

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ**

**ФІЛОНЕНКО КАТЕРИНА СЕРГІЇВНА**

**УДК 616–006.44–085.277.3**

**УДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ  
НА ДИФУЗНУ В-ВЕЛИКОКЛІТИННУ ЛІМФОМУ  
ГРУПИ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПРОГНОЗУ  
З УРАХУВАННЯМ БІОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПУХЛИНИ**

**14.01.07 – онкологія**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук**

**Київ – 2017**

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національному інституті раку

Науковий керівник доктор медичних наук, професор  
**Крячок Ірина Анатоліївна,**  
Національний інститут раку,  
завідувач науково-дослідного відділення хіміотерапії  
гемобластозів та ад'ювантних методів лікування

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор  
**Чешук Валерій Євгенович,**  
Національний медичний університет  
імені О. О. Богомольця МОЗ України  
професор кафедри онкології

доктор медичних наук, професор  
**Клименко Сергій Вікторович,**  
ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини  
НАМН України»  
завідувач відділу медичної генетики

Захист відбудеться «13» грудня 2017 року о 13 годині  
на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.560.01  
в Національному інституті раку (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці  
Національного інституту раку (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

Автореферат розісланий «10» листопада 2017 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради

С. О. Родзаєвський

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Згідно з даними Національного канцер-реєстру, в Україні зберігається тенденція до підвищення захворюваності на лімфому (Федоренко З. П. та співавт., 2017). Одним з найпоширеніших видів серед неходжкінських лімфом (НХЛ) є дифузна В-великоклітинна лімфома (ДВВКЛ), питома вага якої складає 30–40 % (Swerdlow S. et al., 2016). ДВВКЛ відносять до агресивних лімфом, втім вона є потенційно виліковним захворюванням.

З кінця ХХ ст. триває пошук факторів ризику, які впливають на прогноз захворювання та відповідь на терапію при ДВВКЛ. У 1993 р. вчені з США запропонували модель Міжнародного прогностичного індексу (МПІ) (The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project, 1993). Дослідники за клініко-гематологічними показниками сформуливали 4 групи ризику (низького, низького проміжного, високого проміжного та високого), за якими виявлено значиму різницю у показниках 5-річної загальної виживаності (ЗВ). Так, у групі низького ризику показник 5-річної ЗВ склав 73 %, а у групі високого ризику – лише 26 %.

Водночас прогностична модель, що базується виключно на клініко-гематологічних показниках, не є досконалою, оскільки не враховує біологічних властивостей пухлини. Продовжуються дослідження для виявлення нових прогностичних маркерів, зокрема експресії імуногістохімічних (CD30, bcl2), цитогенетичних маркерів (с-myc та ін.) (Amen F. et al., 2007; Hallack Neto et al., 2009; Sehn L. et al., 2012; Anamarija M. et al., 2012; Vaidya R., Witzig T., 2014). Серед найбільш перспективних прогностичних маркерів – експресія білків с-myc, bcl-2, bcl-6 та мутації генів, які їх кодують. У дослідженнях (Nitsu U. et al., 2016) відзначено, що хворі на ДВВКЛ з вказаними біологічними прогностичними факторами, мають гірший прогноз.

Тривалий час золотим стандартом лікування хворих на ДВВКЛ вважали курс хіміотерапії (ХТ) за схемою СНОР, застосування якого дозволило досягти 57 % 5-річної ЗВ та 38 % 5-річної безподійної виживаності (БПВ) (Pfreundschuh M. et al., 2004). Через недостатню ефективність ХТ із застосуванням цієї схеми було запропоновано кілька варіантів її інтенсифікації.

На сьогодні стандартом терапії ДВВКЛ є ХТ за схемою R-СНОР, що дозволяє досягти 94 % 4-річної ЗВ для групи сприятливого та 55 % – для групи несприятливого прогнозу (Sehn L. et al., 2007).

Враховуючи обмежену доступність в Україні моноклонального антитіла ритуксимаб, а також згідно із затвердженими стандартами, застосовують курси ХТ СНОЕР, СНОР-14 та ін. Ефективність лікування за даними режимами в пацієнтів групи низького ризику задовільна, а у хворих групи несприятливого прогнозу – недостатня. Для покращення ефективності терапії в даній групі запропоновано скорочення інтервалів між курсами ХТ (курси (R)-СНОР-14) (Pfreundschuh M. et al., 2004; Cunningham D. et al., 2013); додавання ще одного препарату (курси (R)-СНОЕР) (Pfreundschuh M. et al., 2004; Lupu A. et al., 2009); пролонговане введення хіміопрепаратів (курси (R)-DA-ЕРОСН)

(Wilson W. et al., 2008); підтримуюча терапія ритуксимабом (Jäger U. et al., 2013), консолідація терапії із застосуванням високодозової ХТ (Stiff P. et al., 2011; Vitolo U. et al., 2011). Перспективним напрямом стало впровадження курсів ХТ з пролонгованим введенням хіміопрепаратів (R)-DA-EPOCH). У дослідженні Wilson W. et al. (2008) отримано показник виживаності 84 % (при медіані спостереження 62 міс. Результати невеликих нерандомізованих досліджень свідчать про перспективність застосування даного режиму у хворих на ДВВКЛ, але для підтвердження достовірності даних щодо ефективності режиму ХТ (R)-DA-EPOCH необхідні подальші дослідження.

Окрім того, у 2–9 % випадків хворих на ДВВКЛ групи несприятливого прогнозу реєструють вторинні ураження центральної нервової системи (ЦНС) (Bernstein S. et al., 2009; Tai W. et al., 2011). Медіана виживаності після вторинного ураження ЦНС за даними Tai W. et al. (2011) складає 3,2 міс. Тому одним з аспектів покращення ефективності терапії хворих групи несприятливого прогнозу є впровадження та оптимізація профілактики вторинного ураження ЦНС.

Отже, сучасні прогностичні шкали враховують лише клінічні особливості ДВВКЛ, не враховуючи її біологічних властивостей. Залишається незадовільною ефективність лікування пацієнтів за несприятливого прогнозу. Стандартні підходи до терапії в групі хворих з несприятливим прогнозом відсутні. Окремі проведені дослідження не дали обґрунтованої відповіді щодо оптимального режиму лікування. Виділення групи несприятливого прогнозу з урахуванням як клініко-гематологічних особливостей, так і біологічних властивостей пухлини є надзвичайно актуальним в онкогематології. Удосконалення підходів та створення чіткого алгоритму терапії дозволить значно поліпшити показники безпосередніх та віддалених результатів лікування хворих на ДВВКЛ.

**Зв'язок дисертації з науковими програмами, темами, планами.** Дисертаційна робота виконана за планом НДР Національного інституту раку «Удосконалити лікування хворих на неходжкінські дифузні В-великоклітинні лімфоми з урахуванням імуногістохімічних та молекулярно-генетичних факторів» (шифр теми ВН.14.01.07.157–15; номер державної реєстрації 0115U000813; 2015–2017 рр.).

**Мета дослідження:** підвищити ефективність лікування хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому групи несприятливого прогнозу шляхом визначення оптимального режиму терапії з урахуванням клініко-гематологічних, імуногістохімічних та молекулярно-генетичних властивостей пухлини.

#### **Завдання дослідження**

1. Вивчити клініко-гематологічні, імуногістохімічні та молекулярно-генетичні особливості ДВВКЛ (наявність експресії білків та мутацій генів *c-myc*, *bcl2*, *bcl6*).
2. Визначити додаткові фактори ризику у хворих на ДВВКЛ групи несприятливого прогнозу.

3. Оцінити та порівняти безпосередню та віддалену ефективність лікування за стандартними (СНОР-подібні, R-СНОР) та інтенсивними режимами ХТ (R-DA-EPOCH) у хворих на ДВВКЛ групи несприятливого прогнозу.

4. Оцінити та порівняти токсичність, якість життя, провести фармако-економічний аналіз лікування за вказаними схемами терапії.

5. Розробити алгоритм лікування хворих на ДВВКЛ групи несприятливого прогнозу.

*Об'єкт дослідження:* дифузні В-великоклітинні лімфоми.

*Предмет дослідження:* безпосередні та віддалені результати лікування хворих на ДВВКЛ групи несприятливого прогнозу.

**Методи дослідження:** клінічні, лабораторні, морфологічні, молекулярно-генетичні, імуногістохімічні, радіологічні, інструментальні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше вивчено біологічні властивості ДВВКЛ групи несприятливого прогнозу. Визначено прогностичну роль експресії білків та мутації генів *c-myc*, *bcl2*, *bcl6*. Виділено додаткові фактори ризику та критерії групи несприятливого прогнозу ДВВКЛ.

