



*А.К. Ковязин¹, Л.В. Филатова¹, И.С. Зюзгин¹, А.С. Артемьева¹,
 И.Л. Поляцкин¹, Л.А. Крамынин¹, Т.Ю. Семиглазова^{1,2}*

Влияние высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в первой линии на прогноз пациентов с IV стадией диффузной В-крупноклеточной лимфомы

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
²ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

Актуальность. Преимущество применения высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с ауто-ТГСК) в первой линии диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) с целью снижения риска развития рецидива и улучшения прогноза не определено и актуально для клинических исследований.

Цель. Изучение влияния ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии на прогноз у пациентов с IV стадией ДВКЛ.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализировано 105 пациентов, в возрасте 18–65 лет, с IV стадией ДВКЛ NOS, IPI ≥ 2 , достигших полного ответа/частичного ответа (ПО/ЧО) после 6 курсов R-СНОР/R-DA-ЕРОСН. Пациенты получали лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2010 по 2019 гг. В группе ТГСК (n = 35) проводилась ВДХТ с ауто-ТГСК в первой ремиссии. Пациенты группы сравнения (n = 70) находились под наблюдением после 6 курсов иммунохимиотерапии (ИХТ) при достижении ПО.

Результаты: ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии продемонстрировала преимущество в показателях 1-годичной (p = 0,01) и 3-летней безрецидивной (БРВ) (p = 0,029), общей выживаемости (ОВ) (p = 0,047). У пациентов с лимфомой с коэкспрессией *тус*, *bcl-2* (double-expressor lymphoma, DEL) отмечено более значимое улучшение 1-годичной (p < 0,001) и 3-летней безрецидивной (БРВ) (p < 0,001) и общей выживаемости (ОВ) (p < 0,001) при проведении ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии. В группе ТГСК наличие DEL не влияло на 1-годичную (p = 0,44), 3-летнюю БРВ (p = 0,17) и ОВ (p = 0,34).

Заключение. ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии улучшает прогноз у пациентов с IV стадией ДВКЛ, IPI ≥ 2 . У пациентов с DEL благоприятное влияние ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии на БРВ, ОВ выше. Неблагоприятное

влияние DEL на прогноз нивелируется проведением ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома; высокий риск, IV стадия; трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

Для цитирования: Ковязин А.К., Филатова Л.В., Зюзгин И.С., Артемьева А.С., Поляцкин И.Л., Крамынин Л.А., Семиглазова Т.Ю. Влияние высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в первой линии на прогноз пациентов с IV стадией диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Вопросы онкологии. 2023;69(3):497-507. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-497-507

Введение

Высокая молекулярно-биологическая и клиническая гетерогенность диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) связана с неудачами первой линии терапии. Приблизительно у 15 % пациентов с ДВКЛ отмечено первично-резистентное течение, а у 20–25 % развивается ранний рецидив при проведении стандартной ИХТ [1]. Прогноз у таких пациентов, чаще всего, неблагоприятный — медиана общей выживаемости (ОВ) составляет около 6 мес. [2].

Для повышения эффективности первой линии терапии ДВКЛ изучаются различные клинические (IPI, стадия, экстранодальные поражения, В-симптомы), иммуногистохимические (ABC/nonGCB-подтип, GCB-подтип, коэкспрессия *тус*, *bcl-2*, *Ki-67*, *p53*, *CD5*, *CD10*, *CD30*), молекулярно-генетические (транслокации генов *c-тус*, *bcl-2* и/или *bcl-6*, 5 генетических кластеров) характеристики, новые терапевтические режимы с учетом молекулярно-биологических особенностей [3, 4, 5].

Мета-анализы продемонстрировали как отсутствие благоприятного влияния [6], так и

кратковременное улучшение выживаемости (2-летней безрецидивной выживаемости (БРВ)) при проведении высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с ауто-ТГСК) в первой линии у пациентов с ДВКЛ высокого промежуточного и высокого риска по сравнению с проведением только терапии первой линии [7]. Часть ретроспективных исследований выявила значимое улучшение долговременной выживаемости [8, 9]. В ретроспективных исследованиях отмечено преимущество ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии в 5-летней БРВ, ОВ среди пациентов высокого риска по IPI [10, 11], с повышенным уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [12], при ДВКЛ высокой степени злокачественности [13].

Влияние ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии на прогноз у пациентов с IV стадией ДВКЛ не определено и актуально для клинических исследований.

Материалы и методы

Пациенты. В ретроспективное исследование включено 105 пациентов, в возрасте 18–65 лет, с IV стадией ДВКЛ NOS, CD20+, установленной при гистологическом исследовании фрагмента опухоли по критериям ВОЗ (2017). При установлении диагноза по ВОЗ (2008) проводилась рекласификация (у 69 % пациентов).

Все диагностические и лечебные процедуры проводились в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2010 по 2019 гг. по действующим в указанный период регламентирующим документам.

В качестве независимого прогностического фактора рассматривались лимфомы с двойной экспрессией *tuc* и *bcl-2*, не связанной с перестройками соответствующих генов (DEL). Пороговым значением для гиперэкспрессии *tuc* при иммуногистохимическом исследовании принято 40 %, для *bcl2* — 50 %. FISH-исследование проводили всем пациентам с DEL, транслокации *c-tuc*, *bcl-2*, *bcl-6*, *double-hit* лимфомы (DHL) не были выявлены.

В исследование включены пациенты с IV стадией по классификации Ann-Arbor в модификации Lugano (2014) для первично нодальных лимфом при IPI ≥ 2 .

После 6 курсов R-CHOP/R-DA-EPOCH эффект лечения оценивался с помощью КТ и/или ПЭТ-КТ с 18-ФДГ по шкале Lugano Response Criteria for non-Hodgkin lymphoma (2016). Курсы ИХТ R-CHOP (ритуксимаб 375 мг/м² Д1, циклофосфамид 750 мг/м² Д1, доксорубин 50 мг/м² Д1, винкристин 1,4 мг/м² Д1, преднизолон 40 мг/м² Д1-5) и R-DA-EPOCH (ритуксимаб 375 мг/м² Д1, этопозид 50 мг/м² Д1-4, доксорубин 10 мг/м² Д1-4, винкристин 0,4 мг/м² Д1-4, преднизолон 60 мг/м² Д1-5, циклофосфамид 750 мг/м² Д5) проводились с интервалом в 21 день. Условием включения являлись пациенты с полным ответом (ПО) (достижение радиологических критериев ПО и накопление ФДГ в целевых участках 1–3 балла по шкале Довиль при ПЭТ и/или отсутствию опухолевых клеток, по данным биопсии резидуальных очагов) или частичного ответа (ЧО) (достижение радиологических критериев ЧО и снижение накопления ФДГ в целевых участках, не менее 4 по шкале Довиль по сравнению с изначальным при ПЭТ и/или наличию опухолевых клеток, по данным биопсии резидуальных очагов).

