

УДК 616-006.04

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.20 EDN: JMWQSP

**ИЗУЧЕНИЕ АКТУАЛЬНЫХ АСПЕКТОВ ЛЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ ДИФFUЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ НА ОСНОВЕ ОЦЕНОК КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ, ПРОВОДИМЫХ С УЧАСТИЕМ ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНОЙ ВОЗРАСТНОЙ КАТЕГОРИИ**

© Волк Т.Г., Громова М.А., Краев К.И.

*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

**Цель.** Представить общие сведения о диффузной В-крупноклеточной лимфоме, современных подходах к диагностике и целенаправленной терапии.

**Методика.** Представлены данные из открытых источников информации.

**Результаты.** Существует множество различных типов В-клеточных лимфом. Из их числа наиболее агрессивной считается диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ). При данном типе опухолевые клетки находятся во всех областях лимфатического узла, то есть располагаются диффузно, поэтому лимфома носит название «диффузной». Эффективность выявления ДВКЛ затрудняет тот факт, что часто пациенты не обращают внимания на увеличенные лимфатические узлы, незначительный подъем температуры, похудание, вследствие чего лечение начинается несвоевременно, когда заболевание значительно прогрессирует.

**Заключение.** В медицинской практике диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВКЛ) считают наиболее злокачественным типом из всех известных лимфом, характеризующимся выживаемостью при отсутствии лечения в среднем около года. Темп, определяющий развитие и рост заболевания, носит агрессивный характер. Основа лечения ДВКЛ заключается в схеме иммунохимиотерапии, так называемой R-СНОР, в которую входят циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон с добавлением противоопухолевого средства, относящегося к группе моноклональных антител – ритуксимаба. Однако для отдельных категорий пациентов (пожилых и очень пожилых людей, а также пациентов с высокоагрессивной формой заболевания) клинический эффект от терапии по-прежнему остается неудовлетворительным, несмотря на очевидное положительное улучшение показателей выживаемости среди больных. Таким образом, дальнейшее изучение методов диагностики и лечения ДВКЛ имеет важное медицинское и социальное значение. В статье приводятся общие сведения о диффузной В-крупноклеточной лимфоме, современных подходах к диагностике и целенаправленной терапии, а также определяется основная проблематика заболевания в клинической практике.

**Ключевые слова:** стадирование; ДВКЛ; лечение первой линии; диагностика; R-СНОР; рецидивирующее заболевание; преднизолон; опухолевые клетки; химиотерапия; последующее наблюдение

**STUDY OF TOPICAL ASPECTS OF TREATMENT AND DIAGNOSIS OF DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA BASED ON ASSESSMENTS OF CLINICAL STUDIES CONDUCTED WITH THE PARTICIPATION OF PATIENTS OF DIFFERENT AGE CATEGORIES**

Volk T.G., Gromova M.A., Kraev K.I.

*Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., Smolensk, 214019, Russia**Abstract.*

**Objective.** To present general information on diffuse B-large cell lymphoma, modern approaches to diagnosis and targeted therapy.

**Methods.** Data from open sources of information are presented.

**Results.** There are many different types of B-cell lymphomas. Diffuse B-large cell lymphoma is considered the most aggressive. In this type tumor cells are located in all areas of the lymph node, that is, diffusely, so the lymphoma is called "diffuse". The effectiveness of the detection of diffuse B-large cell lymphoma is complicated by the fact that patients often do not pay attention to enlarged lymph nodes, a slight rise in temperature, weight loss, as a result of which treatment begins untimely when the disease progresses significantly.

**Conclusion.** In medical practice, diffuse B-large cell lymphoma is considered the most malignant type of all known lymphomas, characterized by survival in the absence of treatment for an average of about a year. The rate that determines the development and growth of the disease is aggressive. The basis of the treatment of the lymphoma is the immunochemotherapy scheme, the so-called R-CHOP, which includes cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone with the addition of an antitumor agent belonging to the group of monoclonal antibodies - rituximab. However, for certain categories of patients (elderly and very elderly people, as well as patients with a highly aggressive form of the disease), the clinical effect of therapy remains unsatisfactory, despite the obvious positive improvement in survival rates among patients. Thus, further study of the methods of diagnosis and treatment of the lymphoma has important medical and social significance. The article provides general information about diffuse B-large cell lymphoma, modern approaches to diagnosis and targeted therapy, and also defines the main problems of the disease in clinical practice.