Вперше науково обгрунтовано доцільність визначення прогностичного комплексу клініко-біологічних параметрів несприятливого перебігу ДВВКЛ та розроблено модель прогнозування ризику розвитку рецидиву в перші 2 роки після завершення лікування.

**Практичне значення отриманих результатів.** Продемонстровано переваги режиму R-DA-EPOCH за показниками безпосередніх та віддалених результатів лікування у хворих на ДВВКЛ групи несприятливого прогнозу порівняно з СНОР-подібними режимами та режимом R-СНОР. Проведено фармако-економічну оцінку застосування цих режимів та обгрунтовано його економічну доцільність. Продемонстровано переваги проведення профілактики вторинних уражень ЦНС із застосуванням системного введення метотрексату в дозі понад  $3,5 \text{ г/м}^2$  1 раз на 21 день після ХТ. Розроблено алгоритм лікування хворих на ДВВКЛ групи несприятливого прогнозу.

**Впровадження результатів роботи в практику.** Результати впроваджено в практику відділень радіаційної гематології ННЦРМ НАМН України, гематології КМКЛ № 9, Черкаського ООД, Хмельницької, Одеської, Харківської, Житомирської обласних лікарень, Інституту патології крові та трансфузійної медицини НАМН України; хіміотерапії Миколаївського ООД.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертант сформулювала мету, завдання дослідження, здійснила пошук та аналіз джерел літератури. Самостійно провела відбір пацієнтів у групи дослідження та подальше спостереження. Створила комп'ютерну базу даних для аналізу факторів ризику несприятливого перебігу захворювання, яка включає спектр факторів ризику та схеми лікування, безпосередні та віддалені результати, ускладнення курсів ХТ. Провела статистичну обробку, проаналізувала безпосередні та віддалені результати лікування, підготувала до публікації матеріали дисертаційної роботи, сформулювала основні положення, висновки та практичні рекомендації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи були представлені на: з'їздах European Society for Medical Oncology (ESMO) (Копентгаген, 2016), European Hematology Association (ЕНА) (Мадрид, 2017), XIII з'їзді онкологів та радіологів України (Київ, 2016); науково-практичній конференції «Сучасні підходи до профілактики, діагностики та лікування злоякісних пухлин» у рамках VI Міжнародного медичного форуму «Інновації в медицині. Здоров'я нації» (Київ, 2015); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні методи діагностики і лікування злоякісних пухлин» (для молодих вчених) (Київ 2014–2017), семінарах «Діагностика та лікування НХЛ» (Київ, 2015), «Сучасні стандарти діагностики та лікування неходжкінських лімфом та хронічного лімфолейкозу» (Київ, 2015), VIII Міжнародному семінарі для студентів та молодих вчених, присвяченому The World Cancer Day (Київ, 2017).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 7 статей (2 – у виданнях, зареєстрованих у наукометричних базах); 7 – тези і матеріали конгресів, з'їздів та конференцій; 2 інформаційних листи. Отримано 4 патенти України на корисну модель.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертацію викладено українською мовою на 169 сторінках машинопису. Робота складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків; ілюстрована 29 таблицями і 38 рисунками. Список використаної літератури включає 126 джерел, з яких 115 латиницею та 11 кирилицею.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали дослідження.** Для визначення оптимального терапевтичного режиму у хворих на ДВВКЛ групи несприятливого прогнозу проведено Українське проспективне когортне багатоцентрове дослідження «Порівняння ефективності та токсичності різних режимів хіміотерапії у хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому групи несприятливого прогнозу». Дослідження проведене у відділеннях онкогематології Національного інституту раку, радіаційної гематології ННЦРМ НАМН України, гематології Одеської обласної клінічної лікарні, клініки «Інновація». Набір пацієнтів тривав у 2014–2016 рр.

У дослідження включено 140 пацієнтів з вперше встановленим діагнозом ДВВКЛ, за наявності 3–5 балів за шкалою МПІ, віком  $\geq 18$  років. Вибір режиму ХТ здійснювали дослідники. До терапевтичних опцій включено наступні режими: СНОР-подібні (I група, n=53 хворих), R-СНОР (II група, n=60 хворих) або R-DA-EPOCH (III група, n=27 хворих). Відповідь на терапію оцінювали після проведення всього обсягу запланованої ХТ. У подальшому частині хворих проведено консолідуючу променевою терапію (ПТ) за стандартними показаннями у дозі 30–36 Гр та профілактику ураження ЦНС (рис. 1). Визначення типу профілактики вторинних уражень ЦНС здійснювалося за вибором лікаря.



Рис. 1. Алгоритм дослідження

Первинною кінцевою точкою була 2-річна БПВ, вторинними кінцевими точками – частота позитивної відповіді та повних ремісій, 2-річна ЗВ, показники токсичності, якості життя, фармако-економічний аналіз. Проведено оцінку біологічних особливостей ДВВКЛ у групі несприятливого прогнозу (визначення експресії білків (імуногістохімічним методом) та мутацій генів (FISH-методом) *c-myc*, *bcl2*, *bcl6* у клітинах пухлини).

Аналіз кінцевих точок дослідження проведено як у хворих на ДВВКЛ групи несприятливого прогнозу в цілому, так і в пацієнтів віком до 60 років. Остаточний зріз даних для аналізу усіх показників проведено 20 липня 2017 р. Медіана спостереження становила 22 міс. Пацієнти отримали від 1 до 8 курсів ХТ (в середньому –  $(5,7 \pm 1,8)$  курсів, 95 % ВІ 5,4–6,0); ПТ – отримали 34 (25,7 %); профілактику вторинного ураження ЦНС – 20 (14,3 %) хворих.

Оцінка відповіді на терапію проведена за критеріями Міжнародної робочої групи (2014 р., Lugano Criteria), оцінка якості життя – з використанням візуально-аналогової шкали паперової версії стандартизованого опитувальника EQ-5D-3L, розробленого групою EuroQOL.

При статистичному аналізі використані методи біостатистики. Аналіз проводився в пакетах MedStat (Лях Ю. Є., Гур'янов В. Г., 2004–2011) та EZR v. 1.35 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan, 2017). При аналізі якісних (дискретних, номінальних) показників порівняння між групами здійснювали за побудовою таблиць спряженості із застосуванням критерію Фішера або  $\chi^2$  Пірсона), попарний міжгруповий аналіз – з використанням поправки Бонфероні.

Аналіз виживаності в групах проводили за методом Kaplan–Meier з побудовою кривих виживаності та порівнянням їх за допомогою логрангового критерію. З метою багатофакторного аналізу впливу на показники виживаності використано модель пропорційних інтенсивностей Кокса. Для проведення аналізу ризику виникнення рецидиву в перші 24 міс. після лікування і побудови моделі його прогнозування було використано метод аналізу нейромережкових моделей. Для відбору мінімального набору ознак, пов'язаних з ризиком раннього рецидиву, використано метод генетичного алгоритму відбору змінних. Для оцінки адекватності моделі прогнозування використано метод побудови та аналізу кривих операційних характеристик моделей (ROC-кривих), оцінку якостей прогнозування проводили за площею під кривою операційних характеристик (AUC) та показниками чутливості, специфічності, прогностичності позитивного та негативного результату.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

*Характеристика хворих на ДВБКЛ групи несприятливого прогнозу.* Розподіл пацієнтів за статтю: чоловіків 53,6 %, жінок 46,4 %; середній вік хворих склав ( $55,0 \pm 16,4$ ) років. У 90,0 % хворих зареєстровано III–IV стадії захворювання, B-симптоми виявлено у 57,9 % хворих.

Пацієнтів було розподілено на три групи залежно від отримуваного режиму ХТ: до I групи було включено хворих, які отримували СНОР-подібні режими (53 хворих), до II групи – хворих, які отримували ХТ з режимом R-СНОР (60 хворих), до III – з режимом R-DA-ЕРОСН (27 хворих). Під час аналізу груп за режимом ХТ було виявлено, що пацієнти з III групи (R-DA-ЕРОСН) були молодшого віку ( $39,0 \pm 15,0$ ) років порівняно з I ( $59,0 \pm 13,7$ ) років та II ( $58,6 \pm 41,9$ ) років групами ( $p < 0,0001$ ;  $p_{1vs2}=1,0$ ;  $p_{1vs3} < 0,0001$ ;  $p_{2vs3} < 0,0001$ ). Частота застосування профілактики вторинного ураження ЦНС була вища в III групі та склала 29,6 % порівняно з 3,8 % – у I групі та 16,7 % – у II групі хворих ( $p=0,006$ ;  $p_{1vs2}=0,17$ ;  $p_{1vs3}=0,01$ ;  $p_{2vs3}=0,82$ ).

