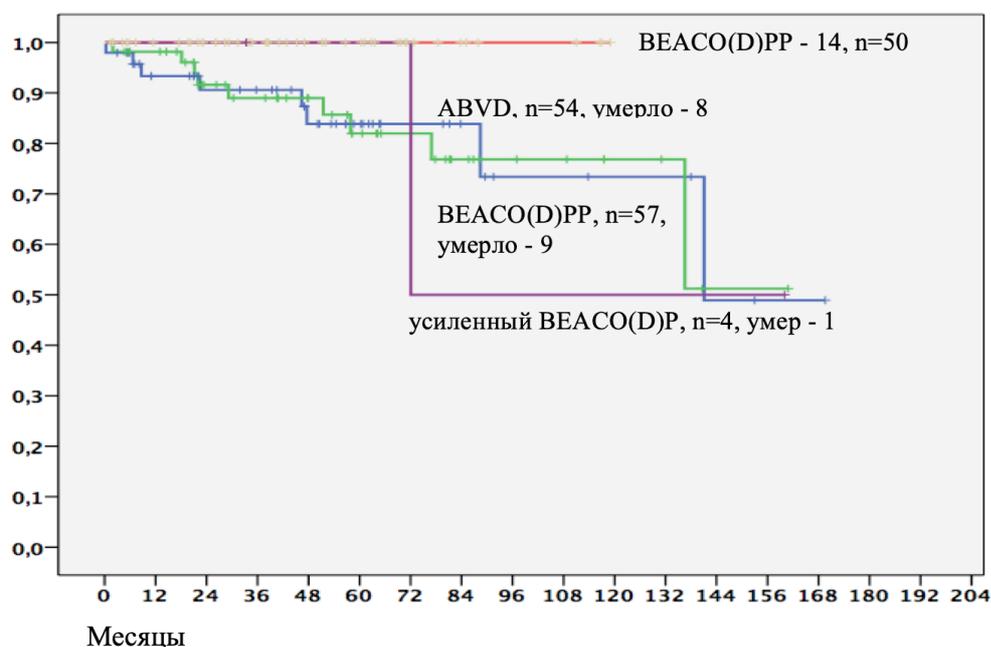


График 1. Промежуточные стадии ЛХ. Общая выживаемость на фоне различных программ первой линии

Основными выводами из представленных на графике 1 данных является отсутствие статистически значимых различий в показателе общей выживаемости между программами ABVD и стандартный BEACO(D)PP ( $p=0,21$ , критерий logrank). То есть различия в дозоинтенсивности доксорубицина  $12,5 \text{ мг/м}^2$  в неделю в программе ABVD и  $8,3 \text{ мг/м}^2$  в неделю в программе BEACO(D)PP не отражаются на эффективности терапии; следует при этом принимать во внимание большее количество цитостатических агентов в BEACO(D)PP и, соответственно, ее токсический профиль. Ввиду сопоставимой эффективности опций было обосновано объединение групп стандартного BEACO(D)PP и ABVD. Усиленный (эскалированный) BEACO(D)PP получили только 4 пациента, что в совокупности с отсутствием различий в ОВ между усиленным BEACO(D)PP и BEACO(D)PP-14 позволяет в дальнейшем объединить эти группы как группу «интенсифицированные BEACO(D)PP». Дозоинтенсивности доксорубицина, циклофосфида и этопозида 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  $325 \text{ мг/м}^2$  и  $200$  и  $150 \text{ мг/м}^2$  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 только 1 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%.

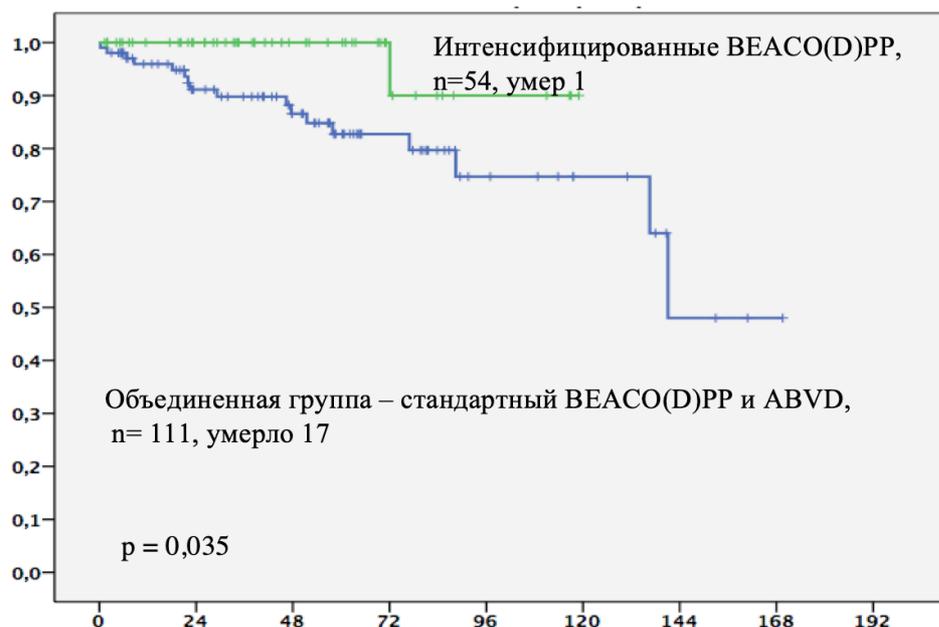


График 2. Промежуточные стадии ЛХ. Общая выживаемость на фоне интенсифицированных вариантов BEACO(D)PP и неинтенсивной терапии (объединенная группа: стандартный BEACO(D)PP и ABVD)

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 2).

В группе пациентов с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина результаты анализа общей выживаемости показали отсутствие различий между программами ABVD и стандартным BEACO(D)PP (p=0,18, критерий logrank) и между программами усиленный (эскалированный) BEACO(D)PP и BEACO(D)PP-14 (p=0,21, критерий logrank) (график 3).

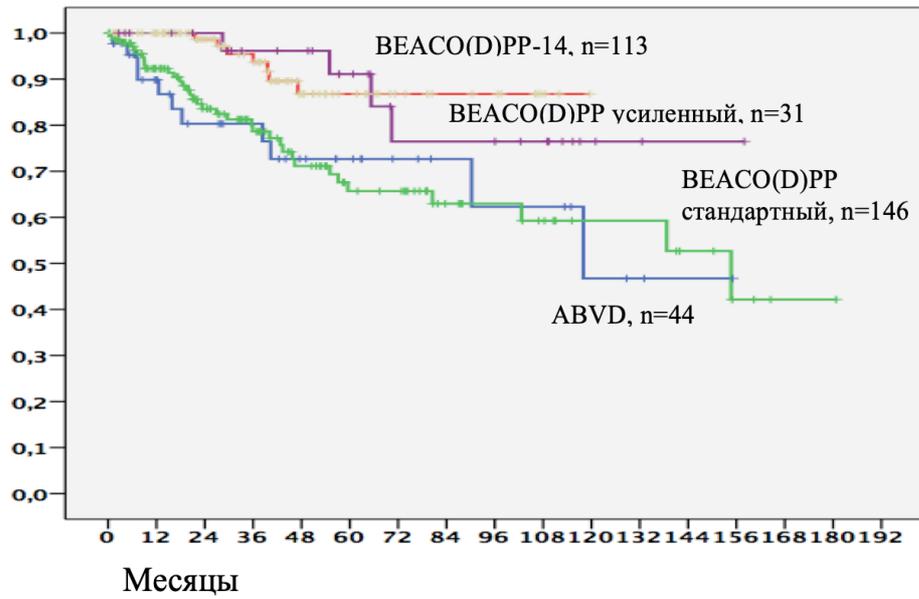


График 3. Распространенные стадии ЛХ. Общая выживаемость на фоне всех программ фармакотерапии первой линии.

С учётом численности пациентов в группах, было выполнено объединение групп. Одна группа – интенсифицированные BEASCO(D)PP,  $n = 144$ , включила пациентов, получивших усиленный BEASCO(D)PP и BEASCO(D)PP-14, а вторая – стандартный BEASCO(D)PP и ABVD (график 4).

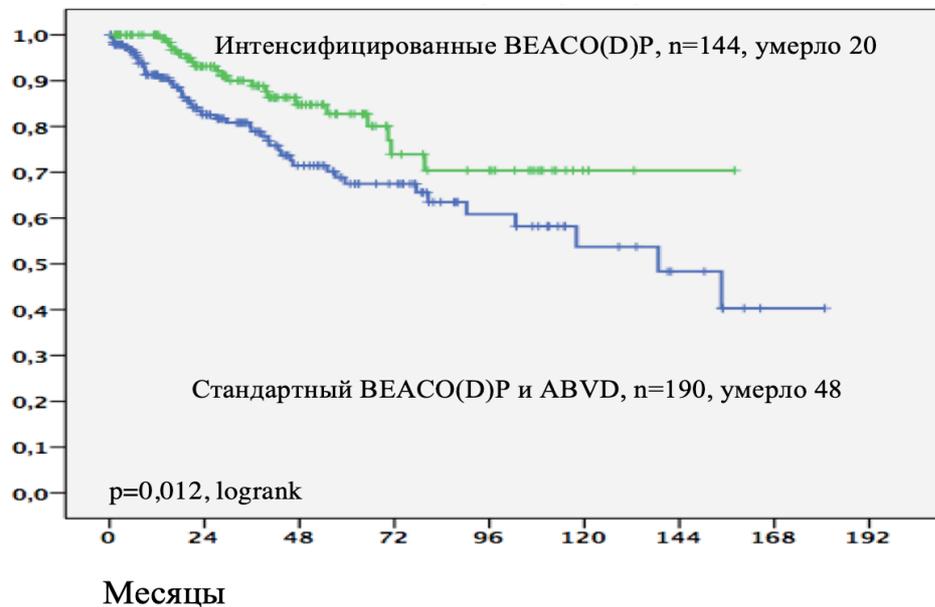


График 4. Распространенные стадии ЛХ. Общая выживаемость на фоне интенсифицированных вариантов BEASCO(D)PP (усиленный и BEASCO(D)PP-14) и неинтенсивной терапии (стандартный BEASCO(D)PP и ABVD)

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 83% и 74% 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 54%,  $p=0,012$ . Среди 20 умерших в группе интенсифицированной терапии – 1 случай вторичного острого лимфобластного лейкоза, в группе стандартного BEACOPP – 2 случая острых миелобластных лейкозов.

Необходимо отметить, что анализ ОВ, представленный на графике 4, включал все случаи летальных исходов в группе с распространенными стадиями. При поправке, учитывающей выполненный объем терапии и исходный статус больных, что встречается в зарубежных исследованиях ЛХ, и исключении случаев с нарушением тайминга лечения результаты процедуры Каплан – Майера изменяются [180]. Так, прерывание терапии отмечено у 3 пациентов по причине реактивации вирусных гепатитов и у 5 пациентов с тяжелыми токсическими осложнениями и исходным тяжелым состоянием (ECOG – 3). Исключение данных случаев из анализа приводит к увеличению показателя 10-летней ОВ до 81%, что также следует учитывать при сопоставлении результатов терапии в отчетах клинических исследований и в реальной практике.

Таким образом, как и в группе промежуточного риска, различия между программами ABVD и стандартный BEACO(D)PP в дозоинтенсивности доксорубицина 12,5 мг/м<sup>2</sup> и 8,3 мг/м<sup>2</sup> в неделю соответственно не отражаются на эффективности терапии распространенных стадий. Это следует учитывать, принимая во внимание более выраженный токсический профиль стандартного BEACO(D)PP. Вместе с этим различия в дозоинтенсивности доксорубицина, этопозиды и циклофосфамида в усиленном (эскалированном) BEACO(D)PP и в BEACO(D)PP-14 не сказываются на сопоставимо высокой эффективности

программ, при этом усиленный BEACO(D)PP характеризуется значительно большей токсичностью.

### 3.4.2. Фармакотерапия второй линии при лимфоме Ходжкина

При рецидивах и рефрактерности на фоне терапии первой линии основными опциями второй линии были программы DHAP и IGEV (таблица 16). Была проанализирована эффективность фармакотерапии и связь факта ее назначения с другими прогностическими параметрами. Вторую линию получили 120 (19%) больных из 622.

Таблица 16. Распределение случаев назначения II линии в подгруппах по факторам риска

Фактор	Вторая линия - терапия (n=120)	Без терапии второй линии (n=502)	p
Стадии: Ранние без факторов риска (n=97)	8	89	Ранние с факторами риска против распространенные: p=0,07
Ранние с факторами риска (n=165)	27	138	
	85	275	
Распространенные (n=360)			
Интенсифицированные BEACO(D)PP (n=198)	43	155	Интенсифицированные ВЕА против стандартного ВЕА: p=0,35
Стандартный BEACO(D)PP (n=200)	52	148	
ABVD (n=190)	18	172	
Мужчины (n=272)	58	214	0,15
Женщины (n=350)	62	288	
Возраст $\geq$ 45 лет (n=165)	23	142	0,05
Возраст < 45 лет (n=457)	97	360	
Гемоглобин < 105 г/л (n=154)	38	116	0,06
Гемоглобин $\geq$ 105 г/л (n=468)	82	386	
Альбумин < 40 г/л (n=412)	89	323	0,042
Альбумин $\geq$ 40 г/л (n=210)	31	89	
Лейкоцитоз: $\geq$ 15тыс в мм <sup>3</sup> (n=81)	20	61	0,23
Лейкоцитоз < 15 тыс в мм <sup>3</sup> (n=541)	441	100	
Лимфоцитоз: < 600 кл/мм <sup>3</sup> (n=61)	9	52	0,4
Лимфоцитоз > 600 кл/мм <sup>3</sup> (n=561)	111	450	
Стадия IV (n=183)	46	137	0,02
Стадии I-III (n=439)	74	365	

Bulky (n=179) Без bulky (n=443)	49 71	130 372	0,002
В-симптомы (n=308) Стадия А (n=314)	82 38	226 276	0,0001
Экстранодальное вовлечение есть (n=106) Нет экстранодального вовлечения (n=516)	24 96	82 420	0,35
ПЭТ «+» по завершению индукции (n=43) * ПЭТ «-» по завершению индукции (n=98) *	23 14	20 84	< 0,001

\* ПЭТ был выполнен в 141 (23%) случае из 622

Как следует из представленных в таблице 7 данных, частота назначения II линии среди получавших интенсифицированные ВЕАСО(D)РР (n=198) и стандартный ВЕАСО(D)РР (n=200) – 43 (22%) и 52 (26%) соответственно – без статистически значимой разницы (p=0,35). Частота назначения II линии при ранних стадиях с неблагоприятными факторами (n=165) и при распространенных стадиях (n = 360) – в пределах тенденции: 27 (16%) и 85 (24%) (p=0,07). Частота назначения salvage-режимов в подгруппах наглядно представлена в диаграмме 4.

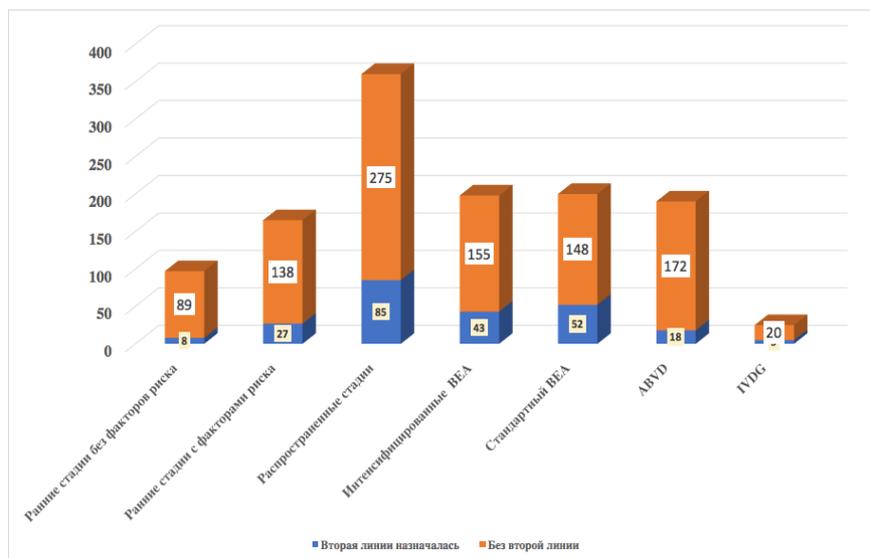


Диаграмма 4. Частота назначения терапии II линии в некоторых подгруппах

Таким образом, по частоте неудач терапии I линии эти группы сравнимы, что подтверждает актуальность дискуссии о целесообразности интенсификации индукционного этапа в группе ранних стадий с факторами риска.

Всего фармакотерапию второй линии получили 120 (19%) больных из 622. В группе пациентов, получивших вторую линию, общая 5-летняя выживаемость составила 55%, 10-летняя – 32%, медиана – 77 мес (6,4 лет) (график 5). Умерло 53 (44%), живы 67 (56%) человек.

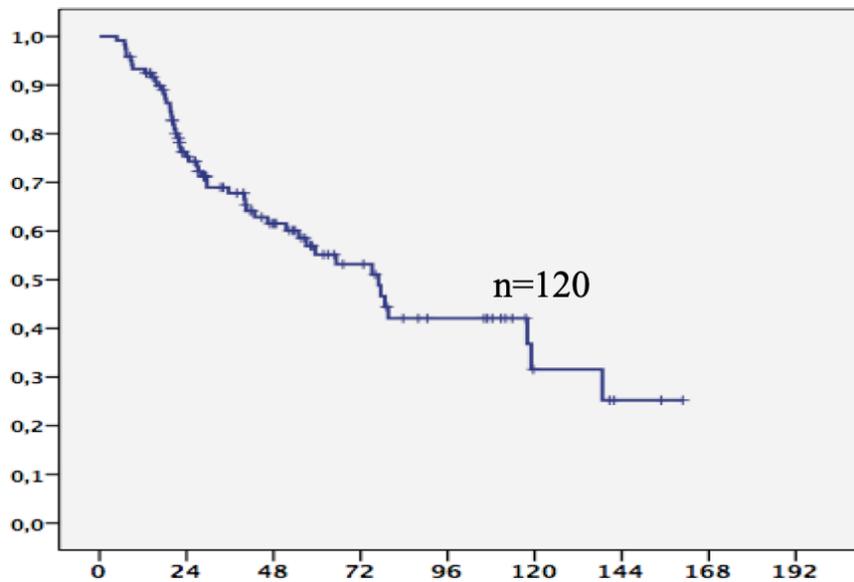


График 5. Общая выживаемость в группе, получившей salvage-терапию при неудаче I линии

В однофакторном анализе выполнена оценка влияния параметров Международного прогностического индекса для ЛХ, а также bulky, В-симптомов и экстранодального вовлечения на факт назначения терапии II линии. Значимое влияние отмечено для факторов: стадия IV, концентрация альбумина < 40 г/л, bulky и В-симптомы. Многофакторная модель (логистическая регрессия) показала независимую значимость bulky (относительный риск, OR = 2, p=0,002) и В-симптомов (OR = 2,5, p < 0,001).

Однако существенное значение данных ПЭТ при определении тактики терапии по окончании первой линии заставило определить связь данного параметра с другими и включить его в многофакторную модель. Данный фактор не

зависел от других и при включении его в регрессию оказывался наиболее значимым –  $OR = 7,2$ , 95% ДИ (3,1 – 16, 7).

Важно, что эффективность терапии второй линии в группах интенсифицированных вариантов ВЕАСО(D)РР существенно различалась. Так, при рецидивах/рефрактерности в группе ВЕАСО(D)РР-14 ( $n=159$ ) среди получивших режимы второй линии ( $n=35$ ) умерло 8 человек, медиана ОВ не достигнута, а 5-летняя ОВ составила 72% (график 6).

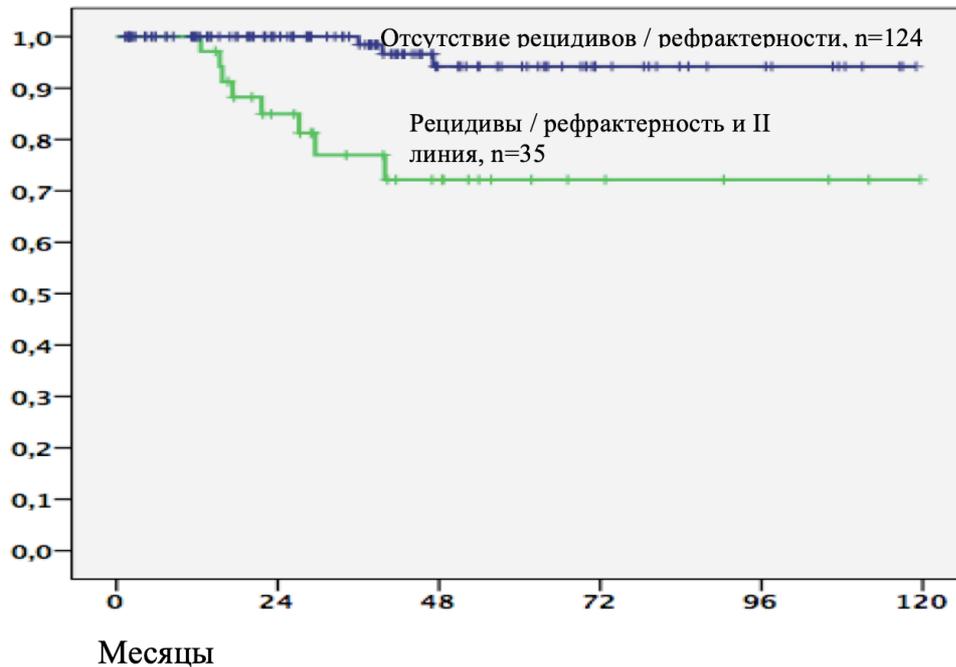


График 6. Общая выживаемость в группе ВЕА-14, среди потребовавших режимы II линии и в случае отсутствия рецидивов/рефрактерности

Крайне неудовлетворительной была эффективность терапии II линии при рецидивах/рефрактерности ( $n=8$ ) в группе пациентов, получивших в первой линии усиленный (эскалированный) ВЕАСО(D)РР ( $n=39$ ) – умерло 7 пациентов, медиана ОВ составила всего 28 месяцев (график 7).

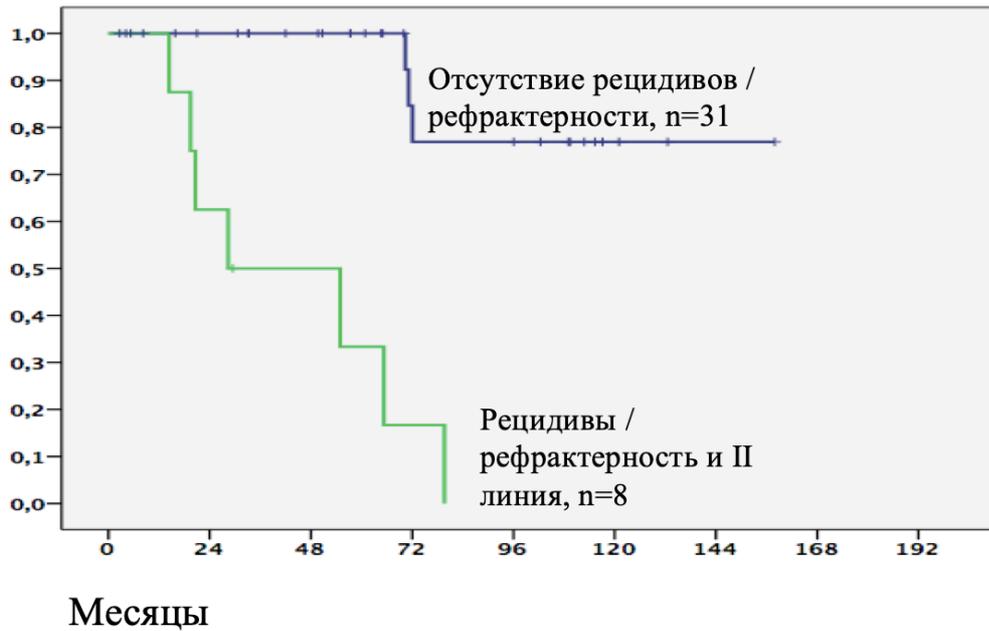


График 7. Общая выживаемость в группе усиленного ВЕА, среди потребовавших режимы II линии и в случае отсутствия рецидивов/рефрактерности

Таким образом, выводом этого блока исследования являются убедительные данные о преимуществе интенсифицированной терапии, прежде всего режима ВЕАСО(D)РР-14, в группе распространенных и промежуточных стадий над режимами АВВД и стандартный ВЕАСО(D)РР в показателях общей выживаемости. Кроме того, данное преимущество было продемонстрировано в реальной клинической практике, где профиль пациентов отличался от группы включенных в соответствующие рандомизированные исследования.

### *3.4.3. 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. 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.

Результаты однофакторного анализа для каждого из параметров МПИ представлены в таблице 17.

Таблица 17. Влияние факторов МПИ на показатели БСВ и ОВ

Фактор	Общая 5- и 10-летняя выживаемость	Бессобытийная 5- и 10-летняя выживаемость	Значимость различий для ОВ и БСВ, р
Пол: м ж	71%, 51% 85%, 76%	61%, 50% 73%, 72%	< 0,001 0,003
Возраст, лет: ≥ 45 < 45	63%, 50% 85%, 71%	55%, 48% 73%, 69%	< 0,001 0,002
Стадия: IV I-III	74%, 61% 82%, 68%	61%, 57% 71%, 65%	0,063 0,02
Лейкоцитоз: ≥ 15тыс/мл < 15 тыс/мл	74%, 63% 80%, 66%	60%, 51% 70%, 65%	0,06 0,02
Лимфоцитоз: <600 кл/мл > 600 кл/мл	75%, 69% 80%, 65%	61%, 50% 69%, 65%	0,4 0,13
Альбумин: < 40 г/л > 40 г/л	75%, 60% 89%, 86%	64%, 57% 78%, 78%	< 0,001 < 0,001
Гемоглобин: < 105 г/л > 105 г/л	71%, 62% 82%, 67%	62%, 58% 71%, 65%	0,007 0,03

В процедуре пошаговой регрессии утрачивают свое независимое прогностическое значение и отсутствуют в окончательном уравнении: для ОВ факторы – «лимфоцитопения» и «стадия IV», а для БСВ – «лимфоцитопения» и «гемоглобин <105 г/л».

Таблица 18. Влияние факторов МПИ для ЛХ на общую выживаемость.

Многофакторный Кокс-регрессионный анализ

Фактор	Коэффициент $\beta$	Стандартная ошибка	Статистика Вальда	p	ОР	95% ДИ
Пол	0,69	0,2	11,6	0,001	2,0	1,3 - 2,9
Возраст $\geq 45$ 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

Интересно, что и для БСВ значение фактора «стадия IV», в сравнении с другими параметрами многофакторной модели, было наименьшим, как по величине коэффициента регрессии, так и по критерию p ( $p=0,063$ ).

Таблица 19. Влияние факторов МПИ для ЛХ на бессобытийную выживаемость.

Многофакторный Кокс-регрессионный анализ

Фактор	Коэффициент $\beta$	Стандартная ошибка	Статистика Вальда	p	ОР	95% ДИ
Пол	0,42	0,15	7,4	0,006	1,5	1,1 - 2,1
Возраст $\geq 45$ лет	0,41	0,16	6,4	0,011	1,5	1,1 - 2,1
Альбумин $< 40$ мг/л	0,63	0,19	11,1	0,001	1,9	1,3 - 2,7
Стадия IV	0,3	0,16	3,5	0,063	1,3	0,9 - 1,9

На графике 8 приведены кривые общей выживаемости в зависимости от количества баллов МПИ (рассчитанных без использования параметров, оказавшихся статистически незначимыми) и с объединением групп больных, статистически значимо не различающихся по ОВ.

Так, при распространенной ЛХ, в группе без факторов риска – общая 5- и 10-летняя выживаемость составляют соответственно 93%, с 1-2 баллами – 80% и 69%,

с 3-4 баллами – 44% и 27% соответственно. Различие группы с 3-4 факторами риска по сравнению с остальными оказалось статистически значимым ( $p < 0,001$ ).

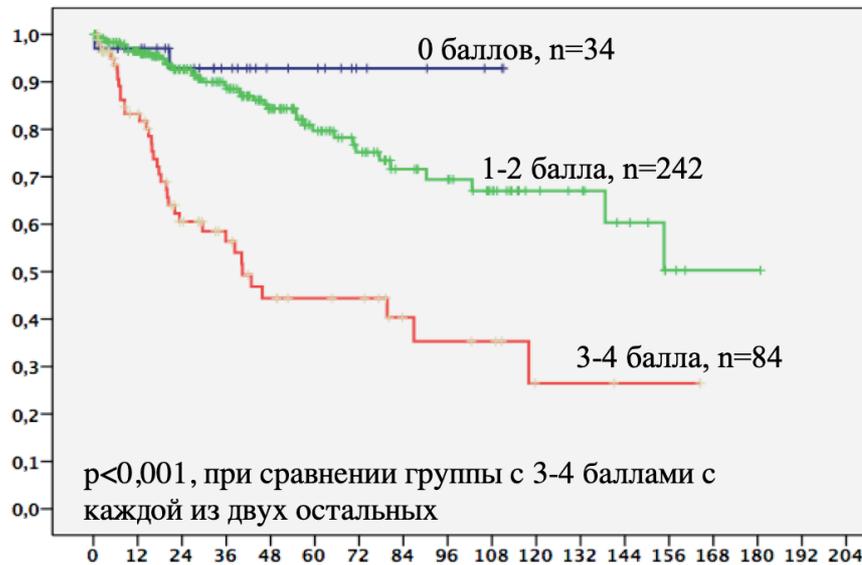


График 8. Общая выживаемость в группах МПИ, с поправкой на исключенные факторы

Обращая внимание на низкие показатели ОВ в группе с 3-4 баллами, следует отметить, что из 84 пациентов 16 (19%) – старше 65 лет, и из 36 умерших 6 случаев принадлежали к этой возрастной группе.

Важно, что в группе больных с распространенными стадиями ЛХ, получившими интенсифицированные варианты BEASO(D)P, очевидна тенденция улучшения показателей ОВ. Так, 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) (график 9).

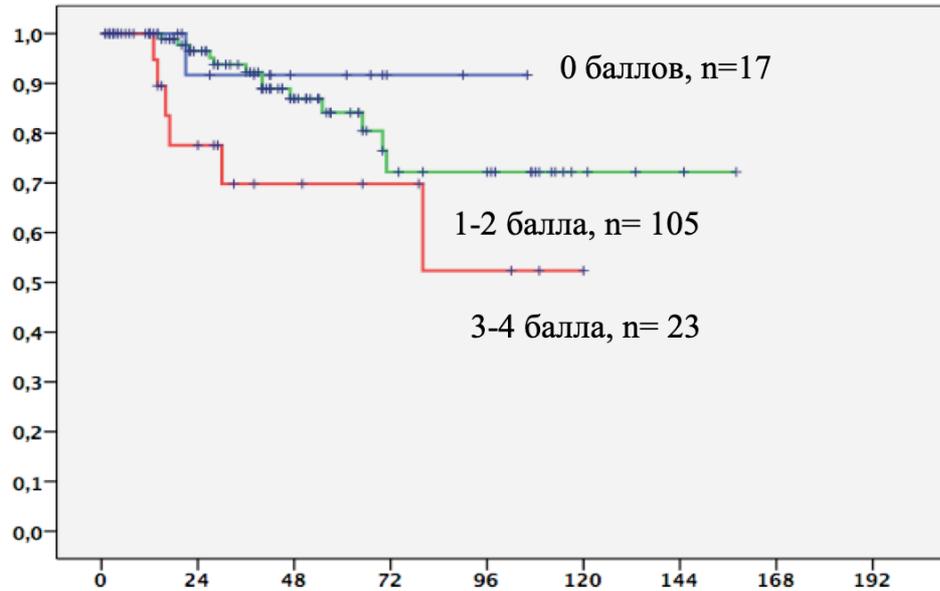


График 9. Общая выживаемость в группах МПИ, с поправкой на исключенные факторы, при лечении интенсифицированными вариантами BEASO(D)PP

При отсутствии факторов риска показатели ОВ, по-видимому, могут быть удовлетворительными и на фоне неинтенсивной химиотерапии (малочисленность этой группы не позволяет делать уверенных выводов). С большой долей вероятности можно заключить, что отсутствие факторов риска при распространенных стадиях увеличивает ОВ.

Результаты этого блока исследования показали два важных с практической точки зрения явления. С одной стороны, часть факторов МПИ утрачивает значение в реальной практике при распространенной лимфоме Ходжкина. С другой, сочетание трех и более факторов риска действительно маркирует группу, результаты интенсифицированной терапии в которой нуждаются в дальнейшем улучшении.

#### *3.4.4. Фармакотерапия первой и второй линии и общая выживаемость при диффузной В-крупноклеточной лимфоме*

В подавляющем большинстве фармакотерапия первой линии ДВККЛ была представлена СНОР-21 ± ритуксимаб. Популяционный регистр, как уже отмечалось, в том числе включал случаи ДВККЛ, получившие терапию без включения ритуксимаба. Длительный срок наблюдения позволял поставить вопрос

о роли анти-CD20-иммунохимоотерапии в реальной практике. Поэтому задачи данного блока исследования включали также выделение подгруппы, в которой добавление ритуксимаба наиболее эффективно.

Общая выживаемость всей исследованной популяции пациентов ДВККЛ представлена на графике 10.