Группа ТГСК (n = 35) включала пациентов с ПО и ЧО, которым проводилась ВДХТ с ауто-ТГСК в первой ремиссии. Пациенты группы сравнения (n = 70) с ПО находились под наблюдением. Решение о консолидации ремиссии ВДХТ с ауто-ТГСК принималось врачебным консилиумом для каждого пациента. Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток проводилась Г-КСФ в монорежиме (филграстим 10 мкг/кг/сут) или в сочетании с химиопрепаратами (R ± ДНАР + филграстим 5 мкг/кг/сут или циклофосфамид 2 г/м² + филграстим 5 мкг/кг/сут). При неэффективной мобилизации применялся плериксафор (n = 6). ВДХТ проводилась режимом R±LEAM.

БРВ определялась от начала лечения до развития рецидива или смерти пациента от любой причины, ОВ — от начала лечения до смерти пациента от любой причины. Наступление рецидива заболевания до 12 мес. включительно от подтвержденного ответа на лечение первой линии считалось ранним рецидивом, от 12 мес. и более — поздним рецидивом.

Статистический анализ. Для статистического анализа применялись программы STATISTICA for Windows (версия 12) и Jamovi v 1.6.15.0.

Для оценки различий в частотных характеристиках качественных переменных применялись непараметрические методы хи-квадрат с поправкой Йейтса, точный тест Фишера. Для оценки различий между количественными переменными применялся критерий Манна-Уитни. Определение нормальности распределения количественных характеристик проводилась с помощью теста Шапиро-Уилка.

Для анализа выживаемости использовался метод Каплана-Мейера. Анализ различий между группами проводился с помощью лог-ранк теста. Для анализа отношения рисков применялся однофакторный анализ (ОФА) и многофакторный анализ (МФА) с использованием множественной регрессии Кокса. Для анализа вероятности исхода использовалась модель логистической регрессии, для оценки качества модели использовались коэффициенты детерминации Кокс-Шнелль и Нагелькерке, ROC-анализ.

Для оценки значимости применялся двусторонний *p*-value, результат считался значимым при *p* < 0,05. Вывод о характере достоверности различий формулировался с учетом результатов всех критериев оценки. В многофакторный анализ включались факторы, имевшие уровень значимости *p* ≤ 0,1 по данным однофакторного анализа.

Характеристика включенных пациентов. Средний возраст пациентов в группе ТГСК составил 48,0 ± 11,7 лет, в группе сравнения — 48,9 ± 12,5 лет. Медиана времени наблюдения в группе ТГСК составила 68 (22–95) мес., в группе сравнения — 55 (11–143) мес.

Группы сбалансированы по основным клиническим критериям (табл. 1). Наличие DEL зарегистрировано у 37,1 % (13/35) пациентов в группе ТГСК и у 59,6 % (31/52) пациентов в группе сравнения, *p* = 0,05.

Более 1 экстранодального поражения отмечено у 77 % (27/35) пациентов группы ТГСК и 71,4 % (50/70) пациентов группы сравнения, *p* = 0,69. Поражение костного мозга зарегистрировано у 20 % (7/35) против 24,2 % (17/70) пациентов, *p* = 0,8; лёгких — 20 % (7/35) против 21 % (15/70), *p* = 0,86; надпочечников — 20 % (7/35) против 5,7 % (4/70), *p* = 0,055; желудка — 37 % (13/35) против 21 % (15/70), *p* = 0,13.

В группе ТГСК режим R-DA-EPOCH применялся значительно чаще, чем в группе сравнения — 54 % (19/35) против 21 % (15/70), *p* = 0,004. Массивное поражение опухоли (*bulky*) превалировало в группе ТГСК: 60 % (21/35) против 34 % (24/70), *p* = 0,02. Среднее значение Ki-67 было значимо выше в группе сравнения (*p* = 0,03). Распределение всех количественных характеристик носило ненормальный характер (*p* < 0,001).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов (n = 105)

Качественные характеристики	Параметр	ТГСК, n = 35		Сравнения, n = 70		p-value
		n	%	n	%	
Пол	Мужской	18	51	32	46	0,73
	Женский	17	49	38	54	
ECOG	< 2	30	86	58	83	0,92
	≥ 2	5	14	12	17	
В-симптомы	Да	18	51	33	47	0,83
	Нет	17	49	37	53	
IPi	2	10	29	29	41	0,28
	≥ 3	25	71	41	59	
Экстранодальное поражение > 1 органа	Да	27	77	50	71	0,69
	Нет	8	23	20	29	
Поражение костного мозга	Да	7	20	17	24	0,8
	Нет	28	80	53	76	
Поражение лёгких	Да	7	20	15	21	0,86
	Нет	28	80	55	79	
Поражение желудка	Да	13	37	15	21	0,13
	Нет	22	63	55	79	
Поражение надпочечников	Да	7	20	4	6	0,055
	Нет	28	80	66	94	
Bulky (≥ 7,5 см)	Да	21	60	24	34	0,02
	Нет	14	40	46	68	
Подтип по Hans	GCB	16	46	21	30	1,0
	Non-GCB	19	54	27	39	
	Нет данных	0	0	22	31	
DEL	Да	13	37	21	30	0,82
	Нет	22	63	31	44	
	Нет данных	0	0	18	26	
ИХТ	R-CHOP	16	46	55	79	0,004
	R-DA-EPOCH	19	54	15	21	
Мобилизация ГСК	Филграстим	13	37	-	-	-
	R±DNAP	15	43	-	-	
	Су	7	20	-	-	
R в кондиционировании	LEAM	25	71	-	-	-
	R-LEAM	10	29	-	-	
Количественные характеристики	Параметр	ТГСК, n = 35		Сравнения, n = 70		p-value
Период наблюдения (мес.)	Среднее±Ст.откл Медиана (границы)	60,6 ± 22,4 68 (22–95)		62,5 ± 41,1 55 (6–143)		
Возраст (мес.)	Среднее±Ст.откл Медиана (границы)	48,0 ± 11,7 53 (18–63)		48,9 ± 12,5 53 (22–64)		0,53
ЛДГ (Ед/л)	Среднее±Ст.откл Медиана (границы)	385,3 ± 272,9 295 (169–1450)		417,7 ± 240,6 347 (145–1065)		0,41
Ki-67 (%)	Среднее±Ст.откл Медиана (границы)	81,7 ± 13,5 82,5 (40–100)		86,9 ± 14,1 90 (50–100)		0,03

В группе ТГСК ПО зарегистрированы у 63 % (22/35) пациентов, ЧО — у 37 % (13/35). Ответ оценивался не менее, чем через 4 нед. после проведения первой линии терапии. Медиана времени от окончания терапии первой линии до проведения ВДХТ ауто-ТГСК составила 118 (49–187) дней. После проведения ВДХТ с ауто-ТГСК у всех пациентов достигнут ПО 100 % (35/35), p < 0,001.