*Аналіз ефективності та токсичності лікування у хворих на ДВБКЛ групи несприятливого прогнозу.* Позитивної відповіді досягнуто у 39 (73,6 %) хворих з I групи, у 49 (81,7 %) з II групи та у 26 (96,3 %) з III групи ( $p=0,047$ ;  $p_{1vs2}=1,0$ ;  $p_{1vs3}=0,09$ ;  $p_{2vs3}=0,4$ ). Повної ремісії (ПР) було досягнуто у 22 хворих (41,5 %) з I групи, 36 хворих (60,0 %) з II групи та 23 хворих (85,2 %) з III групи ( $p=0,005$ ). Частота рецидивів статистично не відрізнялась у різних групах. Рецидиви виявлені у 12 хворих (22,6 %) з I групи, у 10 хворих (16,7 %) з II групи та 1 хворого (3,7 %) з III групи ( $p=0,096$ ) в період 2–35 міс після завершення лікування, медіана 15 міс. Рефрактерний перебіг виявлено у 14 (26,4 %) з I групи, в 11 (18,3 %) з II групи та 1 пацієнта (3,7 %) з III групи. Пацієнтів, у яких виявлено рецидивний та рефрактерний перебіг захворювання, об'єднано у єдину групу, як хворих із незадовільним результатом терапії.



Кількість таких хворих у I групі склала 26 (49,1 %) пацієнтів, у II групі – 21 (35,0 %) пацієнт, у III групі – 2 (7,4 %) пацієнти (p=0,001).

При аналізі виживаності встановлено, що показник 2-річної БПВ для хворих I групи становив (39,7 ± 5,7) %, II – (55,4 ± 7,2) %, III – (81,5 ± 8,7) % (p=0,0096; p<sub>1vs2</sub>=1,0; p<sub>1vs3</sub> =0,006; p<sub>2vs3</sub> =0,4). 2-річна ЗВ для хворих I групи становила (56,7 ± 7,8) %, II – (67,7 ± 6,6) %, III – (91,2 ± 6,0) % (p=0,043; p<sub>1vs2</sub>=1,0; p<sub>1vs3</sub>=0,03; p<sub>2vs3</sub>=0,08). Пацієнти, які отримували ПТ, мали вищі показники 2-річної БПВ (84,3 ± 6,5) % проти (43,8 ± 5,6) % у хворих, які не отримували ПТ (p=0,0002) та 2-річної ЗВ (86,9 ± 6,1) % проти (61,8 ± 5,3) % відповідно (p=0,0004). Дана тенденція зберігалася в усіх терапевтичних групах (рис. 2, 3).

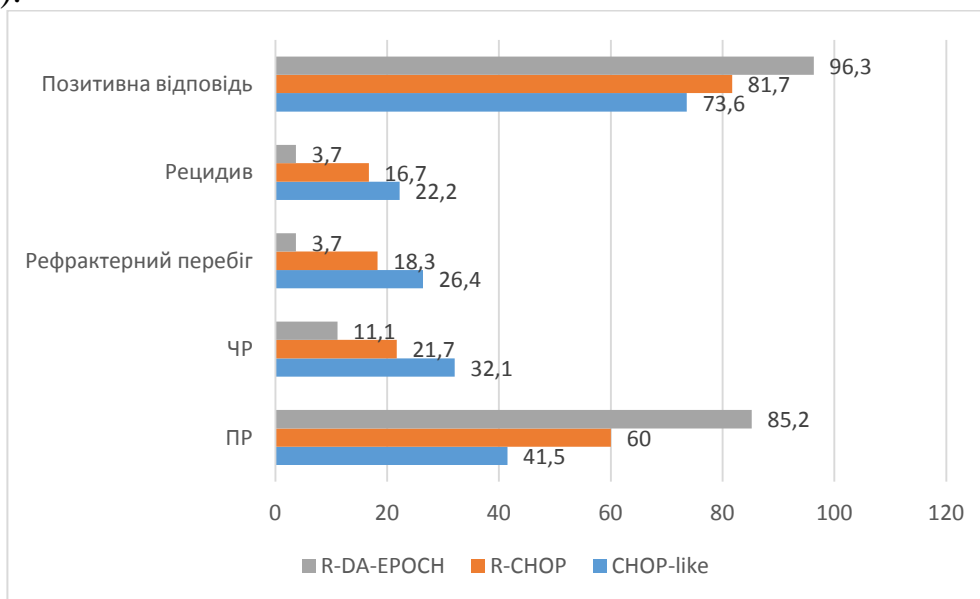


Рис. 2. Безпосередня відповідь на терапію у хворих на ДВВКЛ групи несприятливого прогнозу

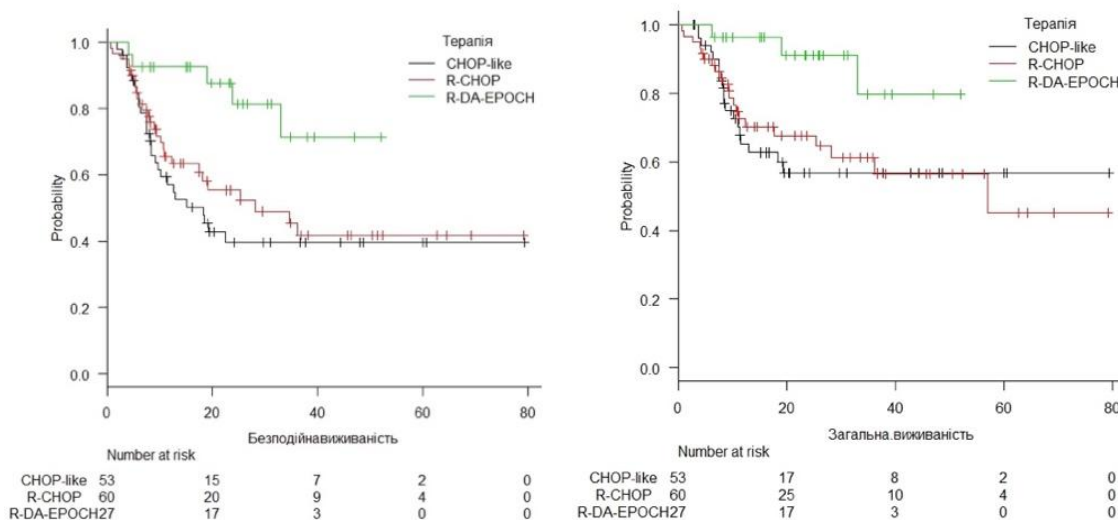


Рис. 3. Показники безподійної та загальної виживаності у хворих на ДВВКЛ групи несприятливого прогнозу

У хворих на ДВВКЛ групи несприятливого прогнозу 80,0 % курсів ХТ ускладнені проявами токсичності. Не виявлено статистично значимої різниці у загальній частоті токсичних ускладнень залежно від отриманого режиму ХТ. В I групі токсичні ускладнення супроводжували 86,6 % курсів ХТ, в середньому ( $5,0 \pm 1,9$ ) курсів; у II групі – 73,0 %, в середньому ( $4,5 \pm 1,8$ ) курсів; у III групі – 85,8 %, в середньому ( $5,2 \pm 1,1$ ) курсів ( $p=0,19$ ). Частота гематологічної токсичності в цілому, у тому числі 3–4 ступенів, була вищою у III групі пацієнтів ( $p=0,03$ ).

Рівень анемії був вищим у I групі пацієнтів ( $p=0,03$ ), рівень нейтропенії, в тому числі 3–4 ступенів, був вищим у III групі пацієнтів ( $p=0,02$  та  $p=0,04$  відповідно). Було виявлено статистично значимі відмінності між групами за частотою розвитку нейропатії та підвищенням рівня трансаміназ, які були вищими у III групі ( $p=0,048$  та  $p=0,02$  відповідно). Смерть унаслідок токсичних ускладнень зареєстрована у двох випадках (1 – в I групі хворих, 1 – в II групі хворих).

Аналіз ролі променевої терапії показав, що пацієнти, які отримували ПТ, мали вищі показники 2-річної БПВ та 2-річної ЗВ порівняно з хворими, які не отримували ПТ ( $43,8 \pm 5,6$  % та  $61,8 \pm 5,3$  % порівняно з  $84,3 \pm 6,5$  % та  $86,9 \pm 6,1$  % ( $p=0,0002$  та  $0,0004$ ). Втім, ПТ частіше отримували пацієнти, які досягли позитивної відповіді на ХТ. Позитивна відповідь на терапію була досягнута у 33 хворих (97,1 %), які отримували ПТ, та у 81 хворого (76,4 %), які не отримували терапію ( $p=0,01$ ). Отже, не представляється можливим стверджувати, що ПТ впливає на виживаність хворих на ДВВКЛ з групи несприятливого прогнозу.

