

# МНОГОЦЕНТРОВОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ (СРАВНИТЕЛЬНОЕ) ОТКРЫТОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТОКОЛОВ «R-DA-EPOCH-21» И «R-mNHL-BFM-90» С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ И БЕЗ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ДИФфуЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ С ПРИЗНАКАМИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА (ОКОНЧАТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ)

Магомедова А.У.\*, Мангасарова Я.К., Кравченко С.К., Ковригина А.М., Марголин О.В., Фастова Е.А., Бабаева Ф.Э., Багова М.О., Горенкова Л.Г., Нестерова Е.С., Моисеева Т.Н., Обухова Т.Н., Никулина Е.Е., Бидерман Б.В., Двирник В.Н., Гальцева И.В., Клясова Г.А., Галстян Г.М., Чабаяева Ю.А., Звонков Е.Е.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

**Введение.** Протокол «R-NHL-BFM-90» успешно применяется для лечения лимфомы Беркитта, диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) у детей и подростков, а также Т-клеточных лимфом взрослых. Протокол был модифицирован и применен для лечения взрослых больных нодальной *de novo* ДВККЛ.

**Цель:** сравнить эффективность и токсичность протоколов «R-mNHL-BFM-90» и «R-DA-EPOCH-21» у взрослых больных *de novo* нодальной ДВККЛ с 2 или более признаками неблагоприятного прогноза, а также определить роль ауто-ТГСК в консолидации ремиссии.

**Материал и методы.** С февраля 2015 г. по 30 июня 2021 г. 164 больных были оценены для рандомизации. В протокол были включены 140 больных из 13 медицинских центров России. С нодальной *de novo* ДВККЛ оказалось 89 (76 %) больных: лечение по протоколу «R-DA-EPOCH-21» получили 20 (22,5 %) больных; «R-DA-EPOCH-21» + трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) — 21 (23,5 %) человек; «R-mNHL-BFM-90» — 20 (22,5 %) больных; «R-mNHL-BFM-90» + ауто-ТГСК — 28 (31,5 %) больных. В группе высокопромежуточного и высокого риска 12 (29,3 %), 29 (70,7 %) больных получили лечение по протоколу «R-DA-EPOCH-21» + ауто-ТГСК и 15 (31,2 %) и 32 (66,7 %) — по протоколу «R-mNHL-BFM-90» + ауто-ТГСК соответственно.

**Результаты.** Эффективность протокола «R-mNHL-BFM-90» оказалась выше, полная ремиссия в группе высокого риска была достигнута у 30 (93,7 %) больных против 18 (62,0 %), прогрессии не было ни у одного больного против 3 (10,3 %) больных, получивших лечение по протоколу «R-DA-EPOCH-21» ( $p = 0,0167$ ). Пятилетняя общая и событийная выживаемость в группе высокого риска составила 97 % против 75 % ( $p = 0,01$ ) и 97 % против 72 % ( $p = 0,0026$ ), соответственно. В группе промежуточного риска результаты терапии не отличались. Токсичность протокола «R-mNHL-BFM-90» превышала токсичность «R-DA-EPOCH-21» лишь по частоте развития нейтропенической лихорадки ( $p = 0,04$ ) и тромбоцитопении 3–4-й степени ( $p = 0,0009$ ).

**Заключение.** Протокол «R-mNHL-BFM-90» является высокоэффективным для лечения больных нодальной *de novo* ДВККЛ взрослых группы высокого риска; токсичность приемлема. При лечении по протоколу «R-DA-EPOCH-21» результаты терапии были неудовлетворительные. Протокол «R-DA-EPOCH-21» с ауто-ТГСК оказался эффективнее, чем без ауто-ТГСК, однако из-за небольшого числа больных результаты непрезентативные. При лечении по протоколу «R-mNHL-BFM-90» с ауто-ТГСК и без ауто-ТГСК результаты терапии не отличались.

**Ключевые слова:** нодальная *de novo* ДВККЛ, рандомизация, «R-mNHL-BFM-90», «R-DA-EPOCH-21»

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Магомедова А.У., Мангасарова Я.К., Кравченко С.К., Ковригина А.М., Марголин О.В., Фастова Е.А., Бабаева Ф.Э., Багова М.О., Горенкова Л.Г., Нестерова Е.С., Моисеева Т.Н., Обухова Т.Н., Никулина Е.Е., Бидерман Б.В., Двирнык В.Н., Гальцева И.В., Клясова Г.А., Галстян Г.М., Чабаяева Ю.А., Звонков Е.Е. Многоцентровое рандомизированное контролируемое (сравнительное) открытое проспективное исследование по оценке эффективности протоколов «R-DA-EPOCH-21» и «R-mNHL-BFM-90» с трансплантацией и без трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у больных впервые выявленной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой с признаками неблагоприятного прогноза (окончательный анализ). Гематология и трансфузиология. 2024; 69 (4): 392–409. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-4-392-409>

## MULTICENTER RANDOMIZED CONTROLLED (COMPARATIVE) OPEN PROSPECTIVE STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY OF THE R-DA-EPOCH-21 AND R-mNHL-BFM-90 WITH AND WITHOUT AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION PROGRAMS IN UNTREATED PATIENTS WITH *DE NOVO* DIFFUSE B-CELL LARGE CELL LYMPHOMA WITH SIGNS OF POOR PROGNOSIS (FINAL RESULTS)

Magomedova A.U.\*, Mangasarova Ya.K., Kravchenko S.K., Kovrigina A.M., Margolin O.V., Fastova E.A., Babaeva F.E., Bagova M.J., Gorenkova L.G., Nesterova E.S., Moiseeva T.N., Obukhova T.N., Nikulina E.E., Biderman B.V., Dvirnyk V.N., Galtseva I.V., Klyasova G.A., Galstyan G.M., Chabaeva Yu.A., Zvonkov E.E.

National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

**Introduction.** The R-NHL-BFM-90 protocol has been successfully used for the treatment of Burkitt's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in children and adolescents, as well as adult T-cell lymphomas. The protocol was modified for the treatment of adult patients with *de novo* nodal DLBCL.

**Aim:** to evaluate the efficacy and toxicity of the R-mNHL-BFM-90 and R-DA-EPOCH-21 protocols in adult patients with *de novo* nodal DLBCL with 2 or more signs of poor prognosis, as well as to determine the role of auto-HSCT in the consolidation of remission.

**Materials and methods.** From 2015 to 2021, 164 patients were evaluated for randomization. The study included 140 patients from 13 Russian medical centers. 89 (76 %) patients with *de novo* nodal DLBCL: R-DAEPOCH-21 20 (22.5 %) patients; R-DAEPOCH-21 + auto-HSCT 21 (23.5 %) patients; R-mNHL-BFM-90 20 (22.5 %) patients; R-mNHL-BFM-90 performed + auto-HSCT 28 (31.5 %) patients. In the high-intermediate and high-risk group, there were 12 (29.3 %) and 29 (70.7 %) patients on the R-DA-EPOCH-21 + auto-HSCT protocol and 15 (31.2 %) and 32 (66.7 %) on the R-mNHL-BFM-90 protocol + auto-HSCT, respectively.

**Results.** The R-mNHL-BFM-90 protocol proved to be more effective. Complete remission in the high-risk group was achieved in 30 (93.7 %) patients versus 18 (62.0 %), there was no progression versus 3 (10.3 %) patients treated according to R-DA-EPOCH-21 ( $p = 0.0167$ ). The five-year overall and event-free survival in the high-risk group was 97 % vs. 75 % ( $p = 0.01$ ) and 97 % vs. 72 % ( $p = 0.0026$ ), respectively. In the intermediate risk group, the results of therapy did not differ. The toxicity of the R-mNHL-BFM-90 protocol exceeded the toxicity of R-DA-EPOCH-21 only in neutropenic fever ( $p = 0.04$ ) and grade 3–4 thrombocytopenia ( $p = 0.0009$ ).

**Conclusion.** The R-mNHL-BFM-90 protocol is effective for the treatment of patients with nodal *de novo* DLBCL diffuse large B-cell lymphoma of high-risk adults; its toxicity is acceptable. However, on the R-DA-EPOCH-21 therapy, the results of therapy are unsatisfactory. The R-DA-EPOCH-21 protocol with auto-HSCT was more effective than without auto-HSCT, however, due to the small number of patients, the results were unrepresentative. The results of therapy according R-mNHL-BFM-90 protocol with auto-HSCT and without auto-HSCT were not differ.

**Keywords:** diffuse large B-cell lymphoma, randomization, R-mNHL-BFM-90, R-DA-EPOCH-21

**Conflict of interest:** the authors declare that there is no conflict of interest.

**Financial disclosure:** the study had no sponsorship.

**For citation:** Magomedova A.U., Mangasarova Ya.K., Kravchenko S.K., Kovrigina A.M., Margolin O.V., Fastova E.A., Babaeva F.E., Bagova M.J., Gorenkova L.G., Nesterova E.S., Moiseeva T.N., Obukhova T.N., Nikulina E.E., Biderman B.V., Dvirnyk V.N., Galtseva I.V., Klyasova G.A., Galstyan G.M., Chabaeva Yu.A., Zvonkov E.E. multicenter randomized controlled (comparative) open prospective study to evaluate the efficacy of the R-DA-EPOCH-21 and R-mNHL-BFM-90 with and without autologous hematopoietic stem cell transplantation programs in untreated patients with *de novo* diffuse B-cell large cell lymphoma with signs of poor prognosis (final results). Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2024; 69(4):392–409 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-4-392-409>

## Введение

За последние 20 лет проведено множество рандомизированных исследований по лечению больных *de novo* диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) без дальнейшего уточнения (БДУ). Индукционным протоколом всех исследований был «СНОР»/R-СНОР» в различных модификациях: «СНОР» с этопозидом и без него, «СНОР-14» и «СНОР-21», 6 курсов «СНОР-14» против 8 курсов, «R-СНОР» против «СНОР» с обинутузумабом, «R-СНОР» против «R-DA-EPOCH», «R-СНОР» против «R-СНОР» с бортезомибом, «R-СНОР» против «R-СНОР» с леналидомидом, «R-СНОР» против «R-СНОР» с ибрутинибом, «R-СНОР» против «R-СНОР» с полатузумаб ведотином и т. д. [1–8]. Все эти исследования показали, что 3-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) больных ДВККЛ не превышала 70%. В некоторых работах трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) в индукции улучшила беспрогрессивную выживаемость (БПВ), но не общую выживаемость (ОВ) у больных из групп промежуточного и высокого риска [9]. В исследованиях других авторов попытки улучшить результаты терапии больных ДВККЛ путем консолидации полной (ПР) или частичной ремиссии (ЧР) с помощью протокола «R-СНОР» с последующим использованием протокола «ВЕАМ» в сочетании с ауто-ТГСК не привели к увеличению ОВ и БСВ [10]. Согласно международному исследованию SCHOLAR-1 [11], эффективность химиотерапии у больных рефрактерной ДВККЛ, определяемая как отсутствие ответа на химиотерапию или рецидив  $\leq 12$  месяцев после ауто-ТГСК, очень низкая, ПР составила 7% и медиана ОВ — 6,3 мес.

