

Вызовы и перспективы 1-й линии терапии пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой

Л.Г. Бабичева✉, И.В. Поддубная

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Новообразование, которое мы называем диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ), состоит из множества различных по течению подтипов, которые не должны подвергаться единому стандартизованному лечению. Критически важным на этапе диагностики является выделение редких (5–10%), но крайне агрессивных вариантов – В-клеточных крупноклеточных лимфом высокой степени злокачественности с двойной (DH) или тройной (TH) перестройкой генов *MYC* и *BCL2* и/или *BCL6*, при которых должны применяться интенсивные программы химиотерапии. Основным и наиболее частым вариантом гетерогенной группы В-клеточных крупноклеточных лимфом, о котором пойдет речь в публикации, является ДВККЛ неспецифицированная (NOS). Согласно клеточному происхождению ДВККЛ NOS делится на подтип из В-клеток герминального/зародышевого центра (GCB) и активированных В-лимфоцитов (ABC), а также неклассифицированный (U) подтип. Иммуногистохимические алгоритмы позволяют разделить ДВККЛ NOS на подтипы GCB и non-GCB. Кроме того, в эту категорию входит лимфома с коэкспрессией *MYC/BCL2* (double-expressor лимфома – DEL), которая не является уникальной биологической единицей и встречается как при подтипе GCB, так и non-GCB и ассоциируется с худшим прогнозом. За последние два десятилетия ДВККЛ NOS, на долю которой приходится более 80% всех случаев, стала объектом растущего числа молекулярных исследований, которые позволили идентифицировать прогностические факторы, активно внедряемые в реальную клиническую практику. С начала столетия наиболее частым подходом 1-й линии терапии ДВККЛ NOS считается режим R-CHOP, который позволяет достичь длительных ремиссий у 60–70% пациентов. Неудовлетворительная эффективность при использовании R-CHOP фиксируется в группах высокого риска раннего прогрессирования согласно Международному прогностическому индексу (IPI – 3–5), а также при неблагоприятных молекулярно-генетических характеристиках опухоли, например DEL или подтипе ABC ДВККЛ NOS. Именно эти популяции пациентов получили наибольшую выгоду от включения полатумумаба ведотина в режим инициальной терапии (схема Pola-R-CHP). Такой подход позволил снизить риск прогрессирования и смерти у пациентов с ДВККЛ высокого риска (IPI 3–5) на 30%, сократив на 34% потребность в назначении 2-й линии терапии, что можно считать прорывом последних 20 лет в поиске повышения эффективности «золотого стандарта» 1-й линии терапии и потенциального определения нового стандарта терапии первичных пациентов с ДВККЛ высокого риска раннего прогрессирования.

Ключевые слова: ДВККЛ, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, неходжкинская лимфома, R-CHOP, Pola-R-CHP, неспецифицированная лимфома, ДВККЛ NOS, коэкспрессия, DEL

Для цитирования: Бабичева Л.Г., Поддубная И.В. Вызовы и перспективы 1-й линии терапии пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой. Современная Онкология. 2023;25(2):178–184. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202238

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Цель терапии ДВККЛ

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) является наиболее частым агрессивным подтипом неходжкинских лимфом. Улучшения в понимании биологии ДВККЛ и возможностей использования молекулярной генетики привели к уточнению таксономии заболевания, что отражено в классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2017 г. [1]. В публикации речь пойдет об инициальном лечении пациентов с наиболее частым вариантом, составляющим порядка 80% всех В-клеточных крупноклеточных лимфом, – неспецифицированной (NOS) ДВККЛ. Ввиду агрессивности течения ДВККЛ является «заболеванием одного выстрела», когда важнейшая цель – достижение стойкой полной ремиссии в результате 1-й линии терапии. Именно поэтому приоритетным в лечении пациентов с данным заболеванием должно быть повышение эффективности 1-й линии терапии для улучшения долгосрочной выживаемости при минимизации токсичности. Наибольшее количество рецидивов ДВККЛ приходится на первые 2 года с момента постановки диагноза (POD24). Такой сценарий обуславливает крайне плохой прогноз: 5-летние показатели об-

щей выживаемости в группе POD24 составляют 22,6% в сравнении с 82,5% в группе без ранней неудачи ($p < 0,001$); рис. 1 [2]. Этот факт определяет цель 1-й линии терапии ДВККЛ – достижение долгосрочной полной ремиссии, позволяющей говорить об излечении.

Стратификация риска и алгоритмы лечения различаются в зависимости от стадии заболевания и объема опухолевой массы наряду с дополнительными клиническими и биологическими факторами, такими как Международный прогностический индекс (IPI), клеточное происхождение (COO), двойная экспрессия *MYC* и *BCL2* и другие молекулярные особенности. Наиболее распространенным режимом терапии, применяемым сегодня в качестве 1-й линии при ДВККЛ NOS, является R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон), который позволяет достичь длительных ремиссий примерно в 60–70% случаев. Неудовлетворительные показатели эффективности при использовании этой опции обусловлены в первую очередь прогнозом – промежуточный и высокий риск раннего прогрессирования согласно индексу IPI (3–5 баллов), подтип ДВККЛ из активированных лимфоци-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Бабичева Лали Галимовна** – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач-онколог высшей категории. E-mail: lalibabicheva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8290-5564

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. деят. образования РФ, председатель Российского общества онкогематологов. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

✉ **Lali G. Babicheva** – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: lalibabicheva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8290-5564

Irina V. Poddubnaya – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

Challenges and perspectives of first-line therapy in patients with diffuse B-cell lymphoma: A review