**Keywords:** Staging; DLBCL; first-line treatment; diagnosis; R-CHOP; recurrent disease; prednisone; tumor cells; chemotherapy; follow-up

## Введение

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) является наиболее часто встречающейся лимфомой, на долю которой, по оценкам специалистов, приходится 35% всех случаев лимфом во всем мире. На западе почти 90% агрессивных зрелых В-клеточных лимфом идентифицируются как ДВКЛ – гетерогенное заболевание, имеющее сложную классификацию, которое при отсутствии должного лечения принимает агрессивное и фатальное клиническое течение. В большинстве своем у пациентов наблюдается узловое или экстранодальное заболевание, проявляющееся быстрым ростом опухоли и симптомами, характерными для той или иной ее локализации. [2]

Схема химиотерапии CHOP (аббревиатура, являющееся общепринятой в онкогематологии, для обозначения одного из режимов химиотерапии, включающей доксорубин, циклофосфамид, винкристин и преднизолон) в течение последних двадцати лет представляла собой «золотой стандарт» лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы. В настоящее время степень клинических показателей имеет лучшие результаты за счет нового терапевтического подхода, при котором стандартная химиотерапия CHOP стала использоваться в комбинации с противоопухолевым препаратом из группы моноклональных антител – ритуксимабом (R) - по схеме R-CHOP.

Тем не менее из-за высокой молекулярно-биологической гетерогенности ДВКЛ ее диагностика, прогноз и лечение до сих пор остаются затруднительными, несмотря на успехи, связанные с молекулярным профилированием лимфомы и вопросами ее классификации. Помимо этого, проблема терапии данного вида лимфомы усугубляется также возрастным показателем пациентов: половина, имеющая диагноз ДВКЛ, старше шестидесяти лет. Таким образом, важно поддерживать баланс между степенью переносимости и эффективностью лечения. Однако необходимо учитывать, что продолжает оставаться нерешенным определенный пласт вопросов в отношении этиопатологии и лечения данного заболевания.

Цель обзора – рассмотрение отдельных вопросов, которые ключевым образом влияют на клиническую практику в отношении диагностики, режимов химиотерапии и дальнейшего ведения пациентов разной возрастной категории с диффузной В-крупноклеточной лимфомой.

## Диагностика и стадирование

В-клеточная лимфома является злокачественной клеточной пролиферацией, которая образуется на различных стадиях процесса нормального развития В-клеток, происходящих в первичных лимфоидных органах и вторичных лимфоидных тканях или в различных нелимфоидных участках [10]. ДВКЛ является значительным В-лимфоидно-клеточным новообразованием, имеющим диффузный характер роста и состоящим преимущественно из крупных В-лимфоцитов, ядра которых чаще всего превышают стандартные ядра макрофагов или имеют размеры вдвое больше, чем ядра обычных лимфоцитов (рис. 1). [11]. В результате проведенных клинических, биологических и морфологических исследований было определено многообразие морфологических вариантов, фенотипических и молекулярных подгрупп, клинико-патологических образований диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Особенность ДВКЛ

заключается в ее чрезвычайной молекулярно-биологической гетерогенности. В связи с этим и сегодня существует проблема классификации данного вида заболевания.

Актуальные данные в отношении ДВКЛ приведены на Объединенном VI Конгрессе гематологов России и III Конгрессе трансфузиологов (21 апреля 2022 г., Москва). На симпозиуме, который был посвящен диффузной В-крупноклеточной лимфоме, отмечена проблема ее классификации. Речь шла о многообразии и крайне затруднительной дифференциальной диагностике ДВКЛ, требующей использования разных современных методик, что наглядно продемонстрировано на клинических примерах [8].

