

*На правах рукописи*

**ЗАВОДНОВА ИНГА ЗУРАБОВНА**

**ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ПРОГРАММ ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНОЙ  
МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ (ТИМИЧЕСКОЙ) В – КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ  
ЛИМФОМЫ**

14.01.12 – онкология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН Стилиди Иван Сократович).

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук  
доктор медицинских наук

**Тумян Гаяне Сепуговна  
Трофимова Оксана Петровна**

**Официальные оппоненты:**

**Мельниченко Владимир Ярославович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гематологии и клеточной терапии Института усовершенствования врачей федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Сотников Владимир Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией лучевой терапии научно-исследовательского отдела инновационных технологий лучевой терапии и химиолучевого лечения злокачественных новообразований федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «16» мая 2019 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета Д001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24.и на сайте [www.ronc.ru](http://www.ronc.ru).

Автореферат разослан «.....» ..... 2019 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**Заира Григорьевна Кадагидзе**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) относится к первичным экстранодальным опухолям и происходит из В-клеток мозгового слоя вилочковой железы. Болезнь чаще встречается у молодых женщин и отличается преимущественно местно-распространенным характером роста в пределах переднего верхнего средостения с частым вовлечением органов грудной клетки. ПМВКЛ имеет специфические морфоиммунологическую и генетическую характеристики, которые позволяют идентифицировать ее от остальных, схожих по проявлениям, заболеваний: диффузной В-крупноклеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина с нодулярным склерозом и медиастинальной лимфомы «серой зоны». Стандартом лечения ПМВКЛ является иммунохимиотерапия с последующим облучением остаточной опухоли в средостении. К настоящему времени преимуществ одного лекарственного режима перед другим в рамках контролируемых исследований не показано. После завершения лекарственного этапа лечения у большинства больных ПМВКЛ сохраняется отчетливая резидуальная масса в средостении. Это создает серьезные трудности для разграничения остаточной опухолевой и фиброзной тканей, которые всегда присутствуют при этой форме заболевания. Наиболее информативным в данной ситуации является применение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Этот метод исследования в настоящее время включен в стандарты оценки эффекта при лимфоме Ходжкина и диффузной В-крупноклеточной лимфоме, однако информативность и прогностическая ценность его при ПМВКЛ пока изучаются. В литературе отмечается определенное число «ложно-положительных» ПЭТ-результатов, что, может быть, связано с применением ритуксимаба и активностью собственной вилочковой железы у большинства молодых больных. Это предположение подтверждается отсутствием прогностического значения промежуточных данных ПЭТ при ПМВКЛ. Для нивелирования воспалительной реакции желательнее выполнять ПЭТ-исследование на более поздних сроках после завершения иммунохимиотерапии, однако потеря преимущества в применении лучевой терапии у тех больных, которым она действительно показана, делает сомнительной целесообразность такого вывода. Исторически наилучшие результаты при ПМВКЛ были получены при химиолучевом лечении, однако увеличение риска вторых опухолей, в частности рака молочной железы, и кардиопульмональных осложнений у молодых больных требуют более взвешенного подхода к выбору комбинированной тактики. Вместе с тем, надо признать, что современные возможности лучевой терапии позволяют значительно снизить токсичность и предотвратить повреждение нормальных тканей. Обобщая все вышеизложенное, можно заключить, что до настоящего времени не существует единого подхода к определению алгоритма терапевтических

мероприятий при первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфоме. Это является актуальной проблемой онкологии, представляет большой научный интерес и требует дальнейших серьезных исследований.

### **Цель исследования**

Целью работы является улучшение результатов терапии путем определения оптимального алгоритма лечения больных первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомой с учетом современных терапевтических возможностей и прогностических факторов.

### **Задачи исследования:**

1. Изучить эффективность комплексной терапии больных первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой в зависимости от режимов лекарственного лечения (R-СНОР, R-МАСОР-В, R-ДАЕРОСН).
2. Оценить результаты химиолучевого лечения при использовании разной технологии выполнения лучевой терапии.
3. Определить значение различных клинических факторов в эпоху применения современных программ терапии больных первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой.
4. Изучить прогностическую ценность новых методов визуализации опухоли (ПЭТ) при первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфоме.
5. Сопоставить токсичность трех режимов лекарственного лечения (R-СНОР, R-МАСОР-В, R-ДАЕРОСН), а также частоту и степень выраженности лучевых повреждений лёгких у больных ПМВКЛ после комплексной химиолучевой терапии.
6. Предложить алгоритм оптимального лечения (индивидуализация терапии) с учетом клинических факторов, программы лекарственного лечения, степени регрессии опухоли и ее метаболической активности, объёма и метода облучения.

### **Научная новизна**

В работе впервые на собственном большом материале проведен анализ клинических данных 131 больного ПМВКЛ. Эффективность лечения в группе целом оказалась высокой: полные и неподтвержденные полные ремиссии достигнуты у 87% больных. При медиане наблюдения 37 месяцев, выживаемость без прогрессирования составила 78%, общая выживаемость – 88%. Основную проблему при ПМВКЛ представляет первично-резистентное течение опухоли - у всех больных в этой группе прогрессирование/рецидив заболевания отмечены в сроки до 13 месяцев от начала противоопухолевого лечения, поздних рецидивов не было. Установлено, что эффективность первой линии терапии определяет судьбу больных

ПМВКЛ – медиана общей выживаемости при рефрактерном течении болезни не превышает 17 месяцев. Показано, что интенсивные режимы иммунохимиотерапии (R-MAСOP-B, R-DAEPON) имеют статистически значимые преимущества перед стандартной схемой R-СНОP и принципиально не различаются друг от друга по эффективности, однако схема R-DAEPON коррелирует с меньшей частотой инфекционных осложнений. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является важным прогностическим инструментом при лечении больных ПМВКЛ: 3-летняя выживаемость без прогрессирования в ПЭТ-негативной группе составляет 92%, в ПЭТ-позитивной - 26% (медиана 8 месяцев), общая выживаемость 94% и 53% соответственно.

Впервые на значительном клиническом материале (99 больных ПМВКЛ) показано, что проведение современной 3D конформной лучевой терапии улучшает показатели локального контроля по сравнению с 2D конвенциональной лучевой терапией. Выполнен детальный анализ частоты и выраженности лучевых повреждений лёгочной ткани при проведении 2D конвенциональной и 3D конформной лучевой терапии. Выявлены закономерности между рентгенологическими, клиническими проявлениями радиационно-индуцированных повреждений лёгких и дозовыми нагрузками на лёгочную ткань, а также объёмом лучевого воздействия.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Исследование имеет важное практическое значение, поскольку впервые на большом клиническом материале представлен всесторонний анализ результатов терапии больных ПМВКЛ в зависимости от клинических факторов и разных режимов химиолучевого лечения. Определен новый алгоритм лечения больных ПМВКЛ, основанный на интенсивных режимах иммунохимиотерапии, оценке результатов по данным позитронно-эмиссионной томографии и дифференцированном применении по результатам ПЭТ современной 3D-конформной лучевой терапии. Использование данного тактического подхода способствует в целом повышению эффективности и снижению токсичности лечения больных первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой и может использоваться в клинической практике специализированных лечебных учреждений.

### **Методология и методы исследования**

В основу работы положен анализ данных 131 больного с впервые выявленной ПМВКЛ, находившихся под наблюдением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2000 по 2017 годы.