Якість життя було оцінено у 40 пацієнтів за візуально-аналоговою шкалою опитувальника EQ-5D-3L: показник до лікування (QOL1) в загальній групі хворих склав 49,9 % та 61,1 % – після лікування (QOL2). Показники якості життя до терапії (QOL1) не відрізнялися в трьох терапевтичних групах та становили 40 % в I групі, 60 % – у II групі та 70 % – у III групі ( $p=0,06$ ). Після завершення терапії рівень якості життя QOL2 склав 60 % за відповідною шкалою у I групі хворих, 67,5 % – у II групі та 78 % – у III групі ( $p=0,32$ ). Тобто, незважаючи на вищі показники деяких видів токсичності у III групі хворих, застосування режиму R-DA-EPOCH не призвело до погіршення якості життя.

При проведенні фармако-економічного аналізу встановлено, що індекс ефективності витрат для режиму R-CHOP порівняно з CHOP-подібними режимами склав 74850 ум. од., із застосуванням режиму R-DA-EPOCH порівняно з CHOP-подібними режимами – 18801 ум. од., із застосуванням режиму R-DA-EPOCH у порівнянні зі стандартним курсом R-CHOP – 5833 ум. од. на кожного хворого, що є нижчим показником, ніж максимально допустимий (від 20000 ум. од. в країнах Східної Європи – до 166000 ум. од. у деяких штатах США). Це свідчить, що застосування режиму R-DA-EPOCH є економічно доцільним (рис. 4).

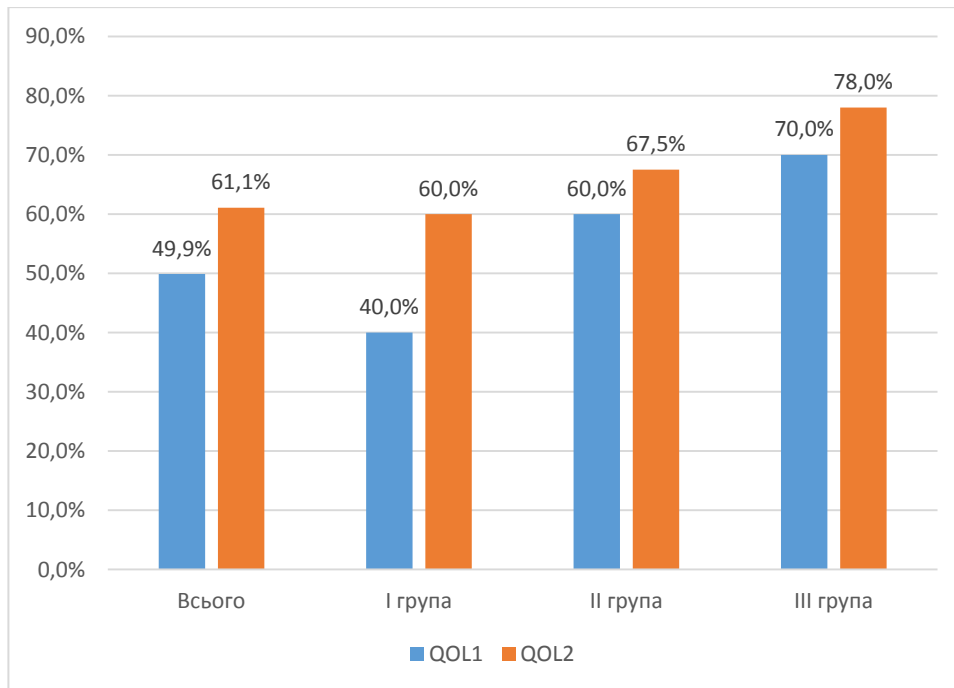


Рис. 4. Показники якості життя до та після проведення хіміотерапії

*Аналіз ефективності та токсичності лікування у хворих на ДВБКЛ групи несприятливого прогнозу віком до 60 років.* Серед хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому групи несприятливого прогнозу ідентифіковано 74 пацієнтів віком до 60 років, з них у I групі – 24 хворих, у II групі – 26 хворих, у III групі – 24 хворих.

Не виявлено значимих відмінностей серед цих хворих у різних терапевтичних групах за клініко-гематологічними характеристиками, окрім частоти застосування профілактики вторинного ураження ЦНС, яка була вищою у III групі – 33,3 % порівняно з 4,2 та 23,1 % у I та II групах відповідно,  $p=0,04$ .

Проте, при попарному міжгруповому порівнянні частоти застосування профілактики вторинних уражень ЦНС відмінностей між групами не виявлено ( $p_{1vs2}=0,39$ ;  $p_{1vs3}=0,08$ ;  $p_{2vs3}=1,0$ ).

При оцінці ефективності лікування не виявлено відмінностей за показниками безпосередньої ефективності терапії у хворих, які отримували лікування за різними режимами терапії.

Позитивна відповідь на терапію була досягнута у 18 хворих (75,0 %) з I групи, 21 хворого (80,8 %) з II групи та 23 хворих (95,8 %) з III групи ( $p=0,13$ ). ПР було досягнуто у 22 хворих (41,5 %) з I групи, 36 хворих (60,0 %) – з II групи та 23 хворих (85,2 %) – з III групи ( $p=0,1$ ).

Показник 2-річної БПВ склав  $(42,7 \pm 11,4)$  % в I групі хворих,  $(64,3 \pm 10,4)$  % – у II групі хворих,  $(86,3 \pm 7,5)$  % – у III групі хворих ( $p=0,045$ ), а показник 2-річної ЗВ у групах склав  $(71,2 \pm 10,1)$  %,  $(73,7 \pm 9,4)$  % та  $(90,2 \pm 6,7)$  % відповідно ( $p=0,18$ ) (рис. 5).

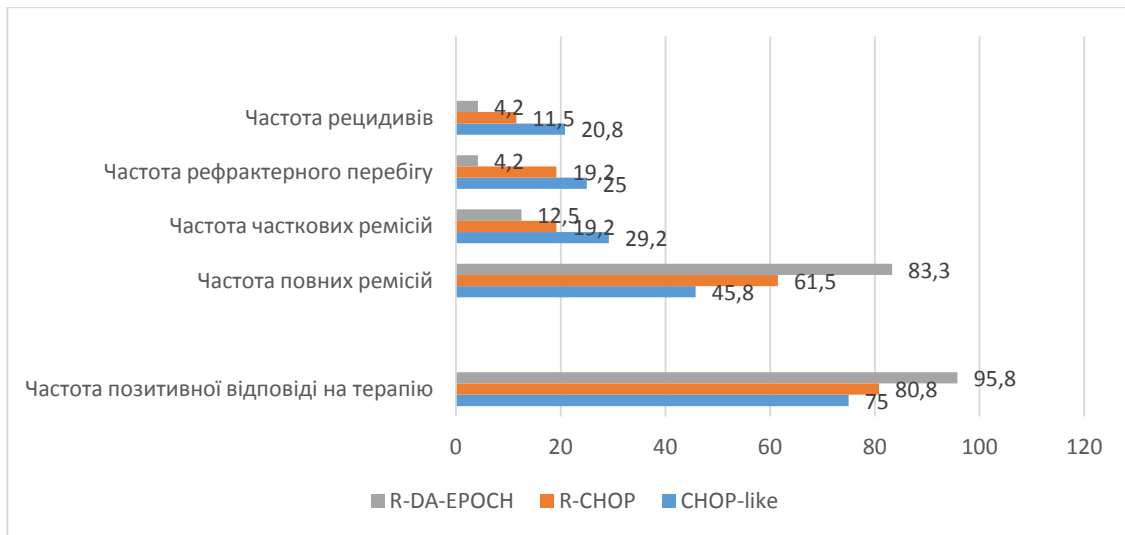


Рис. 5. Безпосередня відповідь на терапію у хворих на ДВВКЛ групи несприятливого прогнозу віком до 60 років

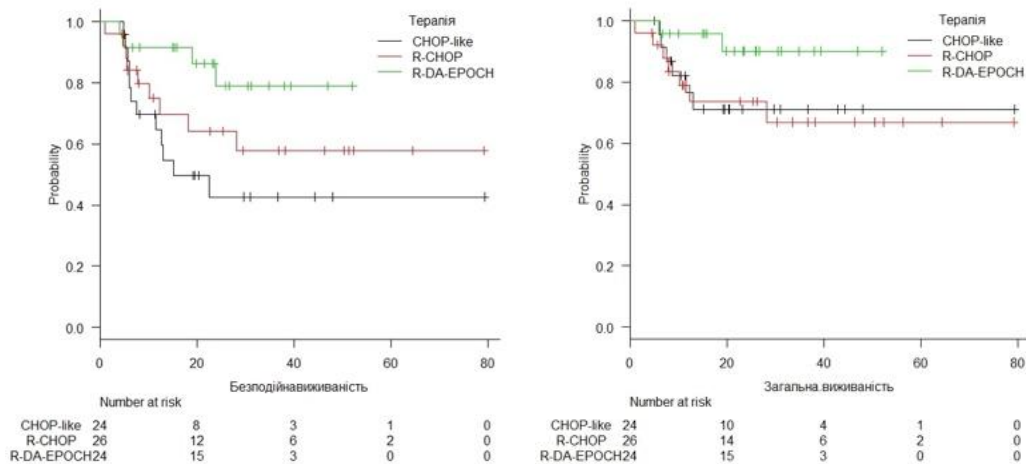


Рис. 6. Показники 2-річної безпідійної та 2-річної загальної виживаності у хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому групи несприятливого прогнозу віком до 60 років

У хворих на ДВВКЛ групи несприятливого прогнозу віком до 60 років 79,5 % курсів ХТ були ускладнені токсичними проявами. Не виявлено відмінностей за частотою ускладнень ХТ між трьома терапевтичними групами. Виявлено різницю за частотою розвитку гематологічних ускладнень, яка була вищою в III групі ( $p=0,03$ ).