Результаты

Сведения о частоте рецидивов. В группе ТГСК развились 1 (3 %) ранний и 2 (6 %) поздних рецидива. Непосредственно от развития рецидива умерло 2 пациента (1 с ранним, 1 с поздним), живы 32 (91 %) пациента, об 1 пациенте нет данных.

В группе сравнения зарегистрированы 15 (21 %) ранних и 4 (6 %) поздних рецидива. Частота развития ранних рецидивов была значимо

выше (p = 0,012). Непосредственно от развития рецидива умерло 14 пациентов (11 с ранним, 3 с поздним), от других причин — 6 пациентов, живы 48 (68 %) пациентов, о 2 пациентах нет данных.

Анализ безрецидивной выживаемости. При проведении ВДХТ с ауто-ТГСК отмечено значимое улучшение 1-годовой БРВ: 97,1 % в группе ТГСК [95 % ДИ 91,8–100] против 78,3 % [95 % ДИ 69,2–88,7] в группе сравнения, p = 0,01. Ранние рецидивы (n = 15) значимо чаще развивались в группе сравнения (OR = 0,12 [95 % ДИ 0,02–0,89], p = 0,038).

Преимущество ВДХТ с ауто-ТГСК также отмечено при сравнении 3-летней БРВ: 91,3 % [95 % ДИ 82,4–100] в группе ТГСК против 73,8 % [95 % ДИ 64,1–85] в группе сравнения, p = 0,019 (рис. 1, А).

Наличие DEL продемонстрировало выраженное ухудшение 1-годовой БРВ: 64,7 % [95 % ДИ 91,8–100] против 92,4 % [95 % ДИ 91,8–100], $p < 0,001$. Ранние рецидивы (75 %, 12/16) чаще развивались у пациентов с DEL (ОР = 5,6 [95 % ДИ 1,8–17,3], $p = 0,003$).

Трёхлетняя БРВ в зависимости от наличия DEL также значимо различалась: 61,8 % [95 % ДИ 47,4–80,5] при наличии DEL против 84,5 % [95 % ДИ 72,5–95] при отсутствии DEL, $p < 0,001$ (рис. 1, Б).

В многофакторный анализ (МФА) БРВ были включены следующие параметры: исследуемая группа (ТГСК/сравнения), наличие DEL, режим индукционной химиотерапии (ИХТ) (R-СНОР/R-DA-ЕРОСН), наличие сочетанного экстранодального поражения с вовлечением желудка (табл. 2).

ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии как независимый фактор продемонстрировала улучшение БРВ (ОР = 0,11 [95 % ДИ 0,01–0,85], $p = 0,029$). Наличие DEL оказало ожидаемое,

значимое ухудшение БРВ (ОР = 6,34 [95 % ДИ 2,02–19,9], $p = 0,002$).

Анализ общей выживаемости. При применении ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии отмечено значимое улучшение 3-летней ОВ: 97,1 % [95 % ДИ 91,8–100] в группе ТГСК против 75,4 % [95 % ДИ 91,8–100] в группе сравнения, $p = 0,008$ (рис. 1, В). В течение первых 3-х лет наблюдения риск смерти от лимфомы неуклонно повышался (ОР = 0,18 [95 % ДИ 0,04–0,78], $p = 0,022$).

Развитие рецидива привело к выраженному ухудшению 3-летней ОВ: 30,7 % [95 % ДИ 16,1–58,3] у пациентов с развитием рецидива против 96,4 % [95 % ДИ 92,5–100] при отсутствии рецидива, $p < 0,001$ (рис. 1, Г).

Развитие раннего рецидива стало основной причиной летальности (ОР = 33,67, 95 % ДИ [11,53–98,28], $p < 0,001$), 3-летняя ОВ при раннем рецидиве составила 16,7 % (95 % ДИ [5,2–53,5]) против 94,3 % (95 % ДИ [89,5–99,2]), $p < 0,001$.

Таблица 2. Однофакторный, многофакторный анализ БРВ (n = 87)

Фактор	Однофакторный		Многофакторный	
	ОР (95 % ДИ)	p	ОР (95 % ДИ)	p
Группа Сравнения (n = 52) ТГСК (n = 35)	0,08 (0,01–0,64)	0,016	0,11 (0,01–0,85)	0,029
DEL Нет (n = 53) Да (n = 34)	5,6 (1,8–17,38)	0,003	6,34 (2,02–19,9)	0,002
ИХТ R-СНОР (n = 55) R-DA-ЕРОСН (n = 32)	0,34 (0,1–1,2)	0,095	0,39 (0,11–1,42)	0,154
Поражение желудка Нет (n = 53) Да (n = 34)	0,14 (0,02–1,02)	0,053	0,13 (0,02–0,99)	0,048

Примечание: пациенты с отсутствием сведений о статусе DEL (n = 18) исключены из анализа

Таблица 3. Однофакторный, многофакторный анализ ОВ (n = 87)

Фактор	Однофакторный		Многофакторный	
	ОР (95 % ДИ)	p	ОР (95 % ДИ)	p
Группа Сравнения (n = 52) ТГСК (n = 35)	0,13 (0,03–0,54)	0,005	0,19 (0,04–0,97)	0,047
DEL Нет (n = 53) Да (n = 34)	2,17 (0,91–5,17)	0,081	0,23 (0,07–0,69)	0,009
ИХТ R-СНОР (n = 55) R-DA-ЕРОСН (n = 32)	0,28 (0,08–0,94)	0,039	0,83 (0,23–3,04)	0,778
Поражение желудка Нет (n = 61) Да (n = 26)	0,23 (0,05–0,97)	0,045	0,78 (0,16–3,84)	0,758
Ранний рецидив Нет (n = 71) Да (n = 16)	35,35 (11,08–112,82)	< 0,001	144,32 (22,98–906,5)	< 0,001
Поздний рецидив Нет (n = 81) Да (n = 6)	2,67 (0,89–7,97)	0,079	19,63 (3,72–103,48)	< 0,001

Примечание: пациенты с отсутствием сведений о статусе DEL (n = 18) исключены из анализа