Lali G. Babicheva✉, Irina V. Poddubnaya

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

The neoplasm we refer to as diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) consists of many different subtypes that should not be subject to a single standardized treatment. Critical at the diagnostic stage is the identification of rare (5–10%) but extremely aggressive variants – high grade B-cell lymphomas with *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6* double-hit (DH) or triple-hit (TH) rearrangement, in which intensive chemoimmunotherapy programs should be applied. The main and most frequent variant of the heterogeneous group of B-cell lymphomas discussed in this publication is diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified (NOS). Two immunohistochemical subtypes of DLBCL NOS are distinguished, GCB and non-GCB. According to cell of origin, the DLBCL NOS is divided into GCB, ABC, and an unclassified (U) subtypes. In addition, DLBCL NOS includes *MYC* and *BCL2* double-expressor lymphoma (DEL), which is not a unique biological entity, occurs in both GCB and non-GCB subtypes of DLBCL, and is associated with a worse prognosis. Over the past two decades, DLBCL NOS, which accounts for more than 80% of all cases, has been the subject of a growing number of molecular studies that have identified prognostic factors that are being actively introduced into real-world clinical practice. Since the turn of the century, the R-CHOP regimen has been considered the most frequent first line therapy approach for DLBCL NOS, achieving long-term remissions in 60–70% of patients. The worst outcomes when using R-CHOP are recorded in groups at high risk of progression according to the International Prognostic Index (IPI – 3–5), as well as in the presence of unfavorable molecular genetic characteristics of the tumor, such as DEL or ABC subtype of DLBCL NOS. These patient populations benefited the most from the inclusion of polatuzumab vedotin in the initial therapy regimen (Pola-R-CHP). This approach reduced the risk of progression and death in patients with high-risk DLBCL by 30%, reducing the need for second-line therapy by 34%, which can be considered a breakthrough in the last 20 years of searching for improving the "gold standard" of first-line therapy and potentially defining a new standard of therapy for primary patients with high-risk DLBCL.

Keywords: DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, R-CHOP, Pola-R-CHP, not otherwise specified lymphoma, DLBCL NOS, double-expressor lymphoma, DEL

For citation: Babicheva LG, Poddubnaya IV. Challenges and perspectives of first-line therapy in patients with diffuse B-cell lymphoma: A review. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(2):178–184. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202238

тов (ABC), а также наличие двойной экспрессии (DEL) белков *MYC* и *BCL2* в опухоли.

Многочисленные попытки модернизировать схему R-CHOP долгое время не приводили к улучшению эффективности терапии. Значимые клинические результаты продемонстрировало недавно завершённое исследование POLARIX (NCT0327449) – режим Pola-R-CHP, с добавлением полатузумаба ведотина к ритуксимабу, циклофосфамиду, доксорубину и преднизолону, повысил выживаемость без прогрессирования (ВБП) и снизил риск рецидива, прогрессии или смерти в общей популяции пациентов исследования на 27%, что потенциально может считаться новым стандартом 1-й линии терапии.

Современные стандарты диагностики

Краеугольным камнем первоначальной диагностики ДВККЛ NOS является исследование опухолевой ткани, полученной в результате эксцизионной биопсии, которая включает морфологическое исследование, иммунофенотипирование и флуоресцентную гибридизацию *in situ* [4, 5]. Гистологически отмечается диффузный рост опухоли с пластинками крупных В-клеток, экспрессирующих CD19, CD20 и CD22 при иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании. Дополнительные маркеры, включая CD5, CD10, *BCL2*, *BCL6*, MUM1, *MYC*, CD30, EBER и Ki67, повышают точность диагностики [5]. До 30% случаев характеризуются гиперэкспрессией *MYC* (больше 40%) и *BCL2* (больше 50%), что обозначается как DEL [6]. Последняя не является отдельным подтипом в классификации ВОЗ и относится к ДВККЛ NOS, встречается как при подтипе из В-клеток герминального/зародышевого центра (GCB), так и non-GCB ДВККЛ, а также характеризуется плохим прогнозом и отсутствием стандартов терапии.

Профилирование экспрессии генов идентифицировало 2 молекулярно-генетических подтипа ДВККЛ NOS по СОО – GCB и ABC [7]. Течение заболевания различается при опухолях разного происхождения: несмотря на гетерогенность каждого из подтипов, принято считать, что прогноз может быть менее благоприятным при подтипе ABC. Для определения СОО в рутинной клинической практике разработаны ИГХ-алгоритмы (GCB/non-GCB), наиболее часто исполь-

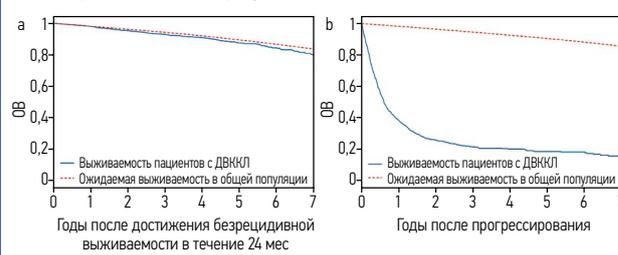
зуется алгоритм С. Hans и соавт., который включает CD10, *BCL6* и MUM1 и позволяет с 70–80% точностью соотносить результаты с профилированием экспрессии генов [8].

Стратификация пациентов и стадирование, лежащее в основе выбора терапии

При постановке диагноза проводятся полное физикальное обследование, общий и биохимический анализы крови, исследование функции почек и печени, оценка уровня альбумина, β_2 -микроглобулина и сывороточных иммуноглобулинов. Полноценное стадирование включает визуализацию с помощью базовой позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), и биопсию костного мозга. ПЭТ/КТ обладает различной чувствительностью в отношении выявления поражения костного мозга, от 60 до 94% в зависимости от пролиферативной активности опухолевых клеток и/или лежащей в ее основе лимфомы низкой степени злокачественности (случаи возникновения ДВККЛ при трансформации индолентных лимфом) [9, 10].

Выбор лечения ДВККЛ варьирует в зависимости от специфических для заболевания факторов. Несмотря на то что режим R-CHOP является стандартной основой для большинства пациентов, количество циклов и роль лучевой терапии раз-

Рис. 1. Общая выживаемость (ОВ) пациентов в зависимости от наличия или отсутствия раннего прогрессирования/рецидива ДВККЛ (POD24): а – ОВ в случае отсутствия прогрессирования ДВККЛ в течение 24 мес; б – ОВ в случае прогрессирования ДВККЛ в течение 24 мес [3].
Fig. 1. Overall survival (OS) of patients depending on the presence or absence of early progression/recurrence of diffuse large B-cell lymphoma – DLBCL (POD24): а – OS in patients without DLBCL progression within 24 months; б – OS in patients with DLBCL progression within 24 months [3].