Отдаленные результаты лечения оценивались по следующим критериям: **общая выживаемость ОВ** (OS - overall survival) рассчитывалась от даты начала лечения до смерти от любой причины или до даты последней явки больного; **бессобытийная выживаемость БСВ**

(EFS - event free survival) рассчитывалась от даты начала лечения до любого нежелательного события (рецидив, вторые опухоли, серьезные осложнения, которые привели к прекращению лечения и.т.д.) или до даты последней явки; **выживаемость без прогрессирования ВВП** (PFS - progression free survival) рассчитывалась от момента включения в исследование до прогрессирования/рецидива или даты последней явки больного.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы SPSS на основе созданной базы данных. Достоверность между группами оценивалась по методу log-rank, параметрические данные сравнивались с помощью критерия Стьюдента, непараметрические – с применением параметра  $\chi^2$  или точного критерия Фишера. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ . Построение кривых выживаемости осуществлялось по методике Kaplan-Mayer.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Лечение больных первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомой характеризуется высокой эффективностью.
2. Интенсивные режимы иммунохимиотерапии (MACOP-B $\pm$ R, R-DAEPOCH) не различаются по эффективности и имеют статистически значимые преимущества перед стандартной схемой R-CHOP.
3. Современная лучевая терапия у больных первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомой ассоциируется с меньшей частотой ранних и поздних постлучевых осложнений.
4. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) - важный прогностический инструмент при первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфоме. Полный метаболический ответ после завершения этапа лекарственного лечения является независимым благоприятным прогностическим фактором.
5. Клинические факторы прогноза, тип лекарственного и лучевого воздействия в сочетании с оценкой метаболической активности опухоли по данным ПЭТ могут служить базой для «персонализации» лечения больных первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомой.

#### **Личный вклад автора**

Обследование больных и проведение лечения, сбор информации о больных, обработка историй болезни, систематизация, математическая и статистическая обработка данных, анализ полученных материалов и сравнение с данными специальной литературы, изложение результатов в печатном виде.

## **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.12 – онкология, («медицинские науки») и области исследований п. 6 «Внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов».

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Представленные в работе теоретические положения и выводы основаны на глубокой и тщательной проработке проспективного и ретроспективного материала с применением комплекса современных статистических методов, адекватных поставленным задачам. Представленный объем материала и его качество являются достаточными для решения поставленной цели.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ в рецензируемых научных журналах, 5 из них – в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

### **Объем и структура работы**

Работа изложена на 127 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, трех глав собственных результатов, заключения, выводов и списка литературы, включающего 13 отечественных и 108 иностранных источников. Работа иллюстрирована 23 таблицами, 55 рисунками. Диссертация выполнена в отделении химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга (заведующая отделением д.м.н. Зейналова П.А.) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

В настоящий анализ включены 131 пациент с впервые выявленной ПМВКЛ, получавшие лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2000 по 2017 г. У всех больных диагноз заболевания установлен на основании иммуногистохимического исследования опухолевой ткани с использованием расширенной панели антител: CD3, CD10, CD11c, CD15, CD20, CD23, CD30, PAX5, CD45, MuM.1, HLA-DR, Ki-67. Стадирование заболевания проводилось в соответствии с классификацией Ann-Arbor (1971г.), дополненной в Costwald (1989г.) и адаптированной для неходжкинских лимфом.

Для всех пациентов проводилась оценка международного прогностического индекса (International Prognostic Index - IPI), который включал в себя следующие неблагоприятные

факторы: возраст старше 60 лет; повышение уровня ЛДГ; общее состояние больного, соответствующее 2-4-й степеням ECOG; III и IV стадии заболевания; наличие более одного очага экстранодального поражения. В соответствии с числом прогностических факторов выделено 4 группы риска раннего прогрессирования: низкая – отсутствие или наличие лишь 1 неблагоприятного признака, промежуточная низкая – 2, промежуточная высокая – 3, высокая – 4 и более неблагоприятных факторов.

Всем пациентам выполнялся клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением СОЭ, биохимический анализ с обязательным определением уровня ЛДГ, КТ органов грудной клетки, КТ/УЗИ периферических лимфатических узлов и органов брюшной полости, эндоскопическое исследование желудка, ЭКГ/Эхокардиография. Для исключения поражения костного мозга всем пациентам в нашем исследовании проводилась трепанобиопсия подвздошной кости с последующим морфологическим исследованием.

На разных исторических этапах лечение пациентов с ПМВКЛ проводилось по трем программам: MACOP-B±R, R-CHOP, R-DA-EPOCH.

**Схема MACOP-B-** (доксорубин 50мг/м<sup>2</sup> 1 день 1,3,5,7,9,11 неделя; циклофосфамид 350мг/м<sup>2</sup> 1 день 1,3,5,7,9,11 неделя; метотрексат 100мг/м<sup>2</sup> струйно 1 день, затем метотрексат 300мг/м<sup>2</sup> в 1 день 4 часа на 2,6,10 неделе цикла; лейковорин 15мг каждые 6 часов всего 6 раз; винкристин 1,4мг/м<sup>2</sup> в 1 день 2,4,6,8,10,12 неделя; блеомицин 10мг/2 в 1 день 4,8,12 неделя; преднизолон 75мг/сутки 10 недель. До 2006 года в схеме MACOP-B преднизолон назначался в дозе 75мг в течение 1-10 недели с постепенной отменой на 11-12 неделе, однако в последующем, в связи с развитием большого числа осложнений, схема приема преднизолона была изменена. Преднизолон назначался по 75мг внутрь 1-7 день на 1,3,5,7,9,11 неделях).

**Схема CHOP** - (циклофосфамид 750мг/м<sup>2</sup> 1 день каждый 21 день; доксорубин 50мг/м<sup>2</sup> 1 день каждый 21 день; винкристин 1,4мг/м<sup>2</sup> 1 день каждый 21 день; преднизолон 100 мг 1-5 день каждый 21 день).

**Схема EPOCH** – (доксорубин 10 мг/м<sup>2</sup> 1-4 дни непрерывная инфузия каждый 21 день; винкристин 0,4 мг/м<sup>2</sup> 1-4 дни непрерывная инфузия каждый 21 день; этопозид 50 мг/м<sup>2</sup> 1-4 дни непрерывная инфузия каждый 21 день, преднизолон 60мг/м<sup>2</sup> 1-6 дни каждый 21 день, циклофосфамид 750мг/м<sup>2</sup> день 6 каждый 21 день). При отсутствии нейтропении IV степени дозы основных цитостатических препаратов (этопозид, доксорубин, циклофосфан) увеличивались на 20%. Допускалось только 2 ступени эскалации дозы в зависимости от глубины надира.

Для оценки эффективности лечения большинству больных выполнялась ПЭТ/КТ. В группе с ПЭТ-исследованием оценка эффекта проводилась в соответствии с рекомендациями Международной рабочей группы по критериям ответа (The International Working Group



Response Criteria, 2014 г.), а в группе без ПЭТ — в соответствии с рекомендациями рабочего совещания в Cotswold 1989 г..

Не позднее 28 дней после завершения этапа лекарственного противоопухолевого воздействия с целью консолидации полной ремиссии, либо с лечебной целью при наличии ПЭТ-положительных очагов, больным проводилась лучевая терапия на зоны исходной опухоли в переднем верхнем средостении и/или остаточных опухолевых масс размером более 2,5 см. Облучение выполнялось разовой очаговой дозой 2 Гр 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы 30–36 Гр (в редких случаях доза локального лучевого воздействия на остаточные опухолевые массы составляла 44 Гр).