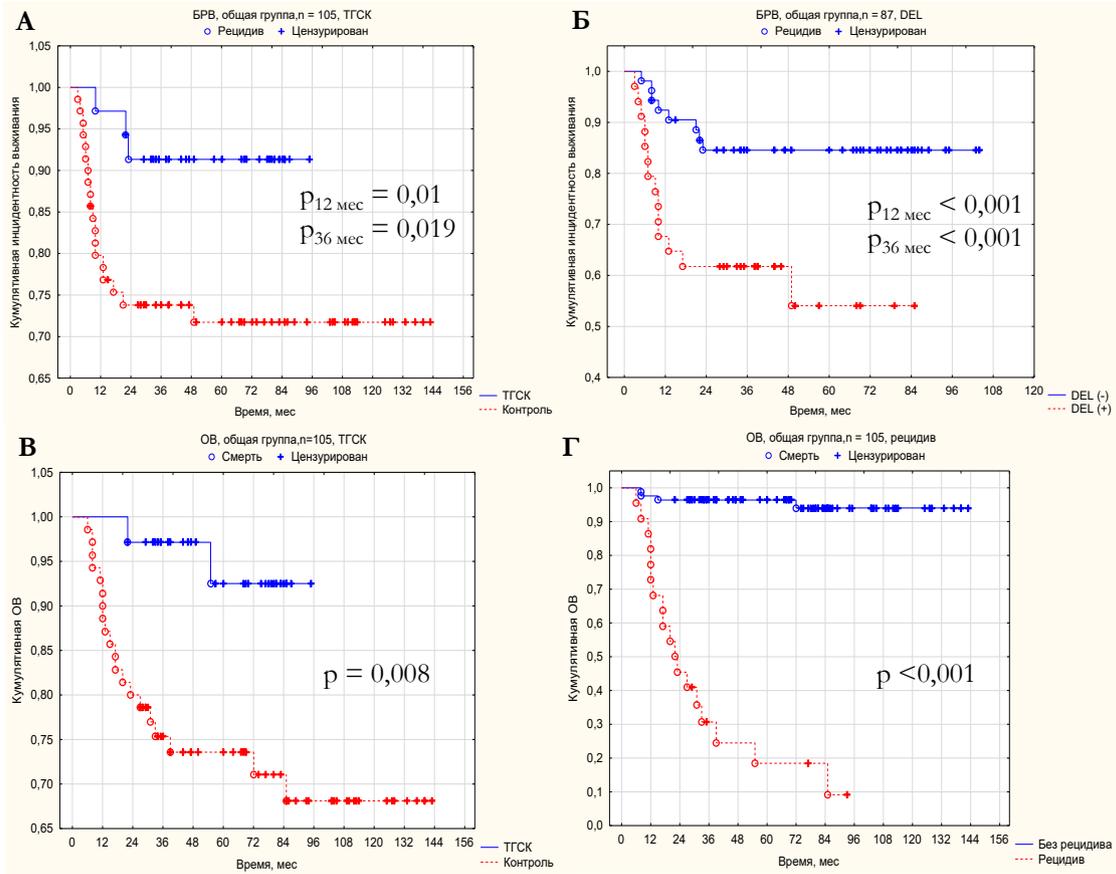


Рис. 1. Анализ выживаемости в общей группе в зависимости от признака.
 А — БРВ, проведение ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии; Б — БРВ, наличие DEL; В — ОВ, проведение ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии; Г — ОВ, рецидив заболевания

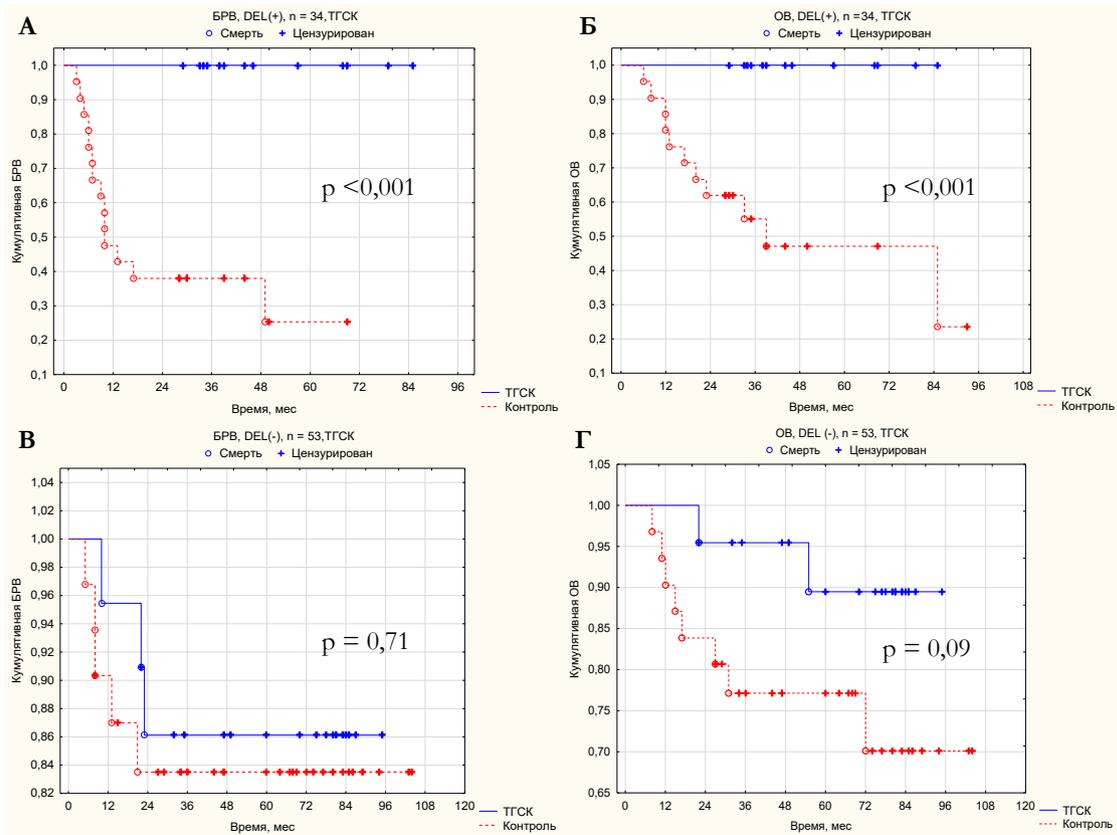


Рис. 2. Анализ выживаемости в подгруппах по наличию DEL в зависимости от проведения ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии.
 А — БРВ, наличие DEL; Б — ОВ, наличие DEL; В — БРВ, отсутствие DEL; Г — ОВ, отсутствие DEL