личаются в зависимости от стадии заболевания, опухолевого объема, стратификации риска согласно индексу IPI наряду с пересмотренным IPI (R-IPI) и шкалой риска Национальной комплексной онкологической сети (NCCN-IPI), разработанными после широкого внедрения ритуксимаба [5, 11–13]. Так, прогноз заболевания у первичных пациентов с промежуточным и высоким риском раннего прогрессирования по шкале IPI (3–5 баллов) вне зависимости от ИГХ-профиля (GCB и non-GCB) является неблагоприятным [14], с 3-летней ОВ 59–65% (табл. 1) [15]. В связи с этим существует высокая клиническая потребность в новых терапевтических подходах для пациентов с высоким риском прогрессирования.

Кроме того, необходимо оценить риск метастазирования ДВККЛ в центральную нервную систему (ЦНС-IPI). Пациентам с высоким риском поражения ЦНС или с неврологическими симптомами дополнительно проводят магнитно-резонансную томографию головного мозга и проточную цитометрию спинномозговой жидкости. При разработке соответствующего прогностического индекса изучалась роль разных локализаций, однако в самом большом наборе данных, который стал основой для шкалы ЦНС-IPI, только поражение почек и надпочечников оказалось независимо связано с риском поражения ЦНС [16]. Недавний метаанализ 36 исследований, включая 5 рандомизированных, не смог предоставить доказательств пользы интратекальной или внутривенной профилактики поражения ЦНС [17]. Тем не менее рекомендации NCCN, Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), а также отечественные клинические рекомендации по-прежнему предлагают такую профилактику при определенных условиях [18, 19].

Для оценки коморбидности всем пациентам проводят эхокардиографию и электрокардиографию для решения вопроса об использовании антрациклинов. Обязательной также является исходная серологическая диагностика вируса иммунодефицита человека, гепатитов В и С. Всем пациентам с антителами к гепатиту, указывающим на предшествующую инфекцию, независимо от результатов количественной полимеразной цепной реакции вирусной нагрузки назначается противовирусная терапия. Пожилым пациентам до начала терапии необходимо провести гериатрическую оценку для выбора адекватной стратегии [20–22].

Биологические факторы, такие как СОО GCB или ABC (или ИГХ-профиль – GCB и non-GCB), иммунофенотип DEL, также имеют значение для выбора лечебной тактики.

Лечение: «золотой стандарт» и 20 лет поиска

Лечение ДВККЛ основывается на системной терапии. У большинства (~70%) пациентов заболевание диагностируется на поздней стадии, а предпочтительным режимом терапии ДВККЛ NOS в течение последних 20 лет считается режим R-CHOP, который позволяет достичь длительных ремиссий примерно в 60–70% случаев. На протяжении последних 20 лет в крупных рандомизированных клинических исследованиях изучались возможности улучшения терапевтической эффективности R-CHOP в 1-й линии ДВККЛ [23]. Интенсивный режим R-ACVBP (ритуксимаб в сочетании с доксорубицином, циклофосфамидом, виндезином, блеомицином и преднизолоном) стал единственным режимом, обеспечивающим преимущество в выживаемости по сравнению с R-CHOP у пациентов высокого риска согласно скорректированному по возрасту индексу IPI. Однако клинически значимые токсические эффекты ограничили его применение [24].

Попытки улучшить результаты путем усиления химиотерапии разными путями: с помощью консолидирующей высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией стволовых клеток или путем уменьшения интервала между циклами R-CHOP до 14 дней – не привели к улучшению выживаемости. Более интенсивная терапия 1-й линии по программе R-DA-EPOCH продемонстрировала худший профиль безопасности и не улучшала безрецидивную выживаемость или ОВ в общей когорте пациентов с ДВККЛ по сравнению с R-CHOP [25]. Следует подчеркнуть, что паци-

Таблица 1. ОВ в зависимости от группы риска раннего прогрессирования согласно IPI
Table 1. OS depending on the risk group for early progression according to International Prognostic Index

Категория риска	Количество факторов (баллов)	Трехлетняя ОВ, % (95% ДИ)
Низкий	0–1	91 (89–94)
Низкий промежуточный	2	81 (73–86)
Высокий промежуточный	3	65 (58–73)
Высокий	4–5	59 (49–69)

Примечание. Для определения риска прогрессирования ДВККЛ необходимо оценить 5 показателей: возраст старше 60 лет; уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) выше референсных значений; ECOG – 2–4; III–IV стадия; экстранодальное вовлечение больше 1. Каждый показатель при наличии оценивается в 1 балл.

енты с высоким риском (IPI – от 3 до 5) были недостаточно представлены в этом исследовании и анализ post hoc отмечал у них улучшение показателя ВВП при использовании R-DA-EPOCH, однако без существенной разницы в ОВ.

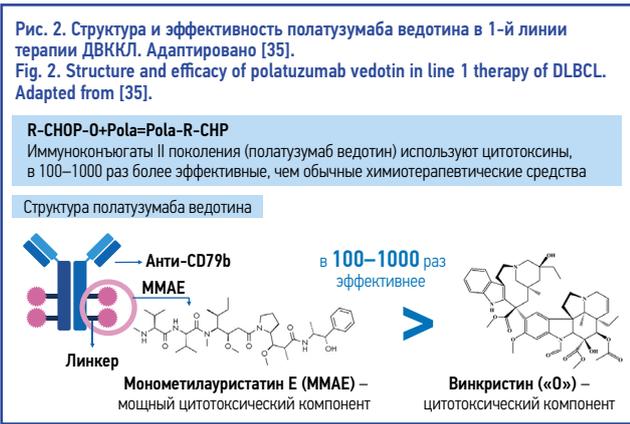
Ввиду биологической гетерогенности ДВККЛ таргетные препараты способны принести пользу в отдельных популяциях пациентов, требующих анализа биомаркеров. В нескольких крупных рандомизированных исследованиях изучали добавление новых препаратов к режиму R-CHOP: в то время как ингибитор протеасом бортезомиб не показал никакой пользы [26], включение в схему ингибитора тирозинкиназы Брутона ибрутиниба дало смешанные результаты.