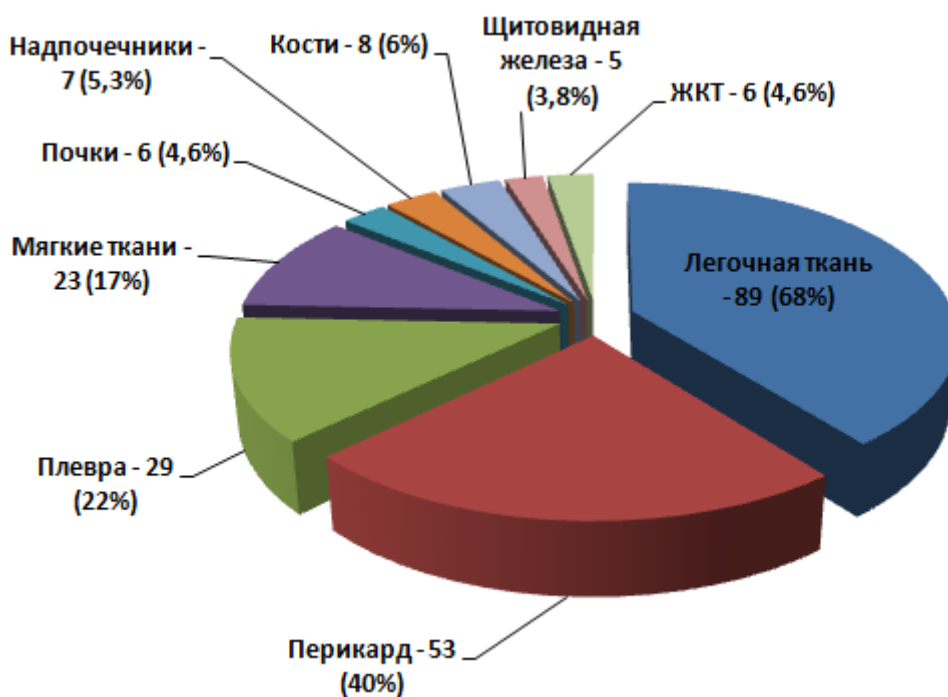
Оценка непосредственных осложнений лечения проводилась в соответствии со шкалой токсичности по критериям CTC-NCIC v.3.0.

Контрольные обследования пациентов, завершивших всю программу терапии, осуществлялись каждые 3 месяца в течение первого года наблюдения, каждые 6 месяцев в течение второго и третьего года наблюдения, затем один раз в год.

### **Результаты исследования и обсуждение**

В исследование включено 76 (58 %) женщин и 55 (42 %) мужчин. Медиана возраста составила 30 лет (диапазон 16–70 лет), 79 % больных были моложе 40 лет. У большинства больных ПМВКЛ отмечался местно-распространенный опухолевый процесс в пределах переднего верхнего средостения с вовлечением органов грудной клетки: I–II стадия установлена у 87 (66 %) пациентов, III стадия — у 8 (6 %), IV — у 36 (28 %). Симптомы интоксикации имели место у 72 (55 %) больных. У всех пациентов первоисточником опухолевого роста служила вилочковая железа. У 89 (68 %) из 131 больного размеры образования в средостении превышали 10 см. Синдром компрессии верхней полой вены наблюдался у 58 (44 %) больных. В 21 % случаев (n = 28) отмечено прорастание опухоли в магистральные сосуды, в 32 % — диагностирован тромбоз вен верхней половины туловища (n = 42). Выявлена четкая корреляция между размерами опухоли в средостении и частотой развития тяжелых осложнений, таких как синдром компрессии верхней полой вены. Наличие последнего было статистически значимо связано с развитием тромбоза вен верхних конечностей. Таким образом, наличие массивного опухолевого поражения переднего верхнего средостения является прямым показанием к назначению антитромботической терапии (низкомолекулярных гепаринов) в профилактическом или лечебном режиме. Другим клиническим проявлением, отягчающим течение заболевания, было развитие плеврита и/или перикардита. Наличие выпота в плевральной и перикардальной полостях отмечено у 47 (36 %) и 45 (34 %) больных соответственно. Сочетание плеврита и перикардита было у 26 (20 %) пациентов. У 65 % пациентов с ПМВКЛ были диагностированы различные экстранодальные поражения. В

большинстве случаев (70 %) при наличии отдаленных органных вовлечений, чаще ниже диафрагмы, увеличение абдоминальных лимфатических узлов не определялось. Это также подтверждает первичный экстранодальный характер опухоли со своими особенностями дальнейшего метастазирования вне лимфатической системы. Само по себе наличие экстранодальных вовлечений клинически отягощало течение ПМВКЛ: симптомы интоксикации в зависимости от наличия или отсутствия стадии «Е» были у 65% и 37% больных соответственно. Наиболее частым из экстранодальных зон было поражение легочной ткани (68 %). Поражение костного мозга не было установлено ни у одного больного (рис. 1).



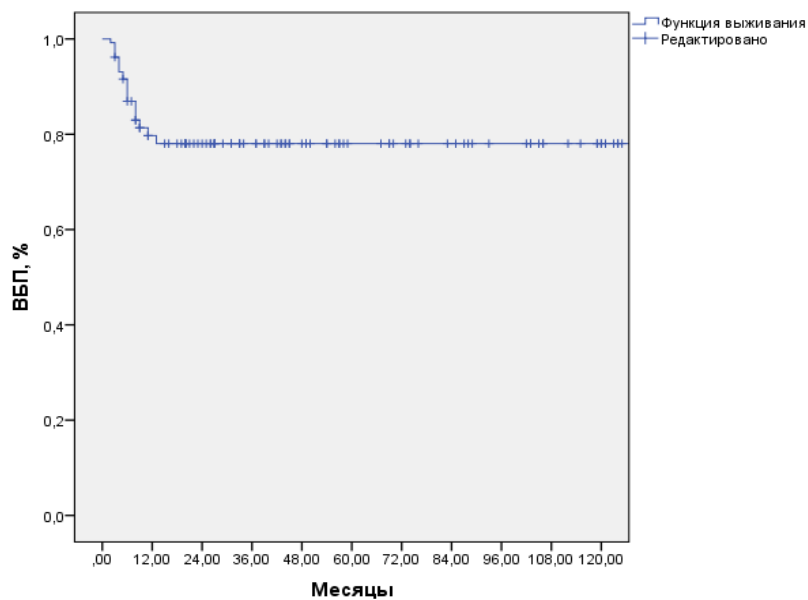
**Рисунок 1.** — Частота различных зон экстранодального вовлечения у 131 больного ПМВКЛ.

Распределение больных по группам риска в соответствии с критериями IP1 было следующим: группа низкого риска — 36 (28 %) пациентов, промежуточного — 62 (47 %), высокого — 33 (25 %). Небольшая численность группы высокого риска раннего прогрессирования, скорее всего, объясняется молодым возрастом большинства больных и местно-распространенным (IIЕ стадия) опухолевым процессом в пределах грудной клетки. На разных исторических этапах лечение пациентов проводилось по трем программам: MACOP-V±R (42%), R-CHOP (30,5%), R-DA-EPOCH (27,5%).