Виявлено статистично значимі відмінності між групами ХТ за рівнем розвитку анемії, який був нижчим у II групі ( $p=0,04$ ), нейтропенії, у тому числі 3–4 ступенів, які були вищими в III групі ( $p=0,04$ ). Серед негематологічної токсичності виявлено відмінності між групами за частотою нейротоксичності, яка була вищою в III групі ( $p=0,023$ ), та гіперглікемії, яка була вищою в I групі ( $p=0,05$ ).

*Вторинні ураження центральної нервової системи та їх профілактика.* Профілактику ураження ЦНС отримали 20 (14,3 %) хворих на ДВВКЛ групи несприятливого прогнозу, вторинні ураження ЦНС зареєстровані у 7 (5,0 %) хворих у загальній групі пацієнтів. Не було встановлено впливу між обраним режимом ХТ та застосуванням профілактики вторинних уражень ЦНС на ризик розвитку таких ускладнень ( $p=0,3$ ).

Проте виявлено вплив проведення профілактики вторинних уражень ЦНС в обсязі 3–4 курсів ХТ з внутрішньовенним введенням метотрексату в дозі  $3,5 \text{ г/м}^2$  1 раз на 21 день на показники віддалених результатів. Так, 2-річна БПВ склала 100 % у групі хворих, які отримували профілактику, порівняно з  $(51,0 \pm 4,9) \%$  у групі хворих, яким така профілактика не була проведена ( $p=0,01$ ). Показник 2-річної ЗВ склав 100 % та  $(65,7 \pm 5,6) \%$  відповідно ( $p=0,046$ ) (рис. 7).

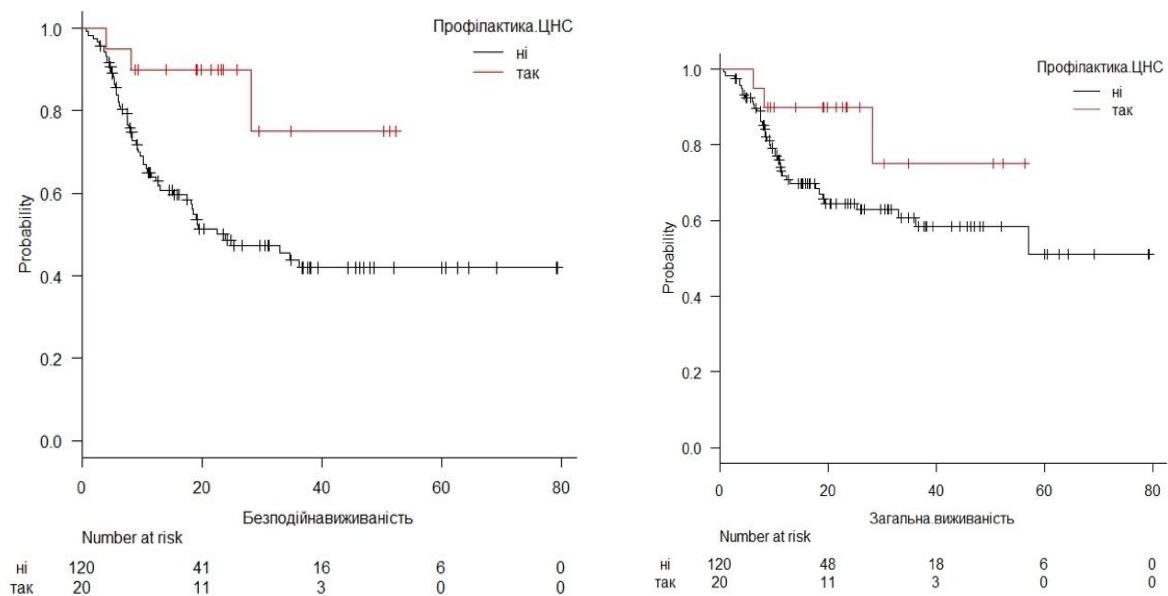


Рис. 7. Показники виживаності хворих на ДВВКЛ групи несприятливого прогнозу залежно від проведення профілактики вторинних уражень ЦНС

*Аналіз прогностичного значення біологічних властивостей ДВВКЛ у пацієнтів групи несприятливого прогнозу.* Проведено аналіз біологічних властивостей пухлини, а саме імуногістохімічної експресії білків та мутацій генів *bcl2*, *bcl6* та *c-myc* (FISH-метод). Частота позитивної експресії білків склала: 84,3 % – для *bcl2*, 56,4 % – для *bcl6* та 28,6 % – для *c-myc*. Частота мутацій генів *bcl2*, *bcl6* та *c-myc* склала: 0,0; 46,7 та 15,8 % відповідно.

При аналізі впливу імуногістохімічних та цитогенетичних маркерів на показники виживаності виявлено, що єдиним значимим чинником була експресія білка *bcl2*. Показник 2-річної БПВ склав  $(83,9 \pm 10,5) \%$  для хворих без експресії білка та  $(52,6 \pm 6,3) \%$  – з наявністю його експресії ( $p=0,02$ ), а показник 2-річної ЗВ склав  $(92,3 \pm 7,4) \%$  та  $(62,4 \pm 6,3) \%$  відповідно ( $p=0,03$ ) (рис. 8).

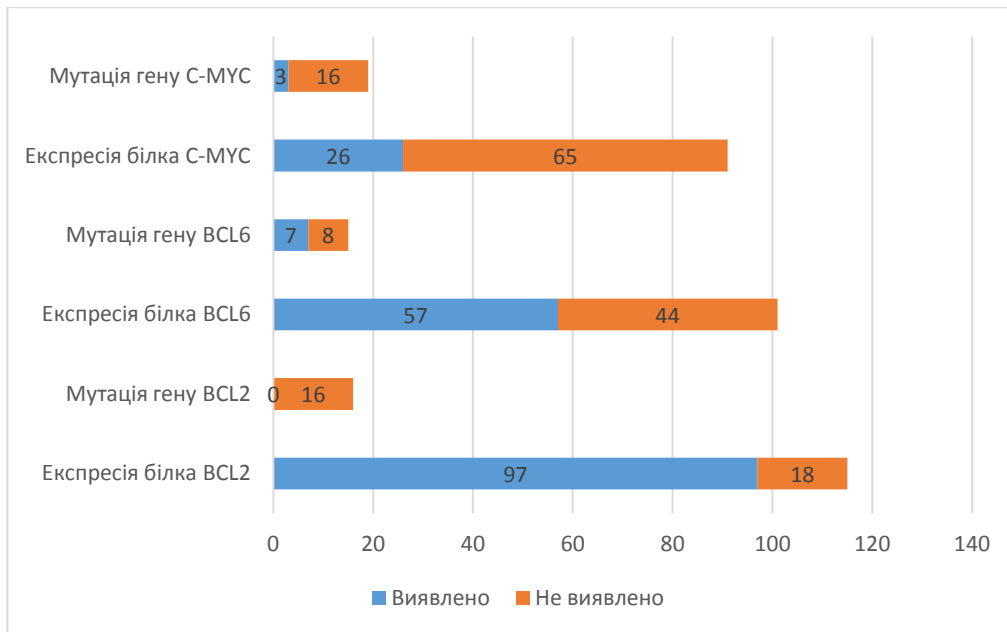


Рис. 8. Співвідношення позитивних та негативних результатів імуногістохімічних та FISH-реакцій для bcl2, bcl6 та c-мус у хворих на ДВБКЛ групи несприятливого прогнозу

Багатофакторний аналіз та прогнозування виникнення рецидивів лімфоми у хворих на ДВБКЛ групи несприятливого прогнозу. На основі отриманих даних створено нелінійну 5-факторну модель прогнозування ризику розвитку рецидиву протягом 24 міс. після завершення лікування, яка враховує наступні ознаки: експресія bcl2, стадія (рання або пізня), вік до/понад 60 років, кількість екстранодальних вогнищ (до 1 (включно) або 2 та більше), режим терапії (CHOP, R-CHOP або R-DA-EPOCH). При обраному критичному порогові для тесту  $Y_{crit}=0,5$  позитивне прогностичне значення складає 70,8 %, негативне прогностичне значення – 85,2 %. Для зручності розрахунку ступеня ризику модель прогнозування реалізована в середовищі табличного процесора Excel (рис. 9).