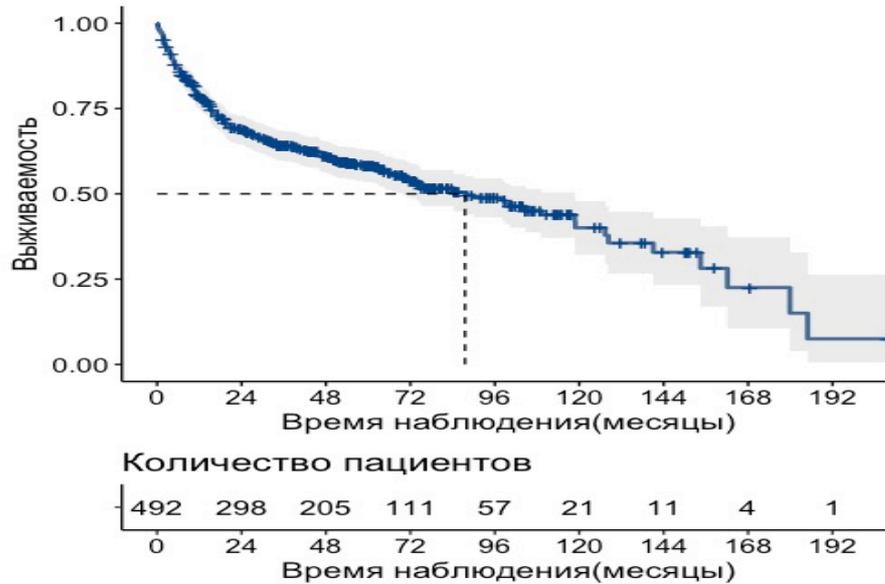


График 10. Общая выживаемость всей популяции ДВККЛ

Показатели общей 5- и 10-летней выживаемости составили соответственно 58% и 40%. Медиана ОВ составила 87,5 месяца. Прогрессия заболевания стала причиной смерти в 182 (83%) из 218. Подробные данные регистра позволяют определенно сказать о 36 (17%) случаях смерти от причин, непосредственно не связанных с прогрессированием ДВККЛ: инфаркты миокарда – 12 случаев, ишемический инсульт – 8, вторые злокачественные новообразования – 6, фатальные нарушения ритма – 4, ТЭЛА (тромбоэмболия легочной артерии) – 3, инфекционные осложнения между курсами химиотерапии – 3.

Кривые Каплан-Майера на графиках 11 и 12 демонстрируют общую и бессобытийную выживаемости в группах пациентов, получивших СНОР-21 и R-СНОР-21. Показатели 5-летней ОВ для СНОР-21 составляют 53%, для R-СНОР-21 – 66%; 10-летняя ОВ соответственно – 37% и 52%. Показатели 5-летней БСВ для СНОР-21 составляют 44%, для R-СНОР-21 – 58%; 10-летняя БСВ соответственно – 28% и 52% ( $p < 0,001$ ).

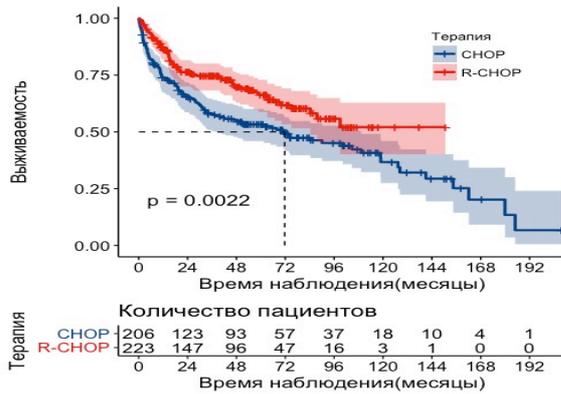


График 11. Общая выживаемость в группах CHOP-21 и R-CHOP-21

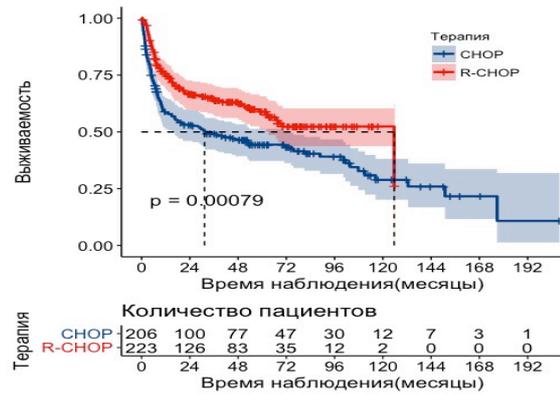


График 12. Бессобытийная выживаемость в группах CHOP-21 и R-CHOP-21

Неудачи терапии первой линии – рецидивы, рефрактерность и прогрессирование заболевания – являлись показанием для назначения режимов второй линии, включающих препараты резерва, без перекрестной резистентности с агентами первой линии. Режимы DHAP, ICE, IEGV – сравнимые по эффективности опции, назначаемые как при неудачах первой линии ДВККЛ, так и при лимфоме Ходжкина, что в каком-то смысле сближает проблему рефрактерности/рецидивирования этих заболеваний.

Принципиальным различием является факт значительно более плохого прогноза ДВККЛ при рефрактерности и прогрессировании на фоне терапии первой линии. Общая 4- и 5- летняя выживаемость в группе с неудачами терапии первой линии R-CHOP составила соответственно 33% и 27%.

В группе пациентов  $\leq 60$  лет, получивших индукцию R-CHOP-21, имевших показания и получивших терапию второй линии, 5-летняя ОВ составила 42%, при медиане ОВ – 46 мес (график 13). Консолидирующая высокодозная терапия с аутотрансплантацией периферических стволовых клеток была выполнена лишь в 10 (40%) из 25 случаев.

Практически сложным представляется вопрос о выборе терапии второй линии для пациентов с ДВККЛ старше 60 лет, ввиду коморбидной нагрузки этой возрастной группы и большей частоты токсических осложнений даже на фоне индукционной терапии. Эффективные режимы второй и третьей линии, как правило, отличаются значимой гематологической и экстрamedулярной

токсичностью, поэтому при выборе опции отсутствуют строго определенные стандарты и для некоторых пациентов обсуждается только паллиативная монокимиотерапия. Полноценная терапия второй линии была выполнена 27 (11%) пациентам из 248 случаев старше 60 лет. Медиана общей выживаемости составила – 17 месяцев, 5-летняя ОВ – 36% (график 14).

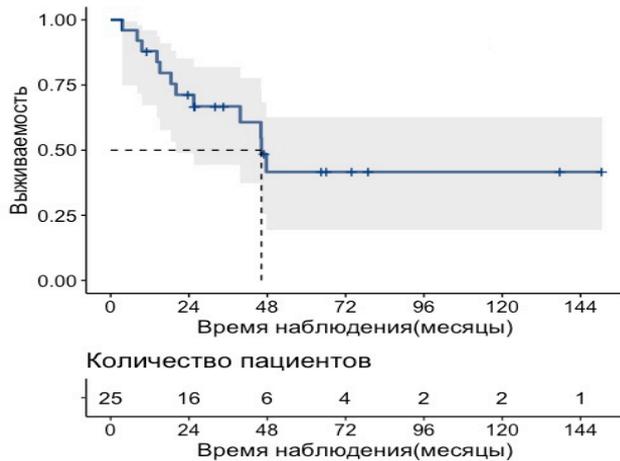


График 13. Общая выживаемость в группе пациентов  $\leq 60$  лет, получивших вторую линию терапии по поводу резистентности/прогрессирования на фоне R-CHOP-21

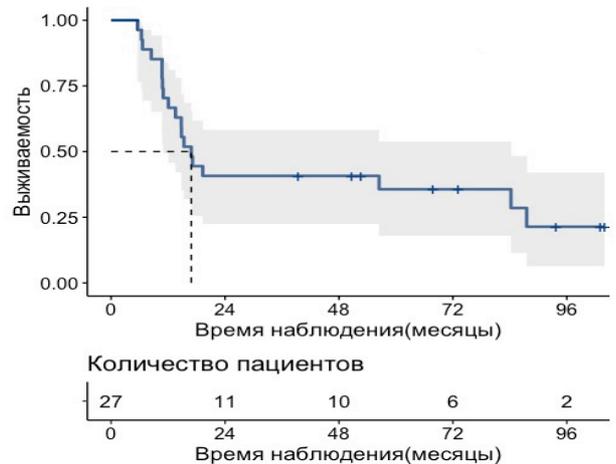


График 14. Общая выживаемость в группе пациентов  $> 60$  лет, получивших вторую линию терапии по поводу резистентности/прогрессирования на фоне R-CHOP в первой линии

При переходе к факторному анализу была определена задача выделения группы наиболее высокого риска неудовлетворительных результатов современной фармакотерапии ДВККЛ. Предполагался анализ влияния каждого из факторов Международного прогностического индекса (IPI) на результаты реальной практики, а также некоторых иммуноморфологических характеристик.

### 3.4.5. Общая выживаемость при первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфоме

Среди пациентов с ПМВКЛ наилучшие показатели общей выживаемости отмечены в группе, которая получила интенсифицированный режим R-CHOD(8)-R-EDHAP, 10-летняя общая выживаемость составила 92%. В группах, получивших в первой линии R-CHOP-21 и R-DA-EPOCH, показатели ОВ были сопоставимы –

5-летняя ОВ составила соответственно 68% и 65%. Расчет на 5-летнюю выживаемость выполнен с учетом срока наблюдения за группой R-DA-EPOCH, ввиду сравнительно недавнего появления и утверждения в качестве стандарта данного режима.

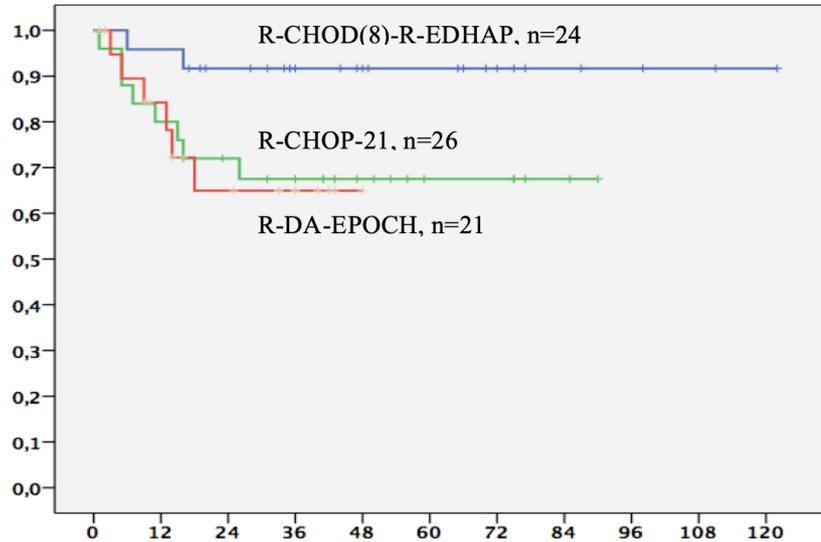


График 15. Общая выживаемость в группе ПМВКЛ по вариантам терапии первой линии

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

Влияние факторов Международного прогностического индекса (ИПИ) на показатели бессобытийной и общей выживаемости было проанализировано и для группы CHOP-21, представляющей исторический интерес, и для современного стандарта иммунохимиотерапии R-CHOP-21. В таблице 20 представлены данные о различиях общей выживаемости в группах CHOP-21 и R-CHOP-21, в зависимости от факторов МПИ.

Таблица 20. Показатели общей 5- и 10-летней выживаемости в группах CHOP и R-CHOP в зависимости от факторов риска

Факторы риска	CHOP-21	R-CHOP-21	p
	5- и 10- летняя ОВ		
Возраст > 60 лет	47% ; 11%	56% ; 29%	0,142
< 60 лет	60% ; 48%	79%	0,001

ECOG > 1	38% ; 23%	57% ; 32%	0,08
ECOG 0 – 1	64% ; 21%	71% ; 69%	0,03
Стадия III - IV	37% ; 21%	50% ; 43%	0,008
Стадия I - II	64% ; 51%	79% ; 58%	0,032
Экстранодальных очагов > 1	41% ; 31%	57% ; 33%	0,072
Экстранодальных очагов 0 – 1	58% ; 39%	70% ; 58%	0,015
ЛДГ > N	46% ; 31%	52% ; 39%	0,19
ЛДГ N	69% ; 58%	76% ; 57%	0,31

Результаты демонстрируют улучшение ОВ при добавлении к химиотерапии СНОР-21 ритуксимаба в подгруппах с различными факторами риска.

Таблица 21. 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 < 60 лет	56%	29%	0,0001
	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%	

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 был выполнен и отдельно для этой группы (таблица 21). Как следует из представленных данных, подтверждается негативное влияние всех факторов МПИ на результаты иммунохимиотерапии, за исключением фактора «количество экстранодальных очагов > 1», что согласуется с результатами опубликованных исследований [181]. Аналогичные данные по значимости влияния факторов индекса получены и для показателей бессобытийной выживаемости.

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 графиках 16 и 17 представлены кривые общей выживаемости для групп пациентов, получивших R-СНОР-21 и СНОР-21, в зависимости от количества экстранодальных очагов.

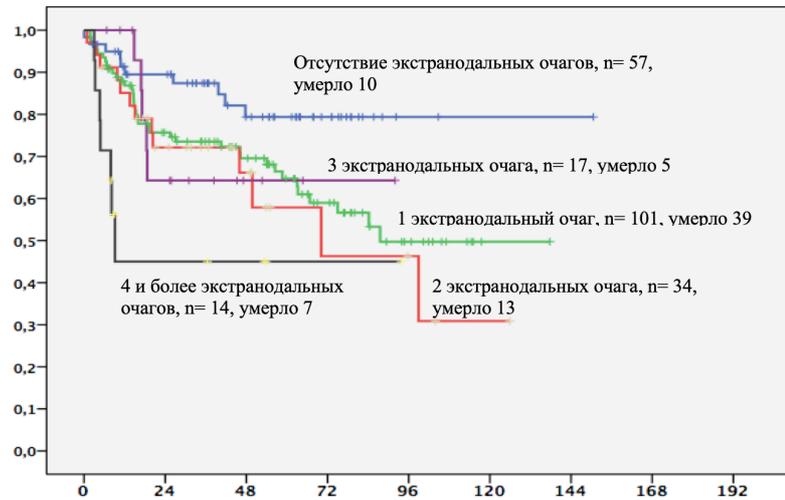


График 16. Кривые общей выживаемости пациентов на фоне R-СНОР-21 ( $n=223$ ) в подгруппах пациентов с различным количеством экстранодальных очагов.

Статистически значимых различий на фоне R-СНОР-21 между группами с 1, 2 или 3 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 есть при сравнении групп с отсутствием экстранодального вовлечения с группами, имеющими 1, 2 или 4 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.

В группе СНОР-21 (график 16) при анализе по общей выживаемости в зависимости от количества экстранодальных очагов также не отмечено статистически значимых различий между группами с 1, 2 или 3 очагами: 1 против 2 –  $p=0,56$ , 2 против 3 –  $p=0,25$ , 3 против 4 –  $p=0,99$ , 1 против 3 –  $p=0,67$  (критерий logrank).

Достоверные различия отмечены при сравнении групп с отсутствием экстранодального вовлечения с группами, имеющими 3 ( $p=0,005$ ) или 4 очага ( $p=0,04$ , критерий logrank). Практически интересны и различия в медианах ОВ в группах иммунохимиотерапии и химиотерапии. Как было отмечено выше, медиана в группе R-СНОР-21 и без экстранодального вовлечения не достигнута, то есть более половины пациентов живы при сроке наблюдения более 10 лет. В группе СНОР-21 у пациентов без экстранодального вовлечения медиана ОВ достигнута и составила 12 лет. Медианы ОВ выше в группе R-СНОР-21 в сравнении с СНОР-21 при 1 и 2 экстранодальных очагах – соответственно 87 и 74 мес и 70 и 34 месяцев. Сравнения подгрупп с 3, 4 и более очагами некорректны ввиду количества пациентов в них.

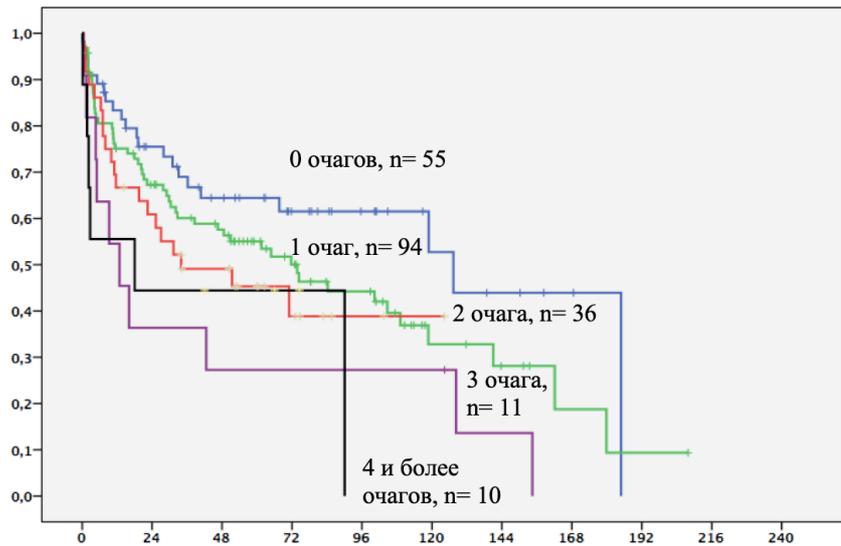


График 17. Кривые общей выживаемости пациентов на фоне СНОР-21 ( $n=206$ ) в подгруппах пациентов с различным количеством экстранодальных очагов

Следовательно, параметр «количество экстранодальных очагов  $> 1$ » не был включен в окончательный многофакторный Кокс-регрессионный анализ, но были учтены все другие факторы МПИ. Результаты многофакторного анализа для ОВ и БСВ (табл. 22 и 23) свидетельствуют о сохраняющемся независимом прогностическом значении характеристик, составляющих Международный прогностический индекс.

Таблица 22. Влияние факторов риска на ОВ в группе R-СНОР-21.

Многофакторный Кокс-регрессионный анализ

Фактор	Коэффициент $\beta$	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
ЕСОГ 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 нашей 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.

Таблица 23. Влияние факторов риска на БСВ в группе R-СНОР. Многофакторный Кокс-регрессионный анализ

Фактор	Коэффициент $\beta$	Стандартная ошибка	Статистика Вальда	p	ОР	95% ДИ
Стадии III-IV	0,76	0,18	18,9	< 0,001	2,15	1,52 - 3,04
ЕСОГ 2-4	0,54	0,17	10,1	0,002	1,71	1,40 - 2,78
Возраст > 60 лет	0,68	0,17	15,4	< 0,001	1,98	1,39 - 2,75
ЛДГ > N	0,58	0,19	9,8	0,002	1,79	1,24 - 2,58

Различия в эффективности между иммунохимиотерапией R-СНОР-21 и химиотерапией СНОР при разделении популяции пациентов на полученные группы риска представлены на графиках 18-20.

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

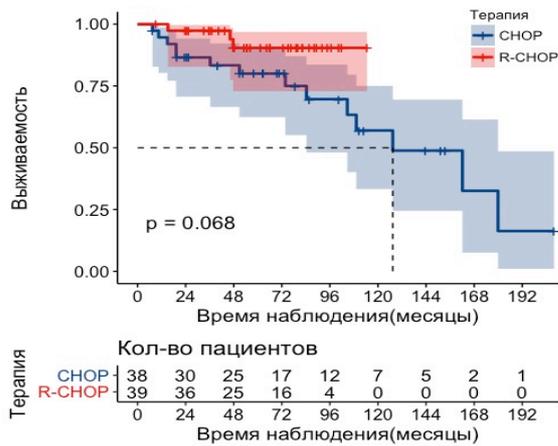


График 18. Общая выживаемость при R-CHOP-21 и CHOP-21 в группе низкого риска

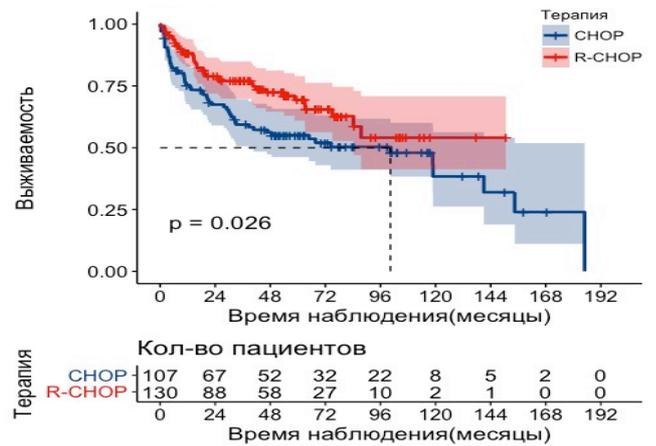


График 19. Общая выживаемость при R-CHOP-21 и CHOP-21 в группе промежуточного риска

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.

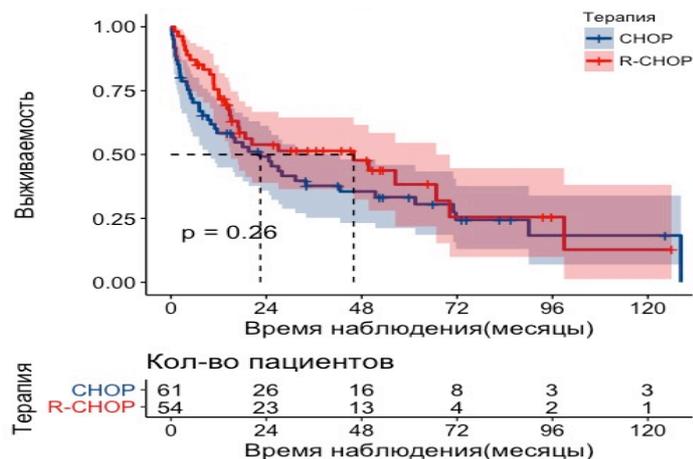


График 20. Общая выживаемость при R-CHOP-21 и CHOP-21 в группе высокого риска

Различия в общей и бессобытийной 5- и 10-летней выживаемости в трех группах риска обобщены и представлены в таблице 24.

Таблица 24. 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 факторов МПИ (n= 115)	33%; 18%	38%; 13%	21%; 11%	33%; 16%

Показатели статистической значимости (критерий logrank) для различий в бессобытийной выживаемости для пациентов трех групп риска, получивших СНОР-21 или R-СНОР-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.

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 (график 21), бессобытийная – 52%, медиана 62 мес (график 22).

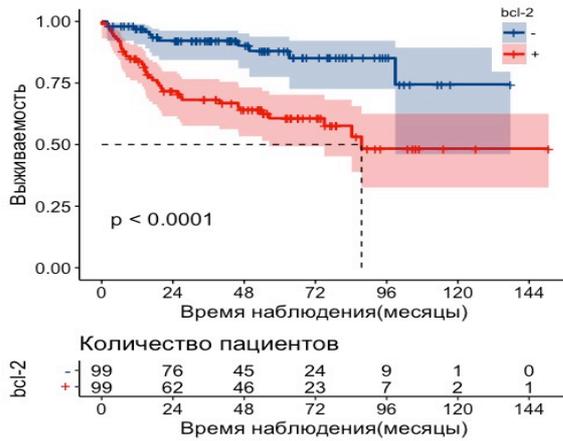


График 21. Влияние bcl-2 на общую выживаемость на фоне терапии R-СНОР

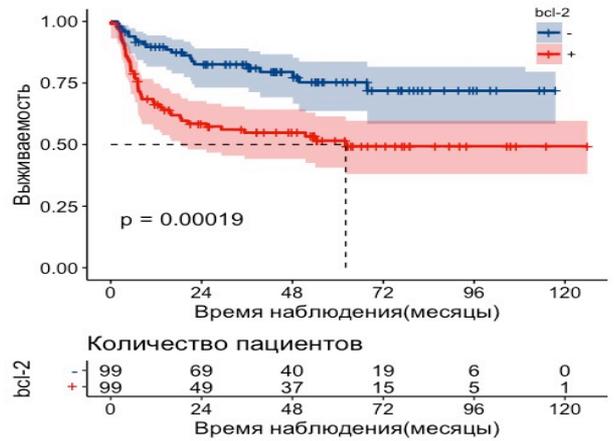


График 22. Влияние bcl-2 на бессобытийную выживаемость на фоне терапии R-СНОР

Таким образом, фармакоэпидемиологический анализ выделил следующие проблемы:

1. Выбор более дозоинтенсивных режимов фармакотерапии актуален для пациентов с лимфомой Ходжкина, особенно для групп с промежуточными и распространенными стадиями.
2. Реальная клиническая практика замены прокарбазина на дакарбазин в программах BEASO(D)PP ставит актуальным вопрос о сравнительной эффективности и токсичности программ BEASOPP и BEACODP при распространенных и промежуточных стадиях ЛХ.
3. Более токсичные режимы неприемлемы для больных ЛХ пожилого возраста и при коморбидной нагрузке, что является отправной точкой для разработки альтернативной комбинации цитостатических агентов.
4. Среди агрессивных В-клеточных лимфом при мантийноклеточной и первичной медиастинальной обсуждаются интенсифицированные варианты терапии, и вопрос об адекватности данного подхода является задачей сравнительных исследований.
5. Рецидивы и рефрактерность на фоне терапии первой линии при ЛХ и ДВККЛ являются показанием для назначения более токсичных режимов второй и третьей

линии. Они схожи по набору цитостатических агентов и по эффективности при каждом из заболеваний. Имеющиеся данные о бессобытийной и общей выживаемости, частоте неудач терапии и назначения второй-третьей линий позволяют выполнить адекватный реальной практике фармакоэкономический анализ.

## ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

### **4.1. Замена прокарбазина на дакарбазин в BEACOPP-14: исследование сравнительной эффективности BEACODP-14 и BEACOPP-14**

Реальная практика замещения прокарбазина («Натулан») в программе BEACOPP на дакарбазин связана прежде всего с малодоступностью прокарбазина в Российской Федерации. Кроме того, ЛХ является официально зарегистрированным показанием для назначения дакарбазина, и он входит в один из базовых режимов фармакотерапии данного заболевания – программа ABVD. Однократное внутривенное введение дакарбазина в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> в первый день цикла эквивалентно пероральному приему прокарбазина в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> в день в 1 – 7 дни цикла.

С 2004 по 2017 год было выполнено сравнительное исследование эффективности интенсифицированных вариантов BEACOPP и BEACODP.

В процессе исследования были получены сбалансированные по ключевым характеристикам и факторам риска Международного прогностического индекса (IPS, индекс Хасенкивера – Дилля) группы пациентов, получивших BEACODP-14 и BEACOPP-14 (таблица 25).

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 даже 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.

Таблица 25. 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%)	
Vulky	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 $\geq$ 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: $\geq$ 15тыс в мм <sup>3</sup>	12 (16%)	14 (16%)	0,31
Лимфоцитопения: $<$ 600 кл/мм <sup>3</sup>	5 (7%)	7 (8%)	0,45

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 ОБ не достигнута ни в одной из веток ( $p=0,8$ , график 23).

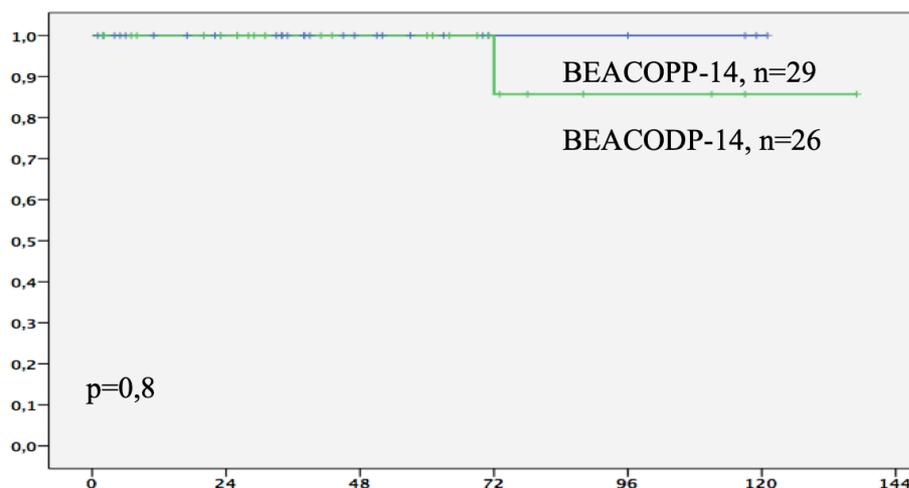


График 23. Общая выживаемость при ранних стадиях ЛХ с неблагоприятными факторами (промежуточные стадии). Включение прокарбазина или дакарбазина в комбинацию BEACOPP.

В группе с распространенными стадиями ВЕАСОДР-14 и ВЕАСОРР-14 получили соответственно 47 и 59 пациентов.

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 ВЕАСОДР-14 составила 74% (35 случаев), включая 62% (29 случаев) полных ремиссий.

В группе ВЕАСОРР-14 частота полного ответа составила 71% (42 случаев), 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.

Статистически значимых различий в частоте ответов в группах, получивших терапию с дакарбазином и с прокарбазином, не отмечено 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 веток ( $p=0,39$ , график 24).

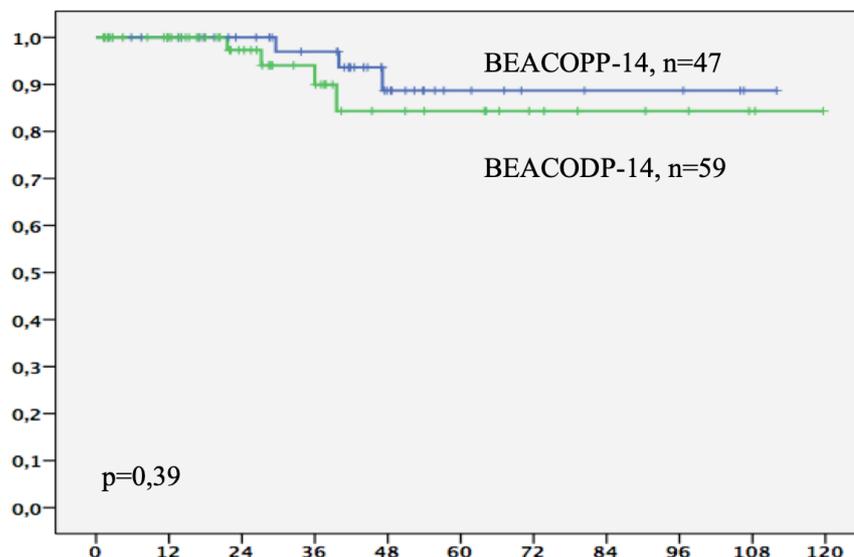


График 24. Общая выживаемость при распространенных стадиях ЛХ. Включение прокарбазина или дакарбазина в комбинацию ВЕАСОРР.

Частота развития нейтропении, тромбоцитопении и анемии в группах представлены в таблице 26. 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 26. 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 ряда факторов: сопоставимость по эффективности эскалированного и BEACOPP-14, численность пациентов в группах, период проведения терапии – был выполнен анализ ОВ с учетом объединения режимов. На графике 25 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% ( $p=0,4$ ).

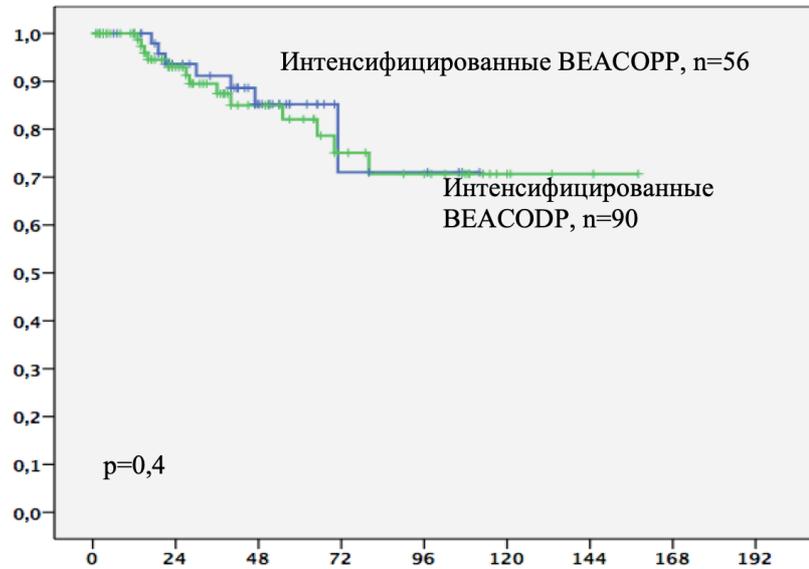


График 25. Общая выживаемость при распространенных стадиях. Включение прокарбазина или дакарбазина в интенсифицированные BEACO(D)P

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

#### 4.2. Интенсификация фармакотерапии в группе пациентов с мантийноклеточной лимфомой

Мантийноклеточная лимфома является потенциально неизлечимой агрессивной В-клеточной опухолью, результаты терапии которой могут зависеть от интенсификации фармакотерапии первой линии и при которой результаты опубликованных клинических исследований спорны ввиду несопоставимости групп пациентов с реальной практикой. При планировании сравнительного исследования прежде всего были учтены результаты реальной практики в возрастных группах старше и младше 65 лет и при наличии или отсутствии бластоидного варианта. Этот этап был необходим для последующей взвешенной оценки полученных результатов и разработки рекомендаций для селективной группы первичных случаев.

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%.

Таким образом, половина группы пожилых пациентов с МКЛ погибает в первые два года от верификации диагноза (график 26). Однако перспективы интенсификации фармакотерапии для этих пациентов сомнительны ввиду коморбидной отягченности и более высокого риска гибели от токсических осложнений в сравнении с молодыми пациентами.

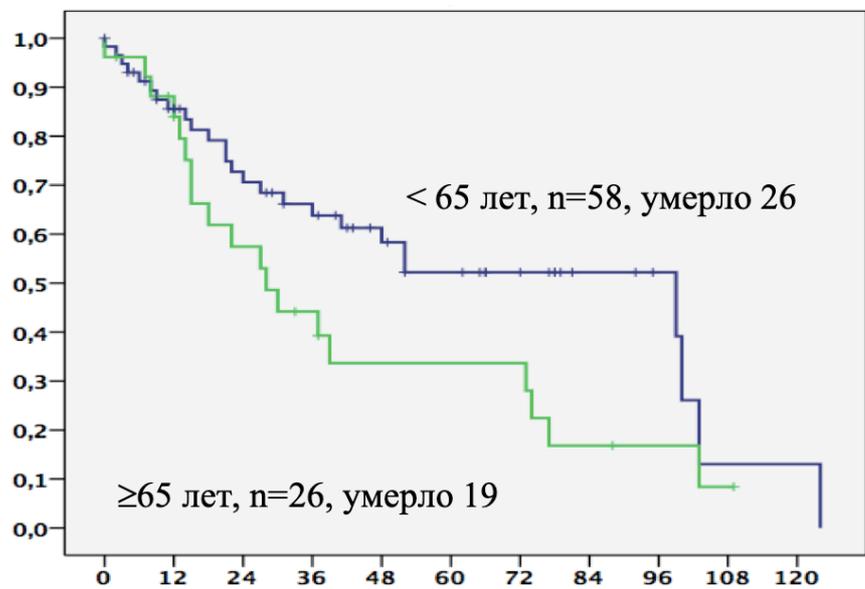


График 26. Общая выживаемость в группах моложе и старше 65 лет

Бластоидный вариант заболевания был вторым крайне негативным фактором, требующим учета при планировании исследования. Наличие бластоидного варианта сужает терапевтические возможности, даже с учетом новых таргетных препаратов, и существенно укорачивает общую выживаемость. Медиана общей выживаемости при бластоидном варианте в популяции пациентов Волгоградской области составила всего 27 месяцев, 95% ДИ (14; 40), при классическом варианте МКЛ – 73 месяца, 95% ДИ (40; 106) (график 27).