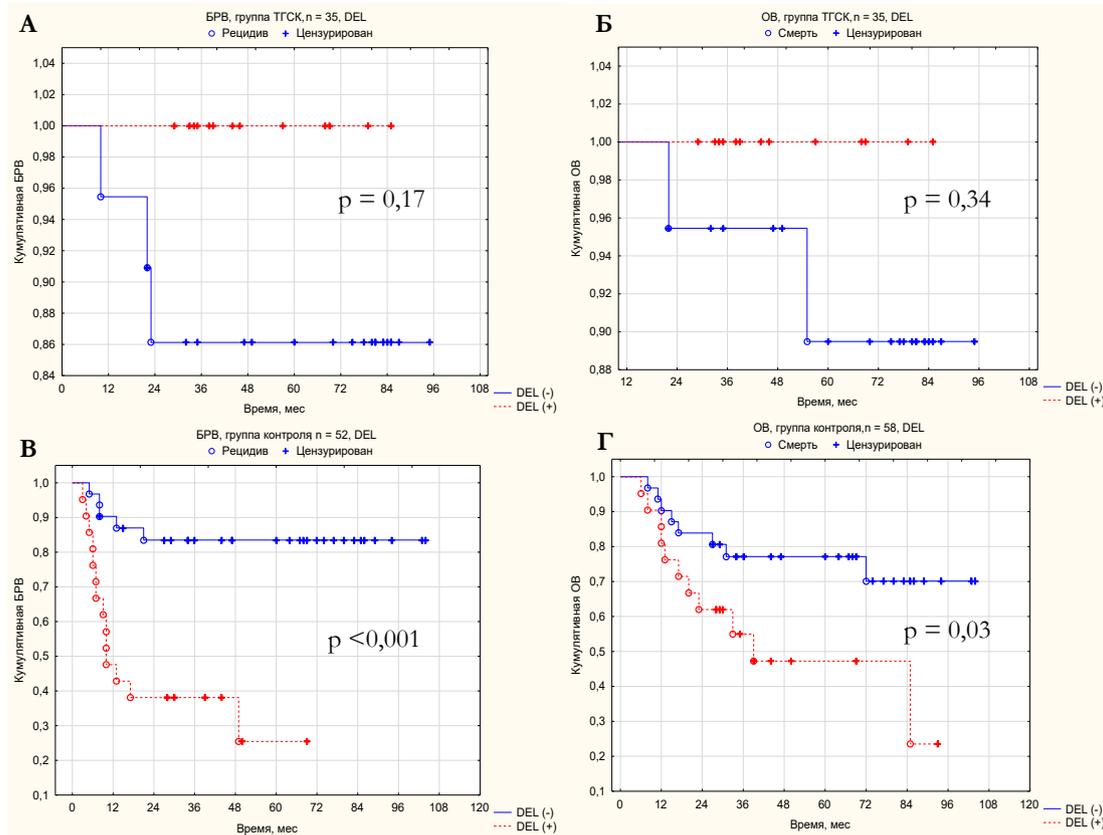


Рис. 3. Анализ выживаемости в подгруппах по проведению ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии в зависимости от наличия DEL. А — БРВ, группа ТГСК; Б. — ОВ, группа ТГСК; В — БРВ, группа сравнения; Г — ОВ, группа сравнения

Влияние развития позднего рецидива на прогноз и летальность оказалось значительно менее выраженным (ОР = 3,36, 95 % ДИ [1,14–9,92], $p = 0,029$), но также сохраняло значимое влияние на 3-летнюю ОВ: 66,7 % (95 % ДИ [37,9–100]) при позднем рецидиве против 83,7 % (95 % ДИ [76,7–91,3]), $p < 0,001$.

Наличие DEL не оказало значимого влияния на 3-летнюю ОВ: 72,8 % (95 % ДИ [5,2–53,5]) при наличии DEL против 84,7 % (95 % ДИ [75,5–95,1]) при отсутствии DEL, $p = 0,08$. Однако отношение рисков продемонстрировало негативное влияние на ОВ (ОР = 2,17, 95 % ДИ [0,91–5,17], $p = 0,081$).

В МФА ОВ были включены следующие факторы: исследуемая группа (ТГСК/сравнения), наличие DEL, режим ИХТ (R-СНОР/R-DA-EP-ОСН), наличие сочетанного экстранодального поражения с вовлечением желудка, развитие и характер рецидива (табл. 3).

ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии как независимый фактор также продемонстрировала улучшение ОВ (ОР = 0,19, 95 % ДИ [0,04–0,97], $p = 0,047$). Развитие раннего и позднего рецидивов значимо снизило ОВ (ОР = 144,32, 95 % ДИ [22,98–906,5], $p < 0,001$) и (ОР = 19,63, 95 % ДИ [3,72–103,48], $p < 0,001$).

Наличие DEL продемонстрировало благоприятное влияние на ОВ в МФА (ОР = 0,23, 95 %

ДИ [0,07–0,69], $p = 0,009$). Полученные данные не соответствовали негативному влиянию DEL на БРВ в МФА, выраженной связи риска развития рецидива и смерти, результатам ОФА. Для поиска возможной скрытой и подтверждения ложной корреляции были проведены дополнительные статистические анализы зависимости БРВ и ОВ от наличия DEL.

Влияние ВДХТ с аутоТГСК на прогноз пациентов с DEL. При проведении ВДХТ с ауто-ТГСК пациентам с DEL 1-годовая и 3-летняя БРВ составили 100 % (95 % ДИ [100–100]), ни у одного пациента не развился рецидив. В группе сравнения у пациентов с DEL 1-годовая и 3-летняя БРВ была значительно ниже — 43 % (95 % ДИ [26–70]) и 38,1 % (95 % ДИ [22,1–65,7]) ($p < 0,001$), медиана БРВ составила 10 (3–69) мес. (рис. 2А).

Также значимые преимущества ВДХТ с ауто-ТГСК у пациентов с DEL были выявлены в 3-летней ОВ: 100 % (95 % ДИ [100–100]) против 55 % (95 % ДИ [36,6–82,6]) в группе сравнения, $p < 0,001$. Медиана ОВ в группе сравнения составила 29 (6–93) мес. (рис. 2Б).

При отсутствии DEL ($n = 53$) значимых различий в 1-годовой ($p = 0,48$) и 3-летней БРВ ($p = 0,71$), ОВ ($p = 0,09$) в исследуемых группах не обнаружено (рис. 2В, 2Г). При сравнении 3-летней ОВ отмечена склонность к более высо-

ким показателям при отсутствии значимых различий в группе ТГСК: 95,5 % (95 % ДИ [87,1–100]) против 77,1 % (95 % ДИ [63,6–93,6]), $p = 0,11$.

В группе ТГСК наличие DEL не влияло на 1-годовалую БРВ: 100 % (95 % ДИ [100–100]) при наличии DEL против 95,5 % (95 % ДИ [87–100]) при отсутствии DEL, $p = 0,44$; 3-летней БРВ 100 % (95 % ДИ [100–100]) против 86,1 % (95 % ДИ [72,7–100]), $p = 0,17$; 3-летней ОВ 100 % (95 % ДИ [100–100]) против 95,5 % (95 % ДИ [87,1–100]), $p = 0,34$ (рис. 3А, 3Б).

В группе сравнения при наличии DEL отмечено значимое ухудшение 1-годовой ($p < 0,001$), 3-летней БРВ ($p < 0,001$) и ОВ ($p = 0,03$). При наличии DEL 1-годовая, 3-летняя БРВ и ОВ составили 43 % (95 % ДИ [26–70]), 38,1 % (95 % ДИ [22,1–65,7]) и 55 % (95 % ДИ [22,1–65,7]) (рис. 3В, 3Г). При отсутствии DEL показатели 1-годовой, 3-летней БРВ и ОВ были значительно выше — 90 % (95 % ДИ [80–100]), 83,5 % (95 % ДИ [71,3–97,8]) и 77,1 % (95 % ДИ [63,6–93,6]).