Первичные результаты исследования III фазы, сравнивавшего R-CHOP и ибрутиниб + R-CHOP при non-GCB ДВККЛ, не выявили существенной разницы в исходах между группами, в то время как вторичный анализ показал улучшение выживаемости при добавлении ибрутиниба у пациентов моложе 60 лет; для пожилых пациентов такой подход ассоциировался с повышенной токсичностью [27]. Исследование II фазы, оценивавшее добавление леналидомида к R-CHOP (R2-CHOP), показало улучшение безрецидивной выживаемости и ОВ [28], однако окончательное исследование III фазы с участием пациентов с ABC-подтипом ДВККЛ не показало дополнительной ценности от добавления леналидомида [29]. В нескольких исследованиях III фазы не удалось продемонстрировать преимущества поддерживающей терапии ритуксимабом после индукции R-CHOP, при этом такие препараты, как энзастаурин, эверолимус или леналидомид, дополнили предыдущие негативные исследования по поддерживающей терапии [30–33].

До недавнего времени в рамках клинических исследований ни один из этих подходов не продемонстрировал превосходства над R-CHOP, что, вероятно, связано с молекулярной гетерогенностью ДВККЛ, выходящей за рамки классификации СОО. В рутинной клинической практике R-CHOP оставался наиболее распространенным подходом к лечению ДВККЛ, независимо от ИГХ-профиля или молекулярного подтипа лимфомы. Проблема биологической гетерогенности, возможно, ограничивала способность выявлять преимущества в более дискретных подгруппах пациентов. Будущие исследования должны иметь адаптивный дизайн, чтобы максимизировать вероятность успеха.

«Новый стандарт» 1-й линии терапии пациентов с высоким риском раннего прогрессирования

Достижения в молекулярной генетике значительно улучшили наше понимание биологического разнообразия ДВККЛ и привели к открытию ключевых путей онкогенеза. В дополнение к основным молекулярным подтипам ДВККЛ (GCB и ABC) технологии секвенирования следующего поколения раскрыли поразительное разнообразие ДВККЛ и идентифицировали уникальные молекулярные мишени, которые могут быть дифференцированно использованы для терапевтического воздействия. Эти результаты привели к появлению растущего списка новых таргетных препаратов.



Так, в арсенале онкологов и гематологов появились препараты из группы иммуноконъюгатов (ADC), которые предполагают использование антител для доставки высокоцитотоксических агентов непосредственно к опухолевым клеткам, не затрагивая другие делящиеся клетки в организме. Эта концепция обеспечивает значительное увеличение «терапевтического окна» по сравнению с лучевой и химиотерапией. Одним из таких цитостатиков является монометилауристатин E (MMAE) – мощный антimitотический агент, полученный из пептидов, которые встречаются в морских моллюсках без панцирей *Dolabella auricularia*, называемых доластатинами. Этот препарат демонстрирует эффективность, в 100–1000 раз превышающую эффективность винкристина, однако из-за высокой токсичности он не может использоваться как лекарственное средство сам по себе, поэтому его связывают с моноклональным антителом, которое выступает транспортировщиком к опухолевым клеткам.

Одной из наиболее перспективных биологических мишеней при В-клеточных опухолях можно считать антиген CD79b, который является субъединицей гетеродимерного трансмембранного компонента рецептора В-клеток и экспрессируется на поверхности более чем 95% клеток ДВККЛ [34]. При связывании с иммуноконъюгатом комплекс CD79b может проникать внутрь опухолевой клетки. Благодаря этой функциональности удалось создать новый перспективный препарат полатузумаб ведотин, который представляет собой антитело к CD79b, доставляющее MMAE к опухолевым В-клеткам (рис. 2) [36]. После введения полатузумаб ведотин избирательно связывается с поверхностным антигеном В-клеток CD79b, проникает внутрь клетки, где в результате протеолитического расщепления линкера высвобождается MMAE, что приводит к остановке фазы G2/M и апоптозу опухолевых клеток.

В исследовании Ib–II фазы, в котором полатузумаб ведотин в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном (Pola-R-CHP) исследовали в качестве терапии 1-й линии при ДВККЛ, частота объективного ответа составила 89%, при этом в 77% случаев ответ был полным. Винкристин исключили из схемы лечения из-за риска перекрестных неврологических токсических эффектов с полатузумабом ведотином [37].

Для оценки эффективности и безопасности режима Pola-R-CHP по сравнению с R-CHOP у ранее не получавших лечение пациентов с ДВККЛ инициировано рандомизированное исследование III фазы POLARIX (NCT03274492) [38]. В него включили ранее не леченных пациентов с ДВККЛ старше 18 лет с промежуточным и высоким риском раннего прогрессирования согласно IPI (2–5 баллов), независимо от молекулярного подтипа ДВККЛ, или наличия перестроек в генах MYC, BCL2, BCL6, или их комбинаций. Скрининг прошли 1063 пациента, из них 879 рандомизированы: 440 – в группу Pola-R-CHP и 439 – в R-CHOP. Сравнимые группы сбалансировали по демографическим и основным клиническим характеристикам (табл. 2). При этом важно отметить, что у большинства (84,8 и 83,6% соответственно) опухоль была отнесена к наиболее частому варианту – ДВККЛ NOS.

