

Прогностическая значимость клинических характеристик диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы

Е.В. Харченко^{✉1}, e-mail: evgeniyaharchenko89@gmail.com

Т.Ю. Семиглазова^{1,2}
А.С. Артемьева¹
Г.С. Киреева¹

И.Л. Поляцкин¹
И.С. Зюзгин¹
Л.В. Филатова^{1,2}

Ю.А. Чудиновских¹
М.С. Моталкина¹
Ю.А. Олейник¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, д. 47

Резюме

Цель. Оценить влияние различных клинических характеристик пациентов с диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой (ДВККЛ) на прогноз заболевания, а также установить, ассоциированы ли неблагоприятные клинические характеристики ДВККЛ с экспрессией иммуногистохимических маркеров (с-мус, bcl-2 и p53).

Методы. В работе были проанализированы 215 пациентов с ДВККЛ, получавших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в период с 2008 по 2016 гг. Была произведена оценка влияния на выживаемость без прогрессирования различных клинических характеристик, таких как наличие или отсутствие В-симптомов, экстранодальное поражение, стадия, рефрактерное течение заболевания. Определялась экспрессия потенциально неблагоприятных маркеров с-мус, bcl-2, а также белка p53 посредством иммуногистохимического анализа.

Результаты. При унивариантном и мультивариантном анализе факторами риска, негативно влияющими на показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП), были В-симптомы, III–IV стадия заболевания, а также первично-резистентное течение заболевания. Была установлена тенденция к наличию взаимосвязи между двойной экспрессией с-мус и bcl-2 с высокими показателями международного прогностического индекса ($p = 0,060$), а также к более распространенным стадиям в группе с наличием экспрессии p53 (87,5% vs 56,4% соответственно, $p = 0,095$).

Заключение. Пациенты с ДВККЛ и агрессивным клиническим течением заболевания (наличие В-симптомов, III–IV стадия заболевания, а также первично-резистентное течение заболевания) имеют более низкие показатели ВБП. Наличие двойной экспрессии с-мус и bcl-2, а также p53 может быть ассоциировано с более агрессивным клиническим течением.

Ключевые слова: диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДВККЛ), высокоагрессивная лимфома, первично-рефрактерное течение, с-мус, bcl-2, p53

Для цитирования: Харченко Е.В., Семиглазова Т.Ю., Артемьева А.С., Киреева Г.С., Поляцкин И.Л., Зюзгин И.С., Филатова Л.В., Чудиновских Ю.А., Моталкина М.С., Олейник Ю.А. Прогностическая значимость клинических характеристик диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы. *Медицинский совет.* 2019;(19):158-164. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-158-164.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prognostic impact of immunohistochemical and molecular genetic markers in Diffuse Large B-cell lymphoma

E.V. Kharchenko^{✉1}, e-mail: evgeniyaharchenko89@gmail.com

T.Y. Semiglazova^{1,2}
A.S. Aretemeva¹
G.S. Kireeva¹

I.L. Polatskin¹
I.S. Zuzgin¹
L.V. Filatova^{1,2}

Yu.A. Chudinovskih¹
M.S. Motalkina¹
Y.A. Oleynik¹

¹ N.N. Petrov National Medical Research Center of oncology; 197758, Russia, Saint-Petersburg, Pesochnyi, Leningradskaya 68

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 195067, Russia, Saint-Petersburg, Piskarevskii, 47

Abstract

Aim. To evaluate impact of different clinical features on prognosis in Diffuse Large B-cell lymphoma (DLBCL) patients and to determine potential correlation between IHC markers (double-expression of c-myc, bcl-2 and p53) on unfavorable clinical characteristics in DLBCL patients.

Methods. We analyzed 215 patients with DLBCL who received treatment from 2008 to 2016. We assess impact of different clinical features, such as B-symptoms, extranodal involvement, advanced stages and refractory course on PFS. In this study we also assess potentially unfavorable impact of double expression of c-myc and bcl-2 and p 53 by immunohistochemical analysis.

Results. In both uni- and multivariate analysis B-symptoms, advanced stages and primary-refractory course were identified as negative prognostic factors for PFS rates. We found tendency to correlation between double expression of c-myc and bcl-2 and high International prognostic index as well as expression of p53 and advanced stages (87,5% vs 56,4% respectively, $p = 0,095$).

Conclusion. Patients with DLBCL aggressive course of the disease (B-symptoms, advanced stages and primary-refractory disease) have lower rates of PFS. Double-expression of c-myc and bcl-2 and p53 can be potentially associated with aggressive course of the disease.