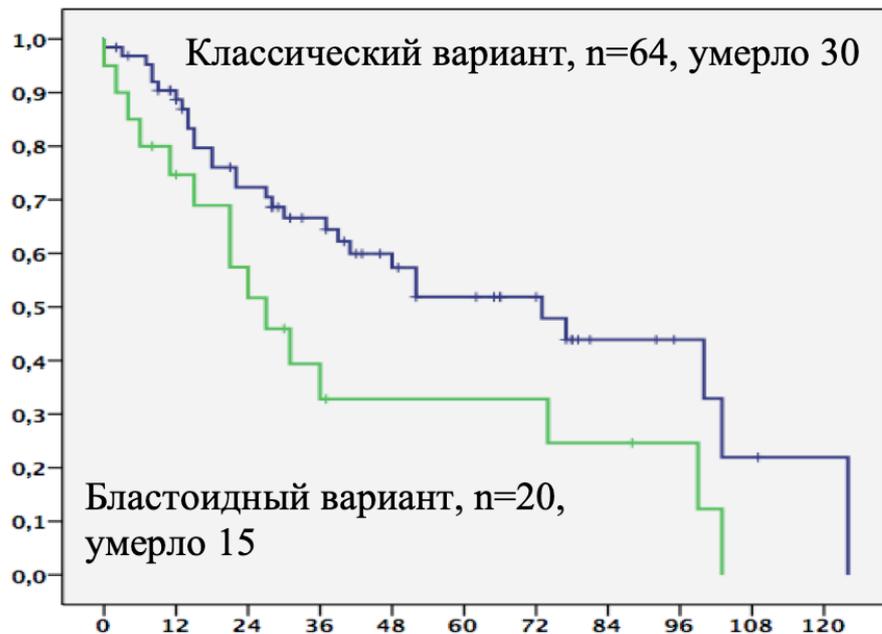


График 27. Общая выживаемость для классического и бластоидного вариантов МКЛ

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. Характеристики всех пациентов с МКЛ, получивших за 10 лет терапию R-CHOP-21 и R-hyperCVAD-R-HD-AraC, представлены в таблице 27.

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.

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.

Таблица 27. 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
МIPiB 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

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-hyper-CVAD-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 28.

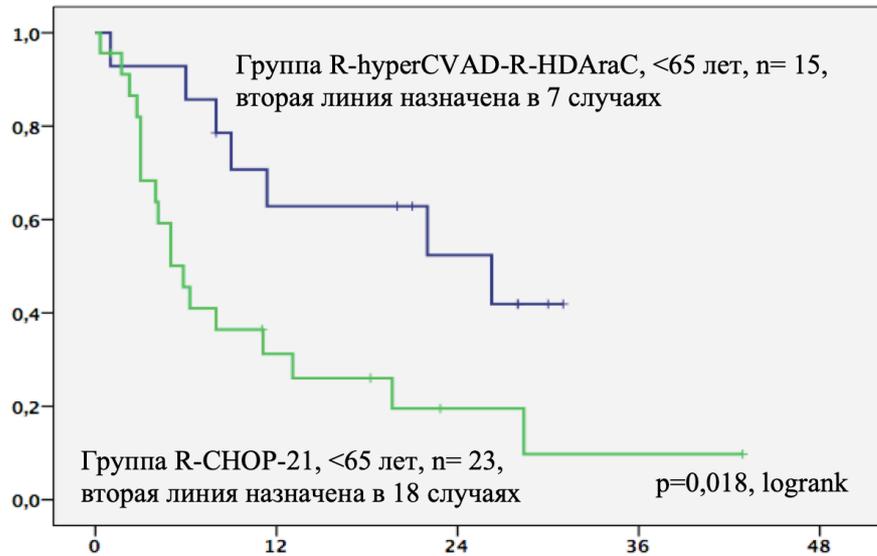


График 28. Выживаемость до начала терапии второй линии в группах моложе 65 лет

В группах R-hyperCVAD-R-HDAraC и R-CHOP назначение терапии второй линии выполнено в 8 (47%) из 15 и 18 (78%) из 23 случаев. 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. Трех 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.

#### **4.3. Замена доксорубицина на новантрон (митоксантрон): исследование сравнительной эффективности менее кардиотоксичного режима R-CNOR-21 и стандартного R-CHOP-21 в группе пожилых больных**

Дозо-зависимая кардиотоксичность антрациклиновых производных является одной из актуальных проблем в лечении пожилых пациентов с агрессивными лимфомами. Меньшая кардиотоксичность производных антрацендиона в сравнении с антрациклинами позволяет рассматривать митоксантрон как альтернативный доксорубицину агент в программах химиотерапии [182]. При достижении кумулятивной дозы доксорубицина  $400 \text{ мг/м}^2$  – 8 циклов по  $50 \text{ мг/м}^2$  – в группе пациентов старше 60 лет вероятность развития застойной сердечной недостаточности составляет 4,6% [183]. При увеличении кумулятивной дозы до  $550 \text{ мг/м}^2$  частота данного осложнения увеличивается до 7% [184]. Приблизительное соотношение разовых эквивалентных доз митоксантрона и доксорубицина составляет 1:5, таким образом разовая доза митоксантрона  $10 \text{ мг/м}^2$  может быть альтернативой  $50 \text{ мг/м}^2$  в программе CHOP [185].

Механизм кардиотоксического действия митоксантрона отличается от доксорубицина. Доксорубицин кроме ингибирования топоизомеразы  $\text{P}\beta$  индуцирует накопление свободных радикалов кислорода и повреждение митохондрий кардиомиоцитов. Митоксантрон характеризуется меньшим индуцированием свободно-радикального стресса, но большим влиянием на истощение внутриклеточного АТФ (аденозинтрифосфата) и нарушением метаболизма кардиомиоцитов [186]. Митоксантрон-включающие программы химиотерапии предложены как опции первой и последующих линий для

индолентных и агрессивных лимфом [187][188]. Были представлены данные мета-анализа, включавшего 12 рандомизированных исследований, сравнивавших эффективность CNOP и CHOP в группе пожилых пациентов с агрессивными лимфомами. Ни одно из исследований не включало ритуксимаб. Отмечена большая эффективность CHOP в глубине противоопухолевого ответа, но статистически не значимые различия в показателях общей выживаемости [189].

В данном исследовании была поставлена цель сравнить эффективность R-CNOP-21 и R-CHOP-21 и оценить частоту кардиотоксических осложнений каждого режима в группе пациентов старше 65 лет. С целью определения кардиотоксичности выполнялась ЭХО-КГ до начала каждого цикла иммунохимиотерапии и по окончании запланированного объема терапии. Факт кардиотоксичности документировался при снижении фракции выброса (ФВ) на 10% от исходного показателя, определенного до начала терапии, или при развитии аритмии в процессе терапии или в межкурсовом периоде.

Критерии включения:

1. Возраст пациента – 65 лет и старше
2. Иммуноморфологически подтвержденная диффузная В-крупноклеточная лимфома
3. Наличие информированного согласия
4. Выполненная программа стадирования для ДВККЛ, включающая трепанобиопсию костного мозга и КТ двух зон с контрастированием
5. Запланированный объем терапии первой линии – 6–8 циклов иммунохимиотерапии, с включением антрациклинового препарата (доксорубицин или митоксантрон)
6. Срок диспансерного наблюдения по окончании терапии первой линии – не менее 3 лет

Критерии невключения:

1. Вирусный гепатит В и невозможность назначения энтекавира, как фактор противопоказания к анти-CD20 (ритуксимаб) терапии

2. Исходная кардиальная патология, исключая назначение антрациклиновых препаратов и требующая замены последних на этопозид – ФВ < 50% или недавно перенесенный острый инфаркт миокарда
3. Неконтролируемая сопутствующая психическая патология – тяжелая деменция, психорганический синдром или необходимость постоянного пребывания пациента между циклами иммунохимиотерапии в психиатрическом стационаре
4. Диффузная В-крупноклеточная лимфома как результат трансформации других новообразований лимфоидной ткани – хронического лимфолейкоза, фолликулярной лимфомы или лимфомы Ходжкина
5. Стадии ДВККЛ, терапия которых может быть ограничена не более чем 4 циклами иммунохимиотерапии
6. Нарушение сроков введения цитостатических агентов по причине неявки пациента на запланированную госпитализацию, вне связи с осложнениями терапии или какими-либо сопутствующими соматическими заболеваниями
7. Отсутствие диспансерного наблюдения по окончании терапии первой линии, по причине переезда в другой регион.

В период 2005 – 2011 годов терапию R-CHOP-21 и R-CNOP-21 получили соответственно 48 и 57 пациентов с ДВККЛ старше 65 лет. Характеристики пациентов представлены в таблице 28. Статистически значимых различий по стадии заболевания, ЛДГ, индексу коморбидности, поражению костного мозга и других экстранодальных локализаций отмечено не было. Однако в группе R-CNOP-21 чаще встречались случаи с гиперэкспрессией bcl-2 в опухолевых клетках ( $p=0,03$ ). Кроме того, несмотря на статистическую незначимость различий ( $p=0,14$ ), частота случаев со значением МПИ 4 балла была ниже в группе R-CHOP-21 – 6 (12,5%) против 14 (25%) в группе R-CNOP-21.

Таблица 28. Характеристики групп пациентов старше 65 лет, получивших R-CHOP-21 и R-CNOP-21

Характеристики	R-CHOP-21 (n=48)	R-CNOP-21 (n=57)	p
Пол, м : ж	16(33%) :32(67%)	25(44%):32(56%)	0,18
Медиана возраста, лет	72	74	0,06*
Bulky	5 (10%)	6 (11%)	0,6
Чарльсон, 4 балла и более	34 (71%)	44 (77%)	0,51
Вовлечение экстранодальных зон > 1	12 (25%)	17 (30%)	0,66
Стадия III-IV	23 (48%)	32 (56%)	0,53
ЛДГ > N	19 (40%)	27 (47%)	0,43
МПИ 4 балла	6 (12,5%)	14 (25%)	0,14
Поражение костного мозга	4(8%)	7 (12%)	0,75
Медиана экспрессии ki-67, %	80	70	0,29*
Vcl-2 (> 50%)	21 (45%)	30 (53%)	0,03
Количество циклов терапии			
4	17 (35%)	19 (33%)	0,84
6	25 (52%)	29 (51%)	0,93
7-8	6 (13%)	9 (16%)	0,78

\*- непараметрический критерий Манна-Уитни

Количество циклов иммунохимиотерапии зависело от стадии заболевания, и, как следует из таблицы 4, половина пациентов в группах получили 6 циклов, и около одной трети – 4 цикла. Суммарная доза доксорубицина составила 200 мг/м<sup>2</sup> и 300 мг/м<sup>2</sup> после 4 и 6 циклов R-CHOP-21 соответственно. Для митоксантрона показатели суммарной дозы соответственно составили 40 мг/м<sup>2</sup> и 60 мг/м<sup>2</sup> после 4 и 6 циклов R-CNOP-21.

Более 6 циклов иммунохимиотерапии получили 6 (13%) пациентов в группе R-CHOP-21 и 9 (16%) в группе R-CNOP-21.

Данные об эффективности терапии и причинах смерти пациентов в группах представлены в таблице 29. Не отмечено различий в частоте достижения полных и частичных ремиссий в обеих группах R-CHOP-21 и R-CNOP-21: 30 (63%) и 35 (61%), 9 (19%) и 11 (19%) соответственно (p=0,9). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий (p > 0,05), случаев резистентности и

прогрессирования в абсолютных значениях было больше в группе R-CNOP-21: 7(12%) против 3(6%) и 6(10%) против 2(4%). Это может быть следствием несбалансированности групп по частоте случаев высокого риска МПИ, хотя и без статистически значимой разницы ( $p=0,14$ ), что следует из таблицы 1 – частота случаев со значением МПИ 4 балла была ниже в группе R-CHOP-21 – 6 (12,5%) против 14 (25%) в группе R-CNOP-21.

Таблица 29. Эффективность терапии R-CHOP-21 и R-CNOP-21 в группах старше 65 лет

Эффект терапии	R-CHOP-21 (n=48)	R-CNOP-21 (n=57)	p
Полная ремиссия	30(63%)	35(61%)	0,9
Частичная ремиссия	9(19%)	11(19%)	0,9
Резистентность	3(6%)	7(12%)	0,34
Прогрессирование	2(4%)	6(10%)	0,28
Рецидив < 12 мес	3(6%)	5(9%)	0,72
Рецидив > 12 мес	5(10%)	4(7%)	0,72
Умерло всего	21(44%)	33(58%)	0,12
Умерло в первые 12 месяцев	6(13%)	19(33%)	0,02
Умерло после 12 месяцев от установления диагноза	15(31%)	14(25%)	0,51
Смерть по причине инфаркта миокарда (ИМ)	3(6%)	4(7%)	0,69
острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)	2(4%)	2(3,5%)	0,96
Второе злокачественное новообразование (ЗНО)	2(4%)	2(3,5%)	0,96

Между группами не было значимых различий по частоте летальных исходов от не связанных с прогрессированием ДВККЛ причин. Абсолютные количества случаев инфаркта миокарда, ишемического инсульта и вторых опухолей, приведших к смерти, были идентичны. В целом после 12 месяцев от момента

окончания терапии в группе R-СНОР-21 умерло 15 (31%) человек, из них 7(46%) – по причинам, не связанным с ДВККЛ. Связанных с ДВККЛ случаев смерти после года от завершения терапии R-СНОР-21 было 8 (17%), из них 5 (62,5%) – поздние рецидивы заболевания, а 3 (37,5%) – пациенты с рецидивирующей/рефрактерной ДВККЛ, пережившие 12 месяцев на фоне терапии второй линии. Сравнимые результаты наблюдались и в группе R-СНОР-21, где после 12 месяцев от момента окончания терапии умерло 14 (25%) пациентов, из них 8 (57%) – по причинам, не связанным с ДВККЛ. Связанных с ДВККЛ случаев смерти в периоде после года от завершения терапии R-СНОР-21 документировано 6 (11%) случаев, из них 4 (67%) – поздние рецидивы заболевания, и 2 (33%) пациента с резистентной ДВККЛ.

Снижение фракции выброса более 10% отмечено у 2(4%) пациентов после 6 циклов R-СНОР-21 (суммарная доза доксорубицина 300 мг/м<sup>2</sup>) и ни в одном из случаев после 6 циклов R-СНОР-21 (суммарная доза митоксантрона 60 мг/м<sup>2</sup>). В подгруппах, получивших по 4 цикла сравниваемых программ, снижения ФВ более 10% от исходной величины не отмечено. Среди случаев, получивших 7-8 циклов терапии, также не было отмечено изменений по ЭхоКГ, но следует учитывать небольшое число пациентов с таким объемом терапии. Не отмечалось также эпизодов нарушения ритма на фоне терапии сравниваемыми программами.

При медиане наблюдения за группами более 5 лет анализ общей выживаемости показал отсутствие статистически значимых различий – общая 5-летняя выживаемость в группе R-СНОР-21 составила 46%, в группе R-СНОР-21 – 41% (p=0,11, logrank) (график 29). Тем не менее обращало на себя внимание представленное на графике 29 расхождение кривых в первые 24 месяца наблюдения. Статистически значимый характер p=0,031 был отмечен при применении более чувствительного к начальным расхождениям кривых функций выживаемости критерия Gehan-Breslow-Wilcoxon. Данный факт был связан с большей частотой смерти пациентов в первые 12 месяцев в группе R-СНОР-21 в сравнении с R-СНОР-21 – 19 (33%) против 6 (13%) соответственно.

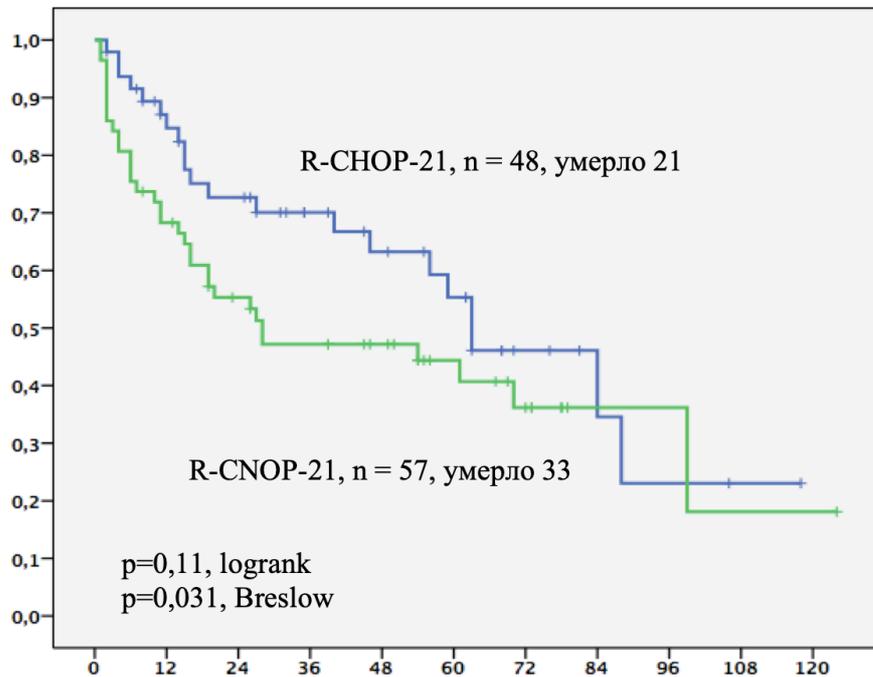


График 29. Общая выживаемость в группах R-CHOP-21 и R-CNOP-21 старше 65 лет

Случаи смерти пациентов в группах в периоде до 12 месяцев от начала терапии были проанализированы и получены следующие выводы. Во всех случаях причиной смерти была прогрессия основного заболевания на фоне терапии первой линии, таким образом, пациенты успели получить до 4-х и лишь несколько пациентов 6 циклов иммунохимиотерапии. Среди 6 случаев из группы R-CHOP-21 только 1 имел высокий риск по шкале МПИ – 4 балла.

Напротив, среди 19 пациентов группы R-CNOP-21 4 балла по шкале МПИ имели 10 (53%) пациентов, у которых была констатирована резистентность и прогрессирование на фоне терапии. Кроме того, среди этих 19 пациентов у 12 (63%) отмечена экспрессия BCL-2 > 50% в опухолевых клетках. Среди 6 пациентов группы R-CHOP-21 только у 2 (33%) отмечалась гиперэкспрессия BCL-2. Вероятно, несбалансированность групп по частоте высокого риска по МПИ и гиперэкспрессии BCL-2 могла оказать влияние на большую частоту неудач терапии первой линии в группе R-CNOP-21.

В исследуемых группах не было ни одного случая фатальных осложнений, связанных с инфекционными или геморрагическими осложнениями.

Лейкопении II-III степени по ВОЗ хотя бы на фоне одного из циклов R-CHOP-21 и R-CNOP-21 наблюдались соответственно у 20(42%) и 26(46%) пациентов ( $p=0,7$ ), IV степени по ВОЗ – у 5(10%) и 7(12%) пациентов соответственно ( $p=0,9$ ). Всем пациентам с лейкопенией IV степени выполнялось введение Г-КСФ и терапия по протоколу лечения фебрильной нейтропении. Наиболее глубокая тромбоцитопения, документированная после одного из циклов, соответствовала III степени по ВОЗ (35-40 тыс в мкл) и встречалась у 2(4%) и 4(7%) пациентов после R-CHOP-21 и R-CNOP-21 ( $p=0,69$ ). Геморрагических осложнений в этих случаях и потребностей в заместительной терапии тромбоцитарной массой не было.

В период наблюдения за группами – около 10 лет – не было отмечено различий между группами в частоте причин смерти, не связанных с прогрессированием основного заболевания (см. таблицу 29).

## ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Появление в первой линии интенсифицированных режимов химиотерапии значительно улучшило показатели выживаемости при распространенных стадиях лимфомы Ходжкина. Однако данное улучшение затрагивает только группу молодых пациентов, выполнение которым интенсивной терапии возможно в силу соматической сохранности. К сожалению, результаты в возрастной группе 60 – 65 лет и старше остаются неудовлетворительными. Эти пациенты редко включаются в проспективные рандомизированные клинические исследования и для них не разработаны стандарты терапии [190]. Определенное значение имеет и относительная редкость ЛХ в группе пожилых лиц, в сравнении с другими опухолями лимфоидной ткани. Различные популяционные исследования показывают частоту впервые выявленной ЛХ среди лиц пожилого возраста в пределах 15 – 35% в группе лимфом [191].

Независимое негативное значение возрастного фактора, его влияние на показатели выживаемости учитывается в большинстве прогностических систем для гематологических пациентов. Кроме того, возрастную группу старше 60 лет характеризует большая коморбидная нагрузка, плохая переносимость стандартных режимов химиотерапии, распространенные стадии заболевания и большие очаги опухолевого роста (bulky). Среди пожилых пациентов с ЛХ чаще встречается смешанно-клеточный вариант заболевания – 31-50% от всех первичных случаев, Эпштейн-Барр-положительный статус – 34% случаев, синдром интоксикации и плохое состояние по шкале ECOG. Данный набор факторов дополнительно влияет на укорочение общей выживаемости [192][193].

Следует отметить, что многие прогностические системы принципиально не применимы в данной возрастной группе, поскольку при их разработке количество лиц старше 60 лет или было чрезвычайно мало, или данные случаи вообще не

включались в анализ. В оригинальное исследование Немецкой группы по изучению лимфомы Ходжкина (GHSG) было включено только 9% старше 55 лет и ни одного пациента старше 65 лет [194]. С другой стороны, для пожилого контингента гематологических больных приобретает практическое значение применение различных гериатрических оценок и шкал коморбидности [192] [195] [196].

В группе больных старше 60 лет выбор терапии первой линии более сложен и чаще требует персонифицированного подхода. Широкое назначение заведомо паллиативных цитостатических программ неприемлемо, поскольку прогрессирование заболевания в данном случае будет скорее носить фатальный характер, в том числе по причине невыполнимости адекватной терапии второй линии. Переносимость терапии, подбор цитостатических агентов с учетом коморбидного фона, адекватность программы терапии степени распространенности опухоли и возможность сохранения качества жизни – все это необходимо учитывать в группе пожилых пациентов.

Выполнение интенсивных программ при соматической сохранности может быть возможно и в возрастной группе старше 65 лет со стадиями ПВ и дополнительными факторами риска и при III – IV стадиях. Вынужденное снижение относительной дозо-интенсивности цитостатической терапии (relative dose intensity, RDI) до  $\leq 65\%$  от запланированной расчетной величины по причине коморбидной нагрузки или риска неконтролируемой токсичности, бесспорно, облегчает переносимость лечения. Но обратной стороной подобной тактики является существенное укорочение беспрогрессивной и общей выживаемости [150] [197].

Программа ABVD является одним из стандартов терапии первой линии при промежуточных и распространенных стадиях ЛХ. Ее переносимость и удобство, возможность проведения терапии в условиях дневного стационара и низкая гематологическая токсичность могли бы служить аргументами в пользу назначения в группе пожилых пациентов.

Однако с входящим в программу блеомицетином связан высокий риск легочной токсичности, частота которой в группе старше 60 лет составляет 24%, а смертность, связанная с пульмональным фиброзом – до 18% [198].

Выполнение в качестве альтернативы стандартного (базового) ВЕАСОРР также невозможно, но уже по причине серьезной гематологической токсичности и связанной с ней летальности, достигающей 21% [151] [199]. Предлагаемый вариант исключения из ВЕАСОРР этопозида – режим ВАСОРР, несмотря на снижение гематологической токсичности и снижение ассоциированной с терапией смертности до 12%, также не мог рассматриваться в качестве варианта терапии для пожилых больных [158] [200]. Были предприняты попытки улучшить результаты в группе пожилых за счет применения программы VEREMB (винбластин, циклофосфамид, прокарбазин, этопозид, митоксантрон, блеомицетин). Но, несмотря на эффективность данной опции по результатам двух проспективных исследований, частота смертности от токсических осложнений составила 3% и 7% соответственно [159][160][201].

Программу без блеомицетина – PVAG (преднизолон, винбластин, доксорубин и гемцитабин) – разработала Немецкая группа по лечению ЛХ GHSG и провела исследование II фазы. Отмечен лишь один случай смерти, ассоциированной с терапией, из 55 включенных больных. Но в данное исследование включались только соматически сохранные пациенты 60 – 75 лет [161][202]. В таблицах 30 и 31 представлены характеристики ретроспективных и проспективных исследований, выполненных после 2000 года.

По результатам проспективных исследований, включавших исключительно случаи с распространенными стадиями, показатель общей 5-летней выживаемости находился в пределах 42 – 58%.

Как видно из представленных данных, риск ассоциированной с терапией смерти находится в пределах 3 – 21% и наибольший для программы ВЕАСОРР – 21%.

Даже при ранних стадиях ЛХ у лиц пожилого возраста показатель смертности, связанной с терапией, более чем в 15 раз выше в сравнении с молодыми пациентами.

Таблица 30. Ретроспективные исследования

Автор, год	Кол-во больных /доля распротр. стадий (%)	Период лечения	Медиана Возраста	Терапия первой линии	5-летняя ОВ
Stark, 2002	102/60%	1991-1998	72(60-91)	Гетерогенная	Медиана -26 мес
Weekes, 2002	56/73%	1982-1998	-	ChIVPP, ChIVPP/ABV	ChIVPP/ABV – 67% ChIVPP – 30%
Enblad, 2002	77/53%	1985-1988	71(61-91)	MOPP/ABVD–71% ChIVPP – 22%	45%
Enblad, 2002	62/42%	1989-1992	71(60-88)	LVPP/OEPA	48%
Kim, 2003	86/40%	1969-1995	68(60-93)	Гетерогенная (ЛТ только – 50%)	48%
Landgren, 2003	88/69%	1973-1994	72(60-92)	MOPP/ABVD	39%
Engert, 2005	372/48%	1988-1998	65(60-75)	COPP/ABVD COPP/ABV/ IMEP BEACOPP	65%
Van Spronsen, 2005	57/37%	1995-2001	-	Гетерогенная	46%
Evens, 2012	95/64%	1999-2009	67(60-89)	Гетерогенная	58%

В рандомизированных исследованиях III фазы GHSB HD10 и HD11, включавших 117 пожилых пациентов, связанная с терапией ABVD смертность в группе пожилых составила 5% против 0,3% в группе моложе 60 лет ( $p < 0,001$ )[203].

Показатели 5-летней ОВ в группе пожилых с ранними стадиями были существенно хуже в сравнении с группой моложе 60 лет – 81% против 97%. В исследовании эффективности упомянутого выше режима VEPMB, включавшем 105 пациентов, многофакторный анализ показал значимое негативное влияние на бессобытийную и общую выживаемость не только таких классических предикторов, как стадия и наличие В-симптомов, но и наличия коморбидности.

Общая 5-летняя выживаемость в подгруппе без коморбидности составила 69%, при наличии коморбидности – 54%, ( $p < 0,01$ ). В другом ретроспективном исследовании снижение повседневной активности, оцениваемое по индексу ADL (activity of daily living), показало существенное негативное влияние на общую и свободную от неудач выживаемость.

В многофакторной модели возраст  $\geq 70$  лет и снижение индекса ADL были самыми значимыми факторами риска [204].

Для пациентов пожилого возраста с коморбидной патологией, терапия не разработана и данная группа пациентов не включались в РКИ.

Таблица 31. Проспективные исследования (после 2000 года)

Автор, год	Кол-во больных /доля распростран. стадий (%)	Медиана возраста	Терапия первой линии	Смертность,	Выживаемость
Macpherson, 2002	38/100%	72	ODBER	0%	5-летняя ОВ – 42%
Levis, 2004	105/54%	71 (ср.)	VEPMB	3%	5-летняя ОВ – 64%
Ballova, 2005	68/100%	70	СОРР/ABVD против ВЕАСОРР-21	9% 21%	5-летняя ОВ: СОРР/ABVD – 50% ВЕАСОРР-21 – 50%
Kolstad, 2007	29/62%	71	СНОР±ЛТ	7%	3-летняя ОВ: ранние стадии – 91%

					распростр. – 67%
Klimm, 2007	89/37%	66	COPP/ABVD + ЛТ	-	5-летняя ОВ: ЛТ на расширенные поля – 59%, на вовлеченные зоны – 81%
Proctor, 2012	103 (70%)	73	VEPEMB	7%	3-летняя ОВ: ранние ст. -81%, распростр. ст. – 66%
Evens, 2013	44 (100%)	65	ABVD против Stanford V	9%	5-летняя ОВ – 58%
Boll, 2013	117 (0%)	66	ABVD + ЛТ	5%	5-летняя ОВ – 81%

Выполнено сравнительное проспективное рандомизированное исследование, по принципу non-inferiority (не уступает по эффективности). Включенные в программу IVDG цитостатические агенты характеризовались минимальной потенциальной кардио- и пульмональной токсичностью, имели регистрацию в РФ для назначения при опухолях лимфоидной ткани и входили в другие программы химиотерапии ЛХ, включенные в Национальные клинические рекомендации. Кроме того, оригинальный режим IVDG предполагал дозо-модифицированный (dose-adjusted) принцип назначения каждого последующего цикла, в зависимости от глубины и длительности ранее перенесенной гематологической токсичности.

Программа IVDG (идарубицин, винбластин, дакарбазин, гемцитабин) для пожилых лиц с ЛХ, кардиальной и/или легочной сопутствующей патологией:

Идарубицин 5 мг/м<sup>2</sup>, в/в 1, 15 дни

Винбластин 5 мг/м<sup>2</sup>, в/в 1, 15 дни

Дакарбазин 375 мг/м<sup>2</sup>, в/в 1, 15 дни

Гемцитабин 800 мг/м<sup>2</sup>, в/в 1, 15 дни

Перерыв между циклами – 14 дней. Если количество лейкоцитов менее 2 тыс в мкл и тромбоцитов менее 75 тыс сохраняется к дню очередного введения или проведение программы осложнилось лейкопенией IV степени по ВОЗ более 4 дней, доза гемцитабина может быть редуцирована до 500 мг/м<sup>2</sup>, дакарбазина до 300 мг/м<sup>2</sup>.

В исследование включались все первичные больные с верифицированной ЛХ старше 60 лет, вне зависимости от количества и тяжести сопутствующей патологии. С февраля 2009 по апрель 2017 года было выявлено и рандомизировано в исследование 37 пациентов с классической лимфомой Ходжина, соответствующих критериям включения. Характеристики пациентов, включая данные о коморбидности, представлены в таблице 32.

Таблица 32. 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
B-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

Среди 16 случаев стабильной ИБС (ишемической болезни сердца) 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%), 8 циклов – 7 (40%) пациентов. В группе IVDG 4 цикла получили 6 (30%), 6 циклов – 14 (70%) пациентов. 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 ( $p=0,26$ ).

Первым случаем достижения полной ремиссии на фоне оригинальной программы IVDG был опыт лечения 67-летней пациентки с лимфомой Ходжкина на фоне ИБС, стенокардии напряжения, ФК II, ХСН IIА, NYHA 3. Кроме того, имел место хронический обструктивный бронхит, эмфизема легких и пневмосклероз, ДН II. Длительность ХОБЛ по данным анамнеза составляла около 30 лет. На момент госпитализации в гематологическое отделение имелось гистологическое и иммуногистохимическое подтверждение лимфомы Ходжкина, вариант нодулярный склероз. Первичное стадирование показало наличие IVB стадии заболевания с поражением шейных, подмышечных, паховых, парааортальных, субаортальных, бифуркационных, бронхопульмональных, мезентеральных, парааортальных лимфоузлов, селезенки и очагового поражения левой верхней легочной доли. Случай характеризовался плохим состоянием пациентки по шкале ECOG – 3 балла – и серьезными опасениями на предмет возможных осложнений от включения в терапию первой линии блеомицетина и доксорубицина. После двух циклов (4 введения) IVDG отмечен регресс очагов опухолевого поражения более 50%, а после 6 циклов констатирована полная ремиссия по КТ с контрастированием. При этом не отмечалось ухудшения статуса со стороны показателей ФВД и отрицательной динамики по ЭхоКГ. После констатации полной ремиссии консолидирующая лучевая терапия не проводилась, длительность ремиссии составила 5 лет.

В другом случае пациент 70 лет с нижней параплегией и нарушением функции тазовых органов по причине сдавления опухолью спинного мозга на уровне T<sub>II</sub>–T<sub>IV</sub> до госпитализации в отделение страдал стенокардией напряжения, ФК II, ХСН IIА, NYHA 2 (рисунки 6-7). Первичное стадирование определяло IVA стадию лимфомы Ходжкина, нодулярный склероз, с поражением надключичных, подмышечных, медиастинальных лимфоузлов, объемное экстрадуральное образование в позвоночном канале на уровне тел позвонков Th<sub>II</sub> – Th<sub>IV</sub>, вторичные специфические изменения в соответствующих позвонках, стеноз позвоночного канала и компрессионную миелопатию на уровне Th<sub>II</sub> – Th<sub>IV</sub>. Нижняя параплегия с нарушением функции тазовых органов потребовала наложения эпицистостомы.

Биопсия опухоли была выполнена при выполнении декомпрессионной ламинэктомии в условиях нейрохирургического отделения 23.01.2015. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования установили классическую лимфому Ходжкина, тип II нодулярного склероза.