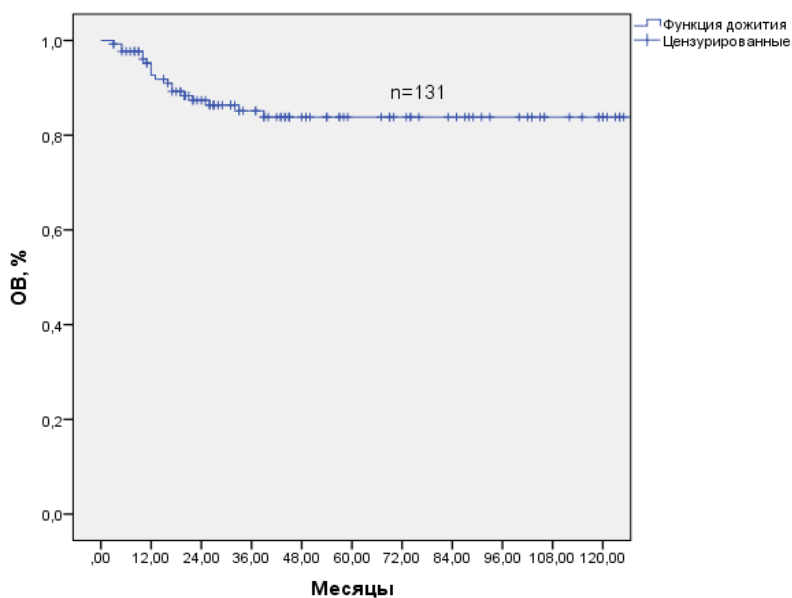
Лучевое воздействие на область средостения после лекарственного этапа лечения (по показаниям, включая регионарные зоны) получили 99 (76%) больных. Лучевая терапия по различным причинам не выполнена 32 больным, в половине случаев (50 %) отказ от облучения

был связан с ранним прогрессированием опухоли. Конвенциональная 2D-лучевая терапия была проведена 50 больным, 3D-конформная — 49.

Эффективность лечения во всей группе больных ПМВКЛ оказалась высокой. Ремиссии достигнуты у 87 % больных ( $n = 114$ ), 3-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 78 %, общая выживаемость (ОВ) — 88 % (рис. 2 и 3).



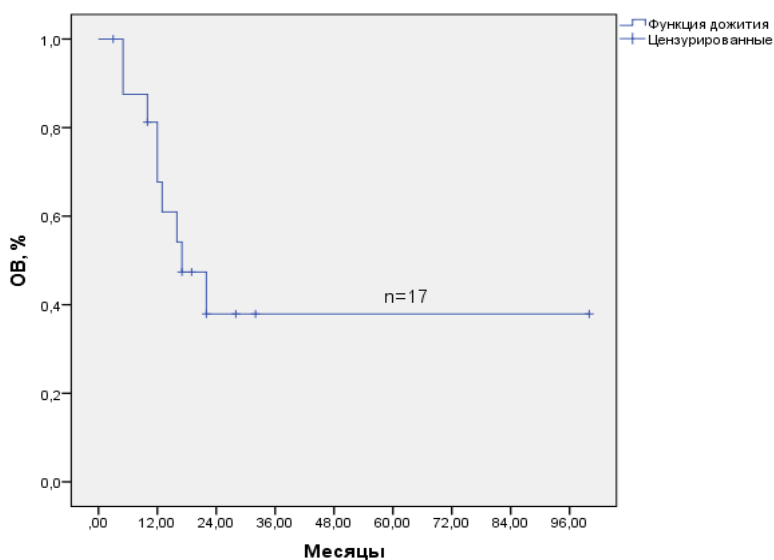
**Рисунок 2.** — Выживаемость без прогрессирования (ВБП) 131 больного ПМВКЛ.



**Рисунок 3.** — Общая выживаемость (ОВ) 131 больного ПМВКЛ.

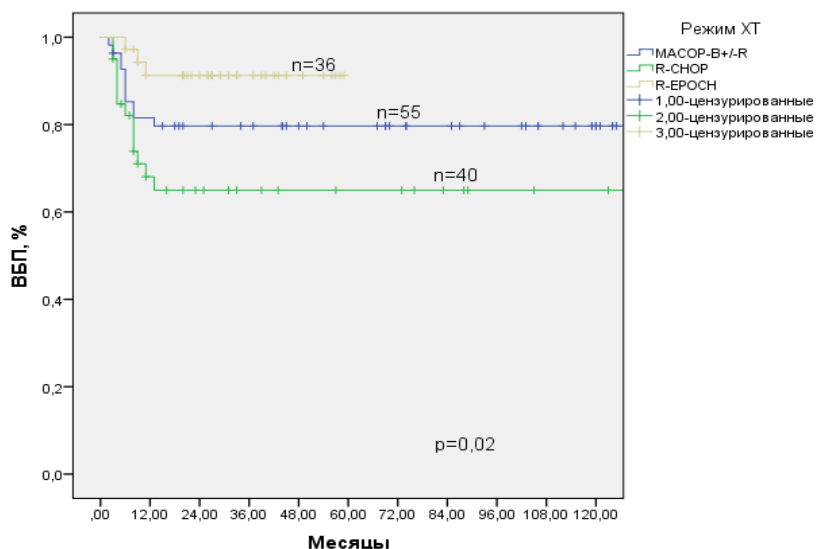
При медиане наблюдения 37 месяцев, у 17 (13 %) из 131 больного в сроки до 13 месяцев от начала противоопухолевого лечения развились рецидивы или констатировано прогрессирование опухоли. Ни одного позднего рецидива не наблюдалось.

Получены статистически значимые различия в непосредственной эффективности различных режимов химиотерапии. Из 17 больных, у которых лечение было без эффекта, 7 (41 %) получали MACOP-B±R, 9 (53 %) — R-СНОР и только 1 (6 %) — R-DA-ЕРОСН ( $p = 0,005$ ). Эффективность первой линии терапии определяла в целом судьбу больных ПМВКЛ. Так, в нашем исследовании, 17 больным с рецидивом\прогрессированием опухоли были назначены различные режимы второй линии, в 5 случаях проводилась высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), у 2 - выполнена аллогенная ТГСК. Тем не менее, лечение этой группы больных оказалось малоэффективным: 12-месячная ОВ не превышала 37% с медианой 17 месяцев (рис 4).

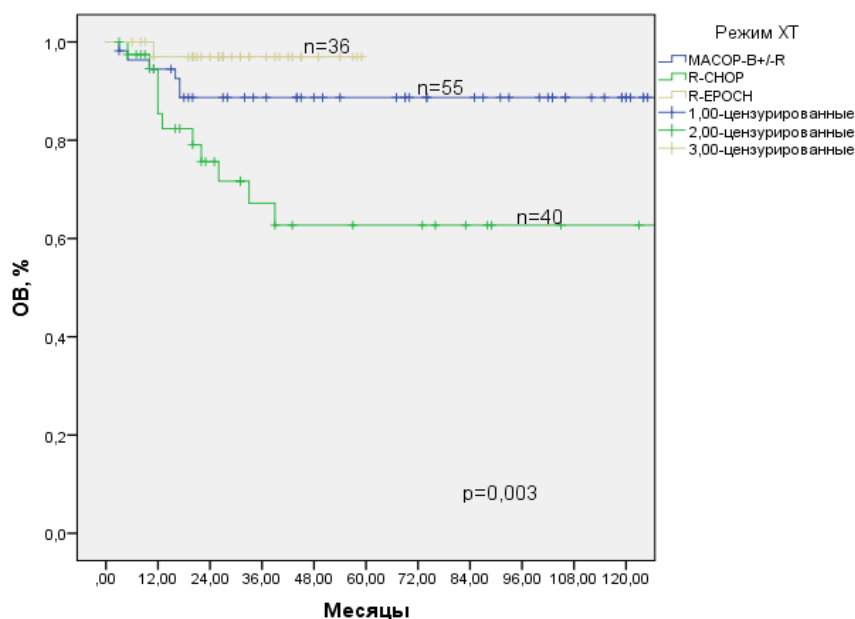


**Рисунок 4.** — Общая выживаемость пациентов с ранним прогрессированием опухоли.

Выявлены статистически значимые различия показателей выживаемости в группах с различными режимами химиотерапии. Так, 3-летняя ВБП составила 78% (MACOP-B±R), 65% (R-СНОР) и 91% (R-DA-ЕРОСН) соответственно,  $p=0,02$ ; 3-летняя ОВ при этих же режимах химиотерапии — 88%, 62% и 97% соответственно,  $p=0.003$  (рис. 5 и 6).