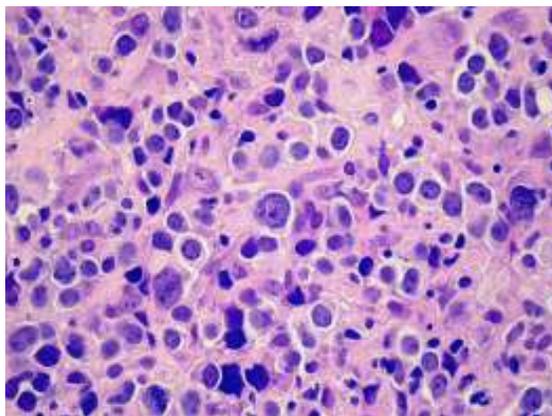


Рис. 1. Типичный морфологический вид ДВКЛ

Так, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) делит ДВКЛ на подтипы на основе клинических, морфологических, иммунологических и генетических особенностей. По данным ВОЗ, существует три основных морфологических варианта: центробластический, иммунобластический и анапластический. Каждый имеет свои характерные цитологические параметры, причем иммунобластический вариант ассоциируется с наихудшим прогнозом. Также следует отметить проблему идентификации иммунобластических вариантов, которая часто не поддается воспроизведению. [5] В подавляющем большинстве случаев (95%) при ДВКЛ происходит экспрессия рап-В-клеточных маркеров, например, CD20, а присутствие фенотипических маркеров FoxP1 и Циклин Е у иммунокомпетентных пациентов часто связано с неблагоприятным исходом. Прогностическое значение экспрессии Vcl-2 было отменено включением ритуксимаба в стандартные терапевтические схемы.

Ключевой фактор в патогенезе диффузной В-крупноклеточной лимфомы заключен в поэтапном образовании соматических мутаций, таких как хромосомные транслокации, которые способны вовлекать в процесс и онкогены, и так называемые промоторные области генов иммуноглобулинов. Так, при ДВКЛ чаще всего перестраиваются гены BCL6 (>30% случаев), BCL2 (около 20% случаев) и С-MYC (5-10% случаев), а локальные соматические мутации в других аллелях, включая CARD11, A20 и TNFRSF11A, которые, в свою очередь, способны активировать путь NF-κB, замечены в 10-20% случаев. Отмечается, что ДВКЛ, имеющая перестройку гена С-MYC (рис. 2), обладает наихудшим вариантом прогноза, что усугубляется плохим реагированием на лечение моноклональными антителами с СНОР (R-СНОР), поэтому у половины таких пациентов наблюдаются ранние рецидивы или прогрессирования заболевания [3].

Профилирование экспрессии генов делит ДВКЛ на три молекулярных подтипа: ДВКЛ, похожий на В-клетки зародышевого центра (GCB), ДВКЛ активированный В-клеточноподобный (ABC) и первичная В-клеточная лимфома средостения (PMBL). Случаи, подобные GCB, ассоциированы с лучшим прогнозом и хорошо поддаются лечению этопозидом и ритуксимабом, тогда как ABC-подобные случаи имеют худший прогноз, однако обладают положительными «перспективами» терапии в результате добавления бортезомиба и ритуксимаба к схеме, подобной СНОР [9].

Следует отметить, что данные об экспрессии генов не отражают всех биологических параметров, влияющих на диагностику ДВКЛ и ответ на терапию. Попытки фенотипической стратификации заболевания не привели к надежной классификации ДВКЛ на подтипы GCB и ABC, оставляя генопрофилирование в качестве текущего «золотого стандарта» тестирования.

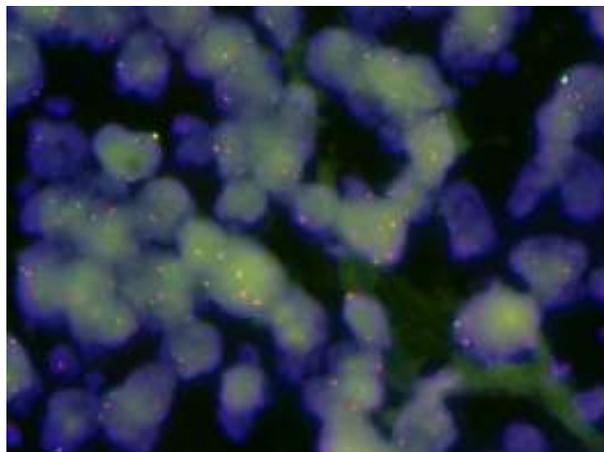


Рис. 2. Перестройка гена С-МУС, продемонстрированная «разрывом на части»

Важную роль в прогнозе ДВКЛ имеют клинические параметры, включающие в себя стадию заболевания, возрастной статус пациента, показатель ЛДГ (лактатдегидрогеназа) в сыворотке крови, уровень работоспособности и экстранодальной вовлеченности, которые являются основой IPI (международный прогностический Индекс). Стоит отметить, что прогностическая ценность IPI независима от молекулярного подтипа лимфомы. На этапе составления режима терапии ожидаемых результатов aaIPI (скорректированный по возрасту IPI) имеет широкое применение при ведении пожилых больных с ДВКЛ и содержит три важных прогностических фактора: состояние здоровья, стадию заболевания и уровень ЛДГ [6].