Учитывая неудовлетворительные результаты терапии при лечении по вышеуказанным протоколам, предположили, что эффект лечения зависит от интен-

сивности индукционной, а не консолидирующей терапии. Поэтому у взрослых больных *de novo* ДВККЛ в возрасте до 61 года из группы среднего и высокого риска прогрессирования была применена интенсивная короткоимпульсная индукционная терапия «NHL-BFM-90» (R3 ветвь), которая оказалась высокоэффективной у детей с агрессивными В-клеточными лимфомами [12]. Принимая во внимание плохую переносимость химиотерапии взрослыми больными по сравнению с детьми, первоначально в протокол были внесены изменения: доза метотрексата была снижена до 1,5 г/м<sup>2</sup>, а время введения сокращено до 12 ч. Однако после лечения 6 больных (3 из группы высокого и 3 из группы среднего риска) была установлена низкая эффективность именно в группе высокого риска рецидива. Поэтому еще раз модифицировали программу «NHL-BFM-90», добавив доксорубин в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> в курс АА в 1-й и 2-й дни; в курс СС добавили метотрексат в дозе 1,5 г/м<sup>2</sup> в течение 12 ч. Эту программу назвали модифицированной программой «NHL-BFM-90» («mNHL-BFM-90») и далее использовали для лечения 86 больных *de novo* ДВККЛ из группы высокопромежуточного и высокого риска рецидива в рамках пилотного проспективного одноцентрового исследования. Эффективность протокола «mNHL-BFM-90» оказалась выше по сравнению с историческим контролем при лечении по протоколу «СНОР»/R-СНОР» [13–16]. Спустя 5–10 лет 40 из 86 больных, которые дали согласие, были обследованы с целью выявления отдаленной токсичности. Исследование показало отсутствие отдаленной клинически значимой гематологической токсичности, кардиотоксичности, нефротоксичности и гепатотоксичности [17, 18]. Был проведен ретроспективный анализ пилотного исследования, по результатам которого исключили курс СС.

В России с 2007 г. ритуксимаб был введен в перечень высокозатратных лекарственных препаратов, поэтому препарат был включен в программу «mNHL-BFM-90» («R-mNHL-BFM-90»). Впоследствии провели проспективное многоцентровое рандомизированное исследование с включением всех (по намерению лечить, нодальной, экстранодальной *de novo* ДВККЛ) больных [19]. В настоящей работе будут представлены результаты лечения только у больных *de novo* нодальной ДВККЛ.

Цель настоящей работы — сравнить эффективность и токсичность протоколов «R-mNHL-BFM-90» и «R-DA-EPOCH-21» у взрослых больных *de novo* нодальной ДВККЛ с 2 или более признаками неблагоприятного прогноза, а также определить роль ауто-ТГСК в консолидации ремиссии.

## Больные и методы

### Больные

Критериями включения в исследование были: впервые диагностированная нодальная ДВККЛ, БДУ, отсутствие предшествующей химиотерапии и/или лучевой терапии, наличие 2 или более признаков неблагоприятного прогноза в соответствии с международным прогностическим индексом, скорректированным по возрасту (aaPI), возраст 18–60 лет, а также II стадия с размерами опухоли ≥ 10 см (табл. 1) [20]. Все больные подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

К критериям невключения относили трансформацию вялотекущих лимфом в ДВККЛ (тДВККЛ), неклассифицируемую В-клеточную лимфому с признаками, промежуточными между ДВККЛ и лимфомой Ходжкина, В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности (БДУ, дабл/трипл-хит), ДВККЛ центральной нервной системы, ДВККЛ яичек, первичную медиастинальную В-клеточную крупноклеточную лимфому, ДВККЛ, ассоциированную с ВИЧ, и ДВККЛ у беременных.

Диагноз был установлен в соответствии с критериями классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2008 и 2017 гг. [21, 22].

### Рандомизация

С февраля 2015 по 30 июня 2021 г. 164 больных были оценены для рандомизации. В протокол были включены 140 больных из 13 медицинских центров России. Остальные больные не удовлетворяли критериям включения. Информацию о больных из других медицинских центров передавали по электронной почте по защищенным каналам связи. Больным были выполнены следующие обследования: общий осмотр; лабораторные анализы; электрокардиограмма, эхокардиограмма; компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза, головы и шеи (по показаниям) или позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ/КТ с 2-дезоксид-2-[фтор-18]-фторо-D-глюкозой (18F-ФДГ)); диагностическая люмбальная пункция

и трепанобиопсия костного мозга (КМ). В случае поражения КМ проводили иммунофенотипирование методом проточной цитофлуорометрии или иммуногистохимическое исследование, а также молекулярное исследование на В-клеточную клональность КМ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Цитогенетическое исследование ткани опухоли методом флуоресцентной гибридизации *in situ* на перестройку генов *Bcl-2*, *Bcl-6*, *C-myc* было выполнено 55 (62%) больным, исследование мутации гена *TP53*—12 (13,5%) больным из 89.

Стадии заболевания и критерии ответа определяли в соответствии с классификацией Лугано [23]. Критериями ответа на терапию были: ПР, ЧР, прогрессия и рецидив заболевания.

#### Критерии ПР:

- полное исчезновение всех клинических и рентгенологических признаков заболевания, исчезновение всех обусловленных заболеванием симптомов, а также нормализация биохимических показателей, в частности активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) сыворотки крови;
- сокращение размеров всех лимфатических узлов и опухолевых масс (1,5 см в наибольшем поперечном диаметре для узлов, имевших до лечения размеры ≥ 1,5 см). Опухолевые лимфатические узлы, имевшие до лечения размеры от 1,1 до 1,5 см в наибольшем поперечном диаметре, после лечения должны уменьшиться до ≤ 1 см в наибольшем поперечном диаметре или более чем на 75% от суммы произведений наибольших диаметров. В случаях выполнения ПЭТ и отсутствия накопления радиофармпрепарата размеры остаточного образования не имели значения;
- селезенка (если была увеличена по данным КТ до начала лечения) должна уменьшиться до нормальных размеров и не должна пальпироваться. Ни в одном органе не должны определяться очаги поражения;
- если до лечения имело место поражение КМ, то в трепанобиоптате, взятом повторно из того же места, инфильтрация должна исчезнуть. Образец должен быть адекватным (длиной более 20 мм).

**Таблица 1.** Международный прогностический индекс, скорректированный по возрасту (aaPI)

**Table 1.** International Age-adjusted Predictive Index (aaPI)

Группы риска <i>Risk groups</i>	Количество факторов риска <i>Number of risk factors</i>
Низкий / <i>Low</i>	0
Низкопромежуточный <i>Low-intermediate</i>	1
Высокопромежуточный <i>High-intermediate</i>	2
Высокий / <i>High</i>	3
<b>Факторы риска / <i>Risk factors</i>:</b> <b>ECOG ≥ 2</b> <b>ЛДГ выше нормы / <i>LDH &gt; normal range</i></b> <b>III–IV стадия или II стадия с размерами опухоли ≥ 10 см</b> <b><i>III–IV stages or II stage bulky</i></b>	

Для ДВККЛ ПР считалась, если достигнутый эффект сохранялся не менее 3 мес. или констатировали дальнейшее улучшение.

#### Критерии неуверенной ПР:

- констатировали у больных, которым не выполняли ПЭТ/КТ для оценки эффекта;
- полное исчезновение всех клинических и рентгенологических признаков заболевания, исчезновение всех обусловленных заболеванием симптомов, а также нормализация биохимических показателей (активности ЛДГ сыворотки крови);
- селезенка (если была увеличена по данным КТ до начала лечения) должна уменьшиться и не должна пальпироваться. Ни в одном органе с помощью визуализирующих методик не должны определяться очаги поражения;
- размеры остаточного опухолевого конгломерата свыше 1,5 см в наибольшем поперечном диаметре после сокращения более чем на 75%. Отдельные узлы, которые ранее сливались в конгломераты, должны уменьшиться более чем на 75% в сравнении с размерами исходного конгломерата;
- неопределенное состояние КМ.

#### Критерии ЧР:

- Сокращение суммы произведений наибольших диаметров 6 самых больших, доминирующих лимфатических узлов или их конгломератов на 50%. Эти лимфатические узлы или конгломераты должны были быть четко измеряемыми, по меньшей мере, в двух перпендикулярных проекциях, они должны были относиться к различным областям организма и включать медиастинальные и забрюшинные образования всегда, когда имелось поражение этих областей;
- не должно было быть увеличения в размерах других узлов, печени или селезенки;
- узлы в селезенке и печени должны регрессировать по меньшей мере на 50%;
- выявление поражения КМ не являлось существенным для определения ЧР;
- отсутствие новых очагов поражения.

#### Критерии прогрессии:

- Уменьшение на 50% суммы произведений наибольших диаметров любого ранее определяемого опухолевого очага у больных с ЧР и у больных, у которых не было получено эффекта от лечения;
- появление любого нового очага во время терапии или после ее окончания.

#### Критерии рецидива:

- появление любого нового очага (после полной или недоказанной ПР) либо увеличение в размерах ранее существующих очагов на 50%;

- увеличение на 50% наибольшего диаметра любого ранее определяемого узла, превышавшего 1 см по короткой оси, или увеличение на 50% суммы произведений наибольших диаметров более чем одного узла.

При оценке эффективности лечения использовали анализ ПЭТ данных по 5-балльной шкале [24]. Интенсивность накопления 18F-ФДГ в патологическом очаге сравнивали с интенсивностью накопления препарата в неизменных отделах средостения и в правой доле печени.

Нежелательные явления были описаны в соответствии с критериями общей терминологии для нежелательных явлений [25].

Оценку эффективности терапии проводили по данным ПЭТ/КТ: исходно (ПЭТ/КТ-1), после 2 курсов (ПЭТ/КТ-2), после 4 курсов (ПЭТ/КТ-3), после 6 курсов (ПЭТ/КТ-4), через 1 мес. от окончания лечения (ПЭТ/КТ-5). После окончания терапии контроль ПЭТ/КТ проводили через 3, 6, 12, 36 и 48 мес. С целью оценки эффективности терапии в случае поражения КМ выполняли трепанобиопсию, иммунофенотипирование КМ методом проточной цитофлуорометрии и молекулярное исследование на В-клеточную клональность КМ методом ПЦР в те же сроки, что ПЭТ/КТ.