На модели логистической регрессии проведен анализ возможности нивелирования неблагоприятного влияния DEL на риски развития раннего рецидива при проведении ВДХТ с ауто-ТГСК. В качестве обучающей модели использована группа сравнения (B_0 : ожидаемое = -2,23, ст. ошибка = 0,6, $Z = -3,68$). Выявлен только один значимый независимый фактор, повышающий риски развития раннего рецидива — наличие DEL (ожидаемое = 2,52, ст. ошибка = 0,75, $Z = 3,36$, ОР = 12,4, 95 % ДИ [2,85–54,1]), $p < 0,001$.

Созданная модель обладает хорошим качеством ($AUC = 0,778$) и средней предсказательной силой ($R^2_N = 0,339$), достаточной чувствительностью (80 %) и специфичностью (75,7 %). Данная модель позволяет с 77 % точностью корректно предсказать развитие раннего рецидива в группе сравнения. Высокая отрицательная предсказательная ценность прогнозирует снижение риска развития раннего рецидива на 90,3 % при отсутствии DEL.

Регрессионное тестирование в группе ТГСК не выявило значимого влияния наличия DEL на риски развития раннего рецидива ($p = 0,99$). Результаты проведенного регрессионного анализа в группе ТГСК (тестовая модель) и группе сравнения (обучающая модель) продемонстрировали нивелирование негативного влияния DEL при проведении ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии на риски развития раннего рецидива.

Обсуждение

Влияние ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии на прогноз у пациентов с ДВКЛ не определено результатами рандомизированных и ретроспективных исследований [6, 7, 14, 15]. Различие

полученных результатов обусловлено гетерогенностью типов лимфом, пациентов, различными режимами терапии. Также отсутствие преимуществ в ОВ может быть связано с применением ВДХТ с ауто-ТГСК при первом рецидиве [16].

В современных международных рекомендациях отношение к ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии ДВКЛ также неоднозначно. В ЕВМТ (2019) ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии ДВКЛ рассматривается как клиническая опция [17], в АСТСТ (2020) — как опция для В-клеточных лимфом высокой степени злокачественности [18], в NCCN (версия 5.2022) — в рамках клинических исследований и не рекомендуется к применению в рутинной практике [19].

При планировании представленного ретроспективного исследования были учтены данные рандомизированных исследований и мета-анализов.

При проведении ВДХТ с ауто-ТГСК отмечено значимое улучшение 1-годовой БРВ ($p = 0,01$), 3-летней БРВ и ОВ ($p = 0,019$ и $p = 0,008$).

ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии определена как независимый фактор благоприятного прогноза. Проведение ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии продемонстрировало улучшение БРВ (ОР = 0,11, 95 % ДИ [0,01–0,85], $p = 0,029$) и ОВ (ОР = 0,19, 95 % ДИ [0,04–0,97], $p = 0,047$). Также отмечено значительное снижение риска развития раннего рецидива (ОР = 0,12, 95 % ДИ [0,02–0,89], $p = 0,038$).

Развитие раннего и позднего рецидивов, наличие DEL определены как независимые факторы неблагоприятного прогноза ДВКЛ.

Развитие раннего (ОР = 144,32, 95 % ДИ [22,98–906,5], $p < 0,001$) и позднего (ОР = 19,63, 95 % ДИ [3,72–103,48], $p < 0,001$) рецидивов значимо снизило ОВ. Развитие раннего рецидива оказало более значимо выраженное неблагоприятное влияние на прогноз. Ранние рецидивы чаще развивались у пациентов с DEL (ОР = 5,6, 95 % ДИ [1,8–17,3], $p = 0,003$). При развитии раннего рецидива риск смерти от лимфомы значительно повышался (ОР = 33,67, 95 % ДИ [11,53–98,28], $p < 0,001$).

Частота развития раннего рецидива достигает 70 % от общего числа рецидивов, риск смерти от раннего рецидива составляет 21 % в течение 12 мес. [20, 21, 22]. Возможности терапии ранних рецидивов ДВКЛ ограничены, в NCCN (версия 5.2022) [19] преимущество отдается CAR-T клеточной терапии.

DEL составляет до 30 % всех ДВКЛ, чаще встречается при ABC-подтипе, ассоциируется с агрессивным клиническим течением, неблагоприятным прогнозом, недостаточным ответом на стандартную терапию R-СНОР. Пятилетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составляет 27 %, ОВ — 30 %, $p < 0,0001$ [23, 24].

Наличие DEL продемонстрировало значимое ухудшение БРВ (ОР = 6,34, 95 % ДИ [2,02–19,9], $p = 0,002$) и улучшение (ложная корреляция) ОВ (ОР = 0,23, 95 % ДИ [0,07–0,69], $p = 0,009$).

Изучение влияния ВДХТ с ауто-ТГСК на прогноз пациентов с DEL выявило нивелирование наличия DEL как независимого неблагоприятного фактора. Наличие DEL в группе ТГСК не влияло на 1-годовалую, 3-летнюю БРВ ($p = 0,44$, $p = 0,17$) и ОВ ($p = 0,34$). При проведении ВДХТ с ауто-ТГСК пациентам с DEL отмечено наиболее значимое улучшение 1-годовалой БРВ, 3-летней БРВ и ОВ — 100 % (95% ДИ [100–100]) ($p < 0,001$). При наблюдении пациентов с DEL (группа сравнения) 1-годовалая, 3-летняя БРВ и ОВ были значительно ниже — 43 % (95 % ДИ [26–70]), 38,1 % (95 % ДИ [22,1–65,7]) и 55 % (95 % ДИ [36,6–82,6]). Медиана БРВ и ОВ при наблюдении составили 10 (3–69) мес. и 29 (6–93) мес. Наличие DEL в группе сравнения оказало значимое ухудшение 1-годовалой, 3-летней БРВ ($p < 0,001$) и ОВ ($p = 0,03$). Также было продемонстрировано нивелирование негативного влияния DEL при проведении ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии на риски развития раннего рецидива ($p = 0,99$).

ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии способна нивелировать влияние DEL на прогноз независимо от молекулярного подтипа [25].

Основные ограничения проведенного исследования связаны с отсутствием пациентов с DHL/THL в связи с редкой встречаемостью (около 3–10 % ДВКЛ) [24], и долговременных результатов влияния ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии на прогноз. DHL/THL имеют агрессивное течение и неблагоприятный прогноз. Стандартная терапия R-CHOP неэффективна [23]. ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии рассматривается как терапевтическая опция клинически значимого улучшения прогноза лимфом высокой степени злокачественности [13].

Интенсификация терапии первой линии улучшает прогноз пациентов ДВКЛ высокого риска, однако не решает проблему резистентности [26]. Перспективным является поиск эффективных комбинаций новых препаратов (новые моноклональные антитела, иммуноконъюгированные препараты, биспецифические антитела) с различными механизмами действия, а также с цитостатическими препаратами.