В настоящее время единственный достоверный диагноз ДВКЛ ставится с помощью тканевого гистопатологического исследования. Там, где это возможно, предпочтение отдается не пункционной, а эксцизионной биопсии, которая обеспечивает достаточное количество ткани для морфологического и молекулярного анализа. Действующие руководящие принципы ESMO (аббревиатура для обозначения некоммерческой профессиональной организации «Европейское общество медицинской онкологии») также подчеркивают важность получения достаточного количества материала.

Как только диагноз установлен, пациент проходит поэтапное обследование: сбор анамнеза, физикальный осмотр, биохимический анализ крови, включая уровень ЛДГ и мочевой кислоты. Также пациентам рекомендуется обследование на гепатиты В и С, ВИЧ и электрофорез белка. При положительном результате на гепатит В (поверхностный HBsAg или основной анти-HBc), рассматривается профилактическая терапия противовирусными средствами во время проведения лечения иммунохимиопрепаратами и через несколько месяцев после них, содержащих специфические антитела к В-клеткам. Данная схема лечения необходима вследствие неизбежной реактивации гепатита [4].

Методы визуализации, обычно используемые для постановки диагноза до начала терапии, включают компьютерную томографию с контрастированием и позитронно-эмиссионную томографию с 18F-фтордезоксиглюкозой (18FDG-ПЭТ). Согласно предписаниям ESMO, у пациентов, для которых по каким-либо причинам невозможно провести полный объем исследований, необходимо произвести компьютерную томографию грудной клетки и брюшной полости, а также настоятельно рекомендовать использование ПЭТ-сканирования для более точного определения степени заболевания [5].

### Лечение первой линии

При отсутствии лечения медиана выживаемости ДВКЛ составляет менее 1 года. До эры ритуксимаба схемы химиотерапии на основе антрациклинов наряду с облучением в открытом поле составляли основу лечения [7]. Введение химерного моноклонального антитела к CD20 десять лет назад стало важной вехой в лечении В-клеточных лимфом, включая ДВКЛ, что значительно повысило показатель выживаемости без прогрессирования (PFS) и общую выживаемость (OS).

Лечение молодого контингента пациентов в возрасте от 18 до 60 лет классифицируется, согласно шкале aaIPI, в зависимости от степени риска. Если у пациента имеется не более одного фактора риска, то он получает 6-8 циклов введения R-CHOP-21 (схема лечения R-CHOP с интервалом

введения 21 день), что в настоящее время является основой большинства режимов химиотерапии. Но многие онкологи используют схему лечения R-CHOP-14 (схема лечения R-CHOP с интервалом введения 14 дней), применявшуюся в исследовании RICOVER-60. Обоснованием этому является отсутствие разницы в терапевтическом индексе между режимами и значительное уменьшение времени лечения пациентов с R-CHOP-14 (три по сравнению с пятью месяцами).

Исследование MInT одно из первых продемонстрировало преимущества ритуксимаба в сочетании с химиотерапией CHOP (схема R-CHOP). Для исследования были отобраны 824 пациента, возраст которых от 18 до 60 лет, при условии отсутствия или наличия не более одного фактора риска, согласно шкале aaPI. Эти лица случайным образом были разделены на группы с 6 циклами химиотерапии CHOP или CHOPlike, но у одних пациентов режим был дополнен ритуксимабом, а у других нет. У всех лечение дополнялось лучевой терапией объемных и экстранодальных участков. В результате исследования выяснилось, что у более молодых пациентов включение ритуксимаба (по схеме R-CHOP) обеспечивало значительные преимущества в выживаемости в отношении EFS (бессобытийная выживаемость) и OS по сравнению с химиотерапией без ритуксимаба (по схеме CHOP). Пациенты с впервые диагностированным ДВКЛ имели хороший прогноз для жизни благодаря включению в комплекс химиотерапии ритуксимаба [12]. В недавнем обновлении MInT отмечено улучшение PFS (79,9% по сравнению с 63,8%) и OS (89,8% против 80%), показатели сохранились после медианы наблюдения 70 месяцев.