Рисунок 6. Пациент Ш., 70 лет. Экстрадуральное образование на уровне Th II-IV, сдавливающее позвоночный канал, поражение тел Th II-IV.



Рисунок 7. 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. Данные эффективности терапии и кривые общей выживаемости представлены в таблице 33 и на графике 30.

Таблица 33. 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

К началу 2019 года в группе IVDG умерло пациентов 11 (55%) из 20, в группе ABVD – 7 (41%) из 17 (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% ( $p = 0,41$ ).

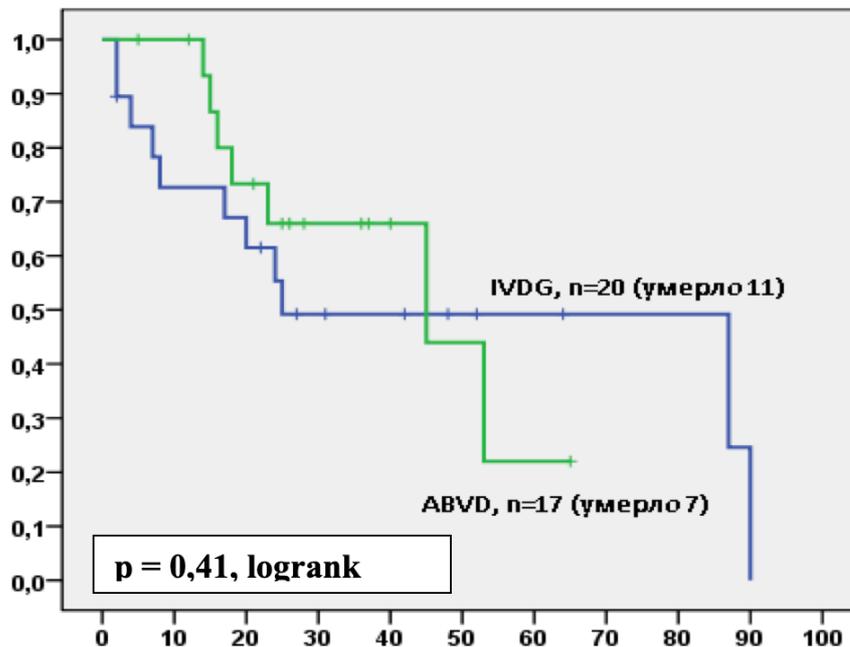


График 30. Общая 5-летняя выживаемость в группах IVDG и ABVD

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 ( $p=0,004$ ).

На рисунке 8 представлена КТ картина пульмонального фиброза у пациента 68 лет, выявленная при рестадировании по окончании терапии.



Рисунок 8. Картина пульмонального фиброза после ABVD-терапии у пациента 68 лет.

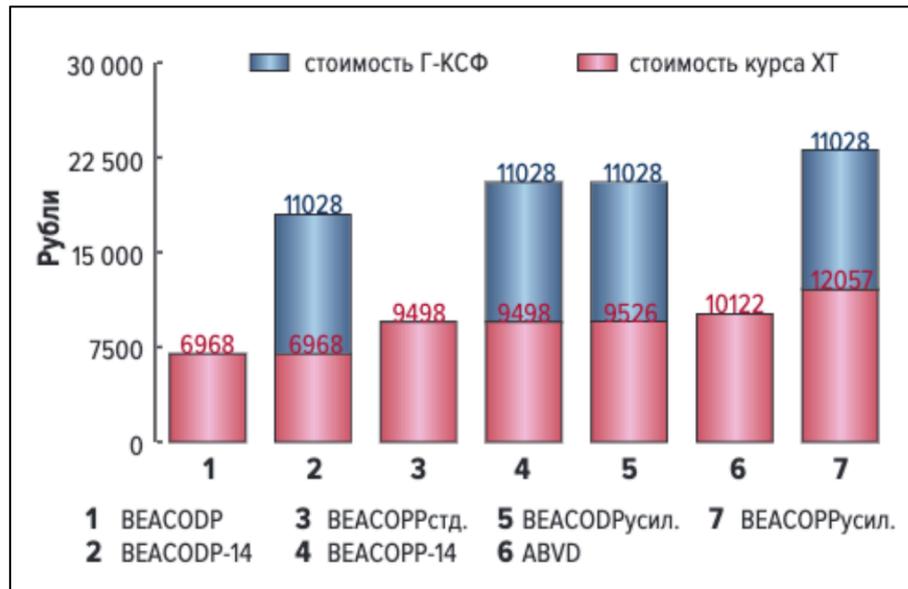
В группе IVDG не отмечено случаев снижения объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) менее 80%. В группе ABVD после 6 циклов терапии у 6 (35%) пациентов документировано снижение ОФВ1 до 73-75%. У 4 (67%) из них, впоследствии с определенным по КТ пульмональным фиброзом, индекс Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ)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

## ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Предшествующие построению модели анализа общей и бессобытийной выживаемости и регрессионная модель пропорциональных рисков по Коксу давали наиболее точные значения вероятностей переходов из одного состояния в другое.

Анализ стоимости фармакотерапии базировался на государственном регистре предельных отпускных цен и данных региональных закупок. Для каждого референтного препарата вычислялась средняя стоимость 1 грамма или миллилитра.

На диаграмме 5 представлена стоимость каждой из программ первой линии для лечения лимфомы Ходжкина в 2018 году. Ввиду необходимости включения Г-КСФ в усиленные (эскалированные) варианты BEACOPP, выделена доля в затратах на данный препарат.



\*Г-КСФ – гранулоцитарный колоние-стимулирующий фактор

Рисунок 9. Стоимость программ первой линии терапии лимфомы Ходжкина.

Стоимость фармакотерапии первой линии при ДВККЛ принципиально различалась до и после внедрения в клиническую практику ритуксимаба (рисунок 10).

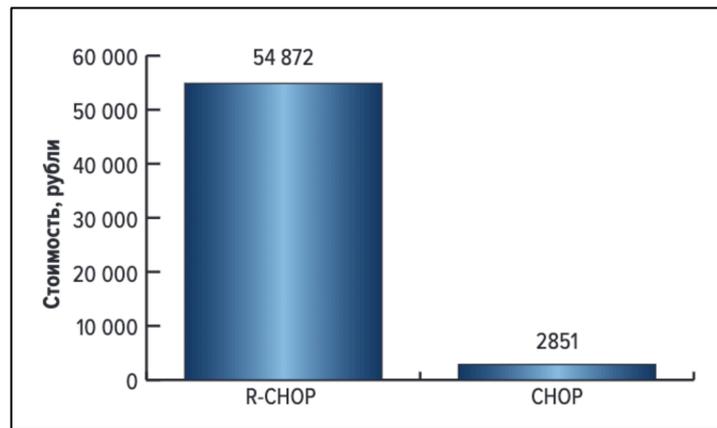


Рисунок 10. Стоимость режима CHOP-21 и R-CHOP-21.

Увеличение стоимости режимов первой линии может быть связано не только с включением в программу моноклонального антитела. Так, в подгруппе пациентов с первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой оба базовых режима фармакотерапии содержали ритуксимаб, причем с одинаковой курсовой кратностью введения. Разница в затратах касалась прежде всего большего количества цитостатических агентов в программе R-CHOD(8)-R-EDHAP – в первой линии вводились этопозид, высокие дозы цитарабина и цисплатин. Отказ от данного режима со временем был связан с появлением Национальных клинических рекомендаций, определивших приоритет программы R-DA-EPOCH (рисунок 11).

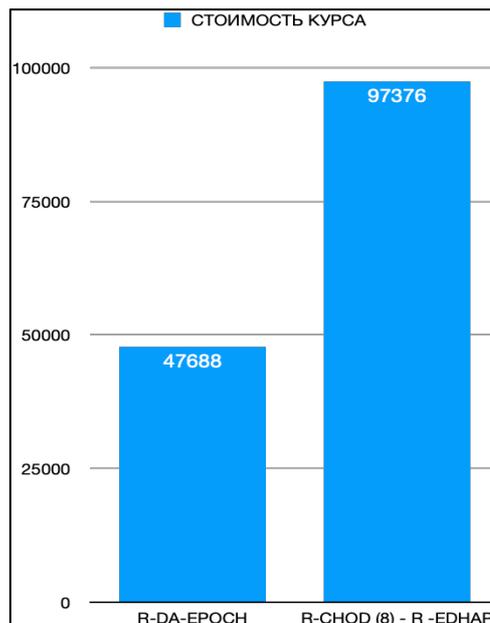


Рисунок 11. Базовые режимы первой линии при ПМВКЛ.

Практический интерес к стоимости программ фармакотерапии второй и третьей линий связан со следующими аспектами. Во-первых, при ДВККЛ и ЛХ выбор происходит между сходными опциями и различия могут быть только в добавляемых к программе таргетных агентах, чаще всего – моноклональные антитела различной направленности. При ДВККЛ добавление ритуксимаба является общей практикой и предусмотрено Национальными рекомендациями. В случае ЛХ речь может идти об анти-CD30 или анти-PD-1-агентах (брентуксимаба ведитин или ниволумаб и пембролизумаб соответственно), но одобрение данных опций в Российских клинических рекомендациях произошло после 2018 года.

Сравнительная стоимость трех наиболее распространенных селвидж-режимов иммунохимиотерапии, назначаемых при неудачах терапии первой линии ДВККЛ, представлена на рисунке 12.

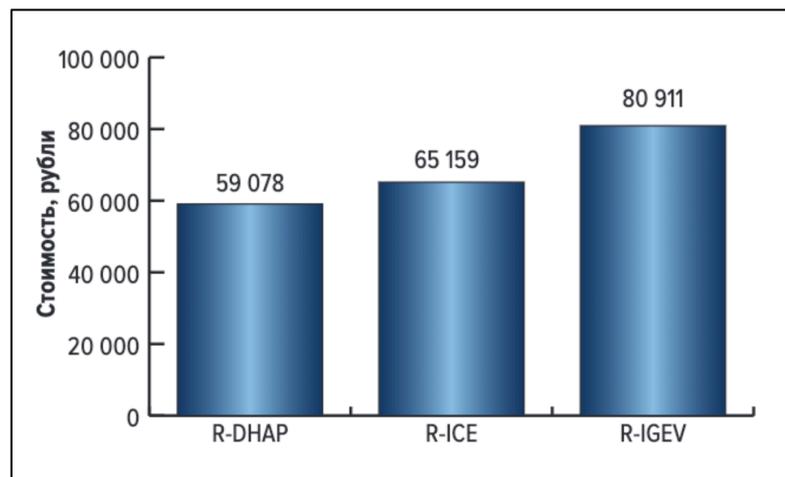


Рисунок 12. Режимы второй-третьей линии при неудачах терапии первой линии ДВККЛ

Марковское моделирование позволило провести оценку целесообразности затрат на сравниваемые стратегии, с учетом их эффективности [206][207]. Каждая из Марковских моделей разрабатывалась с учетом нозологической формы, особенностей ее течения и частоты неудач лечения. Планирование моделей начиналось с определения так называемых «узлов – состояний», которые могли отличаться между нозологическими формами в зависимости от особенностей течения заболевания. Для случаев ДВККЛ, в связи с полученными эмпирическими

данными о частоте эпизодов прогрессирования и назначения программ второй и последующих линий, модель предполагала ранний и поздний рецидив заболевания, достижение ремиссии на фоне фармакотерапии первой и второй линии и смерть после достижения любого из ответов – в ремиссии и на фоне терапии.

Вероятности переходов между состояниями или пребывания в одном из них рассчитывались для каждой из стратегий терапии по методу Каплан – Майера на основании собственных данных и для удобства могли быть представлены на диаграмме для каждого из переходов. Такой дизайн наиболее соответствовал популяции пациентов с мантийноклеточной лимфомой, тем более что для этой группы был важен учет неудач и первой, и второй линий терапии (рисунок 13).

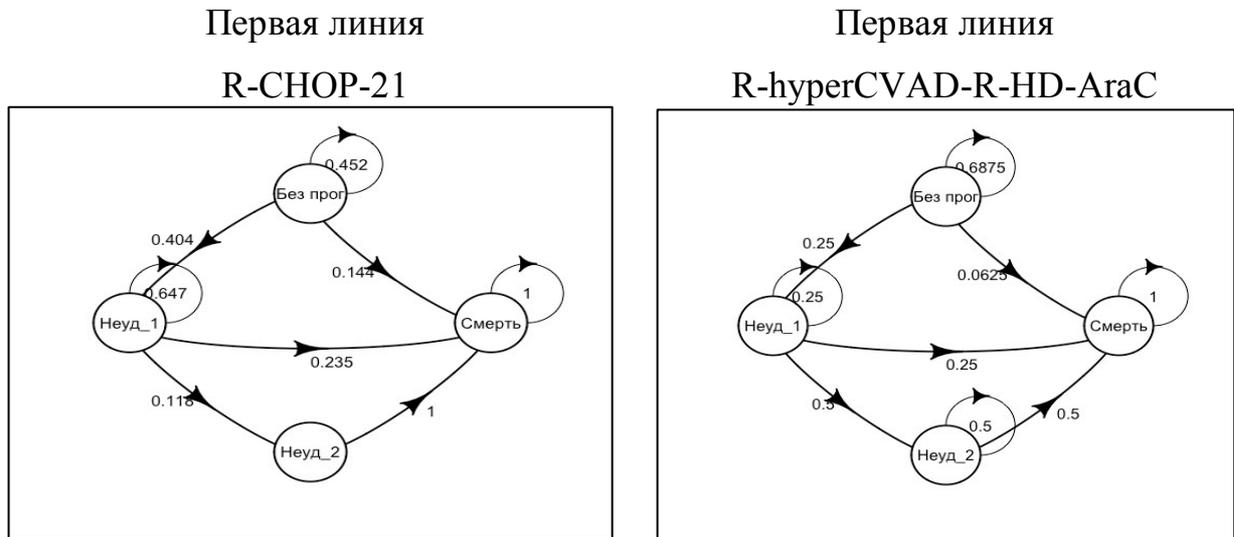


Рисунок 13. Марковская модель с демонстрацией вероятности переходов между состояниями при двух стратегиях первой линии

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.

Для каждой из нозологических форм абсорбирующим, невозвратным состоянием был факт смерти. Вероятность перехода из одного состояния в другое, как отмечалось выше, определялась при расчете бессобытийной, беспрогрессивной и общей выживаемости. Кроме того, для более точного представления вероятности в модель анализ выживаемости по Каплан-Майеру дополнялся определением наиболее подходящего распределения, характеризующего кривую выживаемости и соответствующего распределению вероятности события.

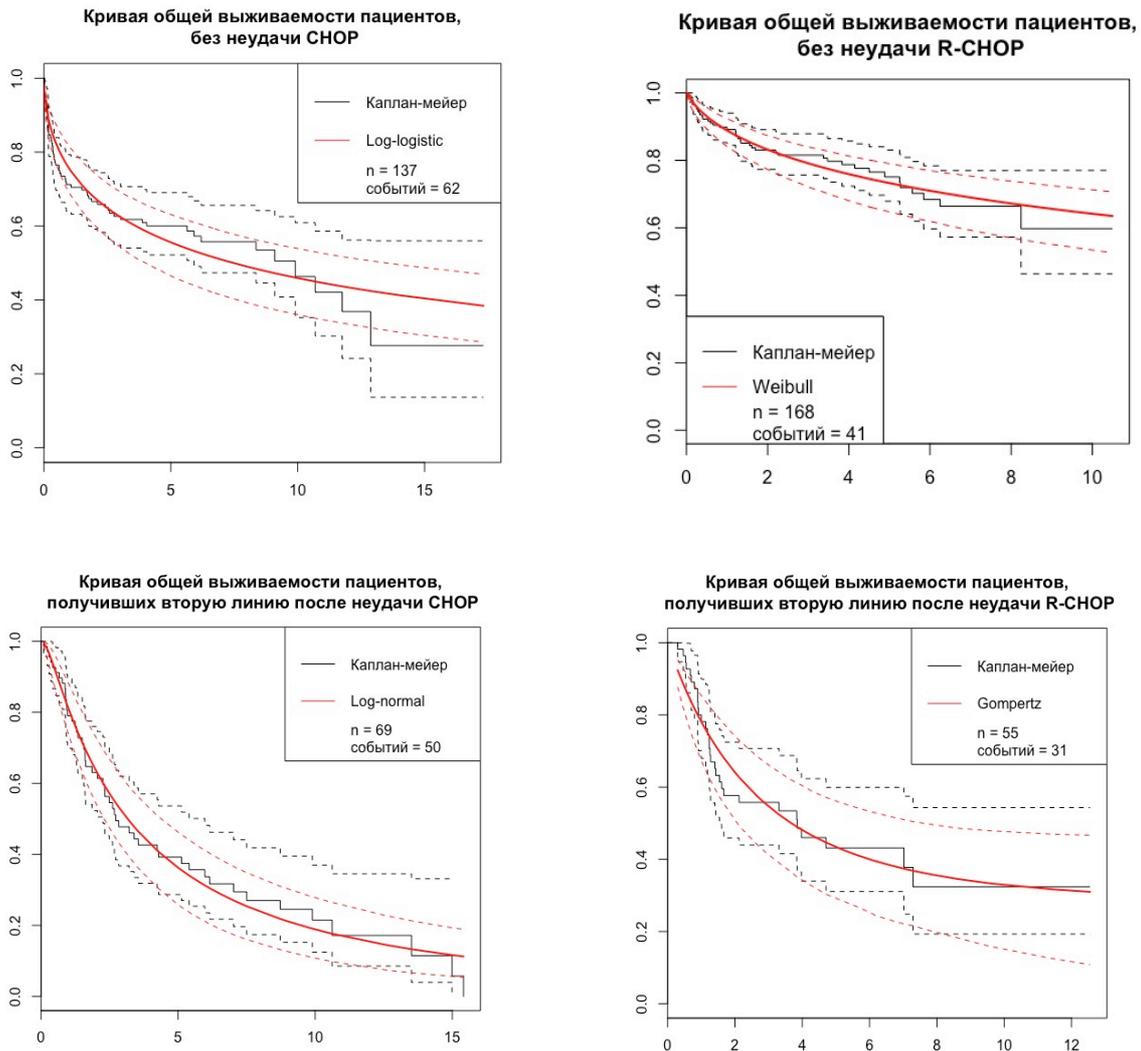


Рисунок 14. Определение распределения вероятности переходов для построения Марковской модели при ДВККЛ

Рисунки 14 и 15 иллюстрируют данный этап на примере химиотерапии CHOP-21 и иммунохимиотерапии R-CHOP-21 при ДВКЛЛ и режимах R-DA-EPOCH и R-CHOD(8)-R-EDHAP при ПМВКЛ.

На рисунке 15 представлены аппроксимации эмпирических кривых Каплан-Майера кривыми различных распределений: лог-логистическим, Гомпертца и Вейбулла. Определение наиболее точно описывающего эмпирическую картину распределения выполнялось для каждой стратегии терапии и для каждого узла Марковской цепи. Помимо этого, представлены эмпирические кривые общей и бессобытийной выживаемости для программ R-DA-EPOCH и R-CHOD(8)-R-EDHAP, визуализация наложения (аппроксимации) кривых различных распределений (гамма, экспоненциальное, лог-нормальное, Вейбулла) на полученные в реальной практике кривые выживаемости.

Для каждого из распределений определялось, насколько правдоподобно оно описывает реальные эмпирические данные.

Выполнялся расчет функции правдоподобия, ее логарифма (log-likelihood) и выбор варианта распределения, в котором данный показатель стремится к наиболее низкому значению [208] [209].

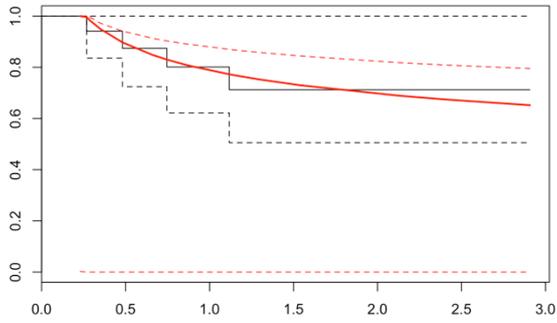
Наиболее часто Марковские модели рассчитывались с учетом Вейбулловского распределения вероятностей переходов между узлами-состояниями.

Статистические пакеты среды «R» – «heemod», «survival», «flexsurv» – позволяли построить модель на основании данных анализа выживаемости, корректно учесть вероятности изменений состояний и выполнить фармакоэкономические расчеты [210][211]. Для каждой нозологической формы был определен горизонт времени в модели и стоимость нахождения пациента в различных состояниях.

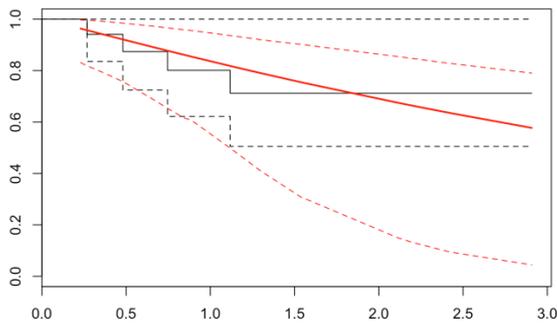
Состояние без прогрессирования рассматривалось как отправная точка, с которой начинался расчет модели. Эффективность стратегии представляла собой кумулятивную функцию, отражавшую количество накопленных пациентов вне абсорбирующего состояния.

R-DA-EPOCH: общая выживаемость

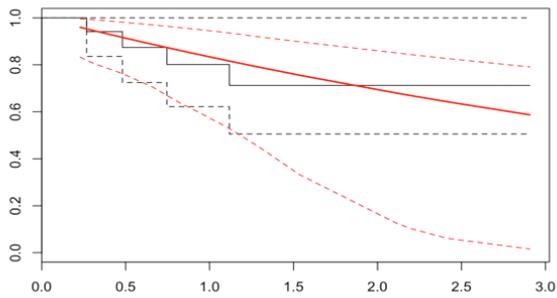
GenGamma = -8,749



Gamma = -10.798

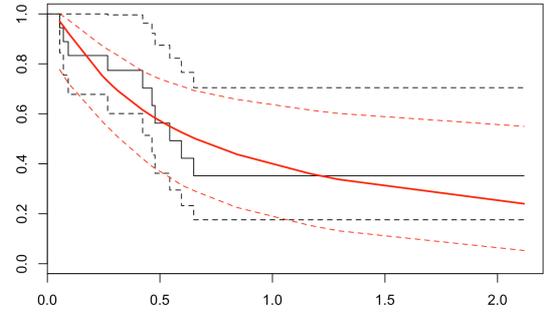


WeiBull = -10.806

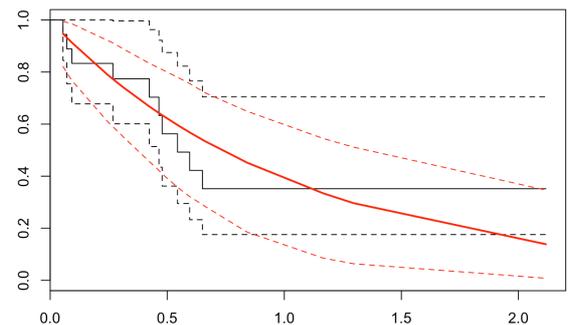


R-DA-EPOCH: бессобытийная  
выживаемость

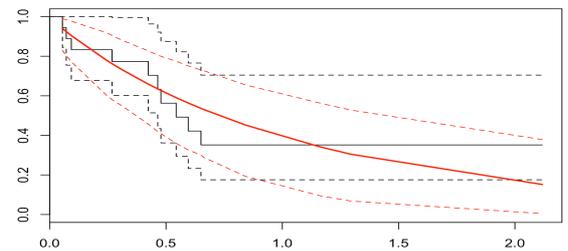
GenGamma = -9.779



Gamma = -10.553

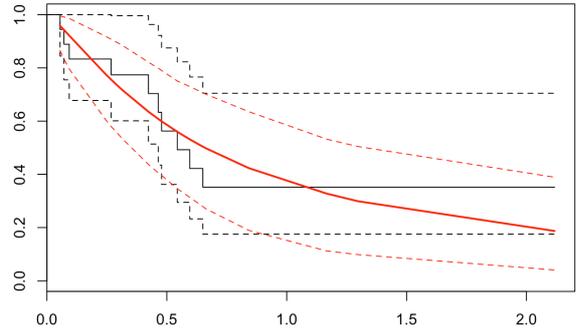
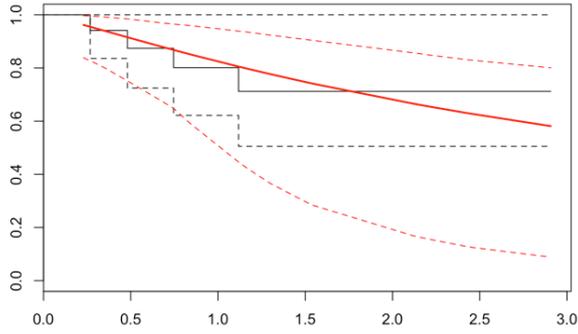


WeiBull = -10.523

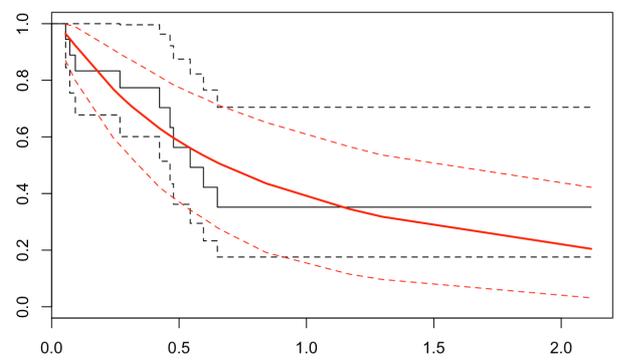
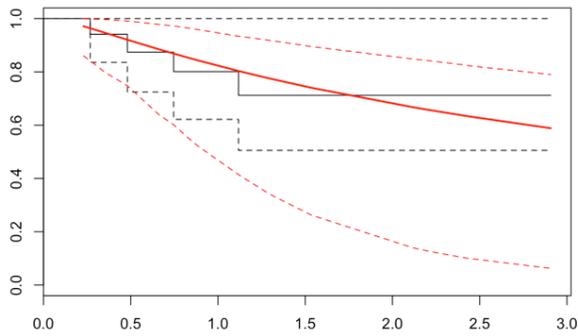


Log-Logistic = -10.632

Log-Logistic = -9.856

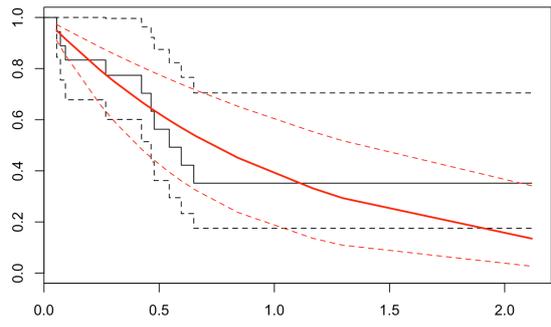
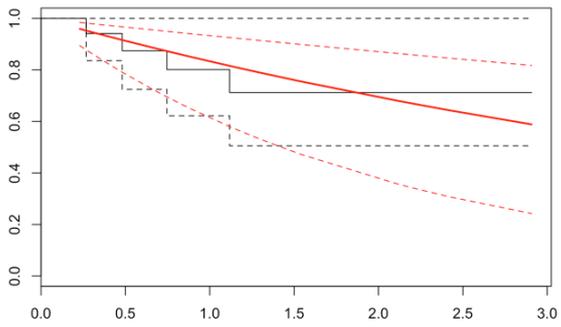


Log-normal = -10.334      Log-normal = -9.934



Exponential = -10.806

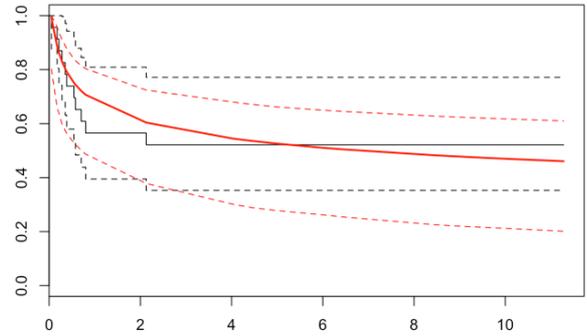
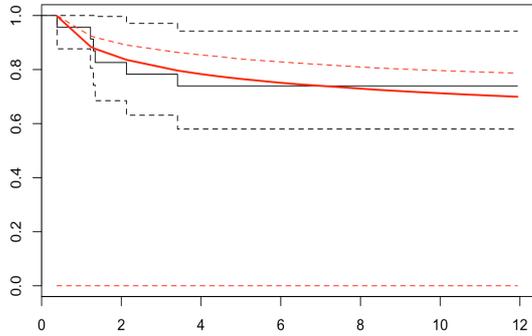
Exponential = -10,555



(Б) для программы R-CHOD(8)-R-EDHAP

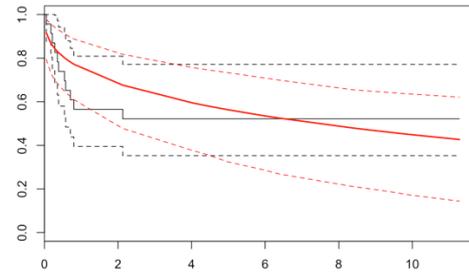
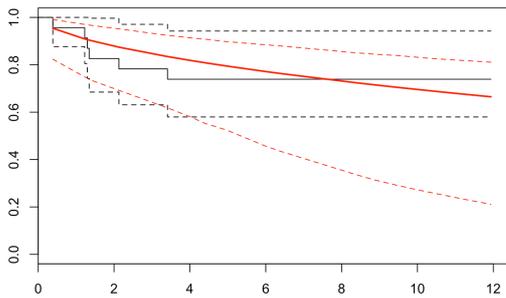
R-CHOD-8-R-EDHAP:  
 выживаемость  
 GenGamma = -21.468

общая R-CHOD(8)-R-EDHAP: бессобытийная  
 выживаемость  
 GenGamma = -22.727



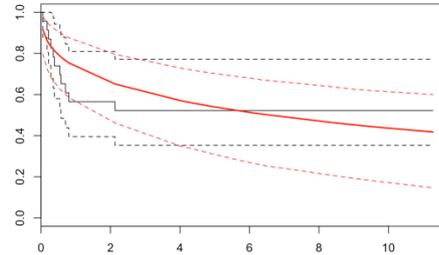
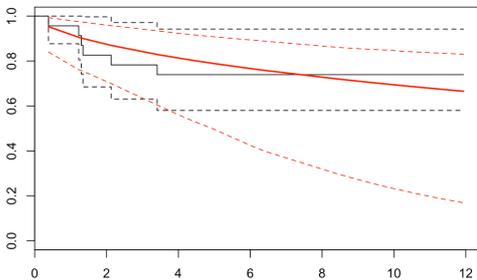
Gamma = -24.294

Gamma = -27.992

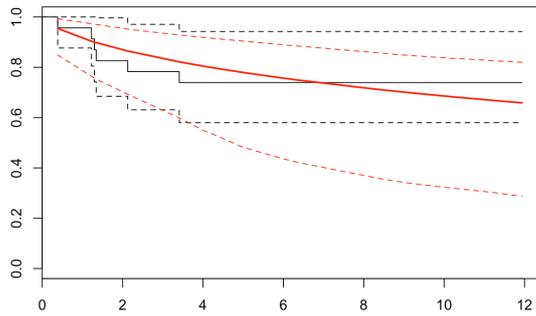


WeiBull = -24.157

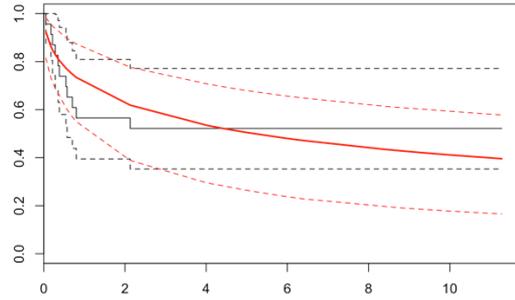
WeiBull = -27.236



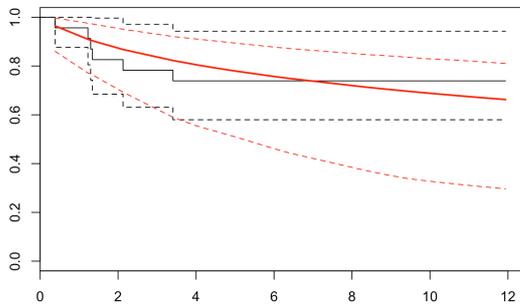
Log-Logistic = -23.510



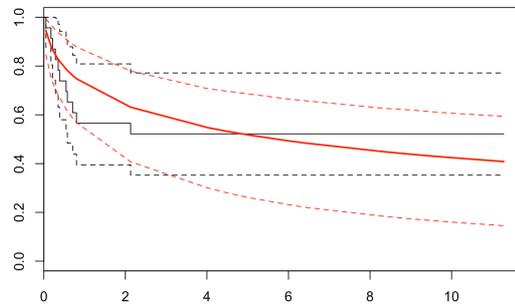
Log-Logistic = -26.288



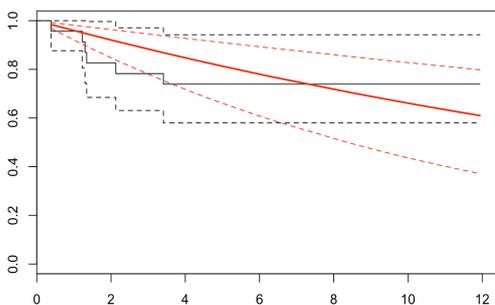
Log-normal = -23.934



Log-normal



Exponential = -25.107



25.627

Exponential

=

-34.499

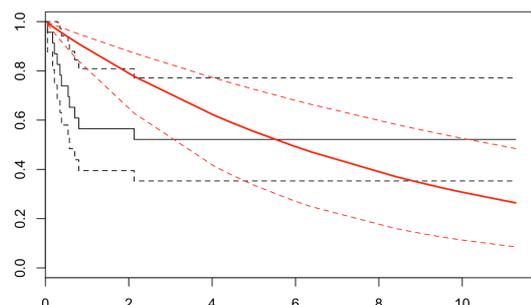
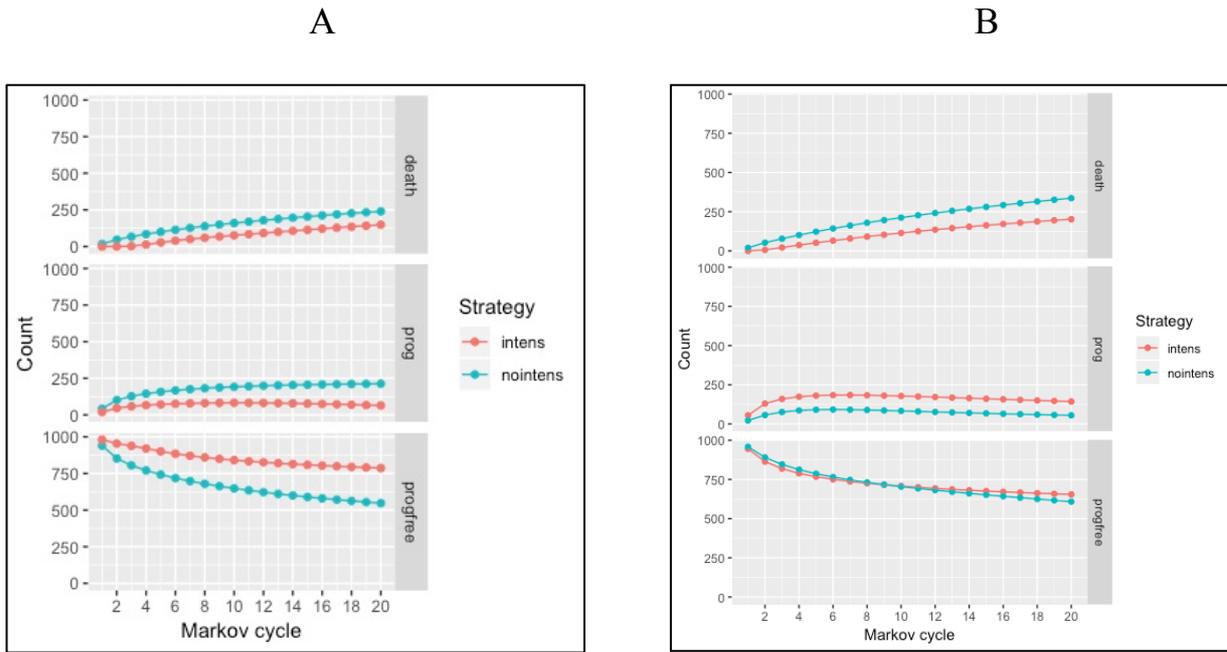


Рисунок 15. Выбор распределения вероятности переходов для построения Марковской модели при ПМВКЛ для двух базовых стратегий первой линии. Метод правдоподобия (likelihood). (А) для программы R-DA-EPOCH

Распределение пациентов по различным состояниям в каждом Марковском цикле представлялось функционалом «heemod» в виде графиков, что было необходимой наглядной проверкой работоспособности модели (графики 31-34).