**Рисунок 5.** — Выживаемость без прогрессирования в группах с различными режимами иммунохимиотерапии.



**Рисунок 6.** — Общая выживаемость в группах с различными режимами иммунохимиотерапии.

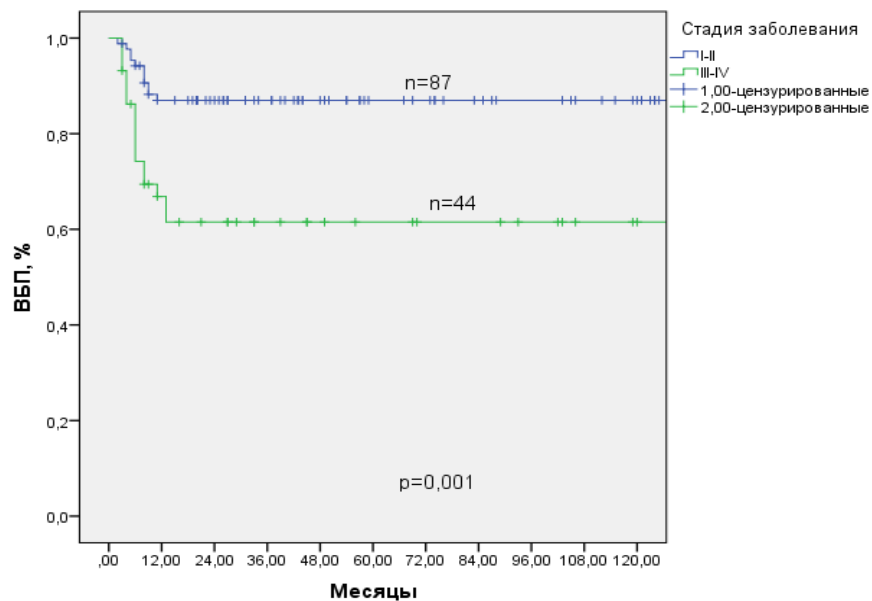
Обращает на себя внимание тот факт, что программа R-CHOP значительно уступает по показателям ВБП и ОВ двум другим режимам (MACOP-B±R и R-DA-EPOCH). Мы сопоставили эффективность двух интенсивных режимов иммунохимиотерапии, исключив из анализа 40 больных ПМВКЛ, которые получали лечение по схеме R-CHOP. Оказалось, что при сравнении режимов MACOP-B±R и R-DA-EPOCH статистически значимых различий ВБП и ОВ не получено ( $p=0,1$ ).

Таким образом, интенсивные режимы иммунохимиотерапии имеют статистически значимые преимущества перед стандартной программой R-CHOP и принципиально не

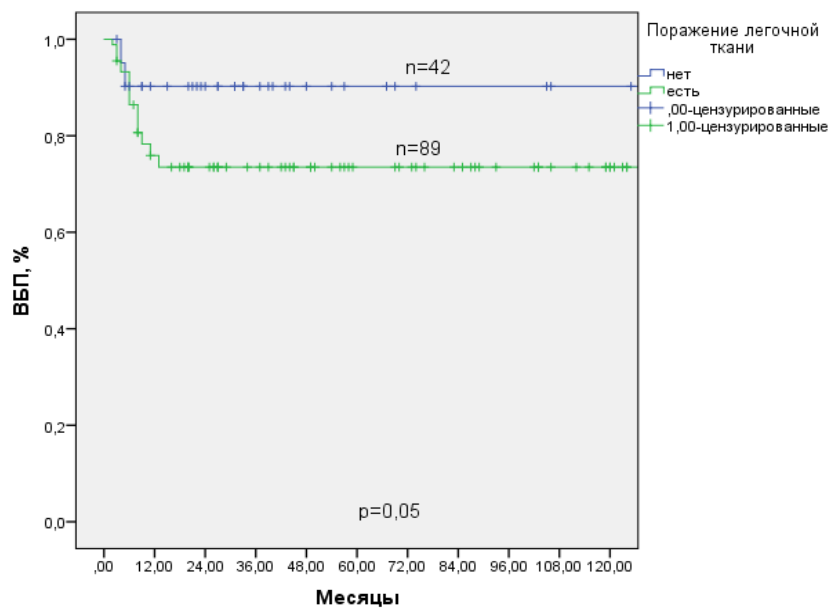
различаются между собой по эффективности. Следовательно, для выбора той или иной интенсивной программы значение могут иметь другие факторы, такие как, токсичность, стоимость, режим противоопухолевого лечения (амбулаторный или стационарный), а также число больных в каждой лечебной подгруппе, нуждающихся в лучевой терапии. В процессе иммунохимиотерапии у большинства больных (80%) отмечались различные осложнения. Гематологическая токсичность, в основном, нейтропения III–IV степени были у 79 (60%) больных и зависели от режима химиотерапии: при MACOP-B±R – у 47% больных, R-CHOP - 45%, R-DA-EPOCH - 97%. Негематологическая токсичность III–IV степени отмечена у 28 (21%) пациентов и не коррелировала с режимом химиотерапии. Инфекционные осложнения различной степени тяжести диагностированы у 73 (56%) больных. Это инфекция верхних дыхательных путей, пневмония, стоматит, значительно реже — инфекция мочеполовой системы. Наиболее часто они развивались при лечении по схеме MACOP-B±R (56%), значительно реже — при использовании R-DA-EPOCH (25%) и RCHOP (19%). Таким образом, режим R-DA-EPOCH имеет преимущества перед схемой MACOP-B±R, поскольку, несмотря на большее число нейтропении III–IV степени, данная программа характеризуется меньшим числом инфекций и небольшой негематологической и легочной токсичностью. Высокая частота инфекционных осложнений при лечении по схеме MACOP-B±R связана, скорее всего, с длительным применением высоких доз кортикостероидных гормонов и средних доз метотрексата. Кроме того, включение в схему MACOP-B±R блеомицина статистически значимо повышало частоту повреждения легочной ткани.

Мы оценили частоту развития локальных рецидивов у 99 больных в зависимости от вида лучевой терапии: 2D (n = 50) и 3D-конформная (n = 49). Группы были сопоставимы по клиническим признакам и типу лекарственного лечения. При медиане наблюдения 37 месяцев, в группе с проведенной 2D-лучевой терапией как этапа комбинированного лечения было зарегистрировано 8 (16%) локальных рецидивов в зоне облучения в сравнении с 4 (8%) рецидивами у больных, получивших 3D-конформную лучевую терапию. Однако этот факт не влиял в целом на сроки отдаленной выживаемости больных ПМВКЛ (p = 0,2). В то же время, частота ранних и поздних лучевых осложнений зависела от технологии облучения. Рентгенологически выявляемые повреждения легочной ткани статистически значимо чаще отмечались при проведении 2D-лучевой терапии по сравнению с 3D-конформной — у 32 и 18 % больных соответственно (p<0,05).