Новые препараты способны преодолевать химиорезистентность и в настоящее время активно изучаются в первой линии терапии ДВКЛ в клинических исследованиях: дурвалумаб [NCT03003520], авелумаб [NCT03244176], ибрутиниб [NCT03399513], мосунетузамаб с полатузумабом ведотином [NCT03677154], тафаситамаб с R-CHOP/R2-CHOP [NCT04134936],

[MOR208C310], венетоклакс с Pola-R-CHP [NCT04790903], глофитамаб [NCT04914741], CAR-T клеточная терапия [NCT03761056]. Также продолжается изучение консолидации ремиссии у пациентов с ДВКЛ высокого риска: дурвалумаб [NCT03003520], атезолизумаб [NCT03463057], мосунетузамаб [NCT03677154].

В июле 2022 г. на основании результатов исследования III фазы POLARIX [27] в России одобрена комбинация полатузумаба ведотина с R-CHP в первой линии терапии ДВКЛ, и ожидается включение данной комбинации в отечественные клинические рекомендации.

ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии остается клинической опцией для пациентов с ДВКЛ высокого риска. С учетом результатов представленного исследования необходимы дальнейшие проспективные рандомизированные исследования определения профиля пациентов с наибольшим благоприятным влиянием ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии на прогноз.

Дальнейшее изучение молекулярно-биологических характеристик ДВКЛ позволит увеличить возможности современной терапии и определить оптимальную противоопухолевую стратегию.

Заключение

Результаты исследования продемонстрировали непосредственное благоприятное влияние ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии как независимого фактора на прогноз у пациентов с IV стадией ДВКЛ, с IPI ≥ 2 . Также при проведении ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии выявлено снижение риска развития раннего рецидива и нивелирование неблагоприятного влияния DEL на прогноз. Наиболее значимое влияние ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии на прогноз продемонстрировано у пациентов с DEL.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sehn LH, Salles G Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2021;384(9):842–858. doi:10.1056/NEJMr2027612.
2. Crump M, Neelapu SS, Farooq U et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood.* 2017;130(16):1800–1808. doi:10.1182/blood-2017-03-769620.
3. Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, et al. International non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lympho-

- ma. *N Engl J Med.* 1993;329(14):987–994. doi:10.1056/NEJM199309303291402.
4. Riedell PA, Smith SM. Double hit and double expressors in lymphoma: Definition and treatment. *Cancer.* 2018;124(24):4622–4632. doi:10.1002/cncr.31646.
 5. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med.* 2018;24(5):679–690. doi:10.1038/s41591-018-0016-8.
 6. Epperla N, Hamadani M, Reljic T et al. Upfront autologous hematopoietic stem cell transplantation consolidation for patients with aggressive B-cell lymphomas in first remission in the rituximab era: A systematic review and meta-analysis. *Cancer.* 2019;125(24):4417–4425. doi:10.1002/cncr.32464.
 7. Ma SY, Tian XP, Cai J, et al. Upfront autologous stem cell transplantation for untreated diffuse large B cell lymphoma patients in rituximab era: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol.* 2020;99(6):1311–1319. doi:10.1007/s00277-020-04016-3.
 8. Stiff PJ, Unger JM, Cook JM, et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2013;369(18):1681–1690. doi:10.1056/NEJMoa1301077.
 9. Cortelazzo S, Tarella C, Gianni AM, et al. Randomized trial comparing R-CHOP versus high-dose sequential chemotherapy in high-risk patients with diffuse large b-cell lymphomas. *Clin Oncol.* 2016;34(33):4015–4022. doi:10.1200/JCO.2016.67.2980.
 10. Yoon JH, Kim JW, Jeon YW, et al. Role of frontline autologous stem cell transplantation in young, high-risk diffuse large B-cell lymphoma patients. *Korean J Intern Med.* 2015;30(3):362–371. doi:10.3904/kjim.2015.30.3.362.
 11. Zhao Y, Wang H, Jin S, et al. Prognostic analysis of DLBCL patients and the role of upfront ASCT in high-intermediate and high-risk patients. *Oncotarget.* 2017;8(42):73168–73176. doi:10.18632/oncotarget.17324.
 12. Kim YR, Kim SJ, Cheong JW, et al. The different roles of molecular classification according to upfront autologous stem cell transplantation in advanced-stage diffuse large B cell lymphoma patients with elevated serum lactate dehydrogenase. *Ann Hematol.* 2016;95(9):1491–1501. doi:10.1007/s00277-016-2729-4.
 13. Landsburg DJ, Falkiewicz MK, Maly J, et al. Outcomes of patients with double-hit lymphoma who achieve first complete remission. *Clin Oncol.* 2017;35(20):2260–2267. doi:10.1200/JCO.2017.72.2157.
 14. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, et al. Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *Lancet Oncol.* 2012;13(12):1250–1259. doi:10.1016/S1470-2045(12)70481-3.
 15. Chiappella A, Martelli M, Angelucci E, et al. Rituximab-dose-dense chemotherapy with or without high-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLCL04): final results of a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(8):1076–1088. doi:10.1016/S1470-2045(17)30444-8.
 16. Novo M, Castellino A, Chiappella A Intensified therapy in diffuse large B-cell lymphoma. *Oncotarget.* 2017;9(16):12548–12549. doi:10.18632/oncotarget.23770. 31.
 17. Duarte RF, Labopin M, Bader P et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation for hematological diseases, solid tumors, and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(10):1525–1552. doi:10.1038/s41409-019-0516-2.
 18. Kanate AS, Majhail NS, Savani BN, et al. Indications for hematopoietic cell transplantation and immune effector cell therapy: guidelines from the american society for transplantation and cellular therapy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(7):1247–1256. doi:10.1016/j.bbmt.2020.03.002.
 19. Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS et al. NCCN Guidelines Version 5.2022. B-cell lymphomas. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
 20. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E. et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: A study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood.* 2010;116(12):2040–2045. doi:10.1182/blood-2010-03-276246.
 21. Larouche JF, Berger F, Chassagne-Clément C, et al. Lymphoma recurrence 5 years or later following diffuse large B-cell lymphoma: Clinical characteristics and outcome. *J Clin Oncol.* 2010;28(12):2094–2100. doi:10.1200/JCO.2009.24.5860.
 22. Maurer MJ, Ghesquière H, Jais JP, et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol.* 2014;32(10):1066–1073. doi:10.1200/JCO.2013.51.5866.
 23. Green TM, Young KH, Visco C, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol.* 2012;30(28):3460–3467. doi:10.1200/JCO.2011.41.4342.
 24. Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A, et al. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Blood.* 2013;121(20):4021–4031. doi:10.1182/blood-2012-10-460063.
 25. Kim YR, Yoon SO, Kim S-J, et al. Upfront autologous hematopoietic stem cell transplantation for high-risk patients with double-expressor diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2020;99(9):2149–2157. doi:10.1007/s00277-020-04043-0.
 26. Tarella C, Zanni M, Di Nicola M, et al. Prolonged survival in poor-risk diffuse large B-cell lymphoma following front-line treatment with rituximab-supplemented, early-intensified chemotherapy with multiple autologous hematopoietic stem cell support: a multicenter study by GITIL (Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi). *Leukemia.* 2007;21(8):1802–1811. doi:10.1038/sj.leu.2404781.
 27. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatumumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;386(4):351–363. doi:10.1056/NEJMoa2115304.