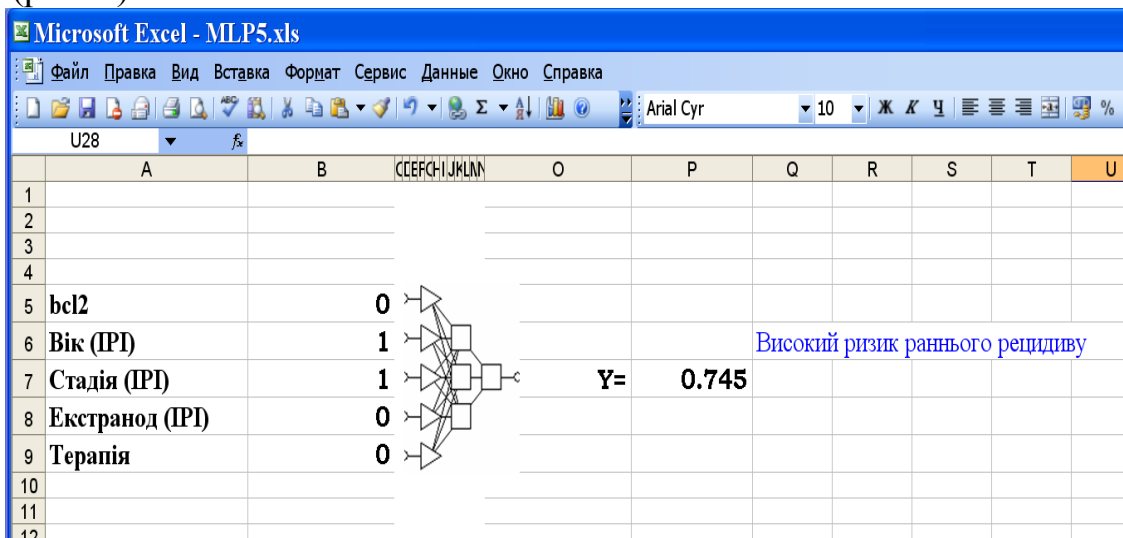


Рис. 9. Інтерфейс моделі прогнозування ризику раннього рецидиву (нелінійна нейромережева модель MLP5)

На основі даної моделі створено алгоритм лікування хворих на ДВВКЛ групи несприятливого прогнозу. Відповідно до даного алгоритму проведення ХТ з режимом R-DA-EPOCH рекомендоване хворим з наявністю наступних факторів ризику: лише експресія білка bcl2, лише III–IV стадії захворювання, комбінація віку понад 60 років та наявності експресії білка bcl2 або III–IV стадій захворювання.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено важливе наукове завдання клінічної онкології – підвищення ефективності терапії хворих на ДВВКЛ групи несприятливого прогнозу шляхом визначення оптимального режиму терапії з урахуванням клініко-гематологічних та імуногістохімічних властивостей пухлини.

1. При вивченні клініко-гематологічних, імуногістохімічних та молекулярно-генетичних особливостей ДВВКЛ групи несприятливого прогнозу встановлено, що розподіл хворих за статтю був порівнянним (53,6 % чоловіків та 46,4 % жінок); середній вік хворих склав ( $55,0 \pm 16,4$ ) років, переважали пізні стадії (III–IV) захворювання (90,0 %). У значної частини хворих виявлено експресію білків bcl2 (84,3 %), bcl6 (56,7 %) та c-myc (28,6 %), мутації відповідних генів виявлені у 0,0; 46,7 та 15,8 % хворих.

2. Кращі показники безпосередніх та віддалених результатів терапії були досягнуті в групі пацієнтів, які отримували лікування з режимом R-DA-EPOCH (III група) порівняно з СНОР-подібними режимами (I група) та R-СНОР (II група). Так, позитивна відповідь на терапію була досягнута у 96,3 % хворих з III групи проти 73,6 та 81,7 % хворих – I та II груп відповідно ( $p=0,047$ ). ПР було досягнуто у 85,2 % хворих з III групи проти 41,5 та 60,0 % хворих – I та II груп відповідно ( $p=0,005$ ). Для пацієнтів віком до 60 років отримано аналогічні результати.

3. Показник 2-річної БПВ у хворих з III групи становив ( $81,5 \pm 8,7$ ) % проти ( $39,7 \pm 5,7$ ) % у хворих з I групи та ( $55,4 \pm 7,2$ ) % у хворих з II групи ( $p=0,0096$ ). 2-річна ЗВ у III групі становила ( $91,2 \pm 6,0$ ) % проти ( $56,7 \pm 7,8$ ) % у I групі та ( $67,7 \pm 6,6$ ) % у II групі хворих ( $p=0,043$ ). Для пацієнтів віком до 60 років отримано аналогічні результати.

4. При проведенні аналізу токсичності лікування встановлено, що загальна частота розвитку ускладнень ХТ була порівнянна в усіх трьох групах ( $p=0,19$ ), однак у пацієнтів I групи частіше спостерігали анемію (72,3 % проти 52,6 % в II групі та 67,9 % в III групі,  $p=0,03$ ); у пацієнтів III групи частіше спостерігали нейтропенію 3–4 ступенів (30,2 проти 19,5 % в I групі та 16,4 % в II групі,  $p=0,048$ ), нейропатію (18,5 проти 10,4 та 6,2 % відповідно,  $p=0,048$ ) та підвищення рівня трансаміназ (24,0 проти 12,4 та 16,7 % відповідно,  $p=0,02$ ). Вища частота окремих ускладнень у III групі хворих не впливала на якість життя пацієнтів. Індекс якості життя після терапії склав 78 % у III групі хворих, 60 % – у I групі та 67,5 % – у II групі ( $p=0,32$ ).

5. Проведення профілактики вторинних уражень ЦНС з введенням 3–4 курсів ХТ з метотрексатом у дозі  $3,5 \text{ г/м}^2$  внутрішньовенно 1 раз на 21 день сприяло покращанню виживаності хворих. Так, 2-річна БПВ у групі хворих, які отримували таку профілактику, склала 100 % порівняно з ( $51,0 \pm 4,9$ ) % у групі хворих, яким така профілактика не була проведена ( $p=0,01$ ), а показник 2-річної ЗВ – 100 % та ( $65,7 \pm 5,6$ ) % відповідно ( $p=0,046$ ).

6. Визначено, що серед біологічних факторів негативне прогностичне значення має експресія білка bcl2, незалежно від виду терапії, яку отримували хворий. Так, показник 2-річної БПВ за наявності експресії білка bcl2 склав ( $52,6 \pm 6,3$ ) % проти ( $83,9 \pm 10,5$ ) % – при відсутності його експресії ( $p=0,02$ ), а показник 2-річної ЗВ – 63,4 проти 92,3 % відповідно ( $p=0,03$ ).

7. Розроблено алгоритм лікування на основі нелінійної моделі прогнозування ризику розвитку рецидиву в перші 2 роки після завершення лікування, яка враховує наступні фактори ризику: експресію bcl2, стадію (рання чи пізня), вік до/понад 60 років, кількість екстранодальних вогнищ (до 1 (включно) або 2 та більше), режим терапії (СНОР, R-СНОР або R-DA-ЕРОСН).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. План обстеження хворих на ДВБКЛ групи несприятливого прогнозу до початку терапії має враховувати клінічні та імуногістохімічні фактори ризику (стандартний МПІ та визначення експресії білків bcl2, bcl6, c-тус).

2. Призначення ХТ з режимом R-DA-ЕРОСН хворим на ДВБКЛ групи несприятливого прогнозу суттєво покращує як безпосередні, так і віддалені показники ефективності терапії, не спричиняє істотної токсичності та впливу на якість життя хворих, є економічно доцільним.

3. Проведення профілактики вторинних уражень ЦНС (3–4 курси ХТ з метотрексатом у дозі  $3,5 \text{ г/м}^2$  внутрішньовенно 1 раз на 21 день) після завершення запланованого об'єму хіміотерапевтичного лікування сприяє підвищенню показника виживаності хворих.