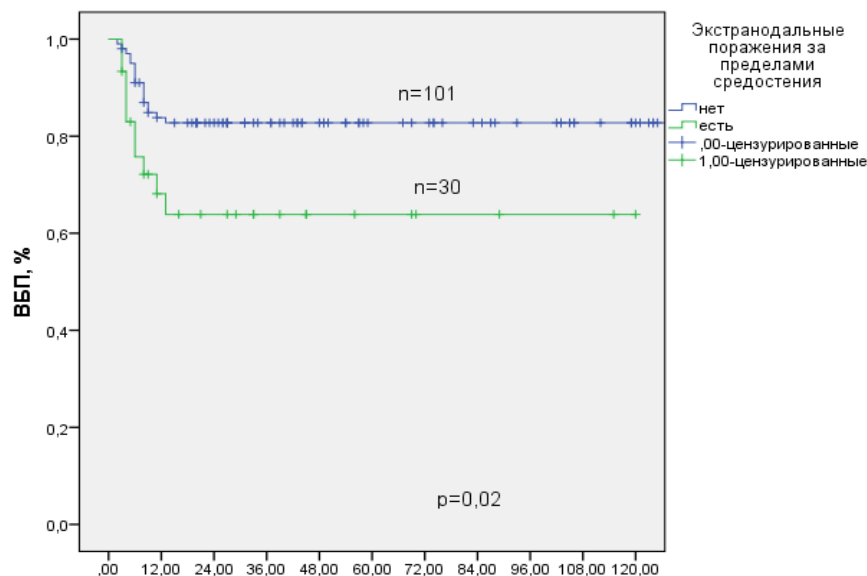
Мы изучали влияние различных клинических факторов на течение заболевания. Оказалось, что генерализованная III–IV стадия, вовлечение легочной ткани и экстранодальное распространение опухоли за пределами грудной клетки статистически значимо снижали показателями ВБП (рис. 7–9).



**Рисунок 7.** — Выживаемость без прогрессирования в группах больных с I–II и III–IV стадиями ПМВКЛ.

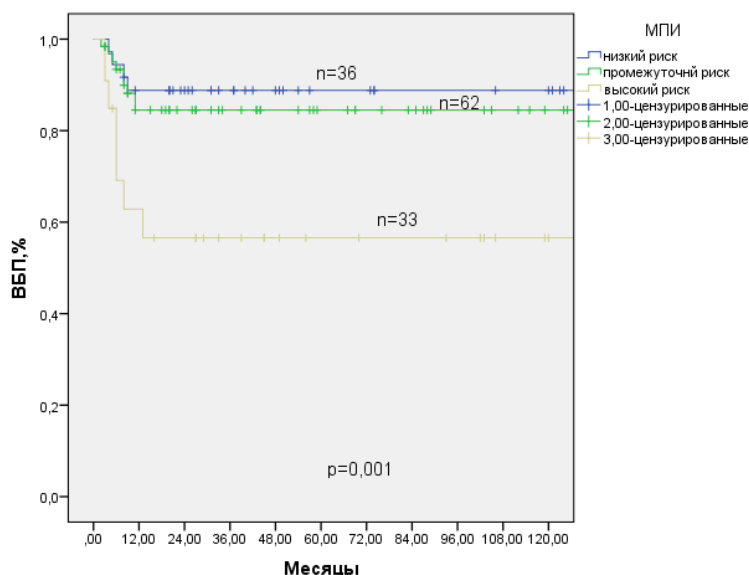


**Рисунок 8.** — Выживаемость без прогрессирования в группах больных с наличием или без поражения легочной ткани.



**Рисунок 9.** — Выживаемость без прогрессирования в группах больных с наличием или отсутствием экстракраниальных поражений за пределами средостения.

Кроме этого оказалось, что больные с низким и промежуточным риском раннего прогрессирования в соответствии с IPi имеют примерно одинаковые шансы на долгосрочную ВБП в отличие от больных группы высокого риска (рис. 10).



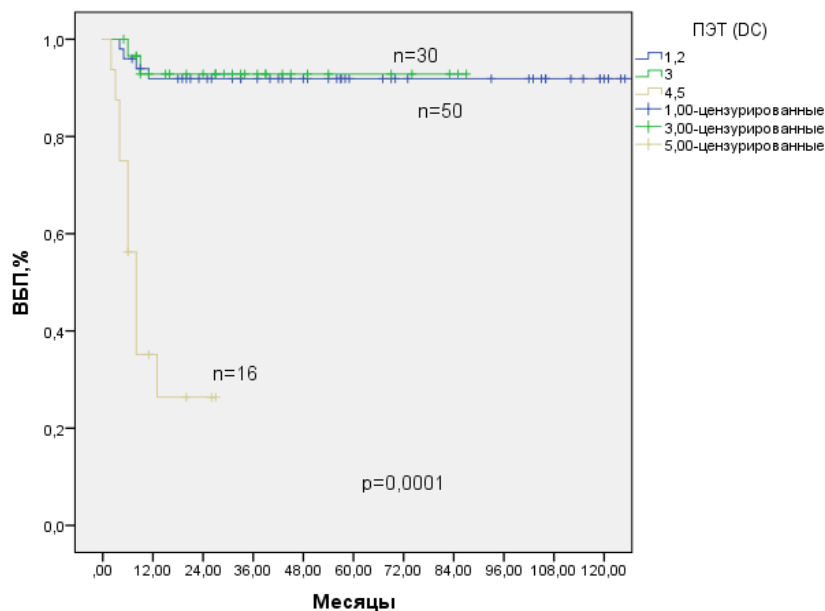
**Рисунок 10.** — Выживаемость без прогрессирования в группах риска международного прогностического индекса (ИПИ).

Снижение уровня гемоглобина и лейкоцитоз выше 15 000/мкл на момент диагностики опухоли также коррелировали с результатами 3-летней ВБП ( $p=0,03$ ) и ( $p=0,04$ ) соответственно. В то же время, другие клинические факторы, такие как пол, возраст, наличие



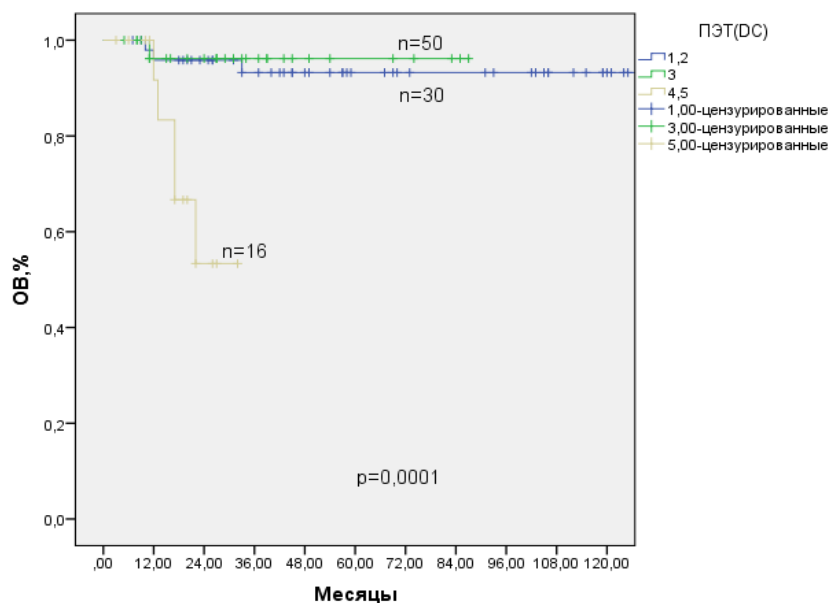
симптомов интоксикации, размеры опухоли средостения, повышение ЛДГ, не имели самостоятельного прогностического значения и не влияли на дальнейшее течение заболевания.

Для оценки эффективности лекарственного лечения 99 (76 %) больным после его завершения выполнена ПЭТ с [18]-фтор-2-дезоксид-глюкозой. В нашем исследовании 50 (51%) из 99 больных были ПЭТ-отрицательными, 16 (16%) — ПЭТ-положительными и у 33 (33%) определялись очаги резидуального накопления радиофармпрепарата в средостении, соответствующие критериям DC3 (сомнительные данные). Изучена взаимосвязь между результатами ПЭТ и дальнейшим течением заболевания. Оказалось, что 3-летняя ВБП практически не различалась в группах больных с отрицательными и сомнительными данными ПЭТ (93% и 91% соответственно) и была статистически значимо хуже в ПЭТ-положительной группе (26% с медианой 8 месяцев),  $p=0,0001$  (рис. 11).