У 23 (7,14%) из 140 рандомизированных больных диагноз *de novo* ДВККЛ был пересмотрен в пользу трансформированной из индолентных лимфом ДВККЛ (тДВККЛ) или других нозологических форм лимфопролиферативных заболеваний. Из оставшихся 117 больных 28 (24%) были с экстранодальной ДВККЛ. Таким образом, с нодальной *de novo* ДВККЛ оказалось 89 (76%) больных.

Рандомизацию проводили в начале терапии в соотношении 1:1:1:1: «R-DA-EPOCH-21» — 20 (22,5%) больных; «R-DA-EPOCH-21» + ауто-ТГСК — 21 (23,5%) больной; «R-mNHL-BFM-90» — 20 (22,5%) человек; «R-mNHL-BFM-90» + ауто-ТГСК — 28 (31,5%) больных. Характеристика больных представлена в таблице 2.

#### Протокол лечения

Протокол «R-DA-EPOCH-21»: проводили 4–6 курсов, как описано ранее [4]. Если ПР не была достигнута после 6 курсов, то проводили 2 курса «R-DHAP» [26].

Протокол «R-DA-EPOCH-21» + ауто-ТГСК: проводили 4–6 курсов. Если ПР была достигнута, выполняли протокол «R-VEAM» и на 7-й день — ауто-ТГСК, как описано ранее [27], + ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> 0-й день, если ПР не была достигнута после 6 курсов, то выполняли 2 курса «R-DHAP» и после этого — «R-VEAM» + ауто-ТГСК.

Мобилизацию гемопоэтических стволовых клеток проводили после любого курса по усмотрению лечащего врача, а в случае поражения КМ — после достижения элиминации В-клеточного клона в КМ.

**Таблица 2.** Характеристика больных *de novo* нодальной ДВККЛ  
**Table 2.** Characteristics of patients with *de novo* nodal DLBCL

Показатели Parameters	«R-DA-EPOCH-21» ± ауто-ТГСК ± auto-HSCT n = 41 (46 %)	«R-mNHL-BFM-90» ± ауто-ТГСК auto-HSCT n = 48 (53 %)	P	Всего Total n = 89 (100 %)
<b>Возраст, годы, медиана (разброс)</b> <i>Age, years median (range)</i>	49 (18–60)	49 (18–60)	0,60	89 (100 %)
<b>Мужчины / Male</b> <b>Женщины / Female</b>	23 (56,1 %) 18 (43,9 %)	32 (66,7 %) 16 (33,3 %)		55 (62 %) 34 (38 %)
<b>Стадии / Stage:</b> II ( <i>bulky diseases</i> ) III IV	2 (5,1 %) 9 (23,1 %) 28 (71,8 %)	4 (8,3 %) 13 (27,1 %) 31 (64,6 %)	0,72	8 (6,8 %) 27 (23,1 %) 82 (70,1 %)
<b>ECOG ≥ 2</b>	17 (41,4 %)	16 (33,3 %)	1,0	33 (37 %)
<b>Поражение КМ / BM involvement, n = 82</b>				
<b>есть / yes</b>	1 (2,4 %)	4 (8,2 %)	1,0	5 (5,9 %)
<b>нет / no</b>	40 (97,6 %)	44 (91,8 %)		
<b>Нейролейкемия / Neuroleukemia</b> <b>Интра tumor ЦНС / CNS Intratumor</b>	1 (2,4 %) 0	0 0		1 (1,1 %) 0
<b>AIPI*</b> 1 2 3	0 12 (29,3 %) 29 (70,7 %)	1 (2,1 %) 15 (31,2 %) 32 (66,7 %)	0,90	1 (1 %) 27 (30 %) 61 (69 %)
<b>ГСВ-тип</b> <b>Non-ГСВ-тип</b>	7 (17 %) 34 (83 %)	7 (15 %) 41 (85 %)		14 (15,7 %) 75 (84,3 %)
<b>MUM1 «+»</b> <b>MUM1 «-»</b> <b>n = 86</b>	35 (89,7 %) 4 (10,3 %)	39 (82,9 %) 8 (17,1 %)		74 (86 %) 12 (14 %)
<b>Перестройка / Rearrangement, n = 57:</b> с-мус bcl-2 bcl-6 с-мус+/bcl-2+	n=23 (56 %) 1 (4,3 %) 0 2 (8,7 %) 0	n=34 (70,8 %) 0 0 6 (17,6 %) 0		1 (1,8 %) 0 8 (14 %) 0
<b>TP53, n = 12</b>	1	2		3 (25 %)
<b>НМИЦ гематологии / NMRCH</b> <b>Регионы / Regions</b>	24 (58,5 %) 17 (41,5 %)	26 (54,2 %) 22 (45,8 %)	0,83	50 (56 %) 39 (44 %)

Примечания: \* группы риска: 1 — низкопромежуточная, 2 — высокопромежуточная, 3 — высокая.

Notes: BM — bone marrow, NMRCH — National Medical Research Center for Hematology, Risk groups: 1 — low-intermediate, 2 — high-intermediate, 3 — high.

Протокол «R-mNHL-BFM-90» включал в себя 4–6 циклов «RA-RB». Начало следующего курса назначали на 22-й день. Введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора после блока А проводили по общим правилам, после блока В — по усмотрению лечащего врача.

Протокол «R-mNHL-BFM-90» + ауто-ТГСК включал 4–6 циклов «RA-RB» + «R-ВЕАМ»+ауто-ТГСК на 7-й день; если не было ПР, планировали провести 2 курса «R-ДНАР» и после этого — «R-ВЕАМ» + ауто-ТГСК.

В таблице 3 представлен протокол «R-mNHL-BFM-90».

Концентрацию метотрексата определяли, как описано ранее [12]. Профилактику нейролейкемии и лучевую терапию никому не проводили. По протоколу планировали всем больным провести по 6 курсов те-

рапии. Однако оказалось, что ПР достигалась раньше ожидаемого, т.е. после 2 курсов, в связи с чем решено было в подобных случаях проводить всего 4 курса.

По протоколу «R-DA-EPOCH-21» 6 курсов провели 35 (85%) больным и 4 курса — 6 (15%) из 41 больного. По протоколу «R-mNHL-BFM-90» 6 курсов выполнили 35 (74%), 5 курсов — 4 (8%) и 4 курса — 9 (18%) из 48 больных.

Лечение прекращали, если заболевание прогрессировало, больной отказывался продолжать лечение или по усмотрению лечащего врача в случае интеркуррентного заболевания или побочных эффектов. Первичными конечными точками были ПР, ЧР, прогрессия, перевод на вторую линию терапии и смерть во время лечения. Вторичными конечными точками были ОВ и БСВ.

**Таблица 3.** Модифицированный протокол «R-mNHL-BFM-90»**Table 3.** Modified protocol «R-mNHL-BFM-90»

R-mNHL-BFM-90	Препараты/Drugs	Дозы/Doses	Дни/Days					
			0	1	2	3	4	5
Предфаза Pre-phase	Дексаметазон (в/в, 30')	10 мг/м <sup>2</sup>		x	x	x	x	x
	Dexamethasone (IV, 30')	10 mg/m <sup>2</sup>		x	x	x	x	x
Блок А Course A	Циклофосфамид (в/в, 1 ч)	200 мг/м <sup>2</sup>		x	x	x	x	x
	Cyclophosphamide (IV, 1 h)	200 mg/m <sup>2</sup>		x	x	x	x	x
	Ритуксимаб (в/в, 4–6 ч)	375 мг/м <sup>2</sup>	x					
	Rituximab (IV, 4–6 h)	375 mg/m <sup>2</sup>	x					
	Винкристин (в/в, струйно)	2 мг		x				
	Vincristine (IV, bolus)	2 mg		x				
	Метотрексат (в/в, 12 ч)	1000 мг/м <sup>2</sup>		x				
	Methotrexate (IV, 12 h)	1000 mg/m <sup>2</sup>		x				
	Доксорубин (в/в, 30')	25 мг/м <sup>2</sup>		x	x			
Doxorubicin (IV, 30')	25 mg/m <sup>2</sup>		x	x				
Цитарабин (в/в, 1 ч)	100 мг/м <sup>2</sup>					x	x	
Cytarabine (IV, 1 h)	100 mg/m <sup>2</sup>					x	x	
Этопозид (в/в, 1 ч)	100 мг/м <sup>2</sup>					x	x	
Etoposide (IV, 1 h)	100 mg/m <sup>2</sup>					x	x	
Дексаметазон (в/в, 30')	10 мг/м <sup>2</sup>		x	x	x	x	x	
Dexamethasone (IV, 30')	10 mg/m <sup>2</sup>		x	x	x	x	x	
Ифосфамид (в/в, 1 ч)	800 мг/м <sup>2</sup>		x	x	x	x	x	
Ifosfamide (IV, 1 h)	800 mg/m <sup>2</sup>		x	x	x	x	x	
Блок В Course B	Ритуксимаб (в/в, 4–6 ч)	375 мг/м <sup>2</sup>	x					
	Rituximab (IV, 4–6 h)	375 mg/m <sup>2</sup>	x					
	Метотрексат (в/в, 12 ч)	1000 мг/м <sup>2</sup>		x				
	Methotrexate (IV, 12 h)	1000 mg/m <sup>2</sup>		x				
	Винкристин (в/в, струйно)	2 мг		x				
	Vincristine (IV, bolus)	2 mg		x				
Доксорубин (в/в, 30')	25 мг/м <sup>2</sup>					x	x	
Doxorubicin (IV, 30')	25 mg/m <sup>2</sup>					x	x	
Циклофосфамид (в/в, 1 ч)	200 мг/м <sup>2</sup>		x	x	x	x	x	
Cyclophosphamide (IV, 1 h)	200 mg/m <sup>2</sup>		x	x	x	x	x	
Дексаметазон (в/в, 30')	10 мг/м <sup>2</sup>		x	x	x	x	x	
Dexamethasone (IV, 30')	10 mg/m <sup>2</sup>		x	x	x	x	x	

**Статистический анализ.** Для статистической обработки использовали стандартные методы описательной статистики, частотного и событийного анализа. Для проверки гипотез о различиях распределений категориальных признаков в группах сравнения использовали анализ таблиц сопряженности. Для оценки значимости применяли двусторонний критерий Фишера. Отношение шансов с соответствующим 95% доверительным интервалом (ДИ) интерпретировали как меру ассоциации. Для проверки различий в распределениях числовых переменных использовали непараметрический ранговый критерий Манна — Уитни. При анализе ОВ и БСВ, а также вероятности достижения ПР использовали оценки Каплана — Майера, а для оценки статистической значимости различий в группах использовали лог-ранговый тест. Для ОВ время определяли как интервал от даты установки диагноза до даты смерти или даты последнего контакта. Для БСВ время определяли как интервал от даты установки диагноза до даты первого неблагоприятного события (смерть, прогрессирование и реци-

див), с учетом даты последнего контакта. Для оценки влияния факторов на распределение целевого признака использовали регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса; относительное значение риска и соответствующий 95% ДИ указывают меру взаимосвязи. Статистический анализ проводили с использованием процедур пакета SAS 9.4. Проанализировали сбалансированность больных на двух протоколах по основным риск-факторам. Существенной несбалансированности ни по одному из известных риск-факторов в дебюте заболевания не обнаружено.