Таблица 2. Характеристика пациентов в исследовании POLARIX
Table 2. Characteristics of patients in the POLARIX study

Характеристика	Распределение	Pola-R-CHP (n=440)	R-CHOP (n=439)
Возраст, абс. (%)	Старше 60 лет	300 (68,2)	308 (70,2)
Возраст, годы	Медиана (мин.–макс.)	65,0 (19–80)	66,0 (19–80)
Пол, абс. (%)	Мужской	239 (54,3)	234 (53,3)
Статус ECOG, абс. (%)	0–1	374 (85,0)	363 (82,7)
	2	66 (15,0)	75 (17,1)
Группа риска IPI, абс. (%)	Неизвестен	0	1 (0,2)
	2	167 (38,0)	167 (38,0)
Большая опухолевая масса («bulky»), абс. (%)	3–5	273 (62,0)	272 (62,0)
	Отсутствие	247 (56,1)	247 (56,3)
Уровень ЛДГ, абс. (%)	Наличие	193 (43,9)	192 (43,7)
	≤1 × верхняя граница нормы	146 (33,2)	154 (35,1)
Гистологический диагноз неходжкинской лимфомы, абс. (%)	>1 × верхняя граница нормы	291 (66,1)	284 (64,7)
	Неизвестно	3 (0,7)	1 (0,2)
	ДВККЛ NOS (включая ABC и GCB)	373 (84,8)	367 (83,6)
Распределение ДВККЛ NOS согласно COO, абс. (%)	В-клеточная	43 (9,8)	50 (11,4)
	крупноклеточная HGBL (включая NOS и DH/TH)	24 (5,5)	22 (5,0)
	Другие В-клеточные лимфомы		
DEL, абс. (%)	ABC	Число пациентов (n=330)	Число пациентов (n=338)
	GCB	102 (30,9)	119 (35,2)
	Неклассифицируемые	184 (55,8)	168 (49,7)
		44 (13,3)	51 (15,1)
DH/TH, абс. (%)	DEL	Число пациентов (n=362)	Число пациентов (n=366)
	Non-DEL	139 (38,4)	151 (41,3)
DH/TH+, абс. (%)	Non-DEL	223 (61,6)	215 (58,7)
	DH/TH+	Число пациентов (n=331)	Число пациентов (n=334)
	DH/TH-	26 (7,9)	19 (5,7)
		305 (92,1)	315 (94,3)

Примечание. DH/TH – лимфома с двойной или тройной перестройкой генов.

На момент среза данных (28 июня 2021 г.), при медиане наблюдения 28,2 мес, количество зарегистрированных событий (рецидив, прогрессия, летальный исход) в группе Pola-R-CHP составило 107 (24,3%) в сравнении со 134 (30,5%) в группе R-CHOP ($p=0,02$), что соответствовало снижению риска прогрессирования и смерти в общей популяции пациентов исследования на 27% при включении полатузумаба ведотина в режим 1-й линии терапии ДВККЛ (рис. 3).

Увеличение ВБП при использовании режима с иммуноконъюгатом отмечено практически во всех сравниваемых группах. Наибольшую пользу от применения комбинации Pola-R-CHP в виде улучшения ВБП получили пациенты с промежуточным и высоким риском по шкале IPI (3–5 баллов), среди которых снижение риска прогрессирования и смерти достигло 30%, а также с ABC-подтипом ДВККЛ – 60% и в случае лимфомы с коэкспрессией MYC/BCL2 (DEL) – снижение на 40%. Вместе с тем у молодых пациентов с низким риском (IPI – 0–2) и подтипом GCB эффективность была сопоставима со стандартным режимом R-CHOP. Однако стоит отметить, что данный анализ является однофакторным, т.е. учитывает влияние каждого фактора по отдельности. В клинической практике изолированное присутствие какого-то одного неблагоприятного фактора встречается крайне редко – как правило, факторы либо сочетаются, либо взаимосвязаны друг с другом [риск по шкале IPI + стадия + экстранодальные локализации + повышение уровня ЛДГ + большая опухолевая масса (bulky) + возраст + GCB/non-GCB и т.д.].

Доля пациентов, у которых достигнут полный ответ в конце лечения, существенно не различалась между группами (78,0% – Pola-R-CHP и 74,0% – R-CHOP; $p=0,16$). Однако длительность ответа, т.е. сохранение ремиссии, превалировала у пациентов, получавших Pola-R-CHP (отношение рисков – ОР рецидива или смерти 0,70; 95% доверительный интервал – ДИ 0,50–0,98). Отсутствие существенной разницы в ОВ между группами отчасти можно объяснить недостаточным временем наблюдения и появлением новых эффективных методов лечения рецидивирующей/рефрактерной ДВККЛ, доступных в других странах (к примеру, CAR-T-клеточная терапия) [39].

Одним из наиболее важных показателей эффективности терапии 1-й линии ДВККЛ является снижение необходимости назначать последующее лечение. В связи с прогрессированием заболевания 78 (17%) пациентам, получавшим Pola-R-CHP, и 109 (25%) из группы R-CHOP за время наблюдения назначена следующая линия лечения. Таким образом, полтазумаб ведотин позволил снизить риск на 34%, а кумулятивная частота перехода на 2-ю линию в течение 24 мес составила 17,1% против 24,4% соответственно (рис. 4) [40].

Профиль безопасности был в целом схожим в группах Pola-R-CHP и R-CHOP. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3–4-й степени были нейтропения (28,3% – Pola-R-CHP и 30,8% – R-CHOP), фебрильная нейтропения (13,8 и 8,0% соответственно) и анемия (12,0 и 8,4% соответственно). Несмотря на то что частота фебрильной нейтропении была выше среди пациентов, получавших Pola-R-CHP, количество инфекционных эпизодов 3–4-й степени тяжести не различалось (15,2 и 12,6% соответственно).

Таким образом, впервые за последние 20 лет исследование III фазы продемонстрировало улучшение ВВП при сохранении благоприятного профиля безопасности в группе Pola-R-CHP по сравнению с R-CHOP у пациентов с ранее нелеченной ДВККЛ. В популяции пациентов с промежуточным и высоким риском раннего прогрессирования (IP1 – 3–5), где примерно в 1/3 случаев диагностирован подтип ABC ДВККЛ, лечение по схеме Pola-R-CHP привело к снижению риска прогрессирования заболевания, рецидива или смерти на 30% по сравнению с R-CHOP.