В результате длительного и всестороннего анализа выяснилось, что, помимо применения ритуксимаба, на EFS, PFS и OS также оказывают влияние показатели aaPI и наличие объемного образования. В связи с этим пациентов с хорошим прогнозом можно условно разделить на две группы: лица с очень благоприятным прогнозом (пациенты без объемного заболевания, имеющие оценку по шкале aaPI, равную 0) и лица с менее благоприятным прогнозом (имеющие объемное заболевание и/или оценку по шкале aaPI, равную 1).

Немецкой группой (DSHNHL) по изучению неходжкинской лимфомы (НЛ) высокой степени тяжести было проведено исследование FLYER (DSHNHL-2004-2), целью которого стала «модернизация» схемы лечения CHOP. В исследование включено 1399 больных с НЛ, разделенных на 4 группы. Исследовательской группой DSHNHL проверялось, возможно ли снизить дозу для молодого контингента пациентов с самым благоприятным прогнозом для уменьшения токсичности, при этом не затронув эффективность лечения. Проводился сравнительный анализ четырех и шести циклов химиотерапии CHOP-21 с шестью применениями ритуксимаба в каждой группе. Итоги данного исследования будут дополнены другим, не менее важным исследованием UNFOLDER (DSHNHL-2004-3), изучавшим применение режима R-CHOP-14 в высоких дозировках с целью повышения эффективности терапии в сравнении со стандартным режимом R-CHOP-21 в подгруппе с менее благоприятным прогнозом [12].

Французской группой по изучению методов лечения лимфомных пациентов старшего возраста - GELA – в проведенном исследовании LNH03-2B выполнено сравнение интенсивного режима ACVBP (усиленная классическая химиотерапия, которая включает доксорубин, циклофосфамид, винкристин, блеомицин и преднизолон) в комбинации с 8 циклами ритуксимаба и стандартной схемы с 8 циклами химиотерапии R-CHOP-21 у пациентов молодой группы с ДВКЛ, которые имели оценку по шкале aaPI, равную единице. Причиной такого исследования послужило наличие ранних результатов, которые продемонстрировали преимущество над одним только CHOP-21 у пациентов с ДВКЛ в эпоху, предшествующую ритуксимабу. По сравнению с пациентами в группе R-CHOP-21, у пациентов, получавших R-ACVBP (режим химиотерапии, включающий ритуксимаб в комбинации с доксорубицином, циклофосфамидом, винкристином, блеомицином и преднизолоном), значительно улучшился трехлетний EFS (80,9% против 66,7%,  $p = 0,0035$ ), PFS (86,8% против 73,4%,  $p = 0,0015$ ) и OS (92,2% против 83,8%,  $p = 0,0071$ ). [11] Однако режим ACVBP был связан с большей токсичностью, особенно с гематологическими осложнениями 3-4 степени тяжести. Долгосрочным результатам этого исследования является оценка соотношения риска и пользы R-ACVBP по сравнению с R-CHOP. Хотя прямое сравнение результатов этого исследования с ранее упомянутым исследованием MInT невозможно, тем не менее интересно отметить, что результаты соответствующей подгруппы пациентов с 1 фактором риска в исследовании MInT, получавших при использовании всего шести циклов R-CHOP-21, по-видимому, аналогичен подгруппе, получавшей более интенсивное лечение в группе R-ACVBP, и превосходит стандартную группу с восемью циклами R-CHOP в исследовании GELA.

Два проведенных исследования MInT и GELA, в которых заметен разный подход по поводу включения лучевой терапии в курс лечения, заставляет задуматься о самой ценности лучевой терапии в отношении пациентов с ДВКЛ после полного курса иммунохимиотерапии.

Что касается пациентов старше 60 лет, которые классифицируются как пожилые, то следует отметить, что эта популяция составляет более половины тех, у кого диагностировано агрессивное

заболевание. Исследовательская группа по изучению лимфом у взрослых (GELA) провела исследование, в котором сравнивались восемь циклов R-CHOP с восемью пациентами старше 60 лет и пациентами, принимающими только CHOP каждые 21 день. Так, R-CHOP-21 привел к значительно более высокой частоте полного ответа (76% против 63% только для CHOP;  $P = 0,0005$ ) и двухлетней частоте OS (70% против 57% только для CHOP;  $P = 0,007$ ). Эти выводы были подтверждены результатами пятилетнего и десятилетнего наблюдения, которые показали статистически значимые преимущества R-CHOP в отношении PFS, OS, EFS, DFS (DFS - выживаемость без рецидива;  $P = 0,00001$ ,  $P = 0,0073$ ,  $P = 0,00002$ ,  $P = 0,00031$  соответственно). Выводы GELA были независимо подтверждены в исследовании E4494, проведенном американской Intergroup [11].