Keywords: Diffuse Large B-cell lymphoma (DLBCL), high-grade lymphoma, primary-refractory disease, c-myc, bcl-2, p53

For citation: Kharchenko E.V., Semiglazova T.Y., Aretemeva A.S., Kireeva G.S., Polatskin I.L., Zuzgin I.S., Filatova L.V., Chudinovskikh Yu.A., Motalkina M.S., Oleynik YA. Prognostic impact of immunohistochemical and molecular genetic markers in Diffuse Large B-cell lymphoma. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(19):158-164. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-158-164.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В 2018 г. более 74 000 впервые выявленных неходжкинских лимфом (НХЛ) было зарегистрировано в США, при этом смертей от данного заболевания – 20 000 [1]. В Европе количество впервые выявленных случаев достигло 115 000, смертей от НХЛ – порядка 50 000 [2]. Среди всех злокачественных новообразований НХЛ составляют примерно 5% и являются пятым по значимости онкологическим заболеванием в развитых странах [3]. В 2017 году в России было зарегистрировано около 10 000 пациентов с НХЛ [4]. Самой часто встречающейся НХЛ является диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДВККЛ), на долю которой приходится более 50% всех случаев НХЛ [1].

ДВККЛ – это разнородная группа лимфом с различными клиническими, морфологическими, иммуногистохимическими (ИГХ) и молекулярно-генетическими особенностями и, соответственно, терапией и прогнозом заболевания [5].

ДВККЛ, как правило, наблюдается у пациентов старшей возрастной группы, но может быть и у молодых больных, крайне редко у детей. Диагноз ДВККЛ чаще ставится мужчинам, чем женщинам. Манифестация болезни ассоциирована с симптомами, связанными с лимфоаденопатией, быстро увеличивающейся опухолевой массой и вовлечением определенного экстранодального органа: легких, кожи, печени, почек, надпочечников, органов желудочно-кишечного тракта и др.

Под В-симптомами понимают наличие одного из следующих симптомов: потеря в весе более 10% от массы тела за последние 6 месяцев, подъем температуры тела выше 38 °С и профузные ночные поты, которые наблюдаются в 30% случаев.

Большинство ДВККЛ диагностируются на распространенных стадиях заболевания (III–IV стадия согласно классификации Ann Arbor (1971 с пересмотром Costwolds (1989))).

Клинические характеристики, такие как возраст старше 60 лет, повышенный уровень ЛДГ, III–IV стадия, общесоматический статус по шкале ECOG 2-4 и вовлечение более одного экстранодального очага, входят в международный прогностический индекс (МПИ), используемый для определения прогноза заболевания. Группы риска, сформированные на основании суммы факторов риска, коррелируют с показателями пятилетней выживаемости у пациентов с ДВККЛ [6–7]. Помимо клинических особен-

ностей ДВККЛ, для оценки прогноза заболевания необходимо учитывать и биологические свойства опухоли. В частности, ДВККЛ с двойной экспрессией c-myc и bcl-2, или double-expressor (DE) лимфомы, некоторые авторы относят к отдельному клиническому фенотипу. Ретроспективный анализ Green и соавторов продемонстрировал плохой общий соматический статус у пациентов с DE лимфомой, распространенную стадию заболевания на момент постановки диагноза, высокий индекс пролиферативной активности Ki-67%, средний или высокий индекс МПИ, множественное экстранодальное поражение и худший ответ на лечение стандартной химиотерапией по схеме R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) [8].

Также в некоторых исследованиях было показано, что гиперэкспрессия белка p53 может быть потенциально ассоциирована с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ДВККЛ [9].

Целью данного исследования являлось оценить различные клинические особенности ДВККЛ и их влияние на прогноз заболевания, а также установить, ассоциированы ли неблагоприятные клинические характеристики ДВККЛ с экспрессией ИГХ маркеров (c-myc и bcl-2, а также p53).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 215 пациентов. Гистологическое исследование проводилось на архивном материале фрагмента опухоли или лимфатического узла. Пациенты с ДВККЛ, которым ранее установили диагноз с использованием классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2008, были реклассифицированы в соответствии с обновленной версией классификации ВОЗ 2016 [10]. Перед началом лечения пациентам проводилось полное обследование согласно действующим рекомендациям по лечению и диагностике ДВККЛ [7]. ИГХ анализ на наличие двойной экспрессию c-myc и bcl-2 (DE лимфома) был выполнен у 71 пациента, а оценка экспрессии p53 – у 47 пациентов. В подавляющем большинстве случаев (порядка 90%) в первой линии полихимиотерапии пациенты получали CHOP-подобные схемы с ритуксимабом (R-CHOP, R-EPOCH). В данной работе мы оценивали частоту встречаемости таких клинических особенностей, как стадия заболевания на момент постановки диагноза, наличие или отсутствие В-симптомов и экстранодального поражения, первично-