Стратегии риск-адаптированной терапии 1-й линии при ДВККЛ NOS

Локальные стадии ДВККЛ и низкий риск прогрессирования

Согласно отечественным клиническим рекомендациям пациентам с ограниченными стадиями (I–II), низким риском раннего прогрессирования согласно шкале IP1 рекомендуется один из следующих лечебных подходов: 4 курса иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP с дополнительными 2 введениями ритуксимаба (4 R-CHOP + 2 R) либо 6 курсов иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP с последующим рестадированием [19]. В случае полного или частичного метаболического ответа пациентам с впервые установленной ДВККЛ I–II стадии рекомендуется консолидирующая лучевая терапия только на зоны исходно с bulky лимфатических узлов и/или экстранодального поражения – суммарная очаговая доза – 30 Гр [19].

В исследовании FLYER III фазы рандомизированы 592 пациента с ДВККЛ I–II стадии и риском IP1 0, которые получили 6 циклов R-CHOP (стандартная группа) или 4 цикла R-CHOP с последующими 2 циклами ритуксимаба (экспериментальная группа) [41]. При медиане наблюдения 66 мес 3-летняя ВВП статистически не различалась (93% против 96% соответственно), подтверждая равную эффективность 4 и 6 циклов R-CHOP. Аналогичные результаты получены в исследовании III фазы Ассоциации по изучению лимфомы (LYSA) LNH-09-1B, в котором использовали ПЭТ-адаптированный подход [42]. При медиане наблюдения 61 мес 3-летняя ВВП составила 89% против 92% в стандартной и экспериментальной группах соответственно, что свидетельствует о том, что 4 цикла R-CHOP против 6 у пациентов с ранним ответом равноэффективны.

Рис. 3. Кривые Каплана–Мейера. Выживаемость без событий [38].
Fig. 3. Kaplan–Meier curves. Event-free survival [38].

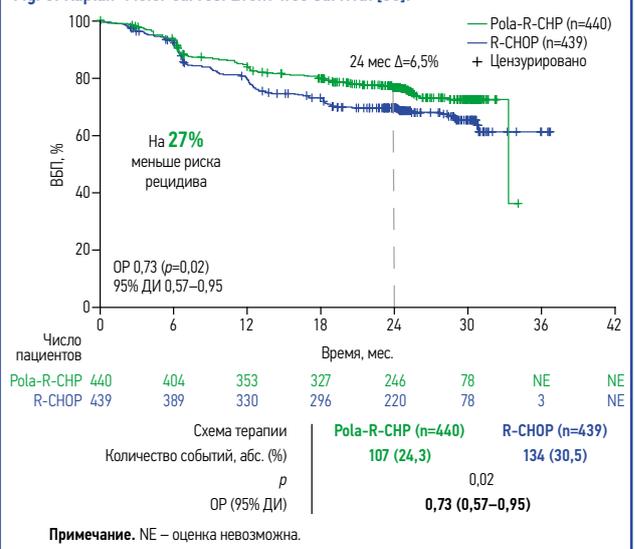
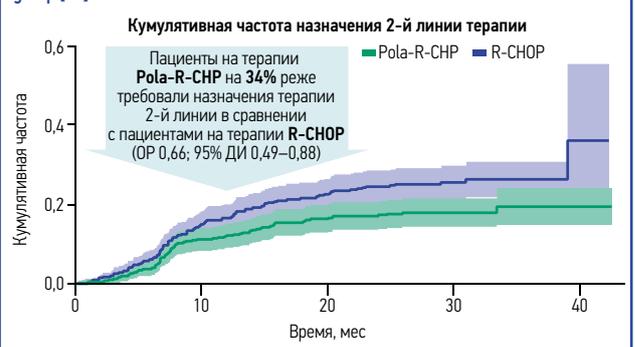


Рис. 4. Снижение частоты назначения следующей линии терапии ДВККЛ в группе Pola-R-CHP [40].
Fig. 4. Decreased frequency of next-line DLBCL treatment in the Pola-R-CHP group [40].



В эпоху, предшествовавшую ПЭТ, результаты терапии пациентов с локальными стадиями и с bulky (7,5 см и больше), получивших в исследовании RICOVER-60 6 циклов R-CHOP-14 с последующей лучевой терапией 36 Гр, сравнивались с результатами пациентов, получивших только 6 циклов R-CHOP-14 [43, 44]. При многофакторном анализе с поправкой на факторы риска IP1 выживаемость без событий была ниже среди пациентов с bulky, которые не получали консолидирующую лучевую терапию ($p=0,005$), с тенденцией к снижению ВВП ($p=0,058$) [44].

В настоящее время, в эпоху ПЭТ, исследования сосредоточены на отказе от лучевой терапии у пациентов при достижении полного метаболического ответа. В исследовании OPTIMAL>60 пациенты с bulky получали 6 циклов R-CHOP-14 с последующим ПЭТ-сканированием и решением вопроса о проведении лучевой терапии [45]. Результаты свидетельствуют, что консолидирующую лучевую терапию можно исключить без ущерба для эффективности у пациентов, достигших полного метаболического ответа после 6 циклов R-CHOP.

Распространенные стадии ДВККЛ и высокий риск прогрессирования

Согласно отечественным клиническим рекомендациям пациентам старше 18 лет с впервые установленной ДВККЛ III–IV стадии рекомендуется провести иммунохимиотерапию по следующим схемам: 6–8 курсов R-CHOP-21, 6 курсов R-CHOP-14 (моложе 60 лет), 6 курсов R-DA-EPOCH (моложе 60 лет), с последующим рестадированием. В ряде случаев возможно планировать консолидирующую лучевую терапию на зоны с исходно bulky или остаточными опухолевыми образованиями [19].



Пациентам старше 18 лет с впервые установленной ДВККЛ, относящимся к группе промежуточного и высоко-го риска (IPI – 2–5 баллов), в соответствии с данными исследования POLARIX предпочтительно назначать 6 циклов иммунохимиотерапии Pola-R-CHP с последующими 2 введениями ритуксимаба в монорежиме [19].