## Результаты

### Эффективность

Поскольку использовали только два протокола лечения, для оценки эффективности и токсичности индукционных протоколов, на которых должна была быть достигнута ПР, четыре группы были объединены в две: «R-DA-EPOCH-21» ± ауто-ТГСК и «R-mNHL-BFM-90» ± ауто-ТГСК соответственно. На момент окончания индукционной терапии эффективность протокола

**Таблица 4.** Результаты лечения больных нодальной *de novo* ДВККЛ по индукционным протоколам «R-DA-EPOCH-21» и «R-mNHL-BFM-90»  
**Table 4.** Results of induction programs R-DA-EPOCH-21 and R-mNHL-BFM-90 in patients with nodal *de novo* DLBCL

Показатели Parameters	«R-DA-EPOCH-21» ± ауто-ТГСК ± auto-HSCT n = 41	«R-mNHL-BFM-90» ± ауто-ТГСК, ± auto-HSCT n = 48	P
Летальность / Lethality	2 (4,9 %)	3 (6,2 %)	0,0007
Прогрессия / Progression	3 (7,3 %)	0	
ПР / CR	29 (70,7 %)	45 (93,8 %)	
ЧР / PR	7 (17,0 %)	0	
Рецидив / Relapse	2 (6,9 %)	1 (2,0 %)	

Примечания: ПР — полная ремиссия, ЧР — частичная ремиссия.  
 Notes: CR — complete remission, PR — partial remission.

**Таблица 5.** Результаты лечения больных нодальной *de novo* ДВККЛ по индукционным протоколам «R-DA-EPOCH-21» и «R-mNHL-BFM-90» в зависимости от группы риска по aalPI

**Table 5.** Results of the induction programs R-DA-EPOCH-21 and R-mNHL-BFM-90 in patients with nodal *de novo* DLBCL, depending on the risk group according to aalPI

Показатели Parameters	Группы риска по aalPI / Risk groups according to aalPI				P
	«R-DA-EPOCH-21»		«R-mNHL-BFM-90»		
	Промежуточная Intermediate n = 12	Высокая High n = 29	Промежуточная Intermediate n = 16	Высокая High n = 32	
Летальность / Lethality	0	2 (6,9 %)	1 (6,3 %)	2 (6,3 %)	0,0167
Прогрессия / Progression	0	3 (10,3 %)	0	0	
ПР / CR	11 (91,7 %)	18 (62,0 %)	15 (93,7 %)	30 (93,7 %)	
ЧР / PR	1 (8,3 %)	6 (20,7 %)	0	0	

Примечания. ПР — полная ремиссия, ЧР — частичная ремиссия.  
 Notes. CR — complete remission, PR — partial remission.

«R-mNHL-BFM-90» оказалась значимо лучше. Кроме того, при проведении этой терапии не было прогрессии заболевания ни в одном случае (табл. 4).

Не выявлено разницы между указанными режимами в группах промежуточного риска, в то время как в группах высокого риска эффективность по первичным конечным точкам оказалась значимо лучше при лечении по протоколу «R-mNHL-BFM-90» (табл. 5).

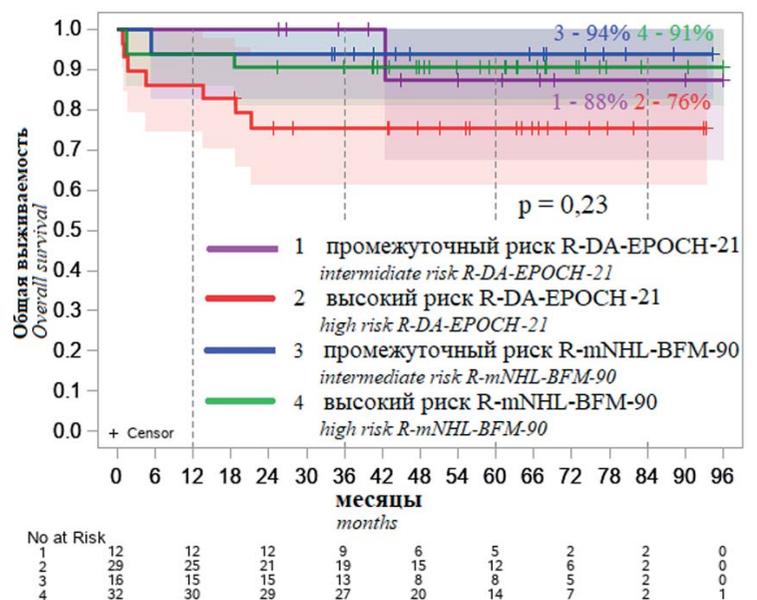
Семилетняя ОВ при лечении по протоколам «R-mNHL-BFM-90» и «R-DA-EPOCH-21» в группах промежуточного и высокого риска статистически значимо не отличалась и составила 94 и 91 % против 88 и 76 % соответственно (рис. 1). Однако в группе высокого риска разница в ОВ составила 15 % в пользу протокола «R-mNHL-BFM-90».

Семилетняя БСВ при лечении по протоколам «R-mNHL-BFM-90» и «R-DA-EPOCH-21» также значимо не отличалась, однако в группе высокого риска разница составила 22 %, т. е. 91 и 69 %, соответственно (рис. 2).

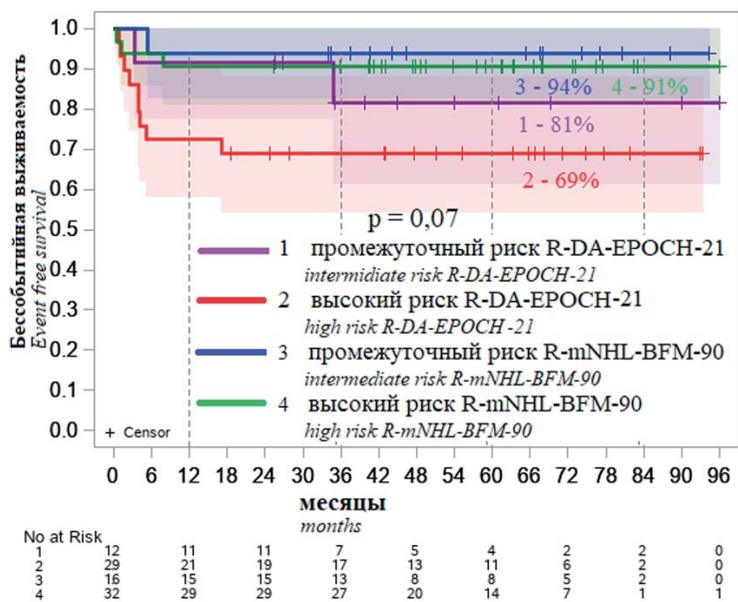
Медиана наблюдения составила 72 мес. (диапазон 36–108).

Десяти (24,4 %) больным с ЧР и прогрессией заболевания при лечении по протоколу «R-DA-EPOCH-21»

была проведена дополнительная терапия («R-DHAP», ибрутиниб, леналидомид, полатузумаб ведотин, глофитамаб и др.). На рисунке 3 представлена ОВ боль-



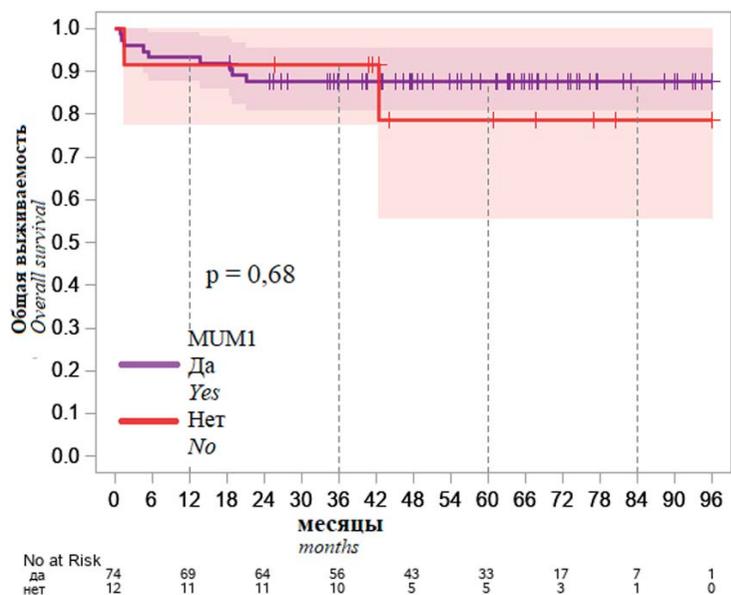
**Рисунок 1.** Общая выживаемость больных нодальной *de novo* ДВККЛ  
**Figure 1.** Overall survival of patients with nodal *de novo* DLBCL



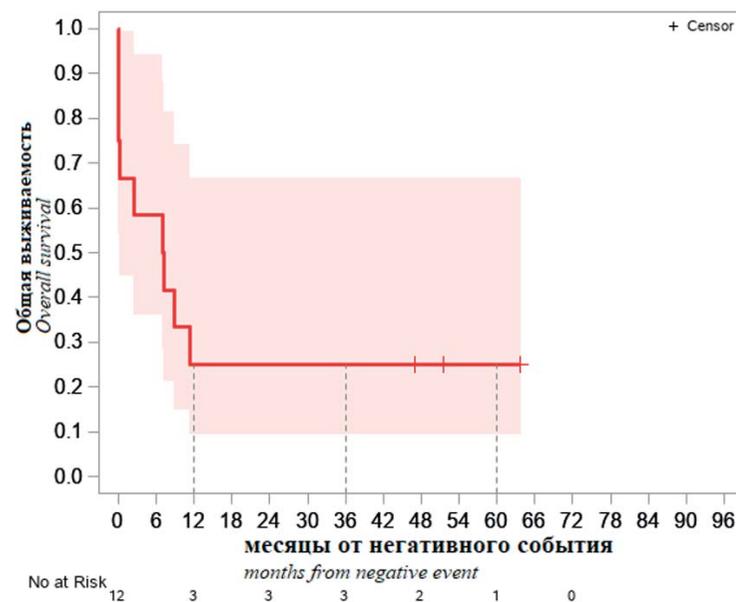
**Рисунок 2.** Бессобытийная выживаемость больных нодальной *de novo* ДВККЛ  
**Figure 2.** Event-free survival of patients with nodal *de novo* DLBCL

ных с ЧР и прогрессией заболевания. Все больные, кроме одного, относились к группе высокого риска. Пятилетняя ОВ не превышала 25%.