\* красные линии– интенсивная фармакотерапия – BEACO(D)PP-14 и усиленный (эскалированный) BEACO(D)PP  
 синие– неинтенсивная фармакотерапия – стандартный BEACO(D)PP и ABVD

График 31. Накопление пациентов с ЛХ в различных узлах-состояниях Марковской модели по каждому циклу.

Группы со стадиями: А – промежуточные, Б – распространенные

Результаты терапии – прежде всего динамика смертности пациентов в популяциях – определяли временные горизонты для моделей по нозологическим формам: 20 лет для лимфомы Ходжкина, 12 лет для диффузной В-крупноклеточной и мантийноклеточной лимфом, 10 лет – первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома и 8 лет – мантийноклеточная лимфома.

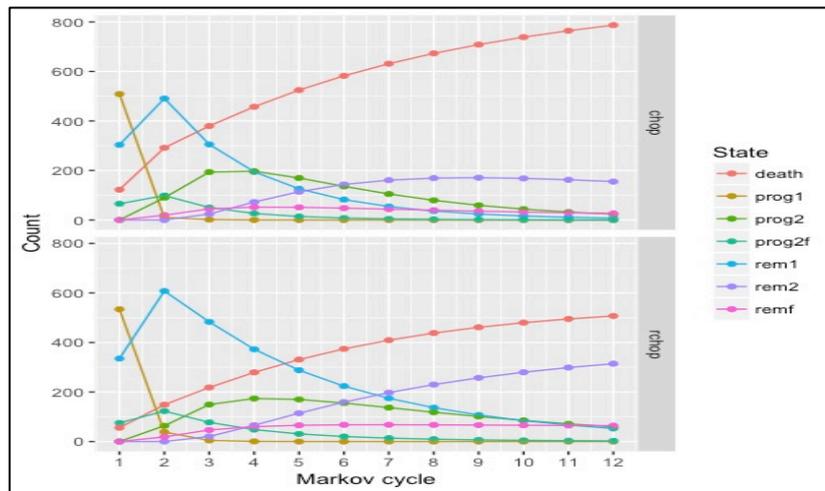


График 32. Накопление пациентов с ДВККЛ в различных узлах-состояниях Марковской модели в зависимости от стратегий – SHOR или R-SHOR

Графики для каждой из стратегий демонстрируют накопление пациентов с 1 по 12 Марковский цикл, соответственно в состояниях:

1. death - смерть,
2. prog1 - первое прогрессирование – на фоне индукционной терапии,
3. prog2 - второе прогрессирование – накопление поздних рецидивов,
4. prog2f – прогрессирование на второй линии,
5. rem1 - первая ремиссия,
6. rem2 - вторая ремиссия – после позднего рецидива,
7. remf – ремиссия после второй линии.

Для двух стратегий фармакотерапии первой линии мантийноклеточной лимфомы – заболевания принципиально неизлечимого, с отсутствием перспектив нахождения большинства пациентов в длительной ремиссии – модель, опирающаяся на данные реальной практики, позволила определить различия в частоте умерших при 8-летнем горизонте прогнозирования, что впоследствии также было учтено при фармакоэкономической оценке (график 33).

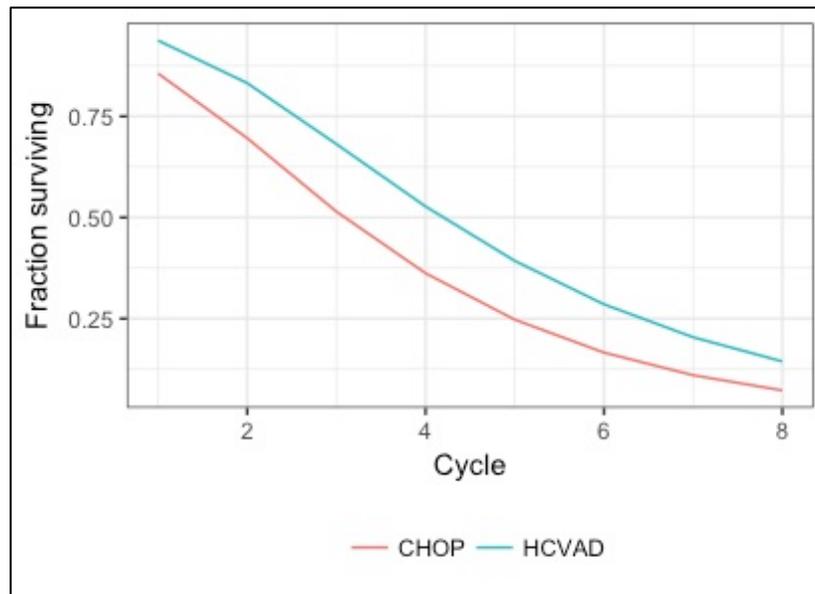


График 33. Накопление пациентов с МКЛ в абсорбирующем состоянии «смерть» в зависимости от стратегий – R-CHOP-21 или R-hyperCVAD-R-HDAraC



второй линии составил 106 913 рублей. Данная величина затрат ниже ПГП, что говорит о ее финансовой приемлемости (таблица 34).

Таблица 34. Результаты Марковского моделирования для ДВККЛ

Стратегия	CHOP-21	R-CHOP-21
Общая стоимость за 12 лет тыс. руб. на 1 пациента	392 853	660 136
LYG за 12 лет	5,3	7,8
CER тыс. руб.	74123	84632

При мантийноклеточной лимфоме Марковское моделирование позволило определить перспективу финансовой целесообразности разработанного оригинального режима.

Таблица 35. Результаты Марковского моделирования для МКЛ

Режим	R-CHOP-21	R-HyperCVAD-R-HD-AraC
Коэффициент эффективности	3,1	4
Общая стоимость терапии с учетом первой и второй линии на основании модели прогрессирования ЛКМЗ, тыс. руб. на 1 чел.	1204	1553
Коэффициент затраты-эффективность (CER), тыс. руб. на человека	1173	1164
Инкрементальный коэффициент затраты эффективность (ICER), тыс. руб. на человека	1131	

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. Коэффициенты эффективности лечения составили соответственно: 3,1 и 4,0 (таблица 35).

В стратегии терапии первой линии по программе R-hyperCVAD-R-HDAraC коэффициент CER для одного пациента составил 1164 тысяч рублей, а для R-CHOP-21 – 1173 тысяч рублей. Коэффициент ICER при сравнении оригинальной стратегии с R-CHOP-21 – 1131 тыс. рублей на 1 человека. Отсутствие летальности, ассоциированной с фармакотерапией на фоне предложенного режима,

контролируемая гематологическая токсичность, выполнимость R-hyperCVAD-R-HDAraC в условиях онкологического диспансера и соответствие значения ICER порогу готовности платить позволяют рассматривать данную программу как одну из эффективных опций первой линии.

Задача моделирования для лимфомы Ходжкина состояла в определении рентабельности интенсифицированной стратегии в группах с промежуточными и распространенными стадиями, а также фармакоэкономических аспектов замены прокарбазина на дакарбазин в режиме BEACOPP. Анализ был выполнен с временным горизонтом в 20 лет. В таблицах 36 и 37 представлены результаты расчетов LYG для групп с промежуточными и распространенными стадиями ЛХ, в зависимости от терапии первой линии.

Таблица 36. Группа с ранними стадиями и неблагоприятными факторами (промежуточные стадии). Результаты Марковского моделирования

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 37. Группа с распространенными стадиями (высокий риск). Результаты Марковского моделирования.

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, несмотря на большие прямые затраты на фармакотерапию, интенсифицированная стратегия показывает лучшую эффективность по показателю LYG. В обоих случаях ICER не превышает величину ПГП, 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 отражалась значимо в изменении показателей LYG и ICER.

В случае первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы результаты моделирования также представляют интерес, но практически не могут влиять на алгоритм принятия решения при выборе опции. Национальные рекомендации закрепляют за программой R-DA-EPOCH приоритет, определяя его как основной метод фармакотерапии первой линии. Однако фактом является большая эффективность более интенсивного, хотя и более токсичного режима R-CHOD-8-R-EDHAP (таблица 38).

Таблица 38. Результаты Марковского моделирования для пациентов с ПМВКЛ

Режим	Общая стоимость первой линии	Общая стоимость второй линии	Стоимость терапии агранулоцитоза	Общая стоимость терапии	LYG
R-CHOD-8-R-EDHAP	389502	165768	213256	768527	7,6
R-DA-EPOCH	286128	222509	-	508638	5,5

Показатель LYG ниже для R-DA-EPOCH, что отражает большую частоту неудач терапии первой линии в сравнении с R-CHOD-8-R-EDHAP. Большая стоимость последнего режима объясняется включением цитостатических агентов, традиционно назначаемых во второй линии (EDHAP). Кроме того, при сравнении этих режимов учитывалась и затрата на терапию фебрильной нейтропении, которая более вероятна и длительна после R-CHOD-8-R-EDHAP. Однако профиль эффективности в показателях выживаемости и риска

последующего перехода на вторую линии более благоприятен при терапии R-CHOD-8-R-EDHAP.

Показатель ICER составил 123756 рублей, что меньше ППП и говорит об экономической целесообразности более интенсивной стратегии фармакотерапии первой линии R-CHOD-8-R-EDHAP.

## ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ

Появление новых классов таргетных препаратов в последние годы существенно меняет ландшафт выбора опций при рефрактерном и рецидивирующем течении гемобластозов и, возможно, постепенно будет влиять на программы первой линии. Однако в настоящее время индукционная терапия при агрессивных лимфомах и лимфоме Ходжкина представлена комбинациями базовых цитостатических агентов с включением ритуксимаба при наличии В-клеточного фенотипа лимфом. Для диффузной В-крупноклеточной лимфомы программа R-CHOP-21 сохраняет значение приоритета так же, как и интенсифицированные варианты BEACOPP – для лимфомы Ходжкина. Поэтому данные реальной клинической практики, прежде всего собранные на основании популяционных регистров, имеют большое значение. Они позволяют с достаточно высокой точностью определить вероятности исходов, осложнений терапии, выделить прогностически неблагоприятные группы и рассчитать затраты на терапию первой и последующих линий.

В группе ДВККЛ мы наблюдаем сохраняющееся негативное значение факторов МПИ и рассчитанных соответственно ему групп риска. Несмотря на пересмотр МПИ с появлением в арсенале гематологов иммунохимиотерапии, прогностически неблагоприятная группа требует разработки и тестирования в клинических исследованиях новых опций первой линии. Наши результаты говорят об улучшении показателей выживаемости на фоне иммунохимиотерапии, но в группе высокого риска они не могут быть признаны удовлетворительными. Опубликованные данные об эффективности иммунохимиотерапии R-CHOP-21 показывают возможность достижения общей 4-летней выживаемости в группах хорошего, промежуточного и плохого прогноза 94%, 79%, 55% соответственно [215][216]. Однако модель, не выделяющая подгруппы более плохого прогноза, нежели с 4-летней ОВ, равной 55%, не может в полной мере быть адекватной современным задачам реальной практики. С момента внедрения ритуксимаба предпринимались различные попытки адаптации Международного

прогностического индекса к задачам реальной практики, в том числе за счет уменьшения количества групп риска или включения в модель большего количества переменных (R-IPi, NCCN-IPi) [217] [218]. Отмечено, что некоторые процедуры обработки данных, например, дихотомизация непрерывных переменных (возраст, концентрация ЛДГ или  $\beta_2$ -микрoglobулина) неизбежно приводят к нерациональному использованию важной клинико-лабораторной информации и снижению прогностической мощности модели [219][220][221]. Группы из Дании и Швеции предложили альтернативный R-IPi и NCCN-IPi алгоритм прогнозирования неудач терапии первой линии, впоследствии апробированный на скандинавском популяционном регистре, включающем 4863 случаев ДВККЛ. Влияние таких параметров, как возраст, нормализованный коэффициент ЛДГ и количество экстранодальных очагов, было смоделировано в виде непрерывных линейных эффектов. Как категориальные величины были включены в модель статус по ECOG и стадия заболевания по Энн-Арбор. Окончательное тестирование данной модели, основанной на Кокс-регрессионном анализе, продемонстрировало значительное повышение точности прогноза по сравнению с традиционными прогностическими шкалами [222][223]. Наиболее вероятно, что любые вновь появляющиеся биологические и лабораторные факторы, рассматриваемые в качестве предикторов эффективности, будут сопоставляться с прогностической мощностью МПИ, тестироваться на независимость или ассоциацию с параметрами последнего. В нашем анализе все факторы МПИ, кроме параметра «количество экстранодальных очагов  $> 1$ », оказывали влияние на общую и бессобытийную выживаемость в группе пациентов, получивших терапию R-CHOP-21. Рассчитанный на основании эмпирических данных прогностический индекс в целом соответствовал прогностической системе R-IPi [224].

Результаты исследования иллюстрируют факт недостаточной эффективности R-CHOP-21 для группы высокого риска – общая 10-летняя выживаемость составила 13%. Общая 10-летняя выживаемость группе промежуточного и низкого риска соответственно 54% и 90%. В группе высокого риска наблюдается нивелирование роли анти-CD20-терапии – отсутствие статистически значимых

различий в показателях общей и свободной от неудач выживаемости в подгруппах, получивших химиотерапию и иммунохимиотерапию, несмотря на 2-летнее увеличение медианы ОВ на фоне иммунохимиотерапии. Возможно, сочетание некоторых биологических факторов среди пациентов из группы высокого риска существенно снижает роль анти-CD20-терапии, по крайней мере реализуемую посредством эффектов ритуксимаба. По этой же причине неудовлетворительны результаты исследований режимов, использующих принцип увеличения дозоинтенсивности базовых цитостатических агентов. Роль некоторых биологических факторов была проанализирована и в нашем исследовании.

Экспрессия протеинов bcl-2 и c-myc в качестве исследуемых параметров была выбрана нами по причине наличия ряда опубликованных работ, разработанной и доступной методики анализа и потенциально рассматриваемых новых терапевтических опций для данных пациентов. По крайней мере, появление анти-bcl-2 таргетного агента венетоклакса позволяет рассматривать последний в качестве опции для новых клинических исследований. Пороговое значение экспрессии для bcl-2 и c-myc определялось равным 50% и 40% соответственно, что было определено и протестировано на валидной выборке [225] [226]. Экспрессия bcl-2 в опухолевых клетках более 50% значимо влияла на показатели 5-летней общей и бессобытийной выживаемости в группе R-СНОР-21 – 61% и 52% соответственно. Во всей популяции ДВККЛ это явление чаще встречалась в группе высокого риска – 60 (65%) случаев из 93, в сравнении с объединенной группой низкого и промежуточного риска – 121 (50%) из 241,  $p=0,02$ . В подгруппе же R-СНОР-21 частота bcl-2-позитивных случаев среди случаев высокого и в объединенной группе промежуточного и низкого риска не имела статистически значимых различий: 26 (58%) и 73 (48%) соответственно ( $p=0,3$ ). Прогностическое значение экспрессии bcl-2 более актуально для не-герминального (ABC или non-GCB) подтипа ДВККЛ и не зависит от статуса по МПИ [227] [228]. Сочетание экспрессии bcl-2 и c-myc характеризует так называемый «double – expressor» (DE) тип ДВККЛ и отличается плохим прогнозом [229] [230] [231]. В нашем исследовании c-myc более чем в 40% опухолевых клеток определена у 41 (18%) пациента, получивших

R-СНОР-21. Гипотеза о возможном влиянии данного белка на прогноз исходила из его роли в пролиферации и апоптозе, а также ключевом значении в развитии некоторых высокоагрессивных лимфом, например, лимфомы Беркитта.

Появление клона антител и валидизация методики иммуногистохимического определения экспрессии данного маркера стала возможна только после 2014 года. В нашем исследовании однофакторный анализ не показал значимого влияния экспрессии с-тус опухолевыми клетками на общую и бессобытийную выживаемость. Вероятно, самостоятельного неблагоприятного значения экспрессия данного белка не имеет [232] [233]. Группа с коэкспрессией с-тус и bcl-2 характеризовалась крайне плохими результатами терапии – 5-летняя БСВ составила 29%, медиана – 6 месяцев, 5-летняя ОВ – 31%, медиана – 15 мес.

В настоящее время получены данные о наличии как минимум 5 кластеров ДВККЛ, в зависимости от генетических и эпигенетических aberrаций. Выделение этих подтипов может превысить прогностическую ценность рутинного выделения только двух – герминального и не-герминального подтипов, а дополнительная оценка мутаций в гене TP53 – выделить и группу с ультравысоким риском неудачи терапии первой линии R-СНОР-21. Однако требующаяся для этих целей технология секвенирования нового поколения (NGS) пока недоступна для рутинной клинической практики [234] [235].

Несмотря на некоторые успехи в фармакотерапии рефрактерных и рецидивирующих случаев ДВККЛ, в частности появление новых конъюгированных с антимиотическими токсинами (монометил ауристатин) антител (полатузумаба ведотин), неудачи терапии первой линии остаются серьезной проблемой в реальной практике [236] [237]. Результаты терапии популяции пациентов Волгоградской области демонстрируют 4- и 5-летние показатели общей выживаемости в группе пациентов с неудачами на фоне R-СНОР-21 соответственно 33% и 27%, что сопоставимо с данными других центров. Многоцентровое рандомизированное исследование III фазы CORAL включало пациентов 18 – 65 лет с рефрактерным или рецидивирующим течением ДВККЛ на фоне терапии первой линии. Ветки сравнения предлагали 3 цикла терапии второй

линии R-DHAP (n=234) или 3 циклов R-ICE (n=243). Достигнутая полная или частичная ремиссия была показанием для консолидирующей ВДТ с АТПСКК с последующей рандомизацией на поддерживающую терапию ритуксимабом или наблюдение. Общая 4-летняя выживаемость во всей группе составила 48%. Выполнение высокодозной терапии с аутотрансплантацией было возможно только у 50% пациентов. В половине остальных случаев недостаточный ответ на режимы второй линии не позволил выполнить консолидацию.

Недостаточный сбор CD34+ периферических стволовых клеток отмечен в 10% случаев в обоих ветках протокола. Не было отмечено статистически значимых различий в эффективности режимов II линии. Даже у прошедших АТПСКК пациентов в 50% случаев в последующем был документирован рецидив заболевания. Негативным фактором для развития прогрессирования, несмотря на АТПСКК, по значимости превосходящим факт раннего (в течение 12 месяцев от начала терапии первой линии) рецидива, было значение МПИ 2-3 балла в рецидиве заболевания. Не было отмечено значимых различий в эффективности терапии в зависимости от тактики после аутотрансплантации – наблюдения или поддерживающего назначения ритуксимаба [238] [239]. В исследовании результатов в популяции пациентов Волгоградской области получены сравнимые результаты в группе моложе 60 лет с неудачами на фоне R-CHOP-21 и получившими вторую линию – общая 5-летняя выживаемость составила 42%. Следует отметить, что АТПСКК была выполнена только в 10 (40%) из 25 случаев.

Ретроспективное мультикогортное исследование SHOLAR-1 включало данные из двух рандомизированных исследований III фазы – CORAL и NCIC-CTG LY.12, а также баз данных MD Anderson Cancer Center, университета Айовы и киники Мейо. Были обработаны данные 636 пациентов с рефрактерной ДВККЛ. Медиана общей выживаемости от начала терапии второй линии составила всего 6,3 месяца. Только 28% пациентов пережили один год и 20% – два года после констатации неудачи терапии первой линии.

Характер неудачи терапии первой линии не влиял на показатели общей выживаемости. Медиана ОВ при первичной рефрактерности составила 7,1 месяца,

при рефрактерности ко второй или к третьей линии – 6,1 месяца, и при рецидивах в период менее чем через 12 месяцев после аутотрансплантации – 6,2 месяца. В случае рефрактерности к терапии второй линии общая 2-летняя выживаемость составила 14%. Показатели ОВ были выше в подгруппе из 180 пациентов, получивших АТПСКК, в сравнении с 423 пациентами, не прошедшими данного этапа терапии по причине неэффективности режимов второй линии. Медиана в первом случае составила 14,4 месяца, во втором – 5,1 месяца. В подгруппе без аутотрансплантации 2-летняя ОВ составила 11%. Также обращала внимание в целом низкая эффективность селвидж-терапии – частота общего ответа не превышала 26%, из них лишь 7% полных ремиссий. Наиболее значимым неблагоприятным фактором, влияющим на частоту объективного ответа менее 20%, был высокий риск по МПИ [240].

Фармакоэкономический раздел исследования дает представление о «накоплении» подгруппы больных ДВККЛ с неудачами терапии первой линии и позволяет спрогнозировать затраты на последующее лечение. Выполнены и опубликованы результаты нескольких исследований с подобными задачами. Группа исследователей из Канады проанализировала изменения в стоимости и эффективности первой линии после внедрения в практику иммунохимиотерапии R-СНОР-21. Экономическая эффективность включения в терапию ритуксимаба, определяемая в виде коэффициента «затраты-эффективность» и показателя года добавленной жизни (LYG), была более очевидна для пациентов моложе 60 лет и менее значима в группах 60-79 и старше 80 лет. Данный анализ не включал стоимость терапии второй и третьей линий, не учитывал влияние неблагоприятных факторов и частоту неудач терапии СНОР/R-СНОР-21 [132] [241][242]. Группа из Великобритании использовала метод дискретного моделирования случайных событий и базу данных всех первичных пациентов ДВККЛ в период с 2007 по 2013 год (n = 271). Учитывались прямые и непрямые затраты, стоимости режимов химиотерапии первой, второй и третьей линий.

В сравнении с исследованием авторов из Канады были отмечены меньшие фармакоэкономические различия в группах моложе и старше 70 лет, а также

подчеркивалось большее дискриминирующее значение факторов сохранной работоспособности и исходного состояния пациента, нежели биологического возраста. В целом ДВККЛ характеризовалась меньшей экономической нагрузкой на здравоохранение в сравнении с другими онкологическими заболеваниями. Тем не менее финансовые затраты на лечение всех впервые выявленных случаев ДВККЛ в год могут составлять 1/6 часть от всего бюджета Великобритании, предусмотренного на терапию гемобластозов [243].

Построение Марковской модели с учетом собственных эмпирических данных об эффективности терапии первой линии представлялось наиболее подходящим инструментом фармакоэкономического анализа. Длительное наблюдение за популяцией пациентов с ДВККЛ Волгоградской области позволяло рассчитать функцию риска с поправкой на временной фактор. Среди опубликованных работ сходная модель была предложена при расчете экономической целесообразности программы VR-CAP (бортезомиб, ритуксимаб, циклофосфамид, адриабластин и преднизолон) для лечения первичных пациентов с мантийноклеточной лимфомой. В данном исследовании на основании эмпирических кривых беспрогрессивной выживаемости, построенных для режимов первой линии, был рассчитан риск и построена Марковская модель [244].

Популяцию пациентов с распространенной лимфомой Ходжкина характеризовала потенциально высокая вероятность излечения на фоне фармакотерапии первой линии. Важный аспект лечения этой группы состоял в балансе между максимальным противоопухолевым эффектом и приемлемым профилем ранней и отсроченной токсичности. Без сомнений, пациенты в реальной практике отличались от включенных в рандомизированные клинические исследования III фазы. Наблюдение в условиях онкологического диспансера давало возможность длительного наблюдения за группой. Анализ выживаемости показал высокую эффективность интенсифицированных вариантов программы BEASO(D)PP при распространенных стадиях ЛХ – общая 5- и 10-летняя выживаемость составили соответственно 83% и 74%, медиана не достигнута. Поправка на объем проведенной терапии, учет факта нарушения срока начала

очередного цикла, используемая в анализах результатов РКИ, и последующее исключение из расчета выживаемости некоторых случаев привели к увеличению показателя 10-летней ОВ до 81%. Причины прерывания терапии были связаны с реактивацией вирусных гепатитов и тяжелыми токсическими осложнениями у пациентов с исходно плохим соматическим статусом.

Таким образом, различие в 7% по 10-летней общей выживаемости в некотором смысле отражает разницу результатов в отчетах рандомизированных исследований и в группах пациентов из реальной клинической практики. Применение интенсифицированных режимов фармакотерапии в группе пациентов с ранними стадиями и с факторами риска (промежуточные стадии) показало очень высокую эффективность – общая 5- и 10-летняя выживаемость составила 100% и 90% на фоне BEASO(D)PP, медиана не достигнута. Приемлемая токсичность, отсутствие случаев летальности, ассоциированной с интенсифицированной терапией, выполнимость данной опции в реальной практике делают ее крайне востребованной при выборе терапии промежуточных стадий, тем более с учётом результатов при лечении неинтенсифицированными программами. В объединенной группе (n=111), получившей терапию ABVD и стандартным BEASO(D)PP, – 5- и 10-летняя общая выживаемость составили 83% и 75% соответственно, медиана – 141 месяцев (11,7 лет). В силу сбалансированности характеристик пациентов, сравнение показателей ОВ с группой интенсифицированной терапии было корректно и различие имело статистически значимый характер (p=0,035).

Представленные в публикациях данные о результатах реальной практики демонстрируют сопоставимые данные. В работе Европейской группы по изучению и лечению рака (EORTC) был проведен анализ различий эффективности терапии пациентов в рамках клинических исследований и в общей онкогематологической практике. Были проанализированы все случаи впервые выявленной лимфомы Ходжкина в период 1984 – 2004 годов.

Показатели общей 10- и 20-летней выживаемости были выше на 8% в группе включенных в РКИ (n=1584) в сравнении с другой группой (n=4130) и составляли

соответственно 85% и 77%, 73% и 65%. Отмеченные авторами исследования возрастные различия были учтены в последующей поправке, которая уменьшила разность в общей 10- и 20-летней выживаемости на 3%. В группе пациентов с IV стадией результаты в РКИ были выше на 6%, показатели общей 10- и 20-летней выживаемости составили соответственно 67% против 61% и 58% против 53% [133][245][246]. Бесспорное влияние на различие в результатах оказывает и включение в анализ случаев, диагностированных в 80 – 90 годах, когда стандартная терапия предполагала сравнительно неинтенсивную фармакотерапию и более агрессивные режимы лучевого воздействия. Для группы распространенных стадий при сроках наблюдения за пациентами более 10 лет наилучшие результаты демонстрирует Немецкая группа по лечению лимфомы Ходжкина (GHSG). В группе усиленного (эскалированного) BEACOPP по результатам протокола HD9 общая 15-летняя выживаемость составила 81%. В исследовании HD12 в группе усиленного BEACOPP (8 циклов) и в группе «4+4» (4 цикла усиленного, затем 4 цикла стандартного BEACOPP) 10-летняя ОВ составила соответственно 87,3% и 86,8% [180]. Мета-анализ 5 рандомизированных исследований – HD9, HD14, HD2000, GSM-HD, включавший 3427 пациентов, показывает статистически значимое улучшение беспрогрессивной и общей выживаемости в группе распространенных стадий и при ранних стадиях с неблагоприятными факторами (промежуточные стадии), если первая линия фармакотерапии была представлена усиленным BEACOPP [93][247]. К сожалению, даже интенсифицированные режимы не обеспечивают излечения всех пациентов с распространенной лимфомой Ходжкина, и не менее чем в 20% случаев наблюдается рецидивирующее или рефрактерное течение заболевания. Только 50% из них могут быть излечены последующей терапией второй линии с высокодозной консолидацией и аутотрансплантацией ПСКК (периферических стволовых кроветворных клеток). Результаты при данном сценарии зависят от достижения ремиссии на фоне терапии второй линии и крайне неблагоприятны при рефрактерности к ней. Два рандомизированных исследования – Британской (BNLI) и Немецкой (GHSG/EBMT, протокол HD-R1) групп – показали значимое улучшение свободной

от неудач терапии выживаемости, если выполнялась высокодозная консолидация с АТПСКК. Однако не отмечено статистически значимого улучшения общей выживаемости [248][249]. Для группы больных с неудачами терапии первой линии наше исследование показало 10-летнюю ОВ, равную 32%. В анализ были включены данные всех 120 пациентов с рефрактерным/рецидивирующим течением ЛХ за 14-летний период, что составляло 19% от числа впервые выявленных случаев. К декабрю 2020 года из 120 живы 67 (56%) человек. Следует отметить низкую частоту выполнения высокодозной консолидации с последующей аутотрансплантацией стволовых кроветворных клеток – 9 (7,5%) пациентов из 120. По результатам многофакторного Кокс-регрессионного анализа исходное наличие больших опухолевых масс – конгломераты 10 см и более в наибольшем диаметре (bulky) и синдром интоксикации (В-симптомы) являлись независимыми факторами неудачи терапии первой линии и последующего назначения фармакотерапии второй линии – ОР = 2,  $p=0,002$  и ОР = 2,5,  $p < 0,001$  соответственно. Появление позитронно-эмиссионной томографии в практике и включение в уравнение регрессии фактора ПЭТ-позитивности с поправкой на количество выполненных исследований показало большую значимость данного параметра. Значимость всех ранее оцениваемых клинико-лабораторных данных уступала факту ПЭТ-позитивности – ОР = 7,2, 95% ДИ (3,1 – 16, 7) – по данным Кокс-регрессионного анализа. Эти результаты также были сопоставлены с отчетами РКИ. В исследовании HD18 Немецкой группы GHSG был проанализирован риск наличия метаболической активности по ПЭТ, соответствующей 4 баллам по шкале Deauville, после 2 циклов эскалированного BEACOPP. В однофакторном и многофакторном анализе данный результат промежуточного ПЭТ зависел от исходного наличия bulky, экстранодального вовлечения по протяжению (подстадией E) и значения показателя Международного прогностического индекса (IPS) 3-7 баллов ( $p < 0,0001$ ). Влияние ПЭТ-позитивности после двух первых циклов терапии на беспогрессивную и общую выживаемость было наиболее значимым в сравнении с другими факторами – ОР = 2,4,  $p=0,002$ , и ОР = 3,2,  $p=0,08$  соответственно [250].

Различия прогностической значимости параметров IPS в рутинной практике и в отчетах исследований GHSg зависят от размера популяции и сроков наблюдения за ней по окончании всего запланированного объема терапии. Прогностическая ценность IPS связана также с терапией первой линии. Важным с этой точки зрения является то, что индекс был разработан на основе статистического анализа данных пациентов, получавших фармакотерапию МОРР-АВВД. Отказ от МОРР-терапии, увеличение дозо-интенсивности фармакотерапии доксорубицином за счет увеличения количества циклов АВВД и внедрение ВЕАСОРР изменило влияние балльной системы IPS на общую и бессобытийную выживаемость [251] [252]. В фармакоэпидемиологическом блоке настоящей работы представлен результат многофакторного Кокс-регрессионного анализа, показавшего сохранение прогностической значимости для беспрогрессивной выживаемости таких параметров Международного индекса, как мужской пол, возраст  $\geq 45$  лет и альбумин  $< 40$  мг/л (для всех факторов  $p < 0,05$ ). На общую выживаемость также негативно влияло кроме этих трех факторов снижение гемоглобина менее 105 г/л. Исключение прочих параметров, утративших значение по данным многофакторного анализа, позволило рассчитать ОВ для групп без факторов риска, имеющих 1-2 или 3-4 фактора риска. Принимая во внимание редкость отсутствия факторов риска при распространенной ЛХ, важным с практической точки зрения является влияние на прогноз увеличения количества баллов индекса с 2 до 3. Если при 2 баллах скорректированного на значимые параметры индекса общая 5- и 10-летняя выживаемость составляла 80% и 69%, то при наличии 3 баллов – 44% и 27% соответственно ( $p < 0,001$ ), несмотря на интенсифицированную фармакотерапию первой линии.