Результаты исследования RICOVER-60 добавили новую информацию о режиме дозирования R-CHOP. Исследование было основано на двухфакторной схеме, в которой сравнивались шесть и восемь циклов CHOP-14 с восемью циклами CHOP-14, дополненными ритуксимабом, у пациентов в возрасте от 60 до 80 лет [11]. Все пациенты получали поддержку рекомбинантным гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (G-CSF). Предполагалось, что схема лечения с высокой дозировкой может улучшить результаты, в том числе у пациентов с плохим прогнозом.

Так, схема лечения «6xR-CHOP-14 + 2R» (6 циклов R-CHOP-14 с интервалами в 14 дней, далее 2 цикла – ритуксимаб) оказалась значительно эффективнее относительно показателей EFS, PFS, OS в сравнении со схемой «6xCHOP-14» (6 циклов CHOP-14), а применение 8 циклов CHOP-14 не оказало существенного преимущества.

Важный аспект изучения схем лечения ДВКЛ в исследовании RICOVER-60 связан с высоким уровнем соблюдения режима дозирования ( $\geq 98\%$  и  $\geq 95\%$  медианы относительной дозы в схемах лечения с 6-ю и 8-ю циклами соответственно). С введением подготовительной фазы терапии (винкристин – 1 мг однократно, преднизолон – 100 мг ежедневно за 1 неделю до 1-го цикла CHOP) в значительной степени был минимизирован побочный эффект 1-го цикла и синдром лизиса опухоли, что позволило успешно завершить терапию у большинства пациентов. Хотя исследование RICOVER-60 было основано на дозированном режиме R-CHOP, превосходство R-CHOP-14 по сравнению со стандартным режимом R-CHOP-21 все еще не имеет официальной клинической оценки. Удивительно, но данные Британского исследования NCRI не указывают на превосходство R-CHOP с высокой плотностью дозы. Результаты этого исследования не показали различий ни в частоте полного или суммарного ответа, ни в безрезультатной и общей выживаемости. Следует отметить, что это исследование не ограничивалось пациентами в возрасте от 60 до 80 лет; около половины пациентов были более молодыми – в возрасте от 18 до 60 лет. Аналогичным образом недавно представленный второй промежуточный анализ исследования LNH03-6B не подтвердил гипотезу о более высокой эффективности R-CHOP-14 с плотной дозировкой по сравнению с R-CHOP-21 в отношении EFS, PFS и OS.

Прежде чем устанавливать предпочтительный режим дозирования, необходимо длительное наблюдение. На данный момент оба R-CHOP-14 и R-CHOP-21 остаются предпочтительными в качестве стандартной терапии для пациентов старше 60 лет.

Фактические данные исследований свидетельствуют о том, что существует потенциал для улучшения клинических исходов за счет дальнейшего использования дозы ритуксимаба. В исследовании RICOVER-60, на основании фармакокинетических данных, было получено заключение о достаточно медленном повышении уровня препарата в сыворотке крови. Достижение плато происходило после 5-6 приема. Исследование DENSE-R-UP-CHOP14 проводило изучение эффекта, связанного с комбинацией 4-х дополнительных применений ритуксимаба в первые три недели и стандартной схемы «8 циклов – ритуксимаб, 6 циклов - CHOP-14». В целом, ритуксимаб применяется 12 раз. Оценочно ожидается результат с более высоким немедленным уровнем препарата в сыворотке крови и более высокой частотой полного ответа. Однако данные выводы еще не опубликованы и требуют подтверждения независимой экспертизой.

Интересно, что пол (мужской, женский), по-видимому, имеет значение при лечении пациентов с ДВКЛ: у пациентов мужского пола уровень ритуксимаба в сыворотке крови ниже, а трехлетний период наблюдения – хуже (PFS - относительный риск прогрессирования 1,6;  $P = 0,004$ ) по сравнению с пациентками женского пола. В настоящее время в исследовании DENSE-R-UP-CHOP14 продолжается изучение вопроса, касающегося уровня данного препарата в сыворотке крови у двух гендеров. Так, предлагается назначать ритуксимаб: женщинам в дозировке 375 мг/м<sup>2</sup>, мужчинам – 500 мг/м<sup>2</sup>.