Поступила в редакцию 22.02.2023
 Прошла рецензирование 14.04.2023
 Принята в печать 20.04.2023

A.K. Koviazin¹, L.V. Filatova¹, I.S. Zyuzgin¹,
A.S. Artemyeva¹, I.L. Poliatskin¹, L.A. Kramynin¹,
T.Yu. Semiglazova^{1,2}

The effect of high-dose chemotherapy with upfront autologous hematopoietic stem cell transplantation on the prognosis of patients with stage iv diffuse large b-cell lymphoma

¹N.N. Petrov NMRC of Oncology of MoH of Russia, Saint Petersburg, the Russian Federation

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, the Russian Federation

Introduction. The advantage of using high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation (HDCT with auto-HSCT) in the first line of treatment for diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) to reduce the risk of recurrence and improve prognosis is undefined and relevant for clinical studies.

Aim. To investigate the impact of upfront HDCT with auto-HSCT on the prognosis of patients with stage IV DLBCL.

Materials and methods. A retrospective analysis was performed on 105 patients aged 18-65 years with stage IV DLBCL NOS, IPI ≥ 2 , who achieved complete response/partial response (CR/PR) after 6 courses of R-CHOP/R-DA-EPOCH. The patients received treatment at the N.N. Petrov NMRC of Oncology of MoH of Russia from 2010 to 2019. The HSCT

group (n = 35) included patients with upfront HDCT followed by auto-HSCT. The control group (n = 70) included patients with follow-up after 6 courses of immunochemotherapy (ICT) upon achieving CR.

Results. Upfront HDCT followed by auto-HSCT demonstrated advantages in 1-year (p = 0.01) and 3-year progression-free survival (PFS) (p = 0.029), as well as overall survival (OS) (p = 0.047). In patients with double-expressor lymphoma (DEL), which coexpresses MYC and BCL-2, upfront HDCT with auto-HSCT showed more significant improvements in 1-year (p < 0.001) and 3-year PFS (p < 0.001) and OS (p < 0.001). In the HSCT group, the presence of DEL did not affect 1-year (p = 0.44), 3-year PFS (p = 0.17), and OS (p = 0.34).

Conclusion. Upfront HDCT followed by auto-HSCT has a positive effect on prognosis in stage IV DLBCL IPI ≥ 2 patients. In the DEL subgroup the positive impact of upfront HDCT followed by auto-HSCT on PFS and OS is higher. The adverse effect of DEL on prognosis is overcome by upfront HDCT followed by auto-HSCT.

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma; high-risk; stage IV; autologous hematopoietic stem cell transplantation

For citation: Koviazin AK, Filatova LV, Zyuzgin IS, Artemyeva AS, Poliatskin IL, Kramynin LA, Semiglazova TYu. The effect of high-dose chemotherapy with upfront autologous hematopoietic stem cell transplantation on the prognosis of patients with stage IV diffuse large B-cell lymphoma. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(3):497–507. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-497-507

Сведения об авторах

Ковязин Алексей Константинович, аспирант научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5091-3711>.

**Филатова Лариса Валентиновна*, д-р мед. наук, доц., вед. науч. сотр. научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская 68; +7(812)596-65-29, +7(905)288-34-51, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0728-4582>, larisa_filatova@list.ru.

Зюзгин Илья Сергеевич, заведующий отделением гематологии и химиотерапии с палатой интенсивной терапии и реанимации, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская 68; ilya.zyuzgin@gmail.com.

Артемяева Анна Сергеевна, канд. мед. наук, доц., заведующий научной лаборатории морфологии опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская 68; oinochoya@gmail.com.

Поляцкин Илья Леонидович, врач патологоанатомического отделения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская 68; liapol94@gmail.com.

Крамьнин Леонид Александрович, клинический ординатор отделения гематологии и химиотерапии с палатой интенсивной терапии и реанимации, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4542-8353>, kramleo@yandex.ru.

Семиглазова Татьяна Юрьевна, д-р мед. наук, доц., заведующий научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская 68; профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>, tsemiglazova@mail.ru.

Koviazin Aleksei Konstantinovich, PG student, Research Division of Innovative Techniques in Medical Oncology and Rehabilitation Medicine, N.N. Petrov NMRC of Oncology of MoH of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochy, St. Petersburg, 197758, Russia; e-mail: akkoviazin@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5091-3711>.

**Filatova Larisa Valentinovna* (Corresponding Author), DSc (Med.), Assoc. Prof., Leading Researcher, Research Division of Innovative Techniques in Medical Oncology and Rehabilitation Medicine, N.N. Petrov NMRC of Oncology of MoH of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochoy, St. Petersburg, 197758, Russia; e-mail: larisa_filatova@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0728-4582>.

Zyuzgin Ilya Sergeevich, Chief of the Department of Hematology and Chemotherapy with Intensive Care Unit, N.N. Petrov NMRC of Oncology of MoH of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochoy, St. Petersburg, 197758, Russia; e-mail: ilya.zyuzgin@gmail.com.

Artemyeva Anna Sergeevna, PhD (Med.), Assoc. Prof., Chief of the Laboratory of Tumor Morphology, N.N. Petrov NMRC of Oncology of MoH of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochoy, St. Petersburg, 197758, Russia; e-mail: oinochoya@gmail.com.

Poliatskin Ilya Leonidovich, MD, Pathologist, Laboratory of Tumor Morphology, N.N. Petrov NMRC of Oncology of MoH of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochoy, St. Petersburg, 197758, Russia; e-mail: iliapol94@gmail.com.

Kramynin Leonid Aleksandrovich, Clinical Resident, Department of Hematology and Chemotherapy with an Intensive Care Unit, N.N. Petrov NMRC of Oncology of MoH of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochoy, St. Petersburg, 197758, Russia; e-mail: kramleo@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4542-8353>.

Semiglazova Tatiana Yurievna, DSc (Med.), Assoc. Prof., Chief of the Research Division of Innovative Techniques in Medical Oncology and Rehabilitation Medicine, N.N. Petrov NMRC of Oncology of MoH of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochoy, St. Petersburg, 197758, Russia; Prof., Department of Oncology, North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov of MoH of Russia; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; e-mail: tsemiglazova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>.