Алгоритм стратегии риск-адаптированной терапии пациентов с ДВККЛ NOS

В связи с доступностью новых агентов и их продвижением к лечению 1-й линии, а также продолжающимися исследованиями молекулярных основ патогенеза ДВККЛ можно надеяться на дальнейшее улучшение результатов в реальной клинической практике. С учетом новых опций и доказанных возможностей терапии ДВККЛ будущий алгоритм может выглядеть следующим образом – разделение первичных пациентов на 3 группы (рис. 5) [3]:

- У пациентов с низким риском раннего прогрессирования и ранними стадиями ДВККЛ NOS возможен режим R-CHOP.
- У пациентов с распространенными стадиями, высоким риском раннего прогрессирования (IPI – 3–5) вне зависимости от СОО, а также у пациентов с DEL целесообразно применять новый режим химиоиммунотерапии Pola-R-CHP.
- Пациенты с В-клеточной HGBL (DH/TH) в случае сохранного соматического статуса должны получать высокоинтенсивные режимы химиоиммунотерапии (R-DA-EPOCH, mNHL-BFM-90 и др.).

Кроме того, необходимо помнить о редких клинических вариантах ДВККЛ (например, ДВККЛ с поражением ЦНС, ДВККЛ яичка, витреоретинальная ДВККЛ и др.), которые требуют индивидуального подхода и отличных от стандартного режимов химиоиммунотерапии.

Заключение

На сегодняшний день режим R-CHOP применяется у большинства пациентов с ДВККЛ NOS. Однако его эффективность позволяет говорить об излечении только 60–70% пациентов. К сожалению, для оставшейся популяции с неудачей терапии курабельные возможности весьма ограничены. Ввиду неутешительного прогноза при рецидивирующей/рефрактерной ДВККЛ определение популяции первичных пациентов с заболеванием высокого риска, у которых режим R-CHOP малоэффективен, имеет решающее значение. В то время как многочисленные рандомизированные исследования, проводимые в течение последних 20 лет, не привели к улучшению эффективности 1-й линии терапии, результаты недавнего исследования POLARIX продемонстрировали снижение риска прогрессирования и смерти на 30% у пациентов высокого риска по IPI, а также необходимости назначать следующую линию терапии на 34% при добавлении полатузумаба ведотина к режиму R-CHOP без винкристина (режим Pola-R-CHP).

Наибольший выигрыш от инновационной терапии получили пациенты с промежуточным и высоким риском раннего прогрессирования по шкале IPI (3–5 баллов), независимо от СОО, а также пациенты с двойной экспрессией MYC/BCL2 (DEL), независимо от IPI. Таким образом, мы можем потенциально говорить о появлении нового стандарта терапии 1-й линии для пациентов с неблагоприятным прогнозом. ДВККЛ остается «заболеванием одного выстрела», когда важная цель – это достижение стойкой полной ремиссии в результате 1-й линии терапии, которая позволяет говорить об излечении.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375–90. DOI:10.1182/blood-2016-01-643569
2. Wan M, Hong H, Li X, et al. Prognosis Evaluation of the Progression of Diffuse Large B-Cell Lymphoma within 24 Months. *Ann Hematol Oncol*. 2022;9(3):1398.
3. Maurer MJ, Habermann TM, Shi Q, et al. Progression-free survival at 24 months (PFS24) and subsequent outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) enrolled on randomized clinical trials. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1822–7. DOI:10.1093/annonc/mdy203
4. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al; Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group; Eastern Cooperative Oncology Group; European Mantle Cell Lymphoma Consortium; Italian Lymphoma Foundation; European Organisation for Research; Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group; Grupo Español de Médula Ósea; German High-Grade Lymphoma Study Group; German Hodgkin's Study Group; Japanese Lymphoma Study Group; Lymphoma Study Association; NCIC Clinical Trials Group; Nordic Lymphoma Study Group; Southwest Oncology Group; United Kingdom National Cancer Research Institute. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059–68. DOI:10.1200/JCO.2013.54.8800
5. Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, et al. NCCN Guidelines insights: B-cell lymphomas, Version 3.2019. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(6):650–61. DOI:10.6004/jnccn.2019.0029
6. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol*. 2012;30(28):3452–9. DOI:10.1200/JCO.2011.41.0985
7. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000;403(6769):503–11. DOI:10.1038/35000501
8. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004;103(1):275–82. DOI:10.1182/blood-2003-05-1545