Большая часть клинических исследований, связанных с изучением эффективности получаемой терапии при ДВКЛ, проводилась в группе пожилых пациентов, но при этом не предусматривала

категорию очень пожилых больных (старше восьмидесяти лет), информация о лечении которых является неоднозначной. Однако в более ранних исследованиях, при анализе проводимой терапии среди больных старше 80 лет, отмечается, что применение СНОР в комбинации с ритуксимабом в сниженной дозе (R-miniCHOP) создавало достаточный баланс между эффектом от терапии и токсичностью. Так, лечение R-miniCHOP показало хороший клинический результат, при котором двухлетняя выживаемость пациентов старше 80 лет достигла 59 процентов.

Единственным фактором, влияющим на общую выживаемость (OS), была концентрация альбумина в сыворотке крови  $\leq 35$  г/л (отношение рисков 3,2, 95% ДИ 1,4-7,1;  $P = 0.0053$ ). Хороший профиль переносимости позволил большинству пациентов завершить запланированное лечение и обеспечил поддержание применения режима химиотерапии с пониженной дозой у пациентов очень пожилого возраста (старше 80 лет). Потенциал достижения излечения от болезни по-прежнему является приемлемым вариантом для этой подгруппы пациентов, поэтому следует рассмотреть возможность применения схемы, основанной на R-CHOP, у пожилых пациентов с хорошей работоспособностью. Для пожилых пациентов, не имеющих права на терапию R-CHOP, предварительные исследования альтернативных методов лечения с химиотерапией (бендамустином) и ритуксимабом также показали многообещающие результаты. Однако для закрепления и подтверждения результатов подобных исследований необходимо участие большего числа пациентов.

## Заключение

Особенность заболевания ДВКЛ заключается в ее чрезвычайной молекулярно-биологической гетерогенности. В связи с этим и сегодня существует проблема классификации данного вида заболевания. Многообразие форм ДВКЛ делает крайне затруднительной ее дифференциальную диагностику и требует использования разных современных методик.

Будущие улучшения клинических исходов зависят от более глубокого понимания патогенеза ДВКЛ. Действительно, разная степень чувствительности у пациентов, имеющих одну и ту же стадию заболевания, к одной и той же схеме лечения определяет тот факт, что существуют моменты, обуславливающие дополнительные параметры, связанные с реакцией на терапию, которые не учитываются в существующей системе классификации. Применение новых комбинаций антител, имеющих улучшенную биологическую активность, или новых лекарственных средств, действующих в комбинации с R-CHOP-подобной схемой, может быть направлено на «борьбу» с высокостепенными опухолевыми клетками, которые свойственны заболеваниям высокого риска. Критерии, связанные с такими дополнительными корреляциями, как биологические параметры, терапевтический ответ и клинический исход, должны быть учтены в будущих клинических испытаниях, чтобы биологически обусловленная терапия ДВКЛ получила новый вектор развития.

Введение ритуксимаба в общепринятые схемы химиотерапии, такие как СНОР и ACVBP, стало крупным прорывом, что позволило многим пациентам добиться излечения от заболевания. Дальнейшая перспектива использования ритуксимаба ориентирована на разработку новых режимов дозирования, сохраняя при этом баланс между клиническим статусом пациента и нерешенными проблемами этиопатологии лимфомы.

Благодаря внедрению новых схем лечения с применением ритуксимаба появились возможности повышения эффективности лечения у пожилых и очень пожилых людей, а также у лиц с высоким риском. Перспективы лечения пациентов с ДВКЛ улучшились, за последние десять лет показатели выживаемости почти удвоились. Дальнейшее изучение методов диагностики и лечения ДВКЛ имеет важное медицинское и социальное значение.