Влияние на прогноз факторов IPS зависит от терапии первой линии, что отмечено и в рандомизированных исследованиях. В протоколе ECOG 2496 Северо-Американской группы первая линия была представлена программой АВВД или Stanford V в общей группе из 854 пациентов, получивших лечение в период 1996 – 2006 годов. Из 7 включенных в МПИ параметров только три – возраст старше 55 лет, стадия III/IV и гемоглобин  $< 105$  г/л – были отмечены как значимые для ОВ и

включены в модифицированный индекс. В зависимости от количества факторов 0, 1, 2 или 3 показатели ОВ статистически значимо отличались ( $p < 0,0001$ ). В группе пациентов, имеющих 2 фактора ( $n=82$ ), и в группе с 3 факторами риска ( $n=23$ ) 5-летняя ОВ составила 75% и 52% соответственно [253]. Сочетание ПЭТ-статуса и IPS-оценки представляется наиболее оптимальной тактикой выбора объема фармакотерапии. В исследовании Dann и соавторов пациенты с ранними стадиями и неблагоприятными факторами (промежуточный риск) и с распространенными стадиями, в период 1999 – 2005 годов, при значении  $IPS \geq 3$  получали 2 цикла эскалированного ВЕАСОРР, а с  $IPS \leq 2$  – 2 цикла стандартного ВЕАСОРР. При наличии метаболической активности по данным промежуточного ПЭТ проводились дополнительно 4 цикла усиленного ВЕАСОРР, в то время как при ПЭТ-негативности назначались 4 цикла стандартного ВЕАСОРР. В группе с ПЭТ-негативностью по данным промежуточного исследования 10-летняя беспрогрессивная выживаемость составила 93%, а при наличии метаболической активности – 83%. Статистически значимых различий в общей и беспрогрессивной выживаемости отмечено не было, что являлось убедительным доводом в пользу подобного ПЭТ-адаптированного подхода, позволяющего правильно выбрать группу для более интенсивной терапии [254]. В другом исследовании этой группы 185 пациентов с распространенными стадиями получили терапию в период 2006 – 2013 годов и обязательно проходили промежуточное ПЭТ-сканирование с оценкой результатов по 5-балльной шкале метаболической активности Deauville. Дизайн протокола уже исключал стандартный ВЕАСОРР из предлагаемых опций. При значении метаболической активности по Deauville  $\leq 3$  баллов констатировалась ПЭТ-негативность. Пациенты с 0-2 баллами по IPS получали 2 цикла АВВД, а при наличии 3 и более баллов – 2 цикла эскалированного ВЕАСОРР. Решение о деэскалации терапии принималось в случае достижения ПЭТ-негативности после первых двух циклов. В этом случае вместо эскалированных ВЕАСОРР проводились 4 цикла АВВД. Наличие ПЭТ-позитивности без признаков прогрессирования являлось показанием для назначения еще 4 циклов усиленного ВЕАСОРР. Если определялись остаточные опухолевые образования, то на

вовлеченные сайты проводилась лучевая терапия в дозе 25-30 Гр (ISRT). Частота ПЭТ-негативности в группах со значением индекса IPS 0-2 или 3 и более не различалась – 88% и 81% соответственно,  $p > 0,05$ . В 59 (80%) случаях из группы  $IPS \geq 3$  был выполнен перевод на ABVD после 2 циклов эскалированного BEACOPP. Тактика позволила нивелировать значение факторов IPS, и 5-летняя беспрогрессивная выживаемость в группах составила 81% и 68% ( $p=0,08$ ), общая – 98% и 91% [255].

Важно отметить, что частота ПЭТ-позитивности не различалась в группах IPS 0-2 и  $IPS \geq 3$ : 13 (12%) из 111 и 14 (19%) из 74 соответственно ( $p=0,2$ ), что также говорит о независимости фактора ПЭТ-рестадирования от клинико-лабораторных параметров IPS. Результаты исследования среди случаев ЛХ Волгоградской области также подтверждают независимый характер ПЭТ-оценки эффективности терапии от исходного IPS. Метаболическая активность по окончании всего объема терапии в группах IPS 0-2 и  $IPS \geq 3$  отмечена соответственно в 10 (20%) из 51 и в 11 (22%) из 38 случаев ( $p=0,33$ ).

В условиях гематологического отделения ГБУЗ «ВОКОД» пациенты с распространенными стадиями получали 6 циклов усиленного BEACO(D)PP или 8 циклов BEACO(D)PP-14. Частота токсических осложнений в группе интенсифицированных BEACO(D)PP не отличалась от ранее представленных отчетов пилотного протокола по анализу эффективности BEACOPP-14 и рандомизированных исследований HD9, HD15 Немецкой группы GHSG [251][256][257]. Частота лейкопении III-IV степени на фоне эскалированного BEACOPP по данным исследования HD9 составила 98%, тромбоцитопении III-IV степени – 70% и анемии – 66%. Для BEACOPP-14 эти показатели составили соответственно 73%, 19% и 56% по данным HD15 и 75%, 23% и 65% по данным пилотного исследования GHSG, включавшего 94 пациентов с распространенными стадиями ЛХ. Инфекционные осложнения III-IV степени на фоне эскалированного BEACOPP составляли 22% по данным HD9 и 12% на фоне BEACOPP-14 по результатам пилотного исследования [251][256]. Данные HD15 говорят о 20,6% инфекционных осложнений в ветке BEACOPP-14 – 143 случая из 693 [95].

Проведенный среди пациентов Волгоградского областного онкологического диспансера анализ не показал связи большей частоты и/или глубины токсических осложнений у лиц, имеющих гомо- или гетерозиготные мутации генов цитохрома P450 (CYP1A1, полиморфизм Ile462Val), ацетилтрансферазы 2 (NAT2, полиморфизмы C481T, G590A, A803G, G857A) и глутатион-S-трансферазы (GSTP1, полиморфизмы Ile105Val, Ala114Val).

Не менее актуальной являлась проблема потенциально более высокого риска вторичных злокачественных новообразований в группе пациентов, получавших фармакотерапию BEACOPP в первой линии. По данным исследования HD9 частота вторичных острых лейкозиев в группе стандартного BEACOPP при 10-летнем наблюдении составила 1,5%, и 3% – после терапии эскалированным BEACOPP [257]. Исследование популяции пациентов жителей Волгоградской области показало 3 случая вторичных острых лейкозиев из всех 622 пролеченных пациентов: 2 (1%) в группе стандартного BEACOPP и 1 (0,6%) в группе BEACOPP-14. У обоих пациентов, ранее получивших стандартный BEACOPP, через 4 и 5 лет по окончании терапии был диагностирован острый миелобластный лейкоз. У пациента с ремиссией лимфомы Ходжкина после 8 циклов BEACOPP-14 через 4 года развился острый лимфобластный лейкоз. В группе промежуточного риска (ранние стадии с факторами риска) отмечен один случай рака легкого у пациента, ранее получавшего усиленный (эскалированный) BEACOPP.

Более высокая токсичность интенсифицированных BEACOPP является одним из аргументов против назначения данной опции. Вместе с этим перспективы снижения рисков рецидивирования/прогрессии заболевания при распространенных стадиях и повышение возможности излечения ЛХ ставят интенсифицированную фармакотерапию на первый план в клинических рекомендациях. Два мета-анализа были выполнены в 2013 и в 2018 году и включали данные 14 и 5 рандомизированных исследований, сравнивающих интенсифицированную фармакотерапию с программой ABVD. Преимущество над ABVD было показано и в показателях общей и в беспрогрессивной выживаемости [258]. Очевидное превышение прямых затрат на интенсифицированную терапию в

сравнении с ABVD тем не менее было экономически оправдано и имело преимущество в показателях лет добавленной жизни (LYG) и отношении затраты-эффективность (ICER). Преимущество наблюдалось как в группе промежуточного (ранние стадии с неблагоприятными факторами), так и в группе высокого (распространенные стадии) риска.

Более сложен вопрос о балансе между пользой и риском осложнений фармакотерапии в группе пожилых пациентов с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. Эту группу характеризует отсутствие строгих стандартов, и рекомендации различных онкологических и гематологических групп варьируют от паллиативно-сдерживающей монокимиотерапии до комбинированной полихимиотерапии с редукцией доз или с исключением ряда классов цитостатических агентов. Появление новых таргетных агентов, таких как конъюгированные с антимитотическими токсинами моноклональные антитела (брентуксимаба ведотин), отчасти расширило выбор опций первой линии, но ограничено экономическими факторами и селекцией характеристик пациентов, включенных в клинические испытания [259] [260]. Пока за эффективностью базовых классов цитостатических агентов и их комбинаций остается роль критерия сравнения и определения терапии в контрольных группах клинических исследований. При соизмерении пользы и риска токсических осложнений фармакотерапии в группе пожилых пациентов прежде всего обсуждается кардиотоксичность антрациклиновых производных и легочная токсичность блеомицетина. Значимость антрациклинов в лечении лимфомы Ходжкина, особенно распространенных стадий, существенна, и отказ от данной группы препаратов всегда вызывал споры. В ретроспективном исследовании Группы по лечению лимфом из Небраски были проанализированы эффективность программ ChlVPP (хлорамбуцил, винбластин, прокарбазин и преднизолон) и ChlVPP/ABV (добавление к ChlVPP адриабластина и блеомицетина) среди пожилых пациентов с ЛХ. Частота общего ответа была существенно выше среди получивших ChlVPP/ABV, что отразилось и на статистически значимых различиях в показателях 5-летней бессобытийной – 52% против 24% – и общей выживаемости

– 67% против 30% соответственно [261]. В большинстве рекомендаций по химиотерапии пожилых пациентов обсуждается замена препаратов с большей кардиотоксичностью на препараты с потенциально минимальным риском развития кардиотоксических осложнений. В предложенной оригинальной программе IVDG включение идарубицина было продиктовано необходимостью использования эффекта антрациклиновых производных, но с минимальным риском развития кардиальных осложнений.

Более сложной представлялась проблема пульмональной токсичности блеомицетина в группе пожилых пациентов. Исследование III фазы E2496 сравнивало эффективность программ ABVD и Stanford V и включало 794 человека, из которых только 45(6%) человек были в возрасте 60 лет и старше. Значимых различий в показателях выживаемости между ветками протокола получено не было. По частоте токсических осложнений в целом опции были сопоставимы. Однако обращала внимание частота блеомицетин-ассоциированной легочной токсичности в группе  $\geq 60$  лет – до 24% – и связанная с ней смертность – 18%. Кроме того, 91% случаев пульмонального индуцированного блеомицетином фиброза было документировано в группе, получившей ABVD [156]. Отказ от применения блеомицетина вообще наблюдается в программах терапии, направленных на лечение как пожилых, так и молодых пациентов с ЛХ. Для лиц старше 60 лет Немецкая группа по изучению лимфомы Ходжкина (GHSG) предлагала программу PVAG (преднизолон, винбластин, адриабластин и гемцитабин), а для молодых пациентов с ранними или распространенными стадиями предлагалось или исключение блеомицетина и увеличение дозоинтенсивности терапии другими препаратами (EACOPP-14), или включение нового агента – брентуксимаба ведотина (BreCADD) [262] [263]. Но ни один из указанных протоколов не включал пациентов с кардиальной и легочной коморбидностью, для которых было предложено исследование оригинальной программы IVDG. Пациенты пожилого возраста имеют также особенности метаболизма и клиренса цитостатических агентов, которые могут приводить к токсическим осложнениям при стандартных неинтенсивных режимах. Это, в свою

очередь, ведет к отсрочкам очередных введений препаратов и снижению дозо-интенсивности терапии. В исследовании Landgren и соавт. превышение всего лишь 65% запланированного объема относительной дозо-интенсивности (RDI, relative dose intensity) сопровождается плохой переносимостью лечения, необходимостью снижения доз и удлинения интервалов между введениями. Последствия снижения величины  $RDI \leq 65\%$  от запланированной состояли в уменьшении частоты полных ремиссий и значимом укорочении общей выживаемости ( $p=0,001$ ) [150]. Важно отметить, что недостижение полной ремиссии, в том числе на фоне полихимиотерапии, является наиболее негативным фактором, влияющим на общую выживаемость, что было показано в исследовании II фазы режима VEPEMB у пожилых больных [160].

Однако строгое соблюдение принципа дозо-интенсивности цитостатического воздействия невозможно в данной возрастной группе ввиду разнообразных гериатрических и коморбидных причин. Это объясняет вариации в рекомендуемых опциях лечения ЛХ пожилых – от монохимиотерапии винбластином или этопозидом до полихимиотерапии VEPEMB [264], неопределенность разовых и курсовых доз препаратов.

Разработанный режим IVDG включал все максимально эффективные по отношению к ЛХ цитостатические агенты. Дозы гемцитабина и дакарбазина в IVDG могли быть редуцированы в каждом последующем цикле, в зависимости от глубины и длительности нейтропении и тромбоцитопении после предыдущего введения. Группа включала наиболее коморбидный профиль среди пожилых онкогематологических пациентов, терапия которым обычно ограничивается паллиативно-сдерживающей монохимиотерапией с минимальными шансами достижения полной ремиссии. Предложенный режим IVDG выполнен в группе лиц с коморбидностью и возрастными ограничениями репаративных и функциональных резервов и был включен в Национальные рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. При сравнении с ABVD эффективностью данная программа имела приемлемый профиль пульмональной и кардиальной токсичности. Возможно, клинические исследования

с включением новых агентов, таких как брентуксимаба ведотин и его сочетания с AVD, дакарбазином или бендамустином, также позволят расширить выбор опций для пожилых пациентов в первой линии [265], но потребность в экономически более доступных комбинациях для случаев с тяжелой коморбидностью останется.

Не менее актуальная проблема выбора индукционной фармакотерапии мантийноклеточной лимфомы и споры вокруг места интенсифицированного подхода послужили поводом для разработки нашего исследования. Ответы на вопросы о месте и объеме интенсификации в первой линии пока не получены. Это связано с отсутствием РКИ, непосредственно сравнивающих интенсивный и не интенсивный подход, и стратификацией по неблагоприятным факторам риска – бластоидный вариант, высокий риск по МIP<sub>1b</sub> и др.

Глубина ответа на терапию первой линии и длительность беспрогрессивной выживаемости менее однозначно связаны с длительностью общей выживаемости при МКЛ. Общая выживаемость часто не определялась в качестве первичной конечной точки [266]. Это связано в том числе с необходимостью более быстрой регистрации эффективных опций, нежели различия в количестве смертей в группах перейдут порог статистически достоверных различий. Общей рекомендацией для молодых пациентов является назначение высоких доз цитарабина и проведение высокодозной консолидации с аутотрансплантацией стволовых кроветворных клеток.

Место и дозировки цитарабина варьируют от применения данного препарата в рамках программы DHAP (дексаметазон, высокие дозы цитарабина – 2 грамма/м<sup>2</sup> 2 раза в день, цисплатин) до монокимиотерапии высокими дозами цитарабина между другими программами первой линии, например R-CHOP-21.

В протоколе II фазы Nordic MCL5 цитарабин назначался в дозе 3 грамма/м<sup>2</sup> в каждые 12 часов в дни 1 и 2, в комбинации с ритуксимабом – всего 6 циклов, затем проводилась высокодозная консолидация BEAM (кармустин, этопозид, цитарабин и мелфалан) и АТПСКК. Данное исследование было закрыто по причине высокой частоты неудач в группе пациентов высокого риска. На основании этих результатов авторами протокола был сделан вывод о неадекватности монотерапии

цитарабином как варианта первой линии [267].

В исследовании III фазы LuMa терапия первой линии состояла из 4 циклов R-DHAP, заготовки периферических стволовых кроветворных клеток и последующей АТПСКК. Затем выполнялась рандомизация на поддерживающую терапию ритуксимабом или наблюдение. Частота общего ответа после R-DHAP-терапии составила 89,3%, из них полных ремиссий – 77,3%. Эти данные позволили рассматривать R-DHAP как новый стандарт первой линии для молодых пациентов [268].

Чередование 3 циклов R-CHOP-21 и цитарабина в дозе от 1 г/м<sup>2</sup> до 2 г/м<sup>2</sup> в дни 1-2 предлагало многоцентровое проспективное исследование Чешской группы CLSG-MCL1. В исследование было включено 71 пациент, «не-кандидаты» для АТПСКК с медианой возраста 70 лет (58 – 83). Выбор дозы 1 или 2 г/м<sup>2</sup> зависел исключительно от решения лечащего врача. Ритуксимаб в поддерживающем режиме был назначен 58 пациентам после индукционной терапии. Общая 4-летняя выживаемость составила 68,6%, беспрогрессивная – 51,3%. Важно, что эти показатели были сопоставимы с результатами III фазы European Lymphoma Mantle Cell Network, в которой экспериментальная ветка предлагала 6 чередующихся циклов R-CHOP-21 и R-DHAP, с последующим тотальным облучением тела, введением высоких доз цитарабина 1,5 г/м<sup>2</sup> 2 раза в день 2 дня, введением мельфалана и выполнением АТПСКК. У пациентов, получивших такую весьма интенсивную фармакотерапию в консолидации, медиана беспрогрессивной выживаемости составила 3,9 лет, а 5-летняя БПВ – 40% [269].

В исследовании эффективности предложенного режима R-hyperCVAD-R-HD-AraC, выполненном в гематологическом отделении ВОКОД, во-первых, чередование терапии цитарабином осуществлялось с блоками CVAD (использовался потенциал гиперфракционированного дозирования циклофосфамида), доза цитарабина составляла 4 грамма/м<sup>2</sup>, что соответствовало суммарной дозе цитарабина в программе DHAP, был исключен высокодозный метотрексат, и в каждом цикле назначался ритуксимаб.

Таким образом, режим предполагал меньшую костномозговую и

экстремедуллярную токсичность в сравнении с оригинальным R-hyperCVAD/HMA.

В циклах с цитарабином доза была определена 4 грамма/м<sup>2</sup>, что соответствовало суммарной дозе цитарабина в программе DHAP и ряду клинических исследований.

Следует отметить, что оригинальный R-hyper-CVAD/HMA не предполагал проведения высокодозной консолидации с АТПСКК. Дискуссия о важности данного этапа прежде всего касалась менее интенсивных опций фармакотерапии.

В ретроспективном исследовании NCCN, включавшем 167 случаев ЛКМЗ моложе 65 лет, Sandoval-Sus J.D. et al. получили достоверные данные об улучшении БПВ при назначении АТПСКК в группе пациентов, которые были пролечены неинтенсивной химиотерапией на этапе индукции [270] [271]. В рандомизированном исследовании III фазы European Lymphoma Mantle Cell Network (Hermine O., et al.) ветки протокола различались по наличию или отсутствию высоких доз цитарабина, но АТПСКК выполнялась и в контрольной, и в экспериментальной группе. Различий в общей выживаемости получено не было. Роль АТПСКК в данном случае представлялась значимым фактором нивелирования различий индукционной терапии [269]. В небольшом по объему выборки рандомизированном исследовании II фазы, включавшем пациентов в возрасте 18 – 65 лет, АТПСКК была запланирована либо после индукции программой BR (n=35), либо после R-hyperCVAD/HMA (n=16). Аутотрансплантацию удалось выполнить только в половине случаев в каждой из групп. В группе R-hyper-CVAD/HMA у 5 (31%) из 16 пациентов не удалось собрать достаточного количества периферических CD34+ стволовых кроветворных клеток, а в группе BR неудачный сбор ПСКК был только в 1 (3%) случае. Различий в 2-летней беспрогрессивной и общей выживаемости между группами BR и R-hyper-CVAD/HMA отмечено не было: 88% против 87% и 87% против 86% соответственно. В опубликованном отчете по данному исследованию, к сожалению, отсутствует информация о различиях в выживаемости подгрупп с выполненной и невыполненной аутологичной трансплантацией [272]. Но следует

отметить, что оригинальное нерандомизированное исследование II фазы по оценке эффективности hyper-CVAD/HMA не предполагало выполнения консолидирующей АТПСКК.

В исследовании, выполненном в гематологическом отделении ВОКОД, только двум пациентам, получившим R-hyperCVAD-R-HD-Ara-C, был выполнен сбор и аутотрансплантация ПСКК. Но все пациенты моложе 65 лет после констатации полной ремиссии были консультированы в трансплантационных центрах на предмет возможной АТПСКК. Основным важным результатом нашего исследования является достижение сравнимых с общемировыми данными показателей общей выживаемости при значительно более низкой токсичности режима R-hyperCVAD-R-HD-Ara-C в сравнении с оригинальным R-hyperCVAD/HMA, что позволяет рассматривать первый в качестве опции первой линии [РФТ].

Фармакоэкономический анализ является важным инструментом оценки полезности опции, когда различия преимуществ в общей выживаемости между опциями спорные или неподкреплены рандомизированными исследованиями. В исследовании гематологического отделения ВОКОД выбор в качестве фармакотерапии первой линии программы R-CHOP-21 был ассоциирован с большей частотой и более скорым назначением режимов второй линии, что отразилось на стоимости лечения. Более интенсивная терапия R-hyperCVAD-R-HD-Ara-C при большей стоимости, на первый взгляд, экономически более приемлема с учетом эффективности терапии – большего периода до терапии следующей линии и лучшими показателями общей выживаемости. Большая частота назначения пациентам программ II-III линии была ассоциирована с R-CHOP-21. При этом очевидны возрастные ограничения для R-hyperCVAD-R-HD-Ara-C, даже несмотря на вполне приемлемый профиль токсичности.

Предложенная для фармакоэкономического анализа Марковская модель была построена с учетом реальных рисков прогрессирования, частоты назначения режимов II-III линии, смерти на фоне заболевания и отражала имеющийся эмпирический опыт.

Экспортирование значений риска в узлы Марковских моделей из данных РКИ влечет за собой проблемы, связанные с трактовкой последующих результатов и их практической значимости. Сходная проблема наблюдается и при сопоставлении характеристик селектированных критериями отбора пациентов в РКИ и лиц, получающих терапию в повседневной практике уже после одобрения той или иной опции.

Предложенная Марковская модель позволила максимально точно рассчитать затраты для фармакотерапии вновь выявляемых больных и доказать выгоду от интенсифицированного R-hyperCVAD-R-HD-Ara-C режима в сравнении с R-CHOP-21 для лиц моложе 65 лет.

Предложенный подход в выполнении фармакоэкономического анализа, основанного на реальных показателях риска переходов между состояниями заболевания, может быть применен и для других опций фармакотерапии, не ограниченных стратегиями «интенсивная или неинтенсивная» терапия. Последовательное внедрение в практику новых агентов диктует необходимость сравнений по стоимости опций с включениями последних и базовой терапии, например, R-CHOP-21. Для терапии первой линии мантийноклеточной лимфомы был одобрен бортезомиб и программа с его включением VR-CAP (бортезомиб, ритуксимаб, циклофосфан, доксорубицин, преднизолон). Различия в профиле токсических осложнений и возросшие в сравнении с R-CHOP-21 прямые затраты актуализировали фармакоэкономическую оценку новой опции.

В исследовании van Keer и соавт. анализ «эффект-стоимость» был выполнен для режима VR-CAP (бортезомиб, ритуксимаб, циклофосфан, доксорубицин, преднизолон) и R-CHOP. Марковская модель, предложенная авторами исследования, также включала состояния без прогрессирования, прогрессирования после первой и второй линий терапии и смерть. Горизонт прогнозирования определялся в 20-летний период, но характеристики популяции и вероятности изменений состояний были взяты из рандомизированного исследования LYM-3002. Несмотря на токсичность VR-CAP, прежде всего связанную с большей частотой тромбоцитопении, анализ показал экономическую рентабельность

данной опции и она была одобрена в Великобритании [134] [273] [274].

Оценка улучшения показателя качества жизни (QUALY) при большей стоимости интенсифицированного подхода была выполнена Widmer и соавт. в сравнении режимов R-CHOP-21 с последующей АТПСКК и R-hyper-CVAD/MA без АТПСКК. С января 1996 по январь 2006 года лечение по поводу мантийноклеточной лимфомы получили 43 пациента. Терапию R-CHOP с последующей АТПСКК получили 29 человек, причем обращала на себя внимание неоднородность этой небольшой выборки. Так, только R-CHOP-21 и последующую АТПСКК получила подгруппа из 8, R-CHOP-21 с чередованием R-DHAP и АТПСКК-консолидацию – 14, а R-maxi-CHOP с чередованием монотерапии высокими дозами цитарабина – 7 человек. Группа R-hyperCVAD/MA без последующей АТПСКК была представлена 14 пациентами. Средний возраст в общей группе составлял 54,4 года (минимальный 38, максимальный 68 лет). Различий в показателях 5- и 10-летней общей и свободной от прогрессии выживаемости между группами не было: 5-летняя ОВ в группе R-CHOP/АТПСКК – 88,7%, в группе R-hyperCVAD/MA – 76,9%,  $p > 0,05$ .

Прямые затраты и значения QUALY были выше при стратегии R-hyperCVAD/MA. Однако более низкая экономическая нагрузка и меньшая токсичность не позволили отказаться от стратегии R-CHOP-терапии с последующей АТПСКК [275] [276].

В проведенном нами исследовании интенсифицированный подход был ассоциирован с лучшей выживаемостью до следующей линии терапии и может являться основой для последующих рандомизированных исследований. Обе группы были сбалансированы по таким неблагоприятным факторам, как количество баллов по МIPiB и наличие бластоидного варианта заболевания. Важно отметить, что наличие последнего ухудшает результаты достижения ремиссии и показатели выживаемости даже на фоне современной таргетной терапии, включающей ингибиторы киназы Брутона или ингибиторы BCL-2.

Распределение этих негативных факторов среди выборочных групп в клинических исследованиях приводят к столь вариабельным показателям общей 5-

летней выживаемости – в пределах от 17 до 85% – и значительно осложняют сопоставление собственных эмпирических данных с результатами РКИ [277] [278] [279].

Возможно, изменение ландшафта опций индукционного или поддерживающего этапов при ЛКМЗ за счет новых молекул позволит в какой-то мере пересмотреть объем интенсификации и получить еще более приемлемый баланс между эффективностью, токсичностью и стоимостью терапии.

## ВЫВОДЫ

1. По результатам фармакоэпидемиологического исследования частота назначения фармакотерапии первой линии в популяции пациентов представлена режимами: R-СНОР/СНОР-21 – 506 (40%), стандартный BEASO(D)PP – 200 (16%), BEASO(D)PP-14 – 159 (13%), ABVD – 190 (15%), усиленный (эскалированный) BEASO(D)PP – 39 (3%), R-DA-EPOCH – 37 (3%) и NHL-BFM-90 – 33(3%).

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

3. Интенсифицированная фармакотерапия характеризуется высокой частотой гематологических осложнений. Назначение программы BEASO(D)PP-14 при лимфоме Ходжкина приводила к развитию нейтропении III-IV степени у 70% пациентов, тромбоцитопении II-III степени – у 20%, анемии III-IV степени – у 36% пациентов. При мантийноклеточной лимфоме после блока с фракционированным циклофосфамидом R-hyper-CVAD частота нейтропении III-IV степени составила 63%, тромбоцитопении III-IV степени – 19%. На фоне высоких доз цитарабина R-HDAraC, гематологические осложнения (нейтропения и тромбоцитопения III-IV степени) наблюдались у 56% и 44% пациентов соответственно.

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

5. Неинтенсивные программы фармакотерапии – ABVD и стандартный BEASO(D)PP – при распространенных и промежуточных стадиях лимфомы

Ходжкина характеризуются более низкой 10-летней общей выживаемостью, соответственно 54% и 75%. ( $p = 0,012$  и  $p = 0,035$ ).

6. Интенсифицированная фармакотерапия лимфомы Ходжкина нивелирует негативное влияние на общую и бессобытийную выживаемость таких факторов Международного прогностического индекса, как лейкоцитоз более  $15 \times 10^9/\text{л}$  и лимфоцитопения менее 600 клеток в мкл. Для общей выживаемости не отмечалось негативного влияния IV стадии заболевания, а для бессобытийной – снижения концентрации гемоглобина  $< 105$  г/л. Негативными факторами и для общей, и для бессобытийной выживаемости являлись: возраст  $\geq 45$  лет, мужской пол и снижение альбумина в сыворотке крови  $< 40$  г/л. Снижение концентрации гемоглобина  $< 105$  г/л негативно влияло на общую, а IV стадия заболевания - на бессобытийную выживаемость. На фоне интенсифицированных вариантов фармакотерапии BEASO(D)PP наличие 3-4 факторов риска снижало 10-летнюю ОВ до 54%, против 75% при наличии 1-2 факторов.

7. Фармакотерапия R-СНОР-21 при диффузной В-крупноклеточной лимфоме позволяла достигнуть наилучших результатов при отсутствии экстранодальных поражений – 10-летняя общая выживаемость 80%. 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, общая 5-и 10-летняя выживаемость составляла 90%. При наличии 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 составляла 38% и 13% соответственно.

8. 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-СНОР-21 – 4 месяца ( $p = 0,018$ ).

9. В интенсифицированной фармакотерапии промежуточных и распространенных стадий лимфомы Ходжкина BEASOPP-14 возможна замена

прокарбазина на дакарбазин. При промежуточных стадиях общая пяти и десятилетняя 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 пяти и десятилетняя общая выживаемость составила 84%, в группе с включением прокарбазина – 89% ( $p = 0,39$ ).

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

## 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 BEASO(D)PP-14, с возможной заменой прокарбазина на дакарбазин, как эффективное и фармакоэкономически обоснованное решение. Минимизировать назначение BEASOPP 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/м<sup>2</sup>.