Выполнен анализ результатов лечения в зависимости от экспрессии белка MUM1. Данные по экспрессии MUM1 были доступны у 86 (96,6%) больных. Из них у 74 (86%) больных была экспрессия MUM1, у 12 (14%) она отсутствовала. В связи с малым числом больных с негативной MUM1 не было необходимости сравнивать результаты лечения между сравниваемыми протоколами, а ОВ (рис. 4) и БСВ (рис. 5) не отличались.



**Рисунок 4.** Общая выживаемость больных *de novo* нодальной ДВККЛ в зависимости от наличия или отсутствия экспрессии MUM1  
**Figure 4.** Overall survival in patients with *de novo* nodal DLBCL depending on the presence or absence of expression of MUM1

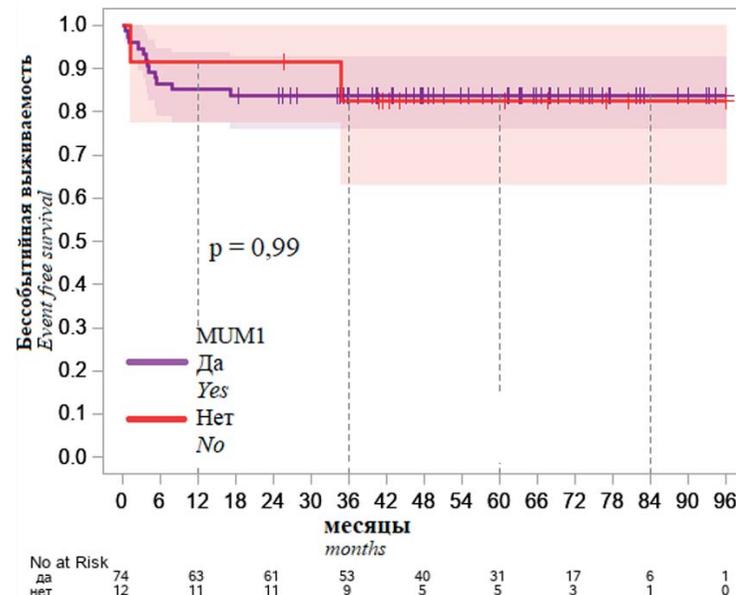


**Рисунок 3.** Общая выживаемость больных нодальной *de novo* ДВККЛ с ЧР и прогрессией, леченных по протоколу «R-DA-EPOCH-21»  
**Figure 3.** Overall survival of patients with nodal *de novo* DLBCL who had a negative event on R-DA-EPOCH-21 therapy

### Ауто-ТГСК

На протокол «R-DA-EPOCH-21» + ауто-ТГСК был рандомизирован 21 (51,2%) больной, на «R-mNHL-BFM-90» + ауто-ТГСК — 28 (58,3%) больных, но ауто-ТГСК не удалось выполнить по разным причинам (табл. 6) 8 (38,1%) и 13 (46,2%) больным соответственно.

Несмотря на то что не удалось всем выполнить ауто-ТГСК, выполнен ландмарк-анализ, согласно которому ОВ (рис. 6) и БСВ (рис. 7) были значительно выше при лечении по протоколу «R-DA-EPOCH-21» + ауто-ТГСК,



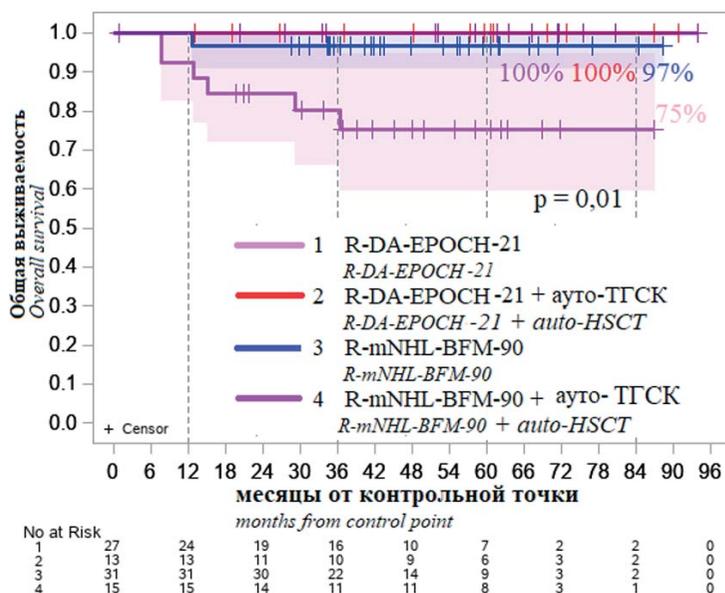
**Рисунок 5.** Бессобытийная выживаемость больных *de novo* нодальной ДВККЛ в зависимости от наличия или отсутствия экспрессии MUM1  
**Figure 5.** Event-free survival in patients with *de novo* nodal DLBCL depending on the presence or absence of expression of MUM1

**Таблица 6.** Причины невыполнения ауто-ТГСК  
**Table 6.** Reasons for non-fulfillment of the autologous stem cell transplantation

Причины / Reasons	Протокол / Protocol		Всего / Total
	«R-mNHL-BFM-90» + ауто-ТГСК + auto-HSCT n = 13 (46,2 %)	«R-DA-EPOCH-21» + ауто-ТГСК + auto-HSCT n = 8 (38,1 %)	n = 21
Отказ больного / Patient's refusal	3 (23,1 %)	2	5 (23,8 %)
Тяжелая переносимость / Adverse events of grade 3 or 4	2 (15,3 %)	1	3 (14,3 %)
Неудача мобилизации ГСК / HSC Mobilization failure	3 (23,1 %)	0	3 (14,3 %)
Смерть во время индукционной терапии / Death during induction therapy	1 (7,7 %)	2	3 (14,3 %)
Прогрессия / Progression	0	3	3 (14,3 %)
Другое / Other	4 (30,8 %)	0	4 (19 %)

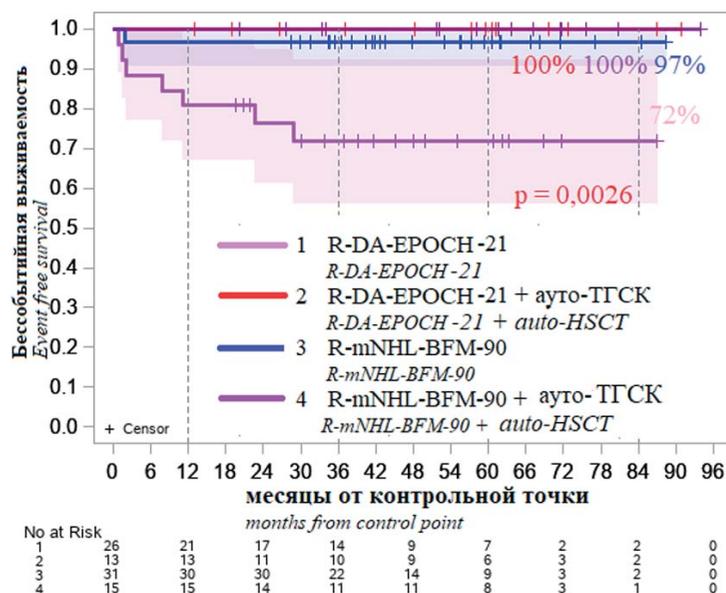
Примечание: ГСК — гемопоэтические стволовые клетки.

Note: HSC — Hematopoietic stem cells.



**Рисунок 6.** Общая выживаемость больных de novo нодальной ДВККЛ от точки ландмарка

**Figure 6.** Overall survival of patients with de novo nodal DLBCL from the landmark point



**Рисунок 7.** Бессобытийная выживаемость больных нодальной de novo ДВККЛ от точки ландмарка

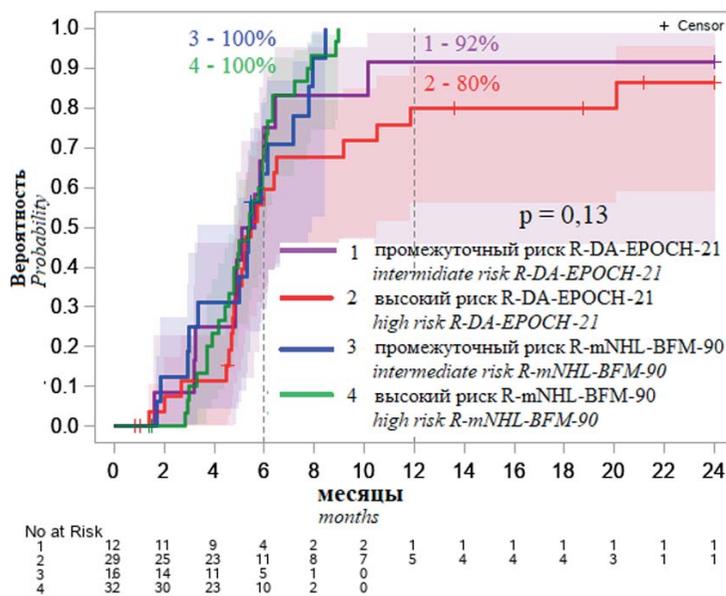
**Figure 7.** Event-free survival rate of patients with nodal de novo DLBCL from the landmark point

чем при лечении по протоколу «R-DA-EPOCH-21» без ауто-ТГСК, однако небольшое число больных не позволяет сделать окончательный вывод. Результаты терапии «R-mNHL-BFM-90» + ауто-ТГСК и без нее сопоставимы, но при проведении блоковой терапии значимо выше, чем при лечении по протоколу «R-DA-EPOCH-21» и составили 97% против 75% ( $p = 0,01$ ) и 97% против 72% ( $p = 0,0026$ ) соответственно.

Кроме того, вероятность достижения ПР при лечении по протоколу «R-mNHL-BFM-90» составила 6 мес. против 12 мес. при лечении по протоколу «R-DA-EPOCH-21» (рис. 8).