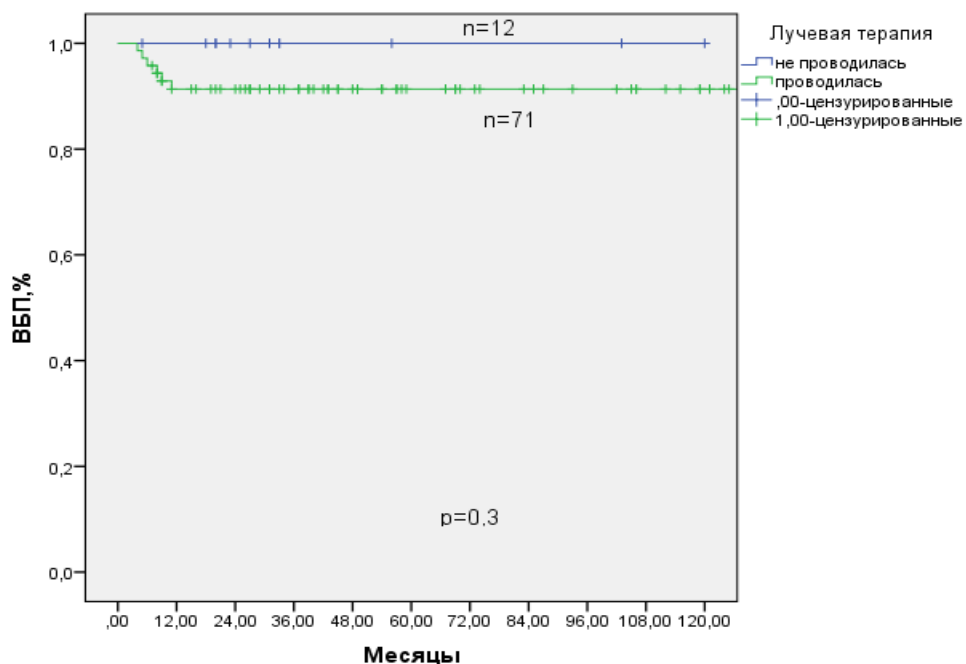
**Рисунок 11.** — Выживаемость без прогрессирования в группах с различными результатами позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ)

Аналогичные результаты получены при оценке 3-летней общей выживаемости больных: 93%, 96% и 53% соответственно,  $p=0,0001$  (рис. 12).



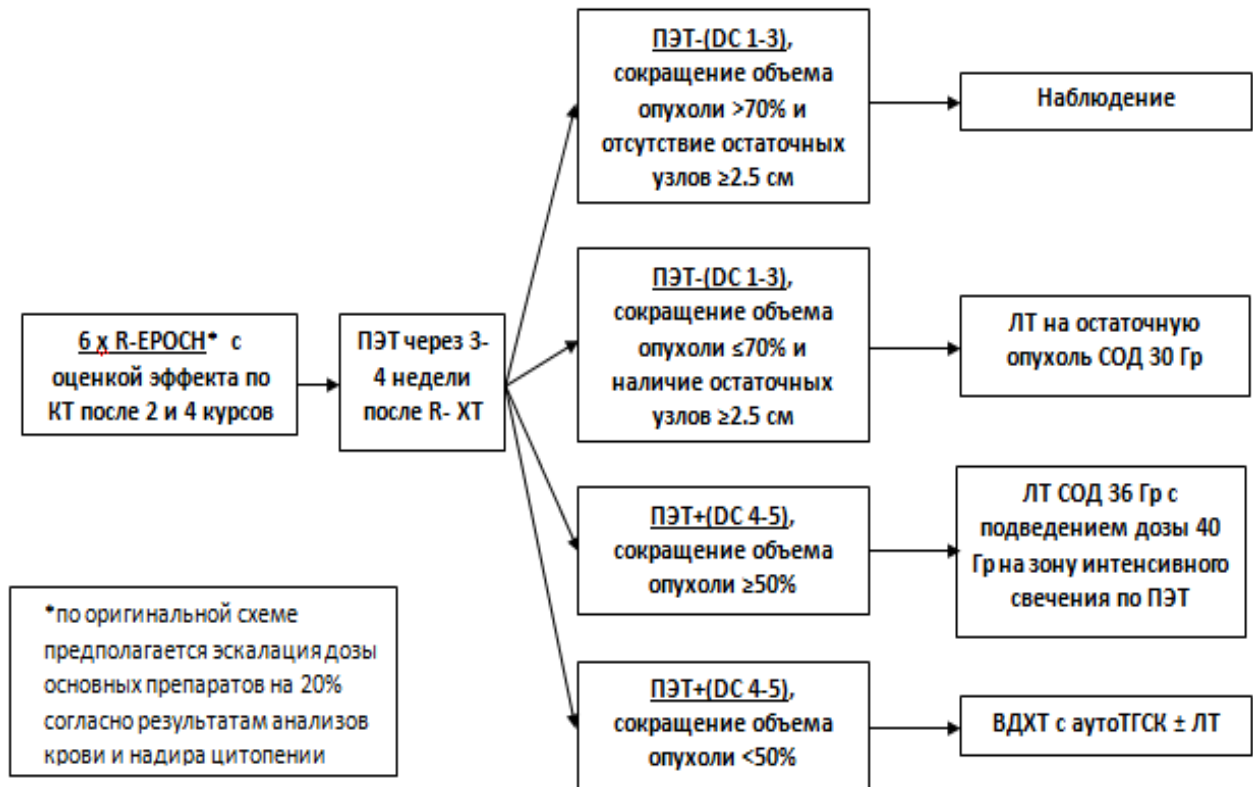
**Рисунок 12.** — Общая выживаемость в группах с различными результатами позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

Поскольку результаты лечения ПЭТ-отрицательных и ПЭТ-сомнительных больных не различаются, мы объединили их в одну группу и в дальнейшем анализировали вместе. В таком случае ПЭТ-отрицательными (ДС 1–3) после иммунохимиотерапии были 83 (84 %) больных, а ПЭТ-положительными — 16 (16 %). При таком анализе, статистически значимые различия сохранялись: 3-летняя ВВП 93% и 26%, 3-летней ОВ — 93% и 53% соответственно. Обобщая полученные результаты, можно сделать вывод, что ПЭТ является важным прогностическим инструментом при лечении больных ПМВКЛ. Сохранение интенсивного свечения после иммунохимиотерапии, соответствующее уровню накопления радиофармпрепарата в печени (ДС 4, 5), служит мощным неблагоприятным фактором и предиктором плохого прогноза отдаленной выживаемости. Именно эта группа больных, по-видимому, является кандидатом для эскалации лечения, в частности применения высокодозной химиотерапии с аутоТГСК. Безусловно важной и интересной представляется возможность отказа от лучевой терапии у ПЭТ отрицательных больных ПМВКЛ. В нашем исследовании у 83 пациентов после лекарственного лечения результаты ПЭТ были негативными. Лучевая терапия проведена у 71 (85 %) из 83 ПЭТ-негативных больных. Необходимо отметить, что у 12 из 83 больных, которые не получали облучения, рецидивов не наблюдалось. 3-летняя ВВП у ПЭТ-отрицательных больных в группах с лучевой терапией и без таковой составила 100% и 91% соответственно (рис. 13). Не получены также статистически значимые различия и в сроках ОВ в двух указанных группах ( $p=0,3$ ).