9. Khan AB, Barrington SF, Mikhaeel NG, et al. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood*. 2013;122(1):61-7. DOI:10.1182/blood-2012-12-473389
10. Alzahrani M, El-Galaly TC, Hutchings M, et al. The value of routine bone marrow biopsy in patients with diffuse large B-cell lymphoma staged with PET/CT: a Danish-Canadian study. *Ann Oncol*. 2016;27(6):1095-9. DOI:10.1093/annonc/mdw137
11. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;329(14):987-94. DOI:10.1056/NEJM199309303291402
12. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 2007;109(5):1857-61. DOI:10.1182/blood-2006-08-038257
13. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*. 2014;123(6):837-42. DOI:10.1182/blood-2013-09-524108
14. Shi X, Liu X, Li X, et al. Risk Stratification for Diffuse Large B-Cell Lymphoma by Integrating Interim Evaluation and International Prognostic Index: A Multicenter Retrospective Study. *Front Oncol*. 2021;11:754964. DOI:10.3389/fonc.2021.754964
15. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(Suppl. 5):v116-25. DOI:10.1093/annonc/mdv304
16. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, et al. CNS International Prognostic Index: a risk model for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol*. 2016;34(26):3150-6. DOI:10.1200/JCO.2015.65.6520
17. Lin Z, Chen X, Liu L, et al. The role of central nervous system (CNS) prophylaxis in preventing DLBCL patients from CNS relapse: A network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022;176:103756. DOI:10.1016/j.critrevonc.2022.103756
18. Hutchings M, Ladetto M, Buske C, et al. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: management of 'ultra-high-risk' patients. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1687-700. DOI:10.1093/annonc/mdy167
19. Поддубная И.В., Паровичникова Е.Н., Каприн А.Д., Варфоломеева С.Р. Клинические рекомендации Агрессивные нефоликулярные лимфомы – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта 2022 г. [Poddubnaya IV, Parovichnikova EN, Kaprin AD, Varfolomeeva SR. Klinicheskie rekomendatsii Aggressivnye nefollikuliarnye limfomy – diffuznaya krupnokletochnaya V-kletochnaya limfoma, pervichnaya mediastinal'naya V-kletochnaya limfoma, limfoma Berkitta 2022 g. (in Russian)].
20. Park S, Hong J, Hwang I, et al. Comprehensive geriatric assessment in elderly patients with newly diagnosed aggressive non-Hodgkin lymphoma treated with multi-agent chemotherapy. *J Geriatr Oncol*. 2015;6(6):470-8. DOI:10.1016/j.jgo.2015.10.183
21. Merli F, Luminari S, Tucci A, et al. Simplified geriatric assessment in older patients with diffuse large B-cell lymphoma: the prospective Elderly Project of the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol*. 2021;39(11):1214-22. DOI:10.1200/JCO.20.02465
22. Isaksen KT, Mastroianni MA, Rinde M, et al. A simplified frailty score predicts survival and can aid treatment-intensity decisions in older patients with DLBCL. *Blood Adv*. 2021;5(22):4771-82. DOI:10.1182/bloodadvances.2021004777
23. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346(4):235-42. DOI:10.1056/NEJMoa011795
24. Récher C, Coiffier B, Haioun C, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378(9806):1858-67. DOI:10.1016/S0140-6736(11)61040-4
25. Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, 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
26. Leonard JP, Kolibaba KS, Reeves JA, et al. Randomized phase II study of R-CHOP with or without bortezomib in previously untreated patients with non-germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(31):3538-46. DOI:10.1200/JCO.2017.73.2784
27. Younes A, Sehn LH, 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
28. Nowakowski GS, Hong F, Scott DW, et al. Addition of Lenalidomide to R-CHOP improves outcomes in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma in a randomized phase II US Intergroup study ECOG-ACRIN E1412. *J Clin Oncol*. 2021;39(12):1329-38. DOI:10.1200/JCO.20.01375
29. Nowakowski GS, Chiappella A, Gascoyne R, 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
30. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(19):3121-7. DOI:10.1200/JCO.2005.05.1003
31. Crump M, Leppä S, Fayad L, et al. Randomized, double-blind, phase III trial of enzastaurin versus placebo in patients achieving remission after first-line therapy for high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2016;34(21):2484-92. DOI:10.1200/JCO.2015.65.7171
32. Witzig TE, Tobinai K, Rigacci L, et al. Adjuvant everolimus in high-risk diffuse large B-cell lymphoma: final results from the PILLAR-2 randomized phase III trial. *Ann Oncol*. 2018;29(3):707-14. DOI:10.1093/annonc/mdx764
33. Thieblemont C, Tilly H, Gomes da Silva M, et al. Lenalidomide maintenance compared with placebo in responding elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with first-line rituximab plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone. *J Clin Oncol*. 2017;35(22):2473-81. DOI:10.1200/JCO.2017.72.6984
34. Dornan D, Bennett F, Chen Y, et al. Therapeutic potential of an anti-CD79b antibody-drug conjugate, anti-CD79b-vc-MMAE, for the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2009;114(13):2721-9. DOI:10.1182/blood-2009-02-205500
35. Sawalha Y, Maddocks K, Profile of Polatuzumab Vedotin in the Treatment of Patients with Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma: A Brief Report on the Emerging Clinical Data. *OncoTargets and Therapy*. 2020;20(13):5123-33. DOI:10.2147/OTT.S219449
36. Polson AG, Yu SF, Elkins K, et al. Antibody-drug conjugates targeted to CD79 for the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2007;110(2):616-23. DOI:10.1182/blood-2007-01-066704
37. Tilly H, Morschhauser F, Bartlett NL, et al. Polatuzumab vedotin in combination with immunochemotherapy in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma: an open-label, non-randomised, phase 1b-2 study. *Lancet Oncol*. 2019;20(7):998-1010. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30091-9
38. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(4):351-63. DOI:10.1056/NEJMoa2115304
39. Melchardt T, Egle A, Greil R. How I treat diffuse large B-cell lymphoma. *ESMO Open*. 2023;8(1):100750. DOI:10.1016/j.esmoop.2022.100750
40. Boissard F, Tilly H, Lenz G, et al. Epidemiological Impact of Polatuzumab Vedotin Plus Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin and Prednisone (Pola-R-CHP) Use in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) in Terms of Second Line (2L) Treatment: An Ad Hoc Analysis from the POLARIX Study. *Blood*. 2022;140(Suppl. 1):6645-7. DOI:10.1182/blood-2022-157904
41. Poeschel V, Held G, Ziepert M, et al; FLYER Trial Investigators, German Lymphoma Alliance. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;394(10216):2271-81. DOI:10.1016/S0140-6736(19)33008-9
42. Bologna S, Vander Borgh T, Briere J, et al. Early positron emission tomography response-adapted treatment in localized diffuse large B-cell lymphoma (AAIPI=0): results of the phase 3 LYSA LNH 09-1B trial. *Hematol Oncol*. 2021;39(Suppl. 2):abstr 5. DOI:10.1002/hon.5_2879
43. Pfreundschuh M. How I treat elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2010;116(24):5103-10. DOI:10.1182/blood-2010-07-259333
44. Held G, Murawski N, Ziepert M, et al. Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2014;32(11):1112-8. DOI:10.1200/JCO.2013.51.4505
45. Pfreundschuh M, Christofyllakis K, Altmann B, et al. Radiotherapy to bulky disease PET-negative after immunochemotherapy in elderly DLBCL patients: results of a planned interim analysis of the first 187 patients with bulky disease treated in the OPTIMAL>60 study of the DSHNHL. *J Clin Oncol*. 2017;35(Suppl. 15):7506. DOI:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.7506



Статья поступила в редакцию /
The article received: 20.03.2023
Статья принята к печати /
The article approved for publication: 02.06.2023