4. Застосування нелінійної 5-факторної моделі, яка враховує експресію білка bcl2, стадію (рання чи пізня), вік до/понад 60 років, кількість екстранодальних вогнищ (до 1 (включно) або 2 та більше), режим терапії (СНОР, R-СНОР або R-DA-ЕРОСН), дозволяє прогнозувати ризик раннього рецидиву. Схема терапії повинна бути призначена залежно від розрахованого ризику розвитку рецидиву у пацієнта. Відповідно до даної моделі проведення ХТ з режимом R-DA-ЕРОСН рекомендоване хворим з наявністю наступних факторів ризику: лише експресії білка bcl2, лише з III–IV стадіями захворювання, комбінація віку понад 60 років та наявності експресії білка bcl2 або III–IV стадій захворювання.



## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Філоненко К. С. Лікування хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому групи високого ризику: стан проблеми / К. С. Філоненко, І. А. Крячок, А. В. Мартинчик // Лікарська справа. – 2017. – № 1–2 (1141). – С. 9–19. *(Особистий внесок: добір та аналіз наукової літератури, обробка отриманих даних, подання результатів власних досліджень, підготовка статті до друку.)*
2. Філоненко К. С. Вторинні ураження ЦНС у хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому: проблеми, досягнення, перспективи / К. С. Філоненко, І. А. Крячок // Клин. онкологія. – 2017. – № 1 (25). – С. 37–41. *(Особистий внесок: добір та аналіз наукової літератури, обробка отриманих даних, подання результатів власних досліджень, написання статті.)*
3. Крячок І. А. Профілактика ураження центральної нервової системи у хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому / І. А. Крячок, К. С. Філоненко, Є. В. Кущевий // Клин. онкологія. – 2016. – № 3 (23). – С. 63–66. *(Особистий внесок: добір та аналіз наукової літератури, обробка отриманих даних, подання результатів власних досліджень, написання та оформлення статті.)*
4. Історичні аспекти класифікації неходжкінських лімфом і сучасний стан проблеми визначення прогнозу при дифузних В-великоклітинних лімфомах / І. А. Крячок, А. В. Мартинчик, К. С. Філоненко, О. М. Алексик, Є. В. Кущевий, І. Б. Титоренко // Онкологія. – 2016. – Т. 18, № 3 (69). – С. 177–183. *(Особистий внесок: обробка отриманих даних, подання результатів власних досліджень.)*
5. Ефективність лікування ритуксимабом хворих з неходжкінською лімфомою / І. А. Крячок, К. С. Філоненко, Г. О. Губарева, І. Б. Титоренко, О. І. Новосад, Т. В. Каднікова, О. М. Алексик, А. В. Мартинчик, Є. В. Кущевий, Я. В. Пастушенко, Л. Б. Куценко // Лікарська справа. – 2011. – № 1–2 (1108). – С. 117–121. *(Особистий внесок: добір та аналіз наукової літератури, обробка отриманих даних, подання результатів власних досліджень, написання та оформлення статті.)*
6. Эффективность терапии пациентов с неходжскими лимфомами с использованием препарата Ритуксимаб / И. А. Крячок, К. С. Филоненко, А. А. Губарева, И. Б. Титоренко, Е. М. Алексик, Т. В. Кадникова, О. И. Новосад, А. В. Мартынич, Е. В. Кущевой, Я. В. Пастушенко, Л. Б. Куценко // Клин. онкология. – 2011. – № 3 (3). – С. 81–84. *(Особистий внесок: добір та аналіз наукової літератури, написання статті.)*
7. Терапия пациентов с ДВККЛ: мировой опыт в украинской медицине / К. С. Филоненко, И. А. Крячок, Е. М. Алексик, И. Б. Титоренко, А. В. Мартынич, Т. В. Кадникова, О. И. Новосад, Е. В. Кущевой // Клин. онкология. – 2011. – № 4 (4). – С. 82–87. *(Особистий внесок: добір та аналіз наукової літератури, обробка отриманих даних, подання результатів власних досліджень, написання та оформлення статті.)*

8. Пат. на корисну модель 115548, Україна, МПК А61К 31/00 А61Р 35/00. Спосіб лікування хворих на неходжкінську В-великоклітинну лімфому високого ступеня ризику / Крячок І. А., Алексик О. М., Титоренко І. Б., Філоненко К. С., Мартинчик А. В., Степанішина Я. А. ; Національний інститут раку. – u201609364 ; заявл. 09. 09. 16 ; опубл. 25. 04. 2017. – Бюл. 8.

9. Пат. на корисну модель 115897 Україна, МПК (2017. 01) G01N 33/574 А61В 10/00. Спосіб прогнозування перебігу захворювання у хворих на неходжкінські дифузні В-великоклітинні лімфоми / Крячок І. А., Мартинчик А. В., Титоренко І. Б., Філоненко К. С., Алексик О. М., Степанішина Я. А. ; Національний інститут раку. – № u201612841 ; заявл. 16. 12. 16 ; опубл. 25. 04. 2017. – Бюл. 8.

10. Пат. на корисну модель 117848 Україна, МПК (2017. 01) А61В 10/00 G01N 33/574 G01N 33/53. Спосіб прогнозування сприятливого перебігу захворювання у хворих на неходжкінські дифузні В-великоклітинні лімфоми / Крячок І. А., Мартинчик А. В., Філоненко К. С., Титоренко І. Б., Алексик О. М., Степанішина Я. А. ; Національний інститут раку. – № u201700895 ; заявл. 01.02.17 ; опубл. 10. 07. 2017. – Бюл. 13.

11. Пат. на корисну модель 117849 Україна, МПК (2017. 01) G01N 33/50. Спосіб прогнозування перебігу захворювання у хворих на неходжкінські дифузні В-великоклітинні лімфоми / Крячок І. А., Філоненко К. С., Мартинчик А. В., Титоренко І. Б., Алексик О. М., Степанішина Я. А. ; Національний інститут раку. – № u201700896 ; заявл. 01. 02. 17 ; опубл. 10. 07. 2017. – Бюл. 13.

12. Лікування хворих з дифузною В-великоклітинною лімфомою віком 18–60 років : інформ. лист / І. А. Крячок, Г. О. Губарева, К. С. Філоненко, О. М. Алексик, А. В. Мартинчик. – Київ, 2014. – 4 с.

13. Лікування хворих з дифузною В-великоклітинною лімфомою з групи високого ризику : інформ. лист / І. А. Крячок, К. С. Філоненко, А. В. Мартинчик, Я. А. Степанішина, І. Б. Титоренко, О. М. Алексик, . – Київ, 2017. – 4 с.

14. Лікування пацієнтів з ДВВКЛ молодого віку / І. А. Крячок, К. С. Філоненко, О. М. Алексик, І. Б. Титоренко, А. В. Мартинчик // XII з'їзд онкологів України : (матеріали з'їзду) 20–22 вересня 2011 р. Судак, АР Крим. – Клин. онкологія. – 2011. – Спец. вып. II. – С. 165.

15. Ефективність терапії пацієнтів з НХЛ з використанням ритуксимаб-вмісних режимів / І. А. Крячок, К. С. Філоненко, Г. О. Губарева, І. Б. Титоренко, О. М. Алексик, Т. В. Каднікова, О. І. Новосад, А. В. Мартинчик, Є. В. Кущевий, Л. Б. Куценко // Там само. – С. 165.

16. Прогностическое значение иммуногистохимической экспрессии Vcl-6 у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой / А. В. Мартынич, И. А. Крячок, Е. С. Филоненко, Е. М. Алексик, И. Б. Титоренко, Е. В. Кущевой // Перспективы диагностики и лечения гематологических заболеваний : материалы конф. – Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2016. – Т. 2, № 1. – С. 172–175.

17. Экспрессия BCL-2 и BCL-6 клетками диффузной В-крупноклеточной лимфомы у пациентов из группы высокого риска / Е. С. Филоненко, И. А. Крячок, А. В. Мартынчик, И. Б. Титоренко // Перспективы диагностики и лечения гематологических заболеваний : материалы конф. – Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2016. – Т. 2, № 1. – С. 178–179.

18. The predictive value of immunohistochemical expression of BCL-2, BCL-6, MUM1, CD10 and CD30 in patients with diffuse large B-cell lymphoma / I. A. Kryachok, A. V. Martynchyk, K. S. Filonenko, A. N. Grabovoj, S. A. Antoniuk, I. B. Tytorenko, E. M. Aleksik, Y. A. Stepanishina, O. I. Novosad, T. V. Kadnikova // ESMO 2016 Congress : abstr. book, Copenhagen, Denmark, 07–11 October 2016 // Annals of Oncology. – 2016. – V. 27, suppl. 6. – P. 923.

19. The role of radiation therapy in DLBCL in a single institution study / I. A. Kryachok, E. M. Aleksik, K. S. Filonenko, Z. P. Fedorenko, I. B. Tytorenko, A. V. Martynchyk, Y. A. Stepanishina, L. B. Koutsenko // ESMO 2016 Congress : abstr. book, Copenhagen, Denmark, 07–11 October 2016 // Annals of Oncology. – 2016. – V. 27, suppl. 6. – P. 375.