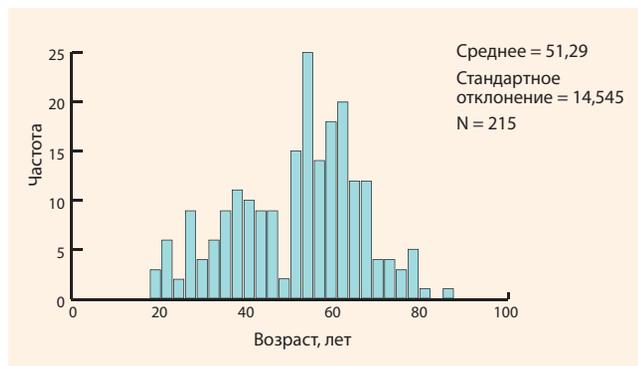
рефрактерное течение заболевания, а также пол, возраст и их влияние на прогноз пациентов с ДВККЛ. Помимо этого, определялась оценка влияния двойной экспрессии с-тус и bcl-2, а также белка p53 на наличие неблагоприятных клинических проявлений у пациентов с ДВККЛ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациентов составил $51,29 \pm 14,55$ лет (рис. 1). Количество мужчин несколько превалировало над количеством женщин (54,9% vs 45,1% соответственно). В-симптомы были отмечены у 74 пациентов (35,2%). В исследуемой выборке преобладали пациенты с IV стадией заболевания – 108 (50,5%). Экстранодальное вовлечение было зарегистрировано у 50 пациентов (23,6%). Первично-резистентное течение заболевания наблюдалось у 35 пациентов (17,5%). Клинические характеристики больных, включенных в исследование, представлены в табл.

● **Рисунок 1.** Гистограмма распределения пациентов с ДВККЛ по возрасту

● **Figure 1.** Histogram of age distribution of patients with DLBCL



При анализе клинических характеристик больных статистически значимо влияющими на выживаемость без прогрессирования (ВБП) оказались: наличие В-симптомов, распространенная стадия заболевания и первично-рефрактерное течение.

При оценке ВБП в зависимости от пола и возраста, уровня МПИ и наличия или отсутствия экстранодального поражения статистически значимых результатов получено не было.

При сравнении выживаемости пациентов в зависимости от наличия/отсутствия В-симптомов медианы выживаемости не достигнуты для обоих случаев. В группе наличия В-симптомов 75% квартиль составил $12 \pm 3,7$ месяцев против $56 \pm 5,2$ месяцев в группе отсутствия В-симптомов (рис. 2) ($p = 0,034$ при сравнении тестом Бреслоу, $p = 0,043$ при сравнении тестом Тарона-Вэра). При сравнении рисков рецидива в группах ОР = 1,712, 95% ДИ [1,053–3,025], $p = 0,034$.

Размеры групп при подгрупповом анализе выживаемости для каждой стадии заболевания оказались недостаточными, поэтому мы объединили пациентов в две группы – I–II и III–IV стадий (рис. 3).

При сравнении выживаемости в группах I–II и III–IV стадий медиана ВБП не была достигнута в обеих группах. 75% квартиль в группе III–IV стадий составил $14 \pm 7,7$ месяцев, в группе I–II стадий не достигнут ($p = 0,016$). При сравнении рисков рецидива в группах ОР = 2,241, 95% ДИ [1,140–4,403], $p = 0,016$.

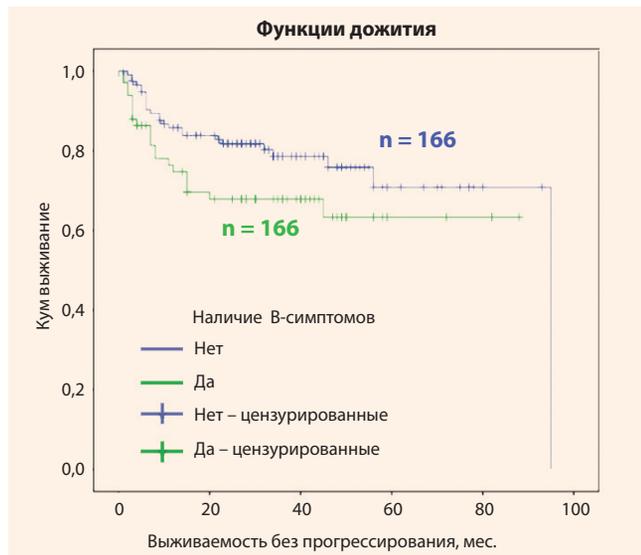
Медиана ВБП в группе первично-рефрактерного течения ДВККЛ составила 5,0 месяцев (95% ДИ 0,00–11,2), в группе отсутствия первично-рефрактерного течения медиана и 75% квартиль не были достигнуты ($p < 0,001$): ОР = 36,678, 95% ДИ [17,594–76,463] (рис. 4).

● **Таблица.** Клинические характеристики пациентов с ДВККЛ