**Побочные эффекты при лечении по протоколам «R-DA-EPOCH-21» и «R-mNHL-BFM-90»**

Побочные эффекты (табл. 7) оценили для 191 курса при лечении по протоколу «R-DA-EPOCH-21» и для 191 курса по протоколу «R-mNHL-BFM-90».



**Рисунок 8.** Вероятность достижения ПР у больных нодальной de novo ДВККЛ

**Figure 8.** The probability of achieving CR in patients with nodal de novo DLBCL

Гематологическая токсичность и негематологическая токсичность были приемлемы. Однако нейтропеническая лихорадка и тромбоцитопения 3–4-й степени статистически были значимо чаще при лечении по протоколу «R-mNHL-BFM-90».

## Обсуждение

Терапия «R-mNHL-BFM-90» показала преимущество по сравнению с режимом «R-DA-EPOCH-21» у больных *de novo* нодальной ДВККЛ в группе высокого риска: прогрессии заболевания не было ни у кого против 10,3% больных, леченых по протоколу «R-DA-EPOCH-21», частота ПР составила 93,7%, против 62% ( $p = 0,0167$ ). Учитывая агрессивное течение заболевания, достижение ПР на терапии первой линии у больных *de novo* ДВККЛ — это важный показатель эффективности, что показано в настоящем исследовании. Прогрессия заболевания, как правило, — некурабельная ситуация, а ЧР не является конечной целью терапии больных *de novo* ДВККЛ, при этом в группе высокого риска частота последней составила 20,7%. Задача противоопухолевой терапии — ликвидация опухолевого клона со всеми субклонами на первом этапе лечения, в противном случае с позиций понимания опухолевой прогрессии происходит отбор и «уход» сохранившихся субклонов опухоли из-под контроля конкретных противоопухолевых средств.

В рамках настоящего исследования проведена проспективная работа по фармакоэкономическому анализу протоколов «R-DA-EPOCH-21» и «R-mNHL-BFM-90» у больных *de novo* ДВККЛ [28]. Общие затраты на лечение по протоколу «R-DA-EPOCH-21» (включая противоопухолевую терапию второй и последующих линий, таргетные, иммуномодулирующие, эпигенетические препараты, всю сопутствующую терапию) превысили затраты на протоколе «R-mNHL-BFM-90». Благодаря большей эффектив-

ности протокола «R-mNHL-BFM-90», устраняются дополнительные затраты на противоопухолевую терапию второй и последующих линий, а также сопутствующее лечение. Пятилетняя ОВ и БСВ составили 97% против 75% ( $p = 0,01$ ) и 97% против 72% ( $p = 0,0026$ ) при лечении по протоколам «R-mNHL-BFM-90» и «R-DA-EPOCH-21» соответственно. В группе промежуточного риска результаты терапии были сопоставимы. Медианы ОВ и БСВ не достигнуты ни на одном протоколе при медиане наблюдения 72 месяца.

В рандомизированном исследовании «R-DA-EPOCH-21» против «R-СНОР» у больных *de novo* ДВККЛ [4] было показано, что 2-летняя БПВ при лечении по протоколу «R-DA-EPOCH-21» у больных *de novo* ДВККЛ группы промежуточного и высокого риска составила 70,7 и 62,2% соответственно.

Протокол «R-DA-EPOCH-21» в качестве сравнения был выбран до завершения вышеуказанного рандомизированного исследования и ввиду широкого применения в клинической практике на момент начала исследования. Получен аналогичный результат при лечении по протоколу «R-DA-EPOCH-21» у больных нодальной *de novo* ДВККЛ в группе высокого риска.

Ауто-ТГСК в качестве консолидации ПР после протокола «R-mNHL-BFM-90» не показана, а после «R-DA-EPOCH-21» ее необходимость должна быть доказана на репрезентативном материале. Потенциальным ограничением данного исследования является небольшое число включенных больных. Но по мере улучшения понимания биологии опухоли, увеличения диагностических возможностей (цитогенетическое, молекулярно-биологическое исследования, геномное секвенирование) за последнее десятилетие изменились диагностические критерии В-крупноклеточных лимфом. Нодальная *de novo* ДВККЛ встречалась реже экстранодальной и тДВККЛ. Кроме того, зная о 10,3% случаев прогрессии и всего 62% ПР в группе высокого

**Таблица 7.** Побочные эффекты при лечении по протоколам «R-DA-EPOCH-21» и «R-mNHL-BFM-90»  
**Table 7.** Adverse events of the therapy «R-DA-EPOCH-21» and «R-mNHL-BFM-90»

Осложнения / Complications	Протокол / Protocol		P
	«R-mNHL-BFM-90» n = 191	«R-DA-EPOCH-21» n = 191	
Нейтропения 3–4-й степени / Neutropenia grades 3–4	106 (56%)	118 (62%)	0,21
Нейтропеническая лихорадка / Neutropenic fever	84 (44%)	65 (34%)	0,05
Тромбоцитопения 3–4-й степени / Thrombocytopenia grades 3–4	84 (44%)	53 (28%)	0,001
Пневмония / Pneumonia	9 (5%)	6 (3%)	0,43
Сепсис / Sepsis	12 (6%)	5 (3%)	0,082
Вирусная инфекция / Viral infection	14 (7%)	10 (5%)	0,40
Острая почечная недостаточность / Acute renal failure	4 (2%)	1 (0,5%)	0,18
Тромбозы / Thrombosis	3 (2%)	7 (4%)	0,20
Энтеропатия / Enteropathy	34 (18%)	32 (16%)	0,79
Мукозит/стоматит / Mucositis/stomatitis	123 (64%)	113 (59%)	0,29
Геморрагии / Haemorrhage	19 (10%)	11 (6%)	0,13
Паропроктит / Paraproctitis	0	0	

риска при лечении по протоколу «R-DA-EPOCH-21», было неэтично продолжать набор больных в исследовании.

Во всех многоцентровых рандомизированных исследованиях последних лет при применении терапии «R-CHOP» против «R-CHOP» плюс обинутузумаб, либо леналидомид, либо ибрутиниб, либо полатузумаб ведотин, либо бортезомиб не удалось улучшить результаты лечения больных *de novo* ДВККЛ в группе высокого риска. В многоцентровом рандомизированном исследовании GOYA у больных ДВККЛ non-GCB типа добавление обинутузумаба к «CHOP» по сравнению с «R-CHOP» не улучшало эффективность, 3-летняя БПВ составила 61% против 58% [3]. В исследовании ROBUST добавление леналидомида к «R-CHOP» не улучшило эффективность по сравнению «R-CHOP», 2-летняя БПВ у больных с IPI  $\geq 3$  составила 59% против 50% ( $P = 0,09$ ) [6]. В исследовании III фазы REMoDL бортезомиб в сочетании с «R-CHOP» не показало улучшения БПВ по сравнению с «R-CHOP» у больных *de novo* ДВККЛ, 30-месячная БПВ составила 73% против 65% [6]. Рандомизированное исследование III фазы PHOENIX «R-CHOP + ибрутиниб» по сравнению с «R-CHOP + плацебо» также разочаровало: не было существенных различий между группами по первичной конечной точке, 3-летняя БСВ составила 69,6% против 67,4% для всей группы, а результаты по группам риска не приведены в статье [7]. В очередном рандомизированном исследовании по сравнительной эффективности полатузумаба ведотина с «CHP» (винкристин исключен из программы) против «R-CHOP» 2-летняя БСВ составила 75,6 и 69,4%, а 2-летняя БПВ — 76,7 и 70,2% ( $p = 0,02$ ) соответственно.

В настоящем исследовании частота поражения КМ составила менее 10%, а интратумора ЦНС не было вообще — ни в дебюте, ни в прогрессии заболевания, несмотря на отсутствие профилактики нейролейкемии даже при лечении по протоколу «R-DA-EPOCH-21».

Поскольку исходно больные были включены по намерению лечить, пересмотр гистологических и иммуногистохимических препаратов в референс-центре ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России выполнили в ходе лечения. У 23 (7,14%) из 140 рандомизированных больных диагноз был пересмотрен в пользу трансформации индолетных либо других В-клеточных и Т-клеточных лимфом [18]. Проблема диагностики *de novo* ДВККЛ остается актуальной. Морфологические, биологические и клинические исследования разделили ДВККЛ на морфологические варианты, молекулярные подтипы и отдельные заболевания, при этом многие случаи биологически гетерогенны, но для них нет четких общепринятых критериев разделения. Эти

случаи классифицируют как *de novo* ДВККЛ, БДУ, которая проявляется агрессивно, а иногда имеет относительно длительный (11–12 мес.) анамнез, изменчивый иммунофенотип, клинические проявления, различные цитогенетические нарушения, различный профиль генетических изменений (MYD88, BCL2, SOCS1/SGK1, TET2/SGK1 и NOTCH2 и неклассифицированная группа), различный ответ на терапию [29].

В настоящем исследовании удалось выделить клинические и лабораторные признаки, не характерные для *de novo* ДВККЛ и указывающие на другие формы крупноклеточных лимфом или на трансформацию зрелоклеточных лимфом в ДВККЛ. К ним относятся: исключительная или преимущественная забрюшинная локализация опухоли со сдавлением мочеточников, а также развитие гидронефроза, асимметричный лимфостаз нижних конечностей, вызванный сдавлением конгломератом увеличенных лимфатических узлов. Кроме того, для *de novo* ДВККЛ нехарактерны секреция парапротеина, дискордантное поражение КМ и периферической крови, интратумор в ЦНС на момент постановки диагноза, прогрессирования и рецидивы [30]. В основе указанных различий могут лежать разный патогенез и разные сигнальные пути, а также молекулярные механизмы, участвующие в этом. Была выполнена работа, указавшая на изменения свойств мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток под действием цитокинов, продуцируемых опухолевыми клетками [31, 32]. Однако для подтверждения вышеизложенного необходимы дополнительные исследования.

Таким образом, у больных *de novo* нодальной ДВККЛ:

- 1) преобладает non-GCB тип, 86%;
- 2) терапия «R-DA-EPOCH-21» у лиц моложе 61 года из группы высокого риска не эффективна и не должна применяться, 5-летняя ОВ и БСВ составила 75 и 72% соответственно;
- 3) из 48 человек, получивших лечение по программе «R-mNHL-BFM-90», неудача в лечении отмечена только у 1 (рецидив), 5-летняя ОВ и БСВ составила 100 и 97% соответственно;
- 4) количество курсов, 6 против 4, не сказалось ни на ОВ, ни на БСВ, однако это необходимо подтвердить с включением большего числа больных;
- 5) протокол «R-DA-EPOCH-21» с ауто-ТГСК оказался эффективнее чем без ауто-ТГСК, однако из-за небольшого числа больных результаты непрезентативные; на протоколе «R-mNHL-BFM-90» с ауто-ТГСК и без ауто-ТГСК результаты терапии не отличались;
- 6) поражение КМ встречается крайне редко (5,9%);
- 7) нет рецидивов в ЦНС, в связи с чем нет необходимости в проведении профилактики нейролейкемии.