20. Treatment results in patients with diffuse large B-cell lymphoma from high risk and high-intermediate risk groups / I. Kriachok, K. Filonenko, A. Martynchyk, I. Titorenko, I. Stepanishyna, O. Aleksyk, I. Dyagil, E. Kushchevyu, Z. Martina, V. Kozlov // 22<sup>nd</sup> Congress of the European Hematology Association. Madrid, Spain, June 22–25, 2017. – Hematologica. – 2017. – № 102(s2). – P. 690.

## АНОТАЦІЯ

**Філоненко К.С. Удосконалення лікування хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому групи несприятливого прогнозу з урахуванням біологічних властивостей пухлини.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія. – Національний інститут раку, Київ, 2017.

Дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі сучасної онкології – підвищенню ефективності лікування хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому групи несприятливого прогнозу шляхом визначення оптимального режиму терапії з урахуванням клініко-гематологічних та імуногістохімічних властивостей пухлини.

Визначено клініко-гематологічні, імуногістохімічні та молекулярно-генетичні особливості ДВВКЛ групи несприятливого прогнозу. Вивчено ефективність, токсичність, якість життя у хворих на ДВВКЛ групи несприятливого прогнозу, які отримують лікування за СНОР-подібними режимами, режимом R-СНОР та R-DA-ЕРОСН.

Вивчено ефективність та токсичність вказаних режимів ХТ у хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому групи несприятливого прогнозу віком до 60 років. Визначено оптимальний режим профілактики вторинних уражень ЦНС.

Визначено оптимальні підходи до лікування, побудовано алгоритм лікування хворих на ДВККЛ групи несприятливого прогнозу з урахуванням клініко-гематологічних та імуногістохімічних особливостей пухлини.

**Ключові слова:** дифузна В-великоклітинна лімфома, несприятливий прогноз, режими хіміотерапії R-DA-EPOCH, R-CHOP, фактори прогнозу, ураження ЦНС.

## АННОТАЦІЯ

**Филоненко Е.С. Усовершенствование лечения больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой группы неблагоприятного прогноза с учетом биологических свойств опухоли. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.07 – онкология. – Национальный институт рака, Киев, 2017.

Диссертационная работа посвящена актуальной проблеме современной онкологии – повышению эффективности лечения больных ДВККЛ группы неблагоприятного прогноза путем определения оптимального режима терапии с учетом клиничко-гематологических и иммуногистохимических свойств опухоли.

Определены клиничко-гематологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические особенности ДВККЛ группы неблагоприятного прогноза. Изучены эффективность, токсичность, качество жизни у больных ДВККЛ группы неблагоприятного прогноза, которые получали лечение CHOP-подобными режимами и режимами R-CHOP и R-DA-EPOCH. Наиболее высокие показатели эффективности терапии были достигнуты в III группе пациентов (R-DA-EPOCH). Так, положительный ответ на терапию был достигнут у 96,3 % больных из III группы против 73,6 и 81,7 % больных из I и II групп соответственно ( $p=0,047$ ).

Показатель 2-летней бессобытийной (БСВ) у больных III группы составил  $(81,5 \pm 8,7) \%$  против  $(39,7 \pm 5,7) \%$  у больных I группы и  $(55,4 \pm 7,2) \%$  – у больных II группы ( $p=0,0096$ ). 2-летняя общая выживаемость (ОВ) в III группе составила  $(91,2 \pm 6,0) \%$  против  $(56,7 \pm 7,8) \%$  в I группе и  $(67,7 \pm 6,6) \%$  – во II группе больных ( $p=0,043$ ). Общая частота развития осложнений ХТ была сопоставимой во всех трех группах ( $p=0,19$ ), однако в I группе пациентов чаще наблюдали анемию (72,3 против 52,6 % во II группе и 67,9 % – в III группе,  $p=0,03$ ), в III группе пациентов чаще наблюдали нейтропению 3–4 степени (30,2 против 19,5 % в I группе и 16,4 % во II группе,  $p=0,048$ ), нейропатию (18,5 против 10,4 та 6,2 % соответственно,  $p=0,048$ ) и повышение уровня трансаминаз (24 против 12,4 и 16,7 % соответственно,  $p=0,02$ ). Большая частота некоторых осложнений в III группе больных не влияла на качество жизни пациентов. Индекс качества жизни после окончания терапии составил 78 % в III группе больных, 60 % – в I группе и 67,5 % – во II группе ( $p=0,32$ ).

Изучено эффективность и токсичность указанных режимов ХТ у больных ДВККЛ группы неблагоприятного прогноза в возрасте до 60 лет. Наиболее высокие показатели эффективности терапии также были достигнуты в III группе пациентов (R-DA-EPOCH).

Показатель 2-летней БСВ составил ( $86,3 \pm 7,5$ ) % в III группе больных против ( $42,7 \pm 11,4$ ) % и ( $64,3 \pm 10,4$ ) % – в I и II группе соответственно ( $p=0,045$ ). Показатели 2-летней ОВ существенно не отличались и составили ( $71,2 \pm 10,1$ ) % в I группе, ( $73,7 \pm 9,4$ ) % – во II группе и ( $90,2 \pm 6,7$ ) % – в III группе пациентов,  $p=0,18$ ). Выявлено влияние профилактики вторичных поражений ЦНС на показатели выживаемости больных ДВККЛ группы неблагоприятного прогноза. Так, 2-летняя БСВ в группе больных, которые получали профилактику, составила 100 % в сравнении с ( $51,0 \pm 4,9$ ) % в группе больных, которым такая профилактика не была проведена ( $p=0,01$ ), а показатель 2-летней ОВ – 100 % и ( $65,7 \pm 5,6$ ) % соответственно ( $p=0,046$ ). Установлены оптимальные подходы к лечению данной категории больных, разработан алгоритм лечения больных ДВККЛ группы неблагоприятного прогноза с учетом клинико-гематологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических особенностей опухоли. Так, проведение ХТ с режимом R-DA-EPOCH рекомендовано больным с наличием следующих факторов риска: только экспрессия белка bcl2, только III–IV стадии заболевания, комбинация возраста старше 60 лет и наличия экспрессии белка bcl2 или III–IV стадий заболевания.

**Ключевые слова:** диффузная В-крупноклеточная лимфома, неблагоприятный прогноз, режимы химиотерапии R-DA-EPOCH, R-CHOP, факторы прогноза, поражение ЦНС.

## ABSTRACT

**Filonenko K.S. Improvement of the treatment of patients with Diffuse large B-cell lymphoma with unfavorable risk accordingly to tumor biological characteristics.** – Manuscript.

Dissertation for the degree of candidate of medical sciences, specialty 14.01.07 – Oncology. – National Cancer Institute, Kyiv, 2017.

The thesis is dedicated to the one of the challenging issues in modern oncology – increasing of treatment efficacy in patients with DLBCL with unfavorable risk using optimal therapy regimen taking into consideration clinical, hematologic, and immunohistochemical features.

Clinical and hematologic, immunohistochemical, molecular and cytogenetic features of DLBCL in patients with unfavorable risk were identified. Assessment of treatment efficacy, toxicity, quality of life, and pharmacoeconomic analysis in patients with DLBCL with unfavorable risk treated with CHOP-like regimens, R-CHOP and R-DA-EPOCH was performed. Assessment of treatment efficacy, and toxicity in patients with DLBCL with unfavorable risk in the age under 60 years old was performed.

Optimal regimen of CNS prophylaxis was defined. Optimal approach to the treatment of these patients was determined.

Algorithm of treatment of patients with DLBCL with unfavorable risk accordingly to clinical and hematologic, immunohistochemical, molecular and cytogenetic features of tumor was defined.

**Key words:** Diffuse large B-cell lymphoma, R-DA-EPOCH, R-CHOP, prognostic factors, CNS involvement.

### **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

ЕНА	–	Європейська гематологічна асоціація (European Hematology Association)
ESMO	–	Європейське товариство медичних онкологів (European Society for Medical Oncology)
FISH	–	флюоресцентна in-situ гібридизація (Fluorescent in-situ hybridization)
QOL	–	якість життя (Quality of life)
БПВ	–	безпідійна виживаність
ВІ	–	вірогіднісний інтервал
ДВБКЛ	–	дифузна В-великоклітинна лімфома
ЗВ	–	загальна виживаність
МПІ	–	міжнародний прогностичний індекс
НХЛ	–	неходжкінська лімфома
ПР	–	повна ремісія
ПТ	–	променева терапія
ХТ	–	хіміотерапія
ЦНС	–	центральна нервова система