**Рисунок 13.** — Выживаемость без прогрессирования у ПЭТ- негативных больных в группах с лучевой терапией и без таковой.

Однако следует отметить, что решение отказа от лучевой терапии принималось не только на основании ПЭТ-данных, но и с учетом режима химиотерапии, а также при отсутствии остаточной опухоли ( $\geq 2,5$  см) в средостении. Только у этой категории больных ПМВКЛ можно без потери эффективности воздержаться от облучения. Необходимо обратить внимание на наличие ложно-отрицательных результатов ПЭТ: у 6 из 83 ПЭТ-отрицательных больных в ранние сроки от начала лечения (до 13 месяцев) были диагностированы рецидивы заболевания. Возможно, это связано с некорректной трактовкой специалистами результатов ПЭТ или с нарушением методики ее выполнения. Эти факты требуют дальнейшего накопления материала и делают сомнительной возможность отмены лучевой терапии у всех ПЭТ-отрицательных больных. Обобщая полученные результаты, нам представляется целесообразным и обоснованным следующий алгоритм лечения больных ПМВКЛ, который может использоваться в рутинной клинической практике (рис. 14).



**Рисунок 14.** — Алгоритм лечения больных ПМВКЛ (аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ВДХТ — высокодозная химиотерапия; КТ — компьютерная томография; ЛТ — лучевая терапия; ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография; СОД — суммарная очаговая доза).

## ВЫВОДЫ

1. Лечение больных первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомой характеризуется высокой эффективностью. Частота ремиссий составила 87%. При медиане наблюдения 37 месяцев, 3-х летняя выживаемость без прогрессирования оказалась 78%, общая выживаемость – 88%.

2. Основную проблему при первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфоме составляют больные с рефрактерным течением опухоли. У 17 из 131 пациента прогрессирование заболевания наблюдалось в сроки до 13 месяцев от начала противоопухолевого лечения, поздних рецидивов не отмечалось. На срок 12 месяцев общая выживаемость у этой категории больных не превышала 37%.

3. Интенсивные режимы иммунохимиотерапии (MACOP-B<sub>±</sub>R, R-EPOCH) не различаются по эффективности и имеют статистически значимые преимущества перед стандартной схемой R-CHOP: 3-летняя выживаемость без прогрессирования составила 78% (MACOP-B<sub>±</sub>R), 91% (R-EPOCH) и 65% (R-CHOP), p=0,02; общая выживаемость - 88%, 97% и 62% соответственно, p=0,003.

4. В процессе программной лекарственной терапии у 80% больных отмечены различные осложнения. Гематологическая токсичность 3-4 степени имела место у 79 (60%) пациентов, органная - у 28 (21%), инфекции различной степени тяжести наблюдались у 73 (56%). При сопоставлении эффективности и токсичности трех режимов иммунохимиотерапии отчетливые преимущества демонстрирует схема R-EPOCH.

5. Современная лучевая терапия у больных первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомой ассоциируется с меньшей частотой ранних и поздних постлучевых осложнений. Повреждения лёгочной ткани встречались достоверно чаще при проведении 2D конвенциональной по сравнению с 3D конформной лучевой терапией (32% и 18% соответственно,  $p < 0,05$ ).

6. Генерализованные стадии, наличие экстранодальных поражений за пределами грудной клетки, вовлечение легочной ткани, высокая группа риска в соответствии с международным прогностическим индексом, снижение уровня гемоглобина и лейкоцитоз ( $>15 \times 10^9/\text{л}$ ) ко времени первичной диагностики заболевания достоверно ухудшают показатели выживаемости без прогрессирования.

7. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) - важный прогностический инструмент при первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфоме. В группе ПЭТ-негативных больных 3-х летняя выживаемость без прогрессирования составила 93% по сравнению с 26% (медиана 8 месяцев) при сохранении высокой метаболической активности опухоли, соответствующей 4-5 баллам по шкалы Deauville ( $p < 0,0001$ ); 3-х летняя общая выживаемость была 93% и 53% соответственно ( $p=0,0001$ ). ПЭТ-позитивный результат может служить основанием к ранней «эскалации» противоопухолевой терапии.

8. Полный метаболический ответ после завершения этапа лекарственного лечения - благоприятный фактор прогноза при первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфоме. Однако, такой результат не может служить в полной мере основанием для отказа от лучевой терапии: у 6 (7%) больных этой группы в ранние сроки развились рецидивы заболевания. Отмена лучевой терапии может обсуждаться только при отсутствии остаточной ( $<2,5$  см) опухоли в средостении.

9. Клинические факторы прогноза, тип лекарственного и лучевого воздействия в сочетании с оценкой метаболической активности опухоли по данным ПЭТ могут служить базой для «персонализации» лечения больных первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомой. Согласно предложенному в работе алгоритму, допускается «деэскалация» с отказом от лучевой терапии в группе с низким риском рецидивов и «эскалация» с применением высокодозной химиотерапии с аутоТГСК у больных с высоким риском раннего прогрессирования.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ильясова И.З. (Заводнова И.З.) Эффективность различных режимов иммунохимиотерапии при первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфоме. / Кичигина М.Ю., Парамонова Е.В., Тумян Г.С., Трофимова О.П., Ларионова В.Б., Османов Д.Ш// Гематология и трансфузиология. -2016- 61(Приложение 1)- С.48
2. Тумян Г.С. Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома. / Заводнова И.З., Кичигина М.Ю., Медведовская Е.Г. // Клиническая онкогематология. – 2017. – Т. 10, №1. – С. 13-24
3. Заводнова И.З. Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома: опыт лечения 131 пациента в условиях одного Национального медицинского исследовательского центра России. / Кичигина М.Ю., Парамонова Е.В., Рябухина Ю.Е., Коломейцев О.А., Трофимова О.П., Волкова Н.В., Прямикова Ю.И., Кокосадзе Н.В., Тумян Г. С. // Клиническая онкогематология. – 2019 -Т12, №1. – С. 59-67
4. Трофимова О.П. Современная лучевая терапия в мультимодальном лечении больных первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомой (результаты лечения 131 больного в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России). / Заводнова И.З., Волкова Н.В., Прямикова Ю.И., Зайченко О.С., Тумян Г.С., Назаренко А.В.// Современная онкология. - 2018- Т.20, №4. – С. 5-15
5. I Ilyasova. Different immunochemotherapy regimens for primary mediastinal large B-cell lymphoma: a retrospective study on 86 previously untreated patients./ M. Kichigina, G. Tumyan, E. Medvedovskaya, Paramonova E., Trofimova O., Larionova V., Osmanov D // Haematologica.- June 2016- 101: 1-881, PB1717.
6. I Ilyasova. Efficacy of different chemotherapy regimens in primary mediastinal large B-cell lymphoma./ M Kichigina, G Tumyan, E Paramonova , S Lepkov, O Trofimova, V Larionova, E Osmanov// British Journal Of Haematology- v. 173- sup.1- A196.
7. I Zavodnova. The impact of different immunochemotherapy regimens on survival outcomes in 131 newly diagnosed primary mediastinal large B-cell lymphoma./ M. Kichigina, G. Tumyan, D. Turpitsyna, O. Trofimova, P. Zeynalova, N. Kokosadze// Haematologica-June 2018-PS1040.
8. Ильясова И.З. Ретроспективный анализ 127 больных первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой./ Кичигина М.Ю., Трофимова О.П., Оджарова А. А., Тумян Г.С., Долгушин М.Б., Ларионова В.Б., Османов Д.Ш.// Злокачественные опухоли.- Спецвыпуск1 - №4- 2016 (21) -С.219-220.