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность всем больным, принявшим участие в исследовании, а также начальнику информационно-аналитического отдела ФГБУ «НМИЦ гематологии» к.т.н. Куликову С.М., заведующему хирургическим отделением д.м.н. Данишияну К.И., заведующим и клиническому персоналу отделений гематологии областной клинической больницы г. Сургута; научно-исследовательского института фундаментальной клинической иммунологии г. Новосибирска; областной клинической больницы № 1 г. Тюмени; клиники профессио-

нальной патологии и гематологии г. Саратова; областного онкологического диспансера № 1 г. Волгограда; регионального гематологического центра г. Екатеринбурга; областного онкологического диспансера г. Краснодара; областной клинической больницы г. Астрахани; областного онкологического диспансера г. Пензы; городского гематологического центра г. Новосибирска; областной клинической больницы г. Вологды; республиканской клинической больницы г. Владикавказа за ценный вклад во включение больных, сбор материалов и клинических данных.

## Литература

1. Pfreundschuh M., Schubert J., Ziepert M., et al. German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomized controlled trial (RICOVER-60). *Lancet. Oncol.* 2008; 9(2): 105–6. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70002-0.
2. Pfreundschuh M., Trumper L., Kloess M., et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood.* 2004; 104(3): 634–41. DOI: 10.1182/blood-2003-06-2095.
3. Umberto V., Marek T., David B., et al. Obinutuzumab or Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J. Clin Oncol.* 2017; 35(31): 3529–37. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.3402.
4. Bartlett N.L., Wilson W.H., Jung S.H., et al. Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol.* 2019; 37(21): 1790–9. DOI: 10.1200/JCO.18.01994.
5. Davies A., Cummin T.E., Barrans S., et al. Gene-expression profiling of bortezomib added to standard chemoimmunotherapy for diffuse large B-cell lymphoma (REMoDL-B): An open-label, randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20: 649–62. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30935-5.
6. Nowakowski G.S., Chiappella A., Gascoyne R.D., et al. ROBUST: A Phase III Study of Lenalidomide Plus R-CHOP Versus Placebo Plus R-CHOP in Previously Untreated Patients With ABC-Type Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2021; 39(12): 1317–28. DOI: 10.1200/JCO.20.01366.
7. Younes A., Sehn L. H., Johnson P., et al. Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Non-Germinal Center B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019; 37(15): 1285–95. DOI: 10.1200/JCO.18.02403
8. Tilly H., Morschhauser F., Sehn L.H., et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022; 386: 351–63. DOI: 10.1056/NEJMoa2115304.
9. Stiff P. J., Unger J., M., Cook J., R. et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2013; 369(18): 1681–90. DOI: 10.1056/NEJMoa1301077.
10. 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 multicenter, open-label, randomized, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 1076–88. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30444-8.
11. Crump M., Neelapu S. S., Farooq U., et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood.* 2017; 130(16): 1800–8. DOI: 10.1182/blood-2017-03-769620.

## References

1. Pfreundschuh M., Schubert J., Ziepert M., et al. German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomized controlled trial (RICOVER-60). *Lancet. Oncol.* 2008; 9(2): 105–6. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70002-0.
2. Pfreundschuh M., Trumper L., Kloess M., et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood.* 2004; 104(3): 634–41. DOI: 10.1182/blood-2003-06-2095.
3. Umberto V., Marek T., David B., et al. Obinutuzumab or Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J. Clin Oncol.* 2017; 35(31): 3529–37. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.3402.
4. Bartlett N.L., Wilson W.H., Jung S.H., et al. Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol.* 2019; 37(21): 1790–9. DOI: 10.1200/JCO.18.01994.
5. Davies A., Cummin T.E., Barrans S., et al. Gene-expression profiling of bortezomib added to standard chemoimmunotherapy for diffuse large B-cell lymphoma (REMoDL-B): An open-label, randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20: 649–62. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30935-5.
6. Nowakowski G.S., Chiappella A., Gascoyne R.D., et al. ROBUST: A Phase III Study of Lenalidomide Plus R-CHOP Versus Placebo Plus R-CHOP in Previously Untreated Patients With ABC-Type Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2021; 39(12): 1317–28. DOI: 10.1200/JCO.20.01366.
7. Younes A., Sehn L. H., Johnson P., et al. Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Non-Germinal Center B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019; 37(15): 1285–95. DOI: 10.1200/JCO.18.02403.
8. Tilly H., Morschhauser F., Sehn L.H., et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022; 386: 351–63. DOI: 10.1056/NEJMoa2115304.
9. Stiff P. J., Unger J., M., Cook J., R. et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2013; 369(18): 1681–90. DOI: 10.1056/NEJMoa1301077.
10. 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 multicenter, open-label, randomized, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 1076–88. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30444-8.
11. Crump M., Neelapu S. S., Farooq U., et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood.* 2017; 130(16): 1800–8. DOI: 10.1182/blood-2017-03-769620.

12. Reiter A., Schrappe M., Tiemann M., et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood*. 1999; 94(10): 3294–306. DOI: 10.1182/blood.V94.10.3294.422k12\_3294\_3306.
13. Магомедова А.У., Кравченко С.К., Кременецкая А.М., и др. Модифицированная программа NHL-BFM-90 в лечении больных диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомой. *Терапевтический архив*. 2006; 78(10): 44–7.
14. Барях Е.А., Кременецкая А.М., Кравченко С.К. и др. Новый короткий высокоинтенсивный протокол терапии лимфомы Беркитта взрослых ЛБ-М-04: промежуточные результаты. *Гематология и трансфузиология*. 2006; 51(6): 3–11.
15. Магомедова А.У., Кравченко С.К., Кременецкая А.М. и др. Девятилетний опыт лечения больных диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомой. *Терапевтический архив*. 2011; 83(7): 5–10.
16. Звонков Е.Е., Морозова А.К., Кравченко С.К. и др. Восьмилетний опыт применения модифицированной программы NHL-BFM-90 в лечении взрослых больных первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомой желудка. *Гематология и трансфузиология*. 2012; 57(3): 47–8.
17. Дорохина Е.И., Магомедова А.У., Шевелев А.А. и др. Отдаленная кардиотоксичность высокодозной химиотерапии по модифицированной программе NHL-BFM-90 у взрослых больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой. *Терапевтический архив*. 2015; 87(7): 51–7. DOI: 10.17116/terarkh201587751-57.
18. Dorokhina E.I., Magomedova A.U., Kulikov S.M., et al. Late Nephrotoxicity of Intensive Modified Program NHL-BFM-90 in Adult Poor Prognosis Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Blood*. 2015; 126(23): 5076.
19. Magomedova A., Kravchenko S., Misyurina A., et al. Multicenter Randomized Controlled (Comparative) Open Prospective Study to Evaluate The Efficacy of The R-DA-EPOCH-21 And R-Mnhl-BFM-90 ± Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation Programs in Untreated Patients With De Novo Diffuse B-Cell Large Cell Lymphoma With Signs of Poor Prognosis — DLBCL-2015 Protocol. *Arch Clin Trials*. 2022; 2(3): 1–10. DOI: 10.33425/2768-4598.1025.
20. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: The International nonHodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*. 1993; 329: 987–994. DOI: 10.1056/NEJM199309303291402.
21. Stein H., Warnke R.A., Chan W.C., et al. Diffuse large B-cell Lymphoma. WHO Classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. 2008; 233–257.
22. Gascoyne R.D., Campo E., Jaffe E.S., et al. Diffuse large B-cell lymphoma, NOS. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2017; 291–325.
23. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F., et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol*. 2014; 32(27): 3059–67. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
24. Meignan M., Gallamini A., Meignan M., et al. Report on the first international workshop on interim PET-scan in lymphoma. *Leuk. Lymphoma*. 2009; 50(8): 1257–60. DOI: 10.1080/10428190903040048.
25. Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). V.5.0 [5x7]. *Cancer Ther Eval Progr*. 2017: 155.
26. Velasquez W.S., Cabanillas F., Salvador P., et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood*. 1988; 71(1): 117–22. DOI: 10.1182/blood.V71.1.117.117.
27. Caballero M.D., Rubio V., Rifon J., et al. BEAM chemotherapy followed by autologous stem cell support in lymphoma patients: analysis of efficacy, toxicity and
12. Reiter A., Schrappe M., Tiemann M., et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood*. 1999; 94(10): 3294–306. DOI: 10.1182/blood.V94.10.3294.422k12\_3294\_3306.
13. Magomedova A.U., Kravchenko S.K., Kremenetskaya A.M., et al. Modified NHL-BFM-90 program for the treatment of patients with diffuse large B-cell lymphosarcoma. *Therapevticheskiy arkhiv*. 2006; 78(10): 44–7 (In Russian).
14. Baryakh E.A., Kremenetskaya A.M., Kravchenko S.K., et al. A new short high-intensity protocol for the treatment of Berkitt-like lymphoma in adults BPL-M-04. Intermediate results. *Gematologiya i transfusiologiya*. 2006. 51(6): 3–11 (In Russian).
15. Magomedova A.U., Kravchenko S.K., Kremenetskaya A.M., et al. Nine years of experience in the treatment of patients with diffuse large B-cell lymphosarcoma. *Therapevticheskiy arkhiv*. 2011; 83(7): 5–10 (In Russian).
16. Zvonkov E.E., Morozova A.K., Kravchenko S.K., et al. Eight years of experience in the application of the modified program NHL-BFM-90 in the treatment of adult patients with primary diffuse large B-cell lymphoma of the stomach. *Gematologiya i transfusiologiya*. 2012; 57(3): 47–8 (In Russian).
17. Dorokhina E.I., Magomedova A.U., Shevelev A.A., et al. Long-term cardiotoxicity of high-dose chemotherapy according to the modified NHL-BFM-90 program in adult patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Therapevticheskiy arkhiv*. 2015; 7: 51–7 (In Russian). DOI: 10.17116/terarkh201587751-57.
18. Dorokhina E.I., Magomedova A.U., Kulikov S.M., et al. Late Nephrotoxicity of Intensive Modified Program NHL-BFM-90 in Adult Poor Prognosis Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Blood*. 2015; 126(23): 5076.
19. Magomedova A., Kravchenko S., Misyurina A., et al. Multicenter Randomized Controlled (Comparative) Open Prospective Study to Evaluate The Efficacy of The R-DA-EPOCH-21 And R-Mnhl-BFM-90 ± Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation Programs in Untreated Patients With De Novo Diffuse B-Cell Large Cell Lymphoma With Signs of Poor Prognosis — DLBCL-2015 Protocol. *Arch Clin Trials*. 2022; 2(3): 1–10. DOI: 10.33425/2768-4598.1025.
20. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: The International nonHodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*. 1993; 329: 987–94. DOI: 10.1056/NEJM199309303291402.
21. Stein H., Warnke R.A., Chan W.C., et al. Diffuse large B-cell Lymphoma. WHO Classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. 2008; 233–57.
22. Gascoyne R.D., Campo E., Jaffe E.S., et al. Diffuse large B-cell lymphoma, NOS. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2017; 291–325.
23. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F., et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol*. 2014; 32(27): 3059–67. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
24. Meignan M., Gallamini A., Meignan M., et al. Report on the first international workshop on interim PET-scan in lymphoma. *Leuk. Lymphoma*. 2009; 50(8): 1257–60. DOI: 10.1080/10428190903040048.
25. Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). V.5.0 [5x7]. *Cancer Ther Eval Progr*. 2017: 155.
26. Velasquez W.S., Cabanillas F., Salvador P., et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood*. 1988; 71(1): 117–22. DOI: 10.1182/blood.V71.1.117.117.
27. Caballero M.D., Rubio V., Rifon J., et al. BEAM chemotherapy followed by autologous stem cell support in lymphoma patients: analysis of efficacy, toxicity and