## Литература (references)

1. Абелев Г.И. Клиническая онкогематология: руководство для врачей // Онкогематология / Под ред. М.А. Волковой. – Москва: Медицина, 2007. – Т.2. – С. 724-770. [Abelev G.I. *Onkogematologija* / Pod red. M.A. Volkovoj. Oncohematology / Ed. M. A. Volkova. – Moscow: Medicine, 2007. – V.2. – P. 724-770. (in Russian)]
2. Владимирская Е.Б. Основы кроветворения // Гериатрическая гематология / Под ред. Л.Д. Гриншпун, А.В. Пивник. – Москва: Медиум, 2011. – С. 21-44. [Vladimirskaia E.B. *Geriatricheskaja gematologija* / Pod red. L.D. Grinshpun, A.V. Pivnik. Geriatric hematology / Ed. L.D. Grinshpun, A.V. Pivnik. – Moscow: Medium, 2011. – P. 21-44. (in Russian)]

3. Дорохина Е.И., Магомедова А.У., Гальцева И.В. Количество ранних CD34+ предшественников костномозгового гемопоэза у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой // Терапевтический Архив. – 2017. – Т.89, №1. – С. 43-48. [Dorohina E.I., Magomedova A.U., Gal'ceva I.V. *Terapevticheskij arhiv*. Therapeutic Archive. – 2017. – V.89, N1. – P. 43-48. (in Russian)]
4. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) // Статистика заболеваний / Под ред. В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – С. 33-115. [Kaprin A.D. *Statistika zabolevaemosti / Pod red. V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj*. Morbidity statistics / Ed. V.V. Starinskij, G.V. Petrova. – Moscow: P.A. Herzen MNI OI branch of the FSBI "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2018. – P. 33-115. (in Russian)]
5. Магомедова А.У. Диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома лимфоидных органов: клинические формы, лечение: Дис. ... докт. мед. наук. – Москва, 2008. – 41 с. [Magomedova A.U. *Diffuznaja V-kрупnokletochnaja limfosarkoma limfoidnyh organov: klinicheskie formy, lechenie* (doctoral dis.). Diffuse B-large cell lymphosarcoma of lymphoid organs: clinical forms, treatment (Doctoral Thesis). – Moscow, 2008. – 41 p. (in Russian)]
6. Поддубная И.В., Савченко В.Г. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний // Российское Общество онкогематологов. – 15.05.23. URL: <https://rusoncohem.ru/klinrec/klin-rekomendatsii-limfoproliferativnykh-zabolevaniy/> [Poddubnaja I.V., Savchenko V.G. *Rossijskoe Obshhestvo onkogematologov*. Russian Oncohematology Society. 15.05.23. URL: <https://rusoncohem.ru/klinrec/klin-rekomendatsii-limfoproliferativnykh-zabolevaniy/> (in Russian)]
7. Поддубная И.В., Паровичникова Е.Н., Каприн А.Д. и др. Агрессивные нефолликулярные лимфомы – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта // Клинические рекомендации. – 2021. – С. 56-63. [Poddubnaja I.V., Parovichnikova E.N., Kaprin A.D. i dr. *Klinicheskie rekomendacii*. Clinical recommendations. – 2021. – P. 56-63. (in Russian)]
8. Поддубная И.В. Создавая историю на страницах книги диффузной В-крупноклеточной лимфомы // Современная онкология. – 2022. – Т.24, №2. – С. 150-157. [Poddubnaja I.V. *Sovremennaja onkologija*. Modern oncology. – 2022. – V.24, N2. – P. 150-157. (in Russian)]
9. Симбирцев А.С. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 1, № 1. – С. 9-17. [Simbircev A.S. *Citokiny i vospalenie*. Cytokines and inflammation. – 2004. – V.1, N1. – P. 9-17. (in Russian)]
10. Юрченко О.В., Пономарева О.В. Гистогенетические варианты диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы: диагностика и лечение // Онкология. – 2013. – Т.15, №1 – С. 55-60. [Jurchenko O.V., Ponomareva O.V. *Onkologija*. Oncology. – 2013. – V.15, N1 – P. 55-60. (in Russian)]
11. Fu K., Weisenburger D.D., Choi W.W. et al. Addition of rituximab to standard chemotherapy improves the survival of both the germinal center B-cell-like and non-germinal center B-cell-like subtypes of diffuse large B-cell lymphoma // Journal of Clinical Oncology. – 2008. – N26. – P. 4587–4594.
12. Nogai H., Dorken B., Lenz G. Pathogenesis of Non-Hodgkin's Lymphoma // Journal of Clinical Oncology. – 2011. – N29. – P. 1803-1811.

### Информация об авторах

Татьяна Геннадьевна Волк – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: volk161216@yandex.ru

Громова Мария Александровна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: mg98mari@yandex.ru

Краев Кирилл Игоревич – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kraevkirill2316@mail.ru

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

Поступила 11.04.2023

Принята к печати 15.06.2023