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 СОКРАЩЕНИЙ

18F-ФДГ	18F-фтордезоксиглюкоза
алло-ТКМ	аллогенная трансплантация костного мозга
АТПСКК	аутотрансплантация периферических стволовых кроветворных клеток
АТСКК	аутотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток
АТФ	аденозинтрифосфат
БПВ	беспрогрессивная выживаемость
БСВ	бессобытийная выживаемость
ВВП	валовой внутренний продукт
ВДТ	высокодозная консолидирующая терапия
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВПВ	верхняя полая вена
ГБУЗ	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«ВОКОД»	«Волгоградский областной клинический онкологический диспансер»
Г-КСФ	гранулоцитарный колоние-стимулирующий фактор
ДВККЛ	диффузная В-крупноклеточная лимфома
ДИ	доверительный интервал
ДН	дыхательная недостаточность
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЗНО	злокачественное новообразование
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМ	инфаркт миокарда
КТ	компьютерная томография с контрастированием
ЛБ	лимфома Беркитта
ЛДГ	лактат-дегидрогеназа
ЛКМЗ	лимфома из клеток зоны мантии
ЛТ	лучевая терапия
ЛХ	лимфома Ходжкина
МИПИ	международный прогностический индекс лимфомы из клеток мантийной зоны
МКЛ	мантийноклеточная лимфома
ММАЕ	монометил ауристатин Е
МПИ	Международный прогностический индекс
мРНК	матричная рибонуклеиновая кислота

МРТ	магнитно-резонансная томография
НХЛ	неходжкинские лимфомы
ОВ	общая выживаемость
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОР	относительный риск
ОФВ1	объём форсированного выдоха за 1-ю секунду
ОШ	отношение шансов
ПГП	порог готовности платить
ПМВКЛ	первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома
ПР	полная ремиссия
ПРн	неуверенная полная ремиссия
ПСКК	периферические стволовые кроветворные клетки
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
РКИ	рандомизированное клиническое исследование
РНК	рибонуклеиновая кислота
СЛО	синдром острого лизиса опухоли
СОД	суммарная очаговая доза
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
ТЭЛА	тромбоэмболия легочной артерии
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФВ	фракция выброса
ФВД	функция внешнего дыхания
ФГДС	фиброгастродуоденоскопия
ФЖЕЛ	форсированная жизненная ёмкость лёгких
ФК	функциональный класс
ФКС	фиброколоноскопия
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь лёгких
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЦНС	центральная нервная система
ЧР	частичная ремиссия
ЭБВ	вируса Эпштейна-Барр
ЭКГ	электрокардиография
ЭхоКГ	эхокардиография
aaPI	Международный прогностический индекс для диффузной В-крупноклеточной лимфомы для больных моложе 60 лет
ABC	не герминальный подтип диффузной В-крупноклеточной лимфомы

ADL	активность повседневной жизни (activity of daily living)
BCR	B – клеточный рецептор
CER	коэффициент «затраты-эффективность»
DAB	диамин-бензидин
DE	«double – expressor», тип диффузной В-крупноклеточной лимфомы
ECOG	шкала для оценки общего состояния онкологического больного
ESMO	Европейское общество медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology)
FISH	флюоресцентная гибридизация in situ
GCB	герминальный подтип диффузной В-крупноклеточной лимфомы
GCP	стандарты надлежащей клинической практики (Guideline for good clinical practice)
GHSG	Немецкая группа по изучению лимфомы Ходжкина
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»
IGH	гены тяжелых цепей иммуноглобулинов
IGHV	гены тяжелых цепей иммуноглобулинов
IPI	Международный прогностический индекс для диффузной В-крупноклеточной лимфомы
IPS	Международный прогностический индекс для распространенной лимфомы Ходжкина
LYG	годы добавленной жизни
MALT	мукозо-ассоциированная лимфома желудка
MPI	Международный прогностический индекс для мантийноклеточной лимфомы
MPI <sub>b</sub>	комбинированный биологический индекс для мантийноклеточной лимфомы
NCCN	Национальная всеобщая онкологическая сеть (National Comprehensive Cancer Network)
NCCN-IPI	усовершенствованный Международный прогностический индекс для диффузной В-крупноклеточной лимфомы
NF-κB	ядерный фактор каппа-бета
NGS	секвенирование нового поколения

non-GCB	не герминальный подтип диффузной В-крупноклеточной лимфомы
NYHA	классификация выраженности хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации
QUALY	(год жизни с поправкой на качество жизни)
RDI	относительная дозо-интенсивность (relative dose intensity)
R-IPi	Международный прогностический индекс для диффузной В-крупноклеточной лимфомы, пересмотренный в эру ритуксимаба
WTP	порог готовности платить (willingness-to-pay analysis)

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shankland K.R., Armitage J.O., Hancock B.W. et al. Non-Hodgkin lymphoma / *Lancet*. – 2012. – Vol.380(9844). – P. 848-57. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60605-9
2. Connors J.M., Cozen W., Steidl C., et al. Hodgkin lymphoma. *Nat Rev. Dis. Primers*. – 2020. – Vol.6(1). p61. doi: 10.1038/s41572-020-0189-6
3. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. – 2020
4. Martelli M., Ferreri A.J., Agostinelli C., et al. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2013. – Vol.87(2). – P.146-71. doi: 10.1016/j.critrevonc.2012.12.009
5. Ansell S.M. Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc.* – 2015. – Vol.90(11). – P.1574-83. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.07.005
6. Elenitoba-Johnson K.S.J, Lim M.S. New Insights into Lymphoma Pathogenesis / *Ann. Rev. Pathol.* – 2018. - Vol.24(13). – P. 193-217. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043803

7. Blombery P.A., Wall M., Seymour J.F. The molecular pathogenesis of B-cell non-Hodgkin lymphoma / *Eur. J. Haematol.* – 2015. – Vol.95(4). – P. 280-93. doi: 10.1111/ejh.12589
8. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A., Harris N.L., et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms / *Blood.* – 2016. – Vol.127(20). – P.2375-90. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.
9. Jaffe E.S., Arber D.A., Campo E., Harris N.L. Quintanilla-Fend L. *Hematopathology.* Elsevier Ltd. – 2016
10. Martelli M., Ferreri A., Di Rocco A., et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma / *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2017. – Vol.113. – P.318-327. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.01.009
11. Zhou Y., Romaguer J.E., Zhang Y., et al. Incidence Trends of Mantle Cell Lymphoma in the United States Between 1992 and 2004. – 2008. – P.791–798. doi: 10.1002/cncr.23608.
12. Dunleavy K., Little R.F., Wilson W.H. Update on Burkitt Lymphoma. / *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* – 2016. – Vol.30(6). – P. 1333-1343. doi: 10.1016/j.hoc.2016.07.009. PMID: 27888884.
13. Grufferman S., Cole P., Smith P.G., et al. Hodgkin's disease in siblings / *N. Eng. J. Med.* –1977. –Vol.296(5). – P.248–250. doi:10.1056/nejm197702032960504
14. Lynch H.T., Marcus J.N., Lynch J.F. Genetics of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma: a review / *Cancer Invest.* – 1992. – Vol.10(3). – P.247–256. doi: 10.3109/07357909209032768
15. Mack T.M., Cozen W., Shibata D.K., et al. Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease / *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol.332. – P.413– 418. DOI: 10.1056/NEJM199502163320701
16. Horwitz M., Wiernik P.H. Pseudoautosomal linkage of Hodgkin disease / *Am. J. Hum. Genet.* – 1999. – Vol.65(5). P. 1413–1422. DOI: 10.1086/302608
17. Weiss L.M., Strickler J.G., Warnke R.A. et al. Epstein-Barr viral DNA in tissues of Hodgkin's disease / *Am. J. Pathol.* – 1987. – Vol.129 (1) – P. 86–91

18. Alexander F.E., Jarrett R.F., Lawrence D., et al. Risk factors for Hodgkin's disease by Epstein-Barr virus (EBV) status: prior infection by EBV and other agents / *Br. J. Cancer.* – 2000. – Vol.82(5). – P.1117–1121. doi: 10.1054/bjoc.1999.1049
19. Andrieu J.M., Roithmann S., Tourani J.M., et al. Hodgkin's disease during HIV1 infection: the French registry experience. French Registry of HIV-associated Tumors / *Ann. Oncol.* – 1993. Vol.4(8). – P. 635–641. doi: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a058617.
20. Tirelli U., Errante D., Dolcetti R., et al. Hodgkin's disease and human immunodeficiency virus infection: clinicopathologic and virologic features of 114 patients from the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors / *J. Clin. Oncol.* – 1995.- Vol.13(7) – P.1758–1767. doi: 10.1200/JCO.1995.13.7.1758.
21. Pasqualucci L., Neumeister P., Goossens T., et al. Hypermutation of multiple proto-oncogenes in B-cell diffuse large-cell lymphomas. / *Nature.* – 2001. – Vol.412. – P. 341-6. doi: 10.1038/35085588.
22. Khodabakhshi A.H., Morin R.D., Fejes A.P., et al. Recurrent targets of aberrant somatic hypermutation in lymphoma. / *Oncotarget.* – 2012. – Vol.3(11). – P. 1308-19. doi: 10.18632/oncotarget.653.
23. Easterfield A.J., Bradley J.A., Bolton E.M. Complementary DNA sequences encoding the rat MHC class II RT1-Bu and RT1-Du alpha and beta chains. / *Immunogenetics.* – 2003. – Vol.55(5). – P.344-50. doi: 10.1007/s00251-003-0584-7.
24. Challa-Malladi M., Lieu Y.K., Califano O., et al. Combined genetic inactivation of  $\beta$ 2-Microglobulin and CD58 reveals frequent escape from immune recognition in diffuse large B cell lymphoma. / *Cancer Cell.* – 2011. – Vol.20(6). – P.728-40. doi: 10.1016/j.ccr.2011.11.006.
25. Schneider M., Schneider S., Zühlke-Jenisch R., et al. Alterations of the CD58 gene in classical Hodgkin lymphoma. / *Genes Chromosomes Cancer.* – 2015. – Vol.54(10). – P.638-45. doi: 10.1002/gcc.22276.
26. Van Roosbroeck K., Ferreiro J.F., Tousseyn T., et al. Genomic alterations of the JAK2 and PDL loci occur in a broad spectrum of lymphoid malignancies / *Genes Chromosomes Cancer.* – 2016. – Vol. 55(5). – P. 428-41. doi: 10.1002/gcc.22345.

27. Chong L.C., Twa D.D., Mottok A., et al. Comprehensive characterization of programmed death ligand structural rearrangements in B-cell non-Hodgkin lymphomas. / *Blood*. – 2016. – Vol.128(9). – P. 1206-13. doi: 10.1182/blood-2015-11-683003.
28. Vallois D., Dobay M.P., Morin R.D., et al. Activating mutations in genes related to TCR signaling in angioimmunoblastic and other follicular helper T-cell-derived lymphomas. / *Blood*. – 2016. – Vol.128(11). – P. 1490-502. doi: 10.1182/blood-2016-02-698977.
29. Steidl C., Shah S.P., Woolcock B.W., et al. MHC class II transactivator CIITA is a recurrent gene fusion partner in lymphoid cancers. / *Nature*. – 2011. – Vol. 471(7338). – P.377-81. doi: 10.1038/nature09754.
30. Rosenwald A., Wright G., Leroy K., et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. / *J Exp Med*. – 2003. – Vol.198(6). – P.851-62. doi: 10.1084/jem.20031074.
31. Lohr J.G., Stojanov P., Lawrence M.S., et al. Discovery and prioritization of somatic mutations in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) by whole-exome sequencing. / *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2012. – Vol.109(10). – P. 3879-84. doi: 10.1073/pnas.1121343109.
32. Morin R.D., Johnson N.A., Severson T.M., et al. Somatic mutations altering EZH2 (Tyr641) in follicular and diffuse large B-cell lymphomas of germinal-center origin. / *Nat Genet*. – 2010. - Vol.42(2). – P.181-5. doi: 10.1038/ng.518.
33. Ying C.Y., Dominguez-Sola D., Fabi M., et al. MEF2B mutations lead to deregulated expression of the oncogene BCL6 in diffuse large B cell lymphoma. / *Nat. Immunol*. – 2013. – Vol.14(10). – P.1084-92. doi: 10.1038/ni.2688.
34. Davis R.E., Brown K.D., Siebenlist U., et al. Constitutive nuclear factor kappaB activity is required for survival of activated B cell-like diffuse large B cell lymphoma cells. / *J. Exp. Med*. – 2001. – Vol. 194(12). – P. 861-74. doi: 10.1084/jem.194.12.1861.

35. Nakanishi C., Toi M. Nuclear factor-kappaB inhibitors as sensitizers to anticancer drugs. / *Nat. Rev. Cancer.* – 2005. – Vol.5(4). – P.297-309. doi: 10.1038/nrc1588
36. Davis R.E., Ngo V.N., Lenz G., et al. Chronic active B-cell-receptor signalling in diffuse large B-cell lymphoma. / *Nature.* – 2010. – Vol.463. – P. 88-92. doi: 10.1038/nature08638.
37. Compagno M., Lim W.K., Grunn A., et al. Mutations of multiple genes cause deregulation of NF-kappaB in diffuse large B-cell lymphoma. / *Nature.* – 2009. – Vol.459. – P.717-21. doi: 10.1038/nature07968.
38. Ngo V.N., Young R.M., Schmitz R., et al. Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma. / *Nature.* 2011. – Vol.470(7332). – P. 115-9. doi: 10.1038/nature0967.
39. Ryan R.J., Drier Y., Whitton H., et al. Detection of Enhancer-Associated Rearrangements Reveals Mechanisms of Oncogene Dysregulation in B-cell Lymphoma. / *Cancer Discov.* – 2015. – Vol.5(10). – P.1058-71. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0370.
40. Schneider C., Kon N., Amadori L., et al. FBXO11 inactivation leads to abnormal germinal-center formation and lymphoproliferative disease. / *Blood.* – 2016. – Vol.128(5). – P.660-6. doi: 10.1182/blood-2015-11-684357.
41. Welcker M., Orian A., Jin J., et al. The Fbw7 tumor suppressor regulates glycogen synthase kinase 3 phosphorylation-dependent c-Myc protein degradation. / *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – Vol.101(24). – P.9085-90. doi: 10.1073/pnas.0402770101.
42. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A. et al., The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. / *Blood.* – 2016. – Vol.127(20). – P.2375–2390. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569
43. Belaud-Rotureau M.A., Parrens M., Dubus P., et al. A comparative analysis of FISH, RT-PCR, PCR, and immunohistochemistry for the diagnosis of mantle cell lymphomas. / *Mod. Pathol.* – 2002. – Vol.15(5). - P. 517–25, 2002. doi: 10.1038/modpathol.3880556.

44. Vegliante M.C. SOX11 regulates PAX5 expression and blocks terminal B-cell differentiation in aggressive mantle cell lymphoma. / *Blood*. – 2013. – Vol.121(12). – P.2175–2185. doi: 10.1182/blood-2012-06-438937.
45. Rosenwald A. The proliferation gene expression signature is a quantitative integrator of oncogenic events that predicts survival in mantle cell lymphoma. / *Cancer Cell*. – 2003. – Vol. 3(2). – P.185–197. doi: 10.1016/S1535-6108(03)00028-X.
46. Kelemen K., Peterson L.C., Helenowski I. et al. CD23 + Mantle Cell Lymphoma A Clinical Pathologic Entity Associated With Superior Outcome Compared With CD23. *Am. J Clin. Pathol.* – 2008. – Vol.130. – P.166-177. doi: 10.1309/R94MAFJY5EA4A8C3.
47. Zanetto U., Dong H., Huang K., et al. Mantle cell lymphoma with aberrant expression of CD10. / *Histopathology*. – 2008. – Vol. 53(1). – P. 20–29. doi: 10.1111/j.1365-2559.2008.03060.x.
48. Torlakovic E., Nielsen S., Vyberg M., et al. Antibody selection in immunohistochemical detection of cyclin D1 in mantle cell lymphoma. / *Am. J. Clin. Pathol.* – 2005. – Vol.124(5). – P.782–789. doi: 10.1309/TYE7-K2CQ-MQ70-7FRT
49. Mbulaiteye S.M., Anderson W.F., Ferlay J., et al. Pediatric, elderly, and emerging adult-onset peaks in Burkitt's lymphoma incidence diagnosed in four continents, excluding Africa. / *Am. J. Hematol.* – 2012. – Vol. 87(6). – P. 573-8. doi: 10.1002/ajh.23187.
50. Lim S.T., Karim R., Nathwani B.N., et al. AIDS-related Burkitt's lymphoma versus diffuse large-cell lymphoma in the pre-highly active antiretroviral therapy (HAART) and HAART eras: significant differences in survival with standard chemotherapy. / *J Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23(19). – P.4430-8. doi: 10.1200/JCO.2005.11.973.
51. de-Thé G., Geser A, Day N.E., Tukei P.M., et al. Epidemiological evidence for causal relationship between Epstein-Barr virus and Burkitt's lymphoma from Ugandan prospective study. / *Nature*. – 1978. – Vol. 274(5673). – P.756-61. doi: 10.1038/274756a0.

52. van den Bosch C. A Role for RNA Viruses in the Pathogenesis of Burkitt's Lymphoma: The Need for Reappraisal. / *Adv. Hematol.* – 2012. – Vol. 2012 – P. 1-16. doi: 10.1155/2012/494758.
53. Piccaluga P.P., De Falco G., Kustagi M., et al. Gene expression analysis uncovers similarity and differences among Burkitt lymphoma subtypes. / *Blood.* – 2011. – Vol.117(13). – P.3596-608. doi: 10.1182/blood-2010-08-301556.
54. Magrath I. Epidemiology: clues to the pathogenesis of Burkitt lymphoma. / *Br. J. Haematol.* – 2012. – Vol.156(6). – P.744-56. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.09013.x.
55. Roithmann S., Toledano M., Tourani J.M., et al. HIV-associated non-Hodgkin's lymphomas: clinical characteristics and outcome. The experience of the French Registry of HIV-associated tumors. / *Ann. Oncol.* – 1991. – Vol.2(4). – P.289-95. doi: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a057938.
56. Maria Murga Penas E., Schilling G., Behrmann P., et al. Comprehensive cytogenetic and molecular cytogenetic analysis of 44 Burkitt lymphoma cell lines: secondary chromosomal changes characterization, karyotypic evolution, and comparison with primary samples. / *Genes Chromosomes Cancer.* – 2014. – Vol.53(6). – P.497-515. doi: 10.1002/gcc.22161.
57. Scholtysik R., Kreuz M., Klapper W., et al. Detection of genomic aberrations in molecularly defined Burkitt's lymphoma by array-based, high resolution, single nucleotide polymorphism analysis. / *Haematologica.* – 2010. – Vol.95(12). – P. 2047-55. doi: 10.3324/haematol.2010.026831.
58. Leucci E., Cocco M., Onnis A., et al. MYC translocation-negative classical Burkitt lymphoma cases: an alternative pathogenetic mechanism involving miRNA deregulation. / *J. Pathol.* – 2008. – Vol.216(4). – P.440-50. doi: 10.1002/path.2410.
59. Schmitz R., Young R.M., Ceribelli M., et al. Burkitt lymphoma pathogenesis and therapeutic targets from structural and functional genomics. / *Nature.* – 2012. – Vol.490(7418). – P.116-20. doi: 10.1038/nature11378.
60. O'Connor G.T. Significant aspects of childhood lymphoma in Africa. / *Cancer Res.* – 1963. – Vol.23. – P.1514-8. PMID: 14072690.

61. Naresh K.N., Ibrahim H.A., Lazzi S., et al. Diagnosis of Burkitt lymphoma using an algorithmic approach-applicable in both resource-poor and resource-rich countries. / *Br. J Haematol.* – 2011. – Vol.154(6). – P.770-6. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08771.x.
62. Barth T.F., Müller S., Pawlita M., et al. Homogeneous immunophenotype and paucity of secondary genomic aberrations are distinctive features of endemic but not of sporadic Burkitt's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma with MYC rearrangement. / *J Pathol.* – 2004. – Vol.203(4). – P.940-5. doi: 10.1002/path.1596.
63. Mottok A., Woolcock B., Chan F.C., et al. Genomic Alterations in CIITA Are Frequent in Primary Mediastinal Large B Cell Lymphoma and Are Associated with Diminished MHC Class II Expression. / *Cell Rep.* – 2015. – Vol.13(7). – P.1418-1431. doi: 10.1016/j.celrep.2015.10.008.
64. Steidl C., Shah S.P., Woolcock B.W., et al. MHC class II transactivator CIITA is a recurrent gene fusion partner in lymphoid cancers. / *Nature.* – 2011. – Vol.471(7338). – P.377-81. doi: 10.1038/nature09754.
65. Chen B.J., Chapuy B., Ouyang J., Sun H.H., et al. PD-L1 expression is characteristic of a subset of aggressive B-cell lymphomas and virus-associated malignancies. / *Clin. Cancer Res.* – 2013. – Vol.19(13). – P.3462-73. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0855.
66. Green M.R., Monti S., Rodig S.J., et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. / *Blood.* – 2010. – Vol.116(17). – P.3268-77. doi: 10.1182/blood-2010-05-282780.
67. Mestre C., Rubio-Moscardo F., Rosenwald A., et al. Homozygous deletion of SOCS1 in primary mediastinal B-cell lymphoma detected by CGH to BAC microarrays. / *Leukemia.* – 2005. – Vol.19(6). – P. 1082-4. doi: 10.1038/sj.leu.2403741.
68. Gunawardana J., Chan F.C., Telenius A., et al. Recurrent somatic mutations of PTPN1 in primary mediastinal B cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. / *Nat Genet.* – 2014. – Vol.46(4). – P.329-35. doi: 10.1038/ng.2900.

69. Miloudi H., Leroy K., Jardin F., et al. STAT6 is a cargo of exportin 1: Biological relevance in primary mediastinal B-cell lymphoma. / *Cell Signal*. – 2018. – Vol.46. – P.76-82. doi: 10.1016/j.cellsig.2018.02.016.
70. Cazals-Hatem D., Lepage E., Brice P., et al. A clinicopathologic study of 141 cases compared with 916 nonmediastinal large B-cell lymphomas, a GELA ("Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte") study. / *Am. J. Surg. Pathol*. – 1996. – Vol.20(7). – P.877-88. doi: 10.1097/00000478-199607000-00012.
71. Lazzarino M., Orlandi E., Paulli M., et al. Treatment outcome and prognostic factors for primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma: a multicenter study of 106 patients. / *J. Clin. Oncol*. – 1997. – Vol.15(4). – P.1646-53. doi: 10.1200/JCO.1997.15.4.1646.
72. Persky D.O., Unger J.M., Spier C.M., et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. / *J. Clin. Oncol*. – 2008. – Vol.26(14). – P.2258-63. doi: 10.1200/JCO.2007.13.6929.
73. Pfreundschuh M., Kuhnt E., Trümper L., et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. / *Lancet Oncol*. – 2011. – Vol.12(11). – P.1013-22. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70235-2.
74. Peyrade F., Fain O., Fabiani B., et al. Long term follow-up of the GELA LNH 03-7B study: A prospective phase II study of 150 patients over 80 years with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with R-miniCHOP. / *J. Clin. Oncol*. – 2013. – Vol. 31(15\_suppl) – Abstract 8536.
75. Cunningham D., Hawkes E.A., Jack A., et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. / *Lancet*. – 2013. – Vol.381(9880). – P.1817-26. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60313-X.

76. Delarue R., Tilly H., Mounier N., et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. / *Lancet Oncol.* – 2013. – Vol.14(6). – P.525-33. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70122-0.

77. Schmitz N., Nickelsen M., Ziepert M., Haenel M., et al. Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). / *Lancet Oncol.* – 2012. – Vol.13(12). – P.1250-9. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70481-3.

78. Friedrichs B., Nickelsen M., Ziepert M., et al. Doubling rituximab in high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma -results of the DENSE-R-MegaCHOEP trial. / *Br. J. Haematol.* – 2019. – Vol.184(5). – P.760-768. doi: 10.1111/bjh.15710.

79. Bartlett N.L., Wilson W.H., Jung S.H., Hsi E.D., et al. Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. / *J. Clin. Oncol.* – 2019. – Vol.37(21). – P.1790-1799. doi: 10.1200/JCO.18.01994.

80. Fletcher C.D., Kahl B.S. Central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma: an analysis of risks and prevention strategies in the post-rituximab era. / *Leuk. Lymphoma.* – 2014. – Vol. 55. – P. 2228-2240.

81. El-Galaly T.C., Villa D., Michaelsen T.Y., et al. The number of extranodal sites assessed by PET/CT scan is a powerful predictor of CNS relapse for patients with diffuse large B-cell lymphoma: An international multicenter study of 1532 patients treated with chemoimmunotherapy. / *Eur. J. Cancer.* – 2017. – Vo.75. – P.195-203. doi: 10.1016/j.ejca.2016.12.029.

82. Holte H., Leppä S., Björkholm M., et al. Dose-densified chemoimmunotherapy followed by systemic central nervous system prophylaxis for younger high-risk diffuse large B-cell/follicular grade 3 lymphoma patients: results of a phase II Nordic Lymphoma Group study. / *Ann. Oncol.* – 2013. – Vol.24(5). – P.1385-92. doi: 10.1093/annonc/mds621.

83. Cheah C.Y., Herbert K.E., O'Rourke K., et al. A multicentre retrospective comparison of central nervous system prophylaxis strategies among patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. / *Br. J. Cancer.* – 2014. – Vol.111(6). – P.1072-9. doi: 10.1038/bjc.2014.405.
84. Ferreri A.J., Bruno-Ventre M., Donadoni G., et al. Risk-tailored CNS prophylaxis in a mono-institutional series of 200 patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. / *Br. J. Haematol.* – 2015. – Vol.168(5). – P.654-62. doi: 10.1111/bjh.13194.
85. Abramson J.S., Hellmann M., Barnes J.A., et al. Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. / *Cancer.* – 2010. – Vol.116(18). – P.4283-90. doi: 10.1002/cncr.25278.
86. Chiappella A., Martelli M., Angelucci E., et al. Rituximab-dose-dense chemotherapy with or without high-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLCL04): final results of a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 study. / *Lancet. Oncol.* – 2017. – Vol.18(8). – P.1076-1088. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30444-8.
87. Tilly H., Morschhauser F., Sehn L.H., et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma // *N. Engl. J. Med.* *N Engl J Med*, 2022. Vol. 386, № 4. P. 351–363
88. Engert A., Plütschow A., Eich H.T., et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. / *N. Engl. J Med.* – 2010. – Vol.363(7). – P.640-52. doi: 10.1056/NEJMoa1000067.
89. Engert A., Franklin J., Eich H.T., et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. / *J Clin Oncol.* – 2007. – Vol.25(23). – P.3495-502. doi: 10.1200/JCO.2006.07.0482.

90. Radford J., Illidge T., Counsell N., et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. / *N. Engl J Med.* – 2015. – Vol.372(17). – P.1598-607. doi: 10.1056/NEJMoa1408648.
91. Eich H.T., Diehl V., Görge H., et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. / *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol.28(27). – P.4199-206. doi: 10.1200/JCO.2010.29.8018.
92. Avigdor A., Bulvik S., Levi I., et al. Two cycles of escalated BEACOPP followed by four cycles of ABVD utilizing early-interim PET/CT scan is an effective regimen for advanced high-risk Hodgkin's lymphoma. / *Ann. Oncol.* – 2010. – Vol.21(1). – P.126-32. doi: 10.1093/annonc/mdp271.
93. Skoetz N., Will A., Monsef I. Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma / *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – Vol.5. DOI: 10.1002/14651858.CD007941
94. Johnson P., Federico M., Kirkwood A., et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma / *N. Engl. J. Med.* - 2016. – Vol.374(25). – P. 2419 – 2429. DOI: 10.1056/NEJMoa1510093
95. Engert A., Haverkamp H., Kobe C., et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial / *Lancet.* – 2012. – Vol.379(9828). – P. 1791 – 9. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61940-5
96. Ansell S.M. Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. / *Am. J. Hematol.* – 2018. – Vol.93(5). – P.704-715. doi: 10.1002/ajh.25071
97. Gopal A.K., Chen R., Smith S.E., et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. / *Blood.* – 2015. – Vol.125(8). – P.1236-43. doi: 10.1182/blood-2014-08-595801.

98. Ansell S.M., Lesokhin A.M., Borrello I., et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. / *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372(4). – P.311-9. doi: 10.1056/NEJMoa1411087.
99. Armand P., Shipp M.A., Ribrag V., et al. Programmed Death-1 Blockade with Pembrolizumab in Patients with Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure. / *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol.34(31). – P.3733-3739. doi: 10.1200/JCO.2016.67.3467.
100. Younes A., Santoro A., Shipp M., et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. / *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol.17(9). – P.1283-94. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30167-X.
101. Straus D.J., Długosz-Danecka M., Alekseev S., et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III/IV classical Hodgkin lymphoma: 3-year update of the ECHELON-1 study. / *Blood.* – 2020. – Vol. 135(10). – P.735-742. doi: 10.1182/blood.2019003127.
102. Chandran R., Gardiner S.K., Simon M., et al. Survival trends in mantle cell lymphoma in the United States over 16 years 1992–2007. / *Leuk. Lymphoma.* – 2012. – Vol. 53(8). – P. 1488-1493. doi: 10.3109/10428194.2012.656628.
103. Romero D. Haematological cancer: Cytarabine - new standard of care for MCL. / *Nat. Rev. Clin. Oncol.* – 2016 – Vol.13(8). – P.464-5. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.104
104. Delarue R., Haioun C., Ribrag V., et al. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a phase 2 study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. / *Blood.* – 2013. – Vol.121(1). – P. 48-53. doi: 10.1182/blood-2011-09-370320.
105. Geisler C.H., Kolstad A., Laurell A., et al. Nordic MCL2 trial update: six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: still very long survival but

late relapses do occur. / *Br. J. Haematol.* – 2012. – Vol.158(3). – P. 355-62. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09174. x.

106. Rummel M.J., Niederle N., Maschmeyer G., et al. Study group indolent Lymphomas (StiL). Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. / *Lancet.* – 2013. – Vol.381(9873). – P.1203-10. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61763-2.

107. Flinn I.W., van der Jagt R., Kahl B., et al. First-Line Treatment of Patients with Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma with Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. / *J. Clin. Oncol.* – 2019. – Vol.37(12). – P.984-991. doi: 10.1200/JCO.18.00605.

108. Robak T., Jin J., Pylypenko H., et al. Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. / *Lancet Oncol.* – 2018. – Vol.19(11). – P.1449-1458. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30685-5.

109. Wåsterlid T., Brown P.N., Hagberg O., et al. Impact of chemotherapy regimen and rituximab in adult Burkitt lymphoma: a retrospective population-based study from the Nordic Lymphoma Group. / *Ann. Oncol.* – 2013. – Vol.24(7). – P.1879-1886. doi: 10.1093/annonc/mdt058.

110. Barnes J.A., Lacasce A.S., Feng Y., et al. Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis. / *Ann. Oncol.* – 2011. – Vol.22(8). – P.1859-64. doi: 10.1093/annonc/mdq677.

111. Hoelzer D., Walewski J., Döhner H., et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. / *Blood.* – 2014. – Vol.124(26). – P.3870-9. doi: 10.1182/blood-2014-03-563627.

112. Thomas D.A., Faderl S., O'Brien S., et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type

lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. / *Cancer*. – 2006. – Vol.106(7). – P.1569-80. doi: 10.1002/cncr.21776.

113. Dunleavy K., Pittaluga S., Shovlin M., et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. / *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol.369(20). – P.1915-25. doi: 10.1056/NEJMoa1308392.

114. Tubiana M., Henry-Amar M., Carde P., et al. Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials: 1964–1987 / *Blood*. – 1989. – Vol.73(1). – P. 47–56.

115. Diehl V., Stein H., Hummel M., et al. Hodgkin's lymphoma: biology and treatment strategies for primary, refractory, and relapsed disease. *Hematology / Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* – 2003. – Vol.2003(1). – P.225–247. doi:10.1182/asheducation-2003.1.225.

116. Hasenclever D., Diehl V., Armitage J.O, et al. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease / *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol.339(21) – P. 1506–1514. DOI: 10.1056/NEJM199811193392104

117. Andre M.P., Girinsky T., Federico M., et al. Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial / *J. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol.35(16). – P. 1786 – 1794. doi: 10.1200/JCO.2016.68.6394.

118. Johnson P., Federico M., Kirkwood A., et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma / *N. Engl. J. Med.* - 2016. – Vol.374(25). – P. 2419 – 2429. doi: 10.1056/NEJMoa1510093

119. Zhong Q., Shi Y. Development and Validation of a Novel Risk Stratification Model for Cancer-Specific Survival in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. / *Front Oncol.* – 2021. – Vol.10. – P.1-12. doi: 10.3389/fonc.2020.582567.

120. Cai J., Tian X., Ma S., et al. A nomogram prognostic index for risk-stratification in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: a multi-institutional cohort study. *Br. J. Cancer.* – 2021. - May 19. doi: 10.1038/s41416-021-01434-6.

121. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. / *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol.329(14). – P.987-94. doi: 10.1056/NEJM199309303291402.
122. Geisler C.H., Kolstad A., Laurell A., et al. The Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) is superior to the International Prognostic Index (IPI) in predicting survival following intensive first-line immunochemotherapy and autologous stem cell transplantation (ASCT). / *Blood.* – 2010. – Vol.115(8). – P.1530-3. doi: 10.1182/blood-2009-08-236570.
123. Murphy S.B., Fairclough D.L., Hutchison R.E., et al. Non-Hodgkin's lymphomas of childhood: an analysis of the histology, staging, and response to treatment of 338 cases at a single institution. / *J. Clin. Oncol.* – 1989. – Vol.7(2). – P.186-93. doi: 10.1200/JCO.1989.7.2.186. PMID: 2915234.
124. Tilly H., Gomes da Silva M., Vitolo U., et al. Diffuse large B- cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow- up. / *Ann. Oncol.* – 2015. – Suppl 5. – P.116-25. doi: 10.1093/annonc/mdv304
125. Prochazka K.T., Melchardt T., Posch F., et al. NCCN-IPI score-independent prognostic potential of pretreatment uric acid levels for clinical outcome of diffuse large B-cell lymphoma patients. / *Br. J. Cancer.* – 2016. – Vol.115(10). – P.1264-72. doi: 10.1038/bjc.2016.325.
126. Montalban C., Diaz-Lopez A., Dlouhy I., et al. Validation of the NCCN-IPI for diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): the addition of beta2 -microglobulin yields a more accurate GELTAMO-IPI. / *Br. J. Haematol.* – 2017. – Vol.176(6). – P.918-28. doi: 10.1111/bjh.14489.
127. Huang S., Nong L., Wang W., et al. Prognostic impact of diffuse large B-cell lymphoma with extra copies of MYC, BCL2 and/or BCL6: comparison with double/triple hit lymphoma and double expressor lymphoma. / *Diagn. Pathol.* – 2019. – Vol.14(1). – p.81. doi: 10.1186/s13000-019-0856-7.
128. Sehn L.H., Gascoyne R.D. Diffuse large B- cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood.* – 2015. – Vol.125(1). – P.22–32. doi: 10.1182/blood-2014-05-577189

129. Wight J., Chong G., Grigg A. et al. Prognostication of diffuse large B-cell lymphoma in the molecular era: moving beyond the IPI. / *Blood*. – 2018. – Vol.32(5). – P. 400-415. doi:10.1016/j.blre.2018.03.005.
130. Glimelius I., Ekberg S., Jerkeman M., et al. Long-term survival in young and middle-aged Hodgkin lymphoma patients in Sweden 1992-2009-trends in cure proportions by clinical characteristics. / *Am. J. Hematol.* – 2015. – Vol.90(12). – P.1128-34. doi: 10.1002/ajh.24184.
131. Moskowitz C.H., Yahalom J., Zelenetz A.D., et al. High-dose chemoradiotherapy for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma and the significance of pre-transplant functional imaging. / *Br. J. Haematol.* – 2010. – Vol.148(6). – P.890-7. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.08037.x.
132. Khor S., Beca J., Krahm M., et al. Real world costs and cost-effectiveness of Rituximab for diffuse large B-cell lymphoma patients: A population-based analysis. / *BMC Cancer*. – 2014. – Vol.14(1). – P.586. doi: 10.1186/1471-2407-14-586.
133. Liu L., Giusti F., Schaapveld M., et al. Survival differences between patients with Hodgkin lymphoma treated inside and outside clinicaltrials. A study based on the EORTC-Netherlands Cancer Registry linked data with 20 years of follow-up / *Br. J. Haematol.* – 2017. – Vol. 176(1). – P. 65 – 75. doi: 10.1111/bjh.14379
134. van Keep M., Gairy K., Seshagiri D., et al. Cost-effectiveness analysis of bortezomib in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (VR-CAP) in patients with previously untreated mantle cell lymphoma. / *BMC Cancer*. – 2016. – Vol.16(1). – P.598. doi: 10.1186/s12885-016-2633-2.
135. Salles G., Barrett M., Foà R., et al. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. / *Adv. Ther.* – 2017. – Vol. 34(10). – P.2232-2273. doi: 10.1007/s12325-017-0612-x.
136. Fowler N.H., Chen G, Lim S, et al. Treatment Patterns and Health Care Costs in Commercially Insured Patients with Follicular Lymphoma. / *J. Health Econ. Outcomes Res.* – 2020. – Vol.7(2). – P. 148-157. doi: 10.36469/jheor.2020.16784.

137. Abner E.L., Charnigo R.J., Kryscio R.J., et al. Markov chains and semi-Markov models in time-to-event analysis. / *J. biom. biostat.* – 2013. – Suppl 1(e001). - p.19522. doi:10.4172/2155-6180.S1-e001.
138. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной врачебной практике: мастер-класс: учебник / В. И. Петров. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 880 с.
139. Hryniuk W.M. The importance of dose intensity in the outcome of chemotherapy / *Important Adv. Oncol.* – 1988. – P. 121–141.
140. Mark L. Citron Dose-Dense Chemotherapy: Principles, Clinical Results and Future Perspectives. *Breast Care (Basel).* – 2008. – Vol.3(4). – P. 251–255.
141. Клиническая фармакогенетика: учебное пособие для студентов медицинских вузов / Д. А. Сычев, Г.В. Раменская, И.В. Игнатъев, В.Г. Кукес. // под ред. В. Г. Кукеса, Н. П. Бочкова. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 245 с.
142. Bosh T. M. Pharmacogenomics of drug-metabolizing enzymes and drug transporters in chemotherapy / *Methods Mol. Biol.* – 2008. – Vol. 448. – P. 63-76. DOI: 10.1007/978-1-59745-205-2\_5
143. Lee N.H. Pharmacogenetics of drug metabolizing enzymes and transporters: effects on pharmacokinetics and pharmacodynamics of anticancer agents / *Anticancer agents Med. Chem.* – 2010. – Vol. 10(8) – P. 583 – 92.
144. Ekhardt C., Rodenhuis S., Smits P. H., et al. An overview of the relations between polymorphisms in drug metabolising enzymes and drug transporters and survival after cancer drug treatment / *Cancer Treat Rev.* – 2009. – Vol.35(1). – P. 18 – 31. doi: 10.1016/j.ctrv.2008.07.003
145. Barrington S.F., Qian W., Somer E.J., et al. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. / *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2010. – Vol.37(10). –P. 1824-33. doi: 10.1007/s00259-010-1490-5.
146. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations / *J. Amer. Stat. Assoc.* – 1958. – Vol. 53 (282). – P. 457- 48.