prognostic factors. *Bone Marrow Transplant.* 1997; 20: 451–8. DOI: 10.1038/sj.bmt.1700913.

28. Багова М.О., Магомедова А.У., Кравченко С.К. и др. Фармакоэкономический анализ комбинированной иммунохимиотерапии R-DA-EPOCH и R-mNHL-BFM-90 у пациентов с прогностически неблагоприятной диффузной В-крупноклеточной лимфомой в рамках рандомизированного многоцентрового клинического исследования ДВККЛ-2015. *Онкогематология.* 2021; 14(3): 321–33. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-321-332.

29. Lacy S.E., Barrans S.L., Beer P.A., et al. Targeted sequencing in DLBCL, molecular subtypes, and outcomes: a Haematological Malignancy Research Network report. *Blood.* 2020; 135(20): 1759–71. DOI: 10.1182/blood.2019003535.

30. Magomedova A., Misyurina A., Kravchenko S., et al. Clinical and Laboratory Data Which Are Not Typical of De Novo Diffuse Large B-Cell Lymphoma. In book *Lymphoma.* 2022, DOI: 10.5772/intechopen.101056.

31. Фастова Е.А., Магомедова А.У., Петинати Н.А. и др. Мультипотентные мезенхимные стромальные клетки костного мозга у больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой. *Клеточные технологии в биологии и медицине.* 2019; 1: 33–6.

32. Петинати Н.А., Бигильдеев А.Е., Карпенко Д.В. и др. Гуморальное воздействие В-клеточной опухоли на мультипотентные мезенхимные стромальные клетки костного мозга. *Биохимия.* 2021; 86(2): 207–16. DOI: 10.1134/S0006297921020097.

#### Информация об авторах

**Магомедова Аминат Умарасхабовна\***, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: maminat@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4263-8275>

**Мангасарова Яна Константиновна**, кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: v.k.jana@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

**Кравченко Сергей Кириллович**, кандидат медицинских наук, заведующий отделением гематологии и химиотерапии лимфопролиферативных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: skkrav@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7721-2074>

**Ковригина Алла Михайловна**, доктор биологических наук, заведующая патолого-анатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: kovrigina.alla@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

prognostic factors. *Bone Marrow Transplant.* 1997; 20: 451–8. DOI: 10.1038/sj.bmt.1700913.

28. Bagova M.O., Magomedova A.U., Kravchenko S.K., et al. Pharmacoeconomic analysis of combined immunochemotherapy R-DA-EPOCH and R-mNHL-BFM-90 in patients with prognostic unfavorable diffuse large B-cell lymphoma in a randomized multicenter clinical trial DCCL-2015. *Onkologiya.* 2021; 14(3): 321–33 (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-321-332.

29. Lacy S.E., Barrans S.L., Beer P.A., et al. Targeted sequencing in DLBCL, molecular subtypes, and outcomes: a Haematological Malignancy Research Network report. *Blood.* 2020; 135(20): 1759–71. DOI: 10.1182/blood.2019003535.

30. Magomedova A., Misyurina A., Kravchenko S., et al. Clinical and Laboratory Data Which Are Not Typical of De Novo Diffuse Large B-Cell Lymphoma. In book *Lymphoma.* 2022, DOI: 10.5772/intechopen.101056.

31. Fastova E.A., Magomedova A.U., Petinati N.A., et al. Multipotent mesenchymal bone marrow stem cells in patients with diffuse B-cell large cell lymphoma. *Kletochnie tehnologii v Biologii i meditsine.* 2019; 1: 33–6 (In Russian).

32. Petinati N.A., Bigildeev A.E., Karpenko D.S., et al. Humoral effect of a B-cell tumor on the bone marrow multipotent mesenchymal stromal cell. *Biochimija.* 2021; 86(2): 207–16 (In Russian). DOI: 10.1134/S0006297921020097.

#### Information about the authors

**Aminat U. Magomedova\***, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of chemotherapy of Lymphatic Tumors with a hematopoietic stem cell transplantation unit, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: maminat@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4263-8275>

**Jana K. Mangasarova**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy of Lymphatic Tumors with Hematopoietic stem cell transplantation unit, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: v.k.jana@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

**Sergey K. Kravchenko**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department for Hematology and Chemotherapy of Lymphoproliferative Diseases, National Medical Research Center for Hematology of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: skkrav@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7721-2074>

**Alla M. Kovrigina**, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Pathology Department, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: kovrigina.alla@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

**Марголин Олег Викторович**, кандидат медицинских наук, гематолог отделения лимфатических опухолей с блоком трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и дневным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: margolin.o@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6211-5677>

**Фастова Екатерина Александровна**, кандидат медицинских наук, гематолог отделения химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: fastova.e@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2822-0844>

**Бабеева Фатима Эльшановна**, кандидат медицинских наук, гематолог отделения лимфатических опухолей с блоком трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: babaeva.f@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5404-9024>

**Багова Мадина Олеговна**, кандидат медицинских наук, гематолог отделения химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: bagova.m@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8932-8197>

**Горенкова Лилия Гамилевна**, кандидат медицинских наук, заведующая отделением гематологии и химиотерапии острых лейкозов и лимфом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: gorenkova.l@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3967-9183>

**Нестерова Екатерина Сергеевна**, кандидат медицинских наук, гематолог отделения химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: nesterova.e@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6035-9547>

**Моисеева Татьяна Николаевна**, кандидат медицинских наук, заведующая клинико-диагностическим отделением гематологии и химиотерапии с дневным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: moiseeva.t@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9591-8508>

**Oleg V. Margolin**, Cand. Sci. (Med.), Hematologist of the Department of chemotherapy of Lymphatic Tumors with Hematopoietic stem cell transplantation unit, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: margolin.o@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6211-5777>

**Ekaterina A. Fastova**, Cand. Sci. (Med.), Hematologist of the Department of chemotherapy of Lymphatic Tumors with Hematopoietic stem cell transplantation unit, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: fastova.e@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2822-0844>

**Fatima E. Babaeva**, Cand. Sci. (Med.), Hematologist of the Department for Hematology and Chemotherapy of Lymphoproliferative Diseases, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: babaeva.f@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5404-9024>

**Madina O. Bagova**, Cand. Sci. (Med.), Hematologist of the Department of chemotherapy of Lymphatic Tumors with Hematopoietic stem cell transplantation unit, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: bagova.m@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8932-8197>

**Lilia H. Gorenkova**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department for Hematology and Chemotherapy for Acute Leukemia and Lymphomas, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: gorenkova.l@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3967-9183>

**Ekaterina S. Nesterova**, Cand. Sci. (Med.), Hematologist of the Department of chemotherapy of Lymphatic Tumors with Hematopoietic stem cell transplantation unit, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: nesterova.e@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6035-9547>

**Tatyana N. Moiseeva**, Cand. Sci. (Med.), Head of the clinical diagnostic Department for Hematology and Chemotherapy with a day hospital, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: moiseeva.t@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9591-8508>

**Обухова Татьяна Никифоровна**, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией кариологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: obukhova\_t@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>

**Никulina Елена Евгеньевна**, научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: nikulina.e@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3914-8611>

**Бидерман Белла Вениаминовна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: biderman.b@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-3334>

**Двирнык Валентина Николаевна**, кандидат медицинских наук, заведующая централизованной клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: dvirnyk.v@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5056-9540>

**Гальцева Ирина Владимировна**, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: galtseva.i@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>

**Клясова Галина Александровна**, доктор медицинских наук, заведующая отделом микробиологии и антимикробной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: klyasova.g@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5973-5763>

**Галстян Геннадий Мартинович**, доктор медицинских наук, заведующий отделом реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: galstyan.g@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

**Чабаяева Юлия Александровна**, заместитель начальника информационно-аналитического отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: chabaeva.y@blood.ru  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

**Tatyana N. Obukhova**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Karyology Laboratory, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: obukhova\_t@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>

**Elena E. Nikulina**, Research associate Laboratory of Molecular Hematology, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: nikulina.e@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3914-8611>

**Bella V. Biderman**, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Hematology, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: biderman.b@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-3334>

**Valentina N. Dvirnyk**, Cand. Sci. (Med.), Head of the centralized diagnostic laboratory, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: dvirnyk.v@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5056-9540>

**Irina V. Galtseva**, Dr. Sci. (Med.), Head of the laboratory of immunophenotyping of blood and bone marrow cells, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: galtseva.i@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>

**Galina A. Klyasova**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Microbiology and Antimicrobial Therapy, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: klyasova.g@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5973-5763>

**Gennadiy M. Galstyan**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Resuscitation and Intensive Care Department, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: gengalst@gmail.com  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

**Yulia A. Chabaeva**, Deputy Head of the Information and Analytical Department, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: chabaeva.y@blood.ru  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

**Звонков Евгений Евгеньевич**, доктор медицинских наук, заведующий отделением интенсивной высокодозной химиотерапии лимфом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: dr.zvonkov@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

**Evgeny E. Zvonkov**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Intensive High-dose Chemotherapy of Lymphomas, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: dr.zvonkov@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

**\* Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 05.06.2024

Принята к печати: 14.10.2024

**\* Corresponding author**

Received 05 Jun 2024

Accepted 14 Oct 2024