147. Cox D.R. Regression models and life-tables. /J. Royal Stat. Soc.: series B (methodological). – 1972. – Vol. 34(2). – P. 187 – 202.
148. Ship M.A., Harrington D.P., Anderson J.R. et al. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. / N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol.329(14). – P. 987-94. doi: 10.1056/NEJM199309303291402.
149. Hasenclever D., Diehl V., Armitage J.O, et al. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease / N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol.339(21) – P. 1506–1514. DOI: 10.1056/NEJM199811193392104
150. Landgren O., Algernon C., Axdorph U., et al. Hodgkin's lymphoma in the elderly with special reference to type and intensity of chemotherapy in relation to prognosis / Haematologica. – 2003. – Vol. 88(4). – P. 438 – 44
151. Engert A., Ballova V., Haverkamp H. et al. Hodgkin's lymphoma in elderly patients: a comprehensive retrospective analysis from the German Hodgkin's Study Group /J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol.23(22). – P. 5052 – 60
152. Hasenclever D., Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on advanced Hodgkin's Disease / N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339(21). – P. 1506–14.
153. Ляшенко А.А., Свищева М.С. Методология расчёта объёма выборки в сравнительных контролируемых клинических исследованиях с «неменьшей эффективностью»: сравнение двух пропорций в параллельных группах. / Качественная Клиническая Практика. – 2014. – N3. – стр. 24-28.
154. Yu B., Yang H., Sabin A., et al. A note on the determination of non-inferiority margins with application in oncology clinical trials. / Contemp. Clin. Trials Commun. – 2019. – Vol.16. – p.100454. doi:10.1016/j.conctc.2019.100454
155. Liu Q., Li Y., Odem-Davis K., et al. On robustness of noninferiority clinical trial designs against bias, variability, and nonconstancy. / J. Biopharm. Stat. – 2015. – Vol.25(1). – P.206-225. doi:10.1080/10543406.2014.923738

156. Evens A.M., Hong F., Gordon L.I., et al. The efficacy and tolerability of adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine and Stanford V in older Hodgkin lymphoma patients: a comprehensive analysis from the North American intergroup trial E2496. / *Br. J. Haematol.* – 2013. – Vol.161(1). – P.76-86. doi: 10.1111/bjh.12222.

157. Ballova V., Rüffer J.U., Haverkamp H., et al. A prospectively randomized trial carried out by the German Hodgkin Study Group (GHSg) for elderly patients with advanced Hodgkin's disease comparing BEACOPP baseline and COPP-ABVD (study HD9elderly). / *Ann. Oncol.* – 2005. – Vol.16(1). – P.124-31. doi: 10.1093/annonc/mdi023.

158. Halbsguth T.V., Nogová L., Mueller H., et al. Phase 2 study of BACOPP (bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone) in older patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group (GHSg). / *Blood.* – 2010. – Vol.116(12). – P.2026-32. doi: 10.1182/blood-2009-11-253211.

159. Levis A., Anselmo A.P., Ambrosetti A., et al. VEPEMB in elderly Hodgkin's lymphoma patients. Results from an Intergruppo Italiano Linfomi (IIL) study. / *Ann. Oncol.* – 2004. – Vol.15(1). – P.123-8. doi: 10.1093/annonc/mdh012.

160. Proctor S.J., Wilkinson J., Jones G., et al. Evaluation of treatment outcome in 175 patients with Hodgkin lymphoma aged 60 years or over: the SHIELD study. / *Blood.* – 2012. – Vol.119(25). – P.6005-15. doi: 10.1182/blood-2011-12-396556.

161. Böll B., Bredenfeld H., Gørgen H., et al. Phase 2 study of PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma. / *Blood.* – 2011. – Vol.118(24). – P. 6292-8. doi: 10.1182/blood-2011-07-368167.

162. Canellos G.P., Anderson J.R., Propert K.J., et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. / *N.Engl. J. Med.* – 1992. – Vol.327(21). – P.1478-84. doi:10.1056/NEJM199211193272102.

163. Lynch D.A., Austin J.H., Hogg J.C., et al. CT-Definable Subtypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Statement of the Fleischner Society. / *Radiology.* – 2015. – Vol.277(1). – P.192-205. doi: 10.1148/radiol.2015141579.

164. Петров В. И. Прикладная фармакоэкономика: учебное пособие / Под ред. В. И. Петрова - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 336 с. - ISBN 5-9704-0370-9
165. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Сороковиков И.В. / Методологические основы анализа «затраты-эффективность» // Фармакоэкономика. Теория и практика – 2014. – Т.2(1). – стр.24-27.
166. Williams C., Lewsey J.D., Briggs A.H., et al. Cost-effectiveness Analysis in R Using a Multi-state Modeling Survival Analysis Framework: A Tutorial. / *Med Decis Making*. – 2017. – Vol.37(4). – P.340-352. doi:10.1177/0272989X16651869.
167. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Бабий В.В. / Критерии эффективности в фармакоэкономическом анализе // Фармакоэкономика. Теория и практика – 2017. – Т.3(5). – стр.5-10.
168. Filipovic-Pierucci A., Z., Zarca K., Durand-Zaleski I. et al. Markov Models For Health Economic Evaluation Modelling In R With The Heemod Package / *Value in Health*. – 2018. – Vol. 19(7). – P. 369-370.
169. Sonnenberg F.A., Beck J.R. Markov models in medical decision making: a practical guide. / *Med. Decis. Making*. – 1993. – Vol.13(4). – P.322-38. doi: 10.1177/0272989X9301300409.
170. Abner E.L., Charnigo R.J., Kryscio R.J., et al. Markov chains and semi-Markov models in time-to-event analysis. / *Journal of biometr. biostat.* – 2013. – Suppl. 1(e001). – P.19522. DOI:10.4172/2155-6180.S1-e001.
171. Куликов А.Ю., Угрехелидзе Д.Т., Ягудина Р.И. / Определение порога «готовности платить» при одобрении медицинских технологий в условиях российского здравоохранения, рассчитанного на основе паритета покупательной способности. // Фармакоэкономика. Теория и практика – 2015. – Т.3(3). – стр.5-9.
172. Wyndham W., Jung sin-Ho, Brandelyn P., et al. Phase III Randomized Study of R-CHOP Versus DA-EPOCH-R and Molecular Analysis of Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. / *Blood*. – 2016. – Vol.128(22). – P.469-470
173. Bartlett N.L., Wilson W.H., Jung S.H., et al. Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma:

Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. / *J. Clin Oncol.* – 2019. – Vol.37(21). – P.1790-1799. doi: 10.1200/JCO.18.01994.

174. Bosh T.M. Pharmacogenomics of drug-metabolizing enzymes and drug transporters in chemotherapy / *Methods Mol. Biol.* – 2008. – Vol. 448. – P. 63-76. DOI: 10.1007/978-1-59745-205-2\_5

175. Candelaria M., Taja-Chayeb L., Arce-Salinas C., et al. Genetic determinants of cancer drug efficacy and toxicity: practical considerations and perspectives. / *Anticancer Drugs.* – 2005. – Vol.16(9). – P.923-33. doi: 10.1097/01.cad.0000180120.39278.c9.

176. Ekhart C., Rodenhuis S., Smits P. H., et al. An overview of the relations between polymorphisms in drug metabolising enzymes and drug transporters and survival after cancer drug treatment / *Cancer Treat Rev.* – 2009. – Vol.35(1). – P. 18-31. doi: 10.1016/j.ctrv.2008.07.003

177. Brusselaers N., Lagergren J. The Charlson Comorbidity Index in Registry-based research. / *Meth. Inf. Med.* – 2017. – Vol. 56(5). – P. 401-406. doi: 10.3414/ME17-01-0051.

178. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. / *J. Chronic Dis.* – 1987. – Vol. 40(5). – P. 373-83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8

179. Yurkovich M., Avina-Zubieta J.A., Thomas J., et al. A systematic review identifies valid comorbidity indices derived from administrative health data. / *J Clin. Epidemiol.* – 2015. – Vol.68(1). – P.3-14. doi: 10.1016/j.jclinepi.2014.09.010.

180. Von Treschkow B., Kreissl S., Goergen H., et al. Intensive treatment strategies in advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD9 and HD12): analysis of long-term survival in two randomised trial / *Lancet Haematol.* – 2018. – Vol 5 (10). – P. 462 – 473. doi:10.1016/S2352-3026(18)30140-6

181. Shipp M.A., Harrington D.P., et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. / *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol.329(14). – P.987–994. doi: 10.1056/NEJM199309303291402

182. Pai V.B., Nahata M.C. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. / *Drug Saf.* – 2000. – Vol.22(4). – P.263-302. doi: 10.2165/00002018-200022040-00002
183. Kimmick G.G., Fleming R., Muss H.B., et al. Cancer chemotherapy in older adults. A tolerability perspective. / *Drugs Aging.* – 1997. – Vol.10(1). – P.34-49. doi: 10.2165/00002512-199710010-00004
184. Swain S.M. Adult multicenter trials using dexrazoxane to protect against cardiac toxicity. / *Semin. Oncol.* – 1998. – Vol.25(4 Suppl 10). – P.43-7.
185. Sparano B.M., Gordon G., Hall C., et al. Safety assessment of new anticancer compound, mitoxantrone, in beagle dogs: comparison with doxorubicin. II. Histologic and ultrastructural pathology. / *Cancer Treat. Rep.* – 1982. – Vol.66(5). – P.1145-58.
186. Damiani R.M., Moura D.J., Viau C.M., et al. Pathways of cardiac toxicity: comparison between chemotherapeutic drugs doxorubicin and mitoxantrone. / *Arch Toxicol.* – 2016. – Vol.90(9). – P. 2063-2076. doi: 10.1007/s00204-016-1759-y.
187. Armitage J.O. The role of mitoxantrone in non-Hodgkin's lymphoma. / *Oncology (Williston Park).* – 2002. – Vol. 16(4). – P. 490-502.
188. Hagemester F., Cabanillas F., Coleman M., et al. The role of mitoxantrone in the treatment of indolent lymphomas. / *Oncologist.* – 2005. – Vol. 10(2). – P. 150-9. doi: 10.1634/theoncologist.10-2-150.
189. Björkholm M., Andersson T., Ahlbom A., et al. CNOP (mitoxantrone) chemotherapy is inferior to CHOP (doxorubicin) in the treatment of patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma (meta-analysis). / *Eur J Haematol.* – 2008. – Vol.80(6). – P. 477-82. doi: 10.1111/j.1600-0609.2008.01062.x.
190. Borchmann S., Engert A., Böll B. et al. Hodgkin lymphoma in elderly patients. / *Curr. Opin. Oncol.* – 2018. – Vol.30(5). – P. 308-316. doi:10.1097/CCO.0000000000000464
191. Evens A.M., Carter J., Loh K.P, et al. Management of older Hodgkin lymphoma patients. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. / *Haematologica* – 2019. – Vol. 1. – P.233-242. doi: 10.1182/hematology.2019000028.

192. Evens A.M., Helenowski I., Ramsdale E., et al. A retrospective multicenter analysis of elderly Hodgkin lymphoma: outcomes and prognostic factors in the modern era / *Blood*. – 2012. – Vol.119(3). – P.692-5. doi: 10.1182/blood-2011-09-378414
193. Stark G.L., Wood K.M., Jack F., et al. Northern Region Lymphoma Group. Hodgkin's disease in the elderly: a population-based study. / *Br. J. Haematol.* – 2002. – Vol.119(2). – P.432-40. doi: 10.1046/j.1365-2141.2002.03815.x.
194. Hasenclever D., Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. / *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339(21). – P.1506-14. doi: 10.1056/NEJM199811193392104
195. Kobayashi Y., Miura K., Hojo A., et al. Charlson Comorbidity Index is an independent prognostic factor among elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. / *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol.137(7). – P. 1079-84. doi: 10.1007/s00432-010-0973-x
196. Lee S., Fujita K., Morishita T., et al. Prognostic utility of a geriatric nutritional risk index in combination with a comorbidity index in elderly patients with diffuse large B cell lymphoma. / *Br. J. Haematol.* – 2021. – Vol. 192(1). – P. 100-109. doi: 10.1111/bjh.16743
197. Carter J., David K.A., Kritharis A., et al. Current Treatment Options for Older Patients with Hodgkin Lymphoma. / *Curr. Treat. Options Oncol.* – 2020. – Vol.21(5). – P. 42-45. doi: 10.1007/s11864-020-00745-9.
198. Thomas T.S., Luo S., Reagan P.M., et al. Advancing age and the risk of bleomycin pulmonary toxicity in a largely older cohort of patients with newly diagnosed Hodgkin Lymphoma. / *J. Geriatr Oncol.* – 2020. – Vol.11(1). – P. 69-74. doi: 10.1016/j.jgo.2019.09.009
199. Pei F., Yu Y., Dong B., et al. Efficacies and Toxicities of Seven Chemotherapy Regimens for Advanced Hodgkin Lymphoma. / *Front Pharmacol.* – 2021. – Vol. 12. – P.1-12 doi: 10.3389/fphar.2021.694545

200. Enblad G., Gustavsson A., Sundström C., et al. Patients above sixty years of age with Hodgkin's lymphoma treated with a new strategy. / *Acta Oncol.* – 2002. – Vol.41. – P.659-67. doi: 10.1080/028418602321028283
201. Zallio F., Tamiazzo S., Monagheddu C., et al. Reduced intensity VEPEMB regimen compared with standard ABVD in elderly Hodgkin lymphoma patients: results from a randomized trial on behalf of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). / *Br J Haematol.* – 2016. – Vol.172(6). – P. 879-88. doi: 10.1111/bjh.13904
202. Engert A. Treatment of elderly Hodgkin lymphoma patients. *Hematol Oncol. / Hematol Oncol.* – 2019. – Vol.37(Suppl.1). –P. 92-94. doi: 10.1002/hon.2590
203. Böll B, Görge H, Fuchs M, et al. ABVD in older patients with early-stage Hodgkin lymphoma treated within the German Hodgkin Study Group HD10 and HD11 trials. / *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol.31(12). – P.1522-9. doi: 10.1200/JCO.2012.45.4181
204. Orellana-Noia V.M., Isaac K., Malecek M.K, et al. Multicenter analysis of geriatric fitness and real-world outcomes in older patients with classical Hodgkin lymphoma. / *Blood Adv.* – 2021. – Vol. 5(15). – P. 3623-3632. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004645
205. Ademi Z., Kim H., Zomer E., et al. Overview of pharmacoeconomic modelling methods. / *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 75(4). – P. 944-50. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04421.x
206. Williams C., Lewsey J.D., Mackay D.F., et al. Estimation of Survival Probabilities for Use in Cost-effectiveness Analyses: A Comparison of a Multi-state Modeling Survival Analysis Approach with Partitioned Survival and Markov Decision-Analytic Modeling. / *Med Decis Making.* – 2017. – Vol.37(4). – P.427-439. doi: 10.1177/0272989X1667061
207. Smare C., Lakhdari K., Doan J., et al. Evaluating Partitioned Survival and Markov Decision-Analytic Modeling Approaches for Use in Cost-Effectiveness Analysis: Estimating and Comparing Survival Outcomes. / *Pharmacoeconomics.* – 2020. – Vol.38(1). – P.97-108. doi: 10.1007/s40273-019-00845-x

208. Singh R, Mukhopadhyay K. Survival analysis in clinical trials: Basics and must know areas. / Clin Res. – 2011. – Vol.2(4). – P.145-8. doi: 10.4103/2229-3485.86872
209. Muse A.H., Mwalili S., Ngesa O., et al. Bayesian and Classical Inference for the Generalized Log-Logistic Distribution with Applications to Survival Data. / Comput. Intell. Neurosci. – 2021. – Vol.11. – P.1-24. doi: 10.1155/2021/5820435
210. Jackson C.H. flexsurv: A Platform for Parametric Survival Modeling in R. / J. Stat. Softw. – 2016. – Vol.70. – P.1-37. doi: 10.18637/jss.v070.i08
211. Liu X.R., Pawitan Y., Clements M. Parametric and penalized generalized survival models. / Stat. Methods Med. Res. – 2018. – Vol.27(5). – P. 1531-1546. doi: 10.1177/0962280216664760
212. Leung H.W., Chan A.L., Leung M.S., et al. Systematic review and quality assessment of cost-effectiveness analysis of pharmaceutical therapies for advanced colorectal cancer. / Ann. Pharmacother. – 2013. – Vol.47(4). – P. 506-518. doi: 10.1345/aph.1R152
213. Rodríguez Barrios J.M., Pérez Alcántara F., Crespo Palomo C., et al. The use of cost per life year gained as a measurement of cost-effectiveness in Spain: a systematic review of recent publications. / Eur. J. Health. Econ. – 2012. – Vol.13(6). – P.723-40. doi: 10.1007/s10198-011-0326-y
214. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ. / Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2011. – Т.1(4). – стр.7-12.
215. Ziepert M., Hasenclever D., Kuhnt E., et al. Standard international prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20 + B- cell lymphoma in the rituximab era. / J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol.28(14). – P.2373-2380. doi: 10.1200/JCO.2009.26.2493
216. Sehn L.H., Berry B., Chhanabhai M., et al. The revised International Prognostic Index (R- IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients

with diffuse large B- cell lymphoma treated with R- CHOP. / *Blood*. – 2007. – Vol.109(5). – P. 1857-1861. doi: 10.1182/blood-2006-08-038257

217. Gang A.O., Pedersen M., d'Amore F., et al. A clinically based prognostic index for diffuse large B- cell lymphoma with a cut- off at 70 years of age significantly improves prognostic stratification: population- based analysis from the Danish Lymphoma Registry. / *Leuk. Lymphoma*. – 2015. – Vol.56(9). – P. 2556-2562. doi: 10.3109/10428194.2015.1010078

218. Zhou Z., Sehn L.H., Rademaker A.W., et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN- IPI) for patients with diffuse large B- cell lymphoma treated in the rituximab era. / *Blood*. – 2014. – Vol.123(6). – P. 837–842. doi: 10.1182/blood-2013-09-524108

219. Royston P., Altman D.G., Sauerbrei W. Dichotomizing continuous predictors in multiple regression: a bad idea. / *Stat. Med.* – 2006. – Vol.25(1). – P.127–141. doi: 10.1002/sim.2331

220. Harrell F.E., Lee K.L., Mark D.B. et al. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. / *Stat Med.* – 1996. – Vol.15(4). – P.361-87. doi: 10.1002/(SICI)1097-0258(19960229)15:4<361::AID-SIM168>3.0.CO;2-4

221. Harrell F. E. Regression modeling strategies. / Springer, New York. – 2001. – p.582. doi:10.1007/978-1-4757-3462-1

222. Biccler J., Eloranta S., de Nully Brown P., et al. Simplicity at the cost of predictive accuracy in diffuse large B-cell lymphoma: a critical assessment of the R-IPI, IPI, and NCCN-IPI. / *Cancer med.* – 2018. – Vol.7(1). – P. 114-122. doi: 10.1002/cam4.1271

223. Mounier N., Morel P., Haioun C., et al. A multivariate analysis of the survival of patients with aggressive lymphoma: variations in the predictive value of prognostic factors during the course of the disease. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. / *Cancer*. – 1998. – Vol.82(10). – P.1952-62.

224. Biccler J., Eloranta S., de Nully Brown P., et al. Simplicity at the cost of predictive accuracy in diffuse large B-cell lymphoma: a critical assessment of the R-IPI,

IPI, and NCCN-IPI. / *Cancer Med.* – 2018. – Vol.7(1). – P.114-122. doi: 10.1002/cam4.1271

225. Johnson N.A., Slack G.W., Savage KJ, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. / *J. Clin. Oncol.* –2012. – Vol.30(28). – P.3452-9. doi: 10.1200/JCO.2011.41.098

226. Clark Schneider K.M., Banks P.M., Collie A.M., et al. Dual expression of MYC and BCL2 proteins predicts worse outcomes in diffuse large B-cell lymphoma. / *Leuk. Lymphoma.* – 2016. – Vol. 57(7):1640-8. doi: 10.3109/10428194.2015.1101099

227. Barrans S.L., Evans P.A., O'Connor S.J., et al. The t(14;18) is associated with germinal center-derived diffuse large B-cell lymphoma and is a strong predictor of outcome. / *Clin. Cancer Res.* – 2003. – Vol.9(6). – P. 2133-9

228. Tsuyama N., Sakata S., Baba S., et al. BCL2 expression in DLBCL: reappraisal of immunohistochemistry with new criteria for therapeutic biomarker evaluation. / *Blood.* – 2017. – Vol.130(4). – P.489-500. doi: 10.1182/blood-2016-12-759621

229. Nowakowski G.S., Czuczman M.S., et al. ABC, GCB, and Double-Hit Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Does Subtype Make a Difference in Therapy Selection? / *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book.* – 2015. – P. 449-57. doi: 10.14694/EdBook\_AM.2015.35.e449

230. Riedell P.A., Smith S.M. Double hit and double expressors in lymphoma: Definition and treatment. / *Cancer.* – 2018. – Vol.124(24). – P.4622-4632. doi: 10.1002/ncr.31646

231. Meriranta L., Pasanen A., Alkods A., et al. Molecular background delineates outcome of double protein expressor diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* –2020. – Vol.4(15). – P.3742-3753. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001727

232. Visco C., Tzankov A., Xu-Monette Z.Y., et al. Patients with diffuse large B-cell lymphoma of germinal center origin with BCL2 translocations have poor outcome, irrespective of MYC status: a report from an International DLBCL rituximab-CHOP

Consortium Program Study. / *Haematologica*. – 2013. – Vol.98(2). – P.255-63. doi: 10.3324/haematol.2012.066209

233. Yan L.X., Liu Y.H., Luo D.L., et al. MYC expression in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in Chinese patients with diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified. / *PLoS One*. – 2014. – Vol.9(8). – P. 2-16. doi: 10.1371/journal.pone.0104068

234. Chapuy B., Stewart C., Dunford A.J., et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. / *Nat. Med.* – 2018. – Vol. 24(5). – P. 679-690. doi: 10.1038/s41591-018-0016-8

235. Schmitz R., Wright G.W., Huang D.W., et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. / *N Engl J Med*. – 2018. – Vol.378(15). – P.1396-1407. doi: 10.1056/NEJMoa1801445

236. Sehn L.H., Herrera A.F., Flowers C.R., et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. / *J. Clin. Oncol.* – 2020. – Vol.38(2). – P.155-165. doi: 10.1200/JCO.19.00172

237. Di M., Huntington S.F., Olszewski A.J., et al. Challenges and Opportunities in the Management of Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Older Patients. *Oncologist*. – 2021. – Vol.26(2). – P.120-132. doi: 10.1002/onco.13610

238. Gisselbrecht C., Glass B., Mounier N., et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. / *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol.28(27). – P.4184-90. doi: 10.1200/JCO.2010.28.1618

239. Gisselbrecht C., Schmitz N., Mounier N., et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. / *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol.30(36). – P. 4462-9. doi: 10.1200/JCO.2012.41.9416

240. Crump M., Neelapu S.S., Farooq U., et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. / *Blood*. – 2017. – Vol.130(16). – P.1800-1808. doi: 10.1182/blood-2017-03-769620

241. Lee L., Crump M., Khor S., et al. Impact of rituximab on treatment outcomes of patients with diffuse large B-cell lymphoma: a population-based analysis. / *Br. J. Haematol.* – 2012. – Vol.158(4). – P. 481-8. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09177.x
242. Johnston K.M., Marra C.A., Connors J.M., et al. Cost-effectiveness of the addition of rituximab to CHOP chemotherapy in first-line treatment for diffuse large B-cell lymphoma in a population-based observational cohort in British Columbia, Canada. / *Value Health.* – 2010. – Vol.13(6). – P.703-11. doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00737.x
243. Wang H.I., Smith A., Aas E., et al. Treatment cost and life expectancy of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): a discrete event simulation model on a UK population-based observational cohort. / *Eur. J. Health Econ.* – 2017. –Vol.18(2). – P.255-267. doi: 10.1007/s10198-016-0775-4
244. Monga N., Garside J., Davids M.S., et al. Systematic Literature Review of Economic Evaluations, Costs/Resource Use, and Quality of Life in Patients with Mantle Cell Lymphoma. / *Pharmacoecon Open.* – 2021. – Vol.5(2). – P.175-186. doi: 10.1007/s41669-020-00231-w
245. Thong M.S.Y., Kicinski M., Coens C., et al. A population-based approach to compare patient-reported outcomes of long-term Hodgkin's lymphoma survivors according to trial participation: a joint study from the Patient-Reported Outcomes Following Initial Treatment and Long-term Evaluation of Survivorship registry and European Organisation for Research and Treatment of Cancer. / *Eur. J. Cancer Prev.* – 2017. – Vol.26. – P.223-S228. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000381
246. De Vries S., Schaapveld M., Janus C.P.M., et al. Long-Term Cause-Specific Mortality in Hodgkin Lymphoma Patients. / *J. Natl. Cancer Inst.* – 2021. – Vol.113(6). – P.760-769. doi: 10.1093/jnci/djaa194
247. Franklin J., Eichenauer D.A., Becker I., et al. Optimisation of chemotherapy and radiotherapy for untreated Hodgkin lymphoma patients with respect to second malignant neoplasms, overall and progression-free survival: individual participant data analysis. / *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017. – Vol.9(9). – P. 1-102. doi: 10.1002/14651858.CD008814

248. Rancea M., Monsef I., von Tresckow B. et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *The Cochrane database of systematic reviews / The Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – Vol. (6). doi: 10.1002/14651858

249. von Tresckow B., Moskowitz C.H. Treatment of relapsed and refractory Hodgkin lymphoma / *Semin. Hematol.* – 2016. – Vol. 53(3). – P. 180-185. doi: 10.1053/j.seminhematol.2016.05.010

250. Kobe C., Goergen H., Baues C., et al. Outcome-based interpretation of early interim PET in advanced-stage Hodgkin lymphoma / *Blood.* – 2018. – Vol.132(21). – P. 2273 – 2279. doi: 10.1182/blood-2018-05-852129

251. Diehl V., Franklin J., Pfreundschuh M., et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease / *New Engl. J. of Med.* – 2003. – Vol. 348(24). – P. 2386–2395. doi: 10.1056/NEJMoa022473

252. Moccia A.A., Donaldson J., Chhanabhai M., et al. International Prognostic Score in Advanced- Stage Hodgkin's Lymphoma: Altered Utility in the Modern Era. / *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30. – P. 3383 – 3388. doi: 10.1200/JCO.2011.41.0910

253. Gordon L.I., Hong F., Fisher R.I., et al. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496) / *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31(6). – P. 684 – 91. doi: 10.1200/JCO.2012.43.4803

254. Dann E.J., Blumenfeld Z., Bar-Shalom R., et al. A 10-year experience with treatment of high and standard risk Hodgkin disease: six cycles of tailored BEACOPP, with interim scintigraphy, are effective and female fertility is preserved / *Am. J. Hematol.* – 2012. – Vol. 87(1). – P. 32-36. doi: 10.1002/ajh.22187

255. Dann E.J., Bairey O., Bar-Shalom R., et al. Modification of initial therapy in early and advanced Hodgkin lymphoma, based on interim PET/CT is beneficial: a prospective multicenter trial of 355 patients / *Br. J. Haematol.* – 2017. – Vol.178(5). – P. 709 – 718. doi: 10.1111/bjh.14734

256. Sieber M., Bredenfeld H., Josting A., et al. 14-day variant of the bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone regimen in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: results of a pilot study of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group / *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol.21(9). – P. 1734 – 9. doi: 10.1200/JCO.2003.06.028

257. Engert A., Diehl V., Franklin J. et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study / *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27(27). – P. 4548 – 54. doi: 10.1200/JCO.2008.19.8820

258. Skoetz N., Trelle S., Rancea M., et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis / *Lancet Oncol.* – 2013. – Vol.14(10). – P.943 – 52. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70341-3

259. Huntington S.F., von Keudell G., Davidoff A.J., et al. Cost-Effectiveness Analysis of Brentuximab Vedotin With Chemotherapy in Newly Diagnosed Stage III and IV Hodgkin Lymphoma. / *J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol.36(33). – P. 3307–3314. doi: 10.1200/JCO.18.00122

260. Hutchings M., Radford J., Ansell S.M., et al. Brentuximab vedotin plus doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine in patients with advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma: A prespecified subgroup analysis of high-risk patients from the ECHELON-1 study. / *Hematol Oncol.* – 2021. – Vol.39(2). – P.185-195. doi: 10.1002/hon.2838

261. Weekes C.D., Vose J.M., Lynch J.C., et al. / Hodgkin's disease in the elderly: improved treatment outcome with a doxorubicin - containing regimen. // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20(4). – P.1087–93. doi: 10.1200/JCO.2002.20.4.1087

262. Демина Е.А., Леонтьева А.А. / Лечение распространенных стадий лимфомы Ходжкина: обзор литературы // *Клиническая онкогематология.* – 2015. – N8 (3). – 255 – 266

263. Borchmann P., Eichenauer D.A., Pluetschow A., et al. Targeted BEACOPP variants in patients with newly diagnosed advanced stage classical Hodgkin lymphoma: Final analysis of a randomized phase II study. / *Blood*. – 2015. – Vol. 126: 580 (abstract)

264. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / Под редакцией проф. И.В. Поддубной, проф. В.Г. Савченко / Москва, 2018. – стр. 29 – 30

265. Forero-Torres A., Holkova B., Goldschmidt J., et al. / Phase 2 study of frontline brentuximab vedotin monotherapy in Hodgkin lymphoma patients aged 60 years and older. / *Blood*. – 2015. – Vol. 126 (26). – P. 2798 – 2804. doi: 10.1182/blood-2015-06-644336

266. Spurgeon S.E., Till B.G., Martin P., et al. Recommendations for Clinical Trial Development in Mantle Cell Lymphoma. / *J. Natl. Cancer Inst.* – 2016. – Vol.109(1). – P.1–10. doi: 10.1093/jnci/djw263

267. Laurell A., Kolstad A., Jerkeman M., et al. High dose cytarabine with rituximab is not enough in first-line treatment of mantle cell lymphoma with high proliferation: early closure of the Nordic Lymphoma Group Mantle Cell Lymphoma 5 trial. / *Leuk. Lymphoma*. – 2014. – Vol.55(5). – P.1206-8. doi: 10.3109/10428194.2013.825906

268. Le Gouill S., Thieblemont C., Oberic L., et al. Rituximab Maintenance after Autologous Stem Cell Transplantation Prolongs Survival in Younger Patients with Mantle Cell Lymphoma: Final Results of the Randomized Phase III LyMa Trial of the Lysa/Goelams Group. / *Blood*. – 2016. – Vol.128 (22). – P.145-146. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.145.145>

269. Hermine O., Hoster E., Walewski J., et al. European Mantle Cell Lymphoma Network. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. / *Lancet*. – 2016. – Vol. 388(10044). – P. 565-75. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00739-X

270. Sandoval-Sus J.D., Sotomayor E.M., Shah B.D. et al. Mantle Cell Lymphoma: Contemporary Diagnostic and Treatment Perspectives in the Age of Personalized Medicine. / *Hematol. Oncol. Stem Cell Ther.* – 2017. – Vol.10(3). – P. 99-115. doi: 10.1016/j.hemonc.2017.02.003
271. La Casce A.S., Vandergrift J.L., Rodriguez M.A., et al. Comparative outcome of initial therapy for younger patients with mantle cell lymphoma: an analysis from the NCCN NHL Database. / *Blood.* – 2012. – Vol.119(9). – P. 2093-9. doi: 10.1182/blood-2011-07-369629
272. Kamdar M., Li H., Chen R.W., et al. Five-year outcomes of the S1106 study of R-hyper-CVAD vs R-bendamustine in transplant-eligible patients with mantle cell lymphoma. / *Blood Adv.* – 2019. – Vol.3(20). – P.3132-3135. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000526
273. McCormack P.L. Bortezomib: A Review in Mantle Cell Lymphoma in Previously Untreated Patients Unsuitable for Stem-Cell Transplantation. / *BioDrugs.* – 2015. – Vol.29(3). – P.207-14. doi: 10.1007/s40259-015-0131-8
274. Verhoef G., Robak T., Huang H., et al. Association between quality of response and outcomes in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma receiving VR-CAP versus R-CHOP in the phase 3 LYM-3002 study. / *Haematologica.* – 2017. – Vol.102(5). – P. 895-902. doi: 10.3324/haematol.2016.152496
275. Widmer F., Balabanov S., Soldini D., et al. R-hyper-CVAD versus R-CHOP/cytarabine with high-dose therapy and autologous haematopoietic stem cell support in fit patients with mantle cell lymphoma: 20 years of single-center experience. / *Ann. Hematol.* – 2018. – Vol.97(2). – P. 277-287. doi: 10.1007/s00277-017-3180-x
276. Pophali P.A., Thanarajasingam G. Understanding Health-Related quality of life in patients with mantle cell lymphoma. / *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* – 2020. – Vol.34(5). – P. 971-982. doi: 10.1016/j.hoc.2020.06.011
277. Hoster E., Rosenwald A., Berger F., et al. Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results from randomized trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. / *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol.34(12). – P. 1386-94. doi: 10.1200/JCO.2015.63.8387

278. Vose J.M. Mantle cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. / *Am J Hematol.* – 2017. – Vol.92(8). – P.806-813. doi: 10.1002/ajh.24797

279. Jiang P., Desai A., Ye H., et al. Progress in molecular feature of smoldering mantle cell lymphoma. / *Exp. Hematol. Oncol.* – 2021. – Vol.10(1). – P.41 - 45. doi: 10.1186/s40164-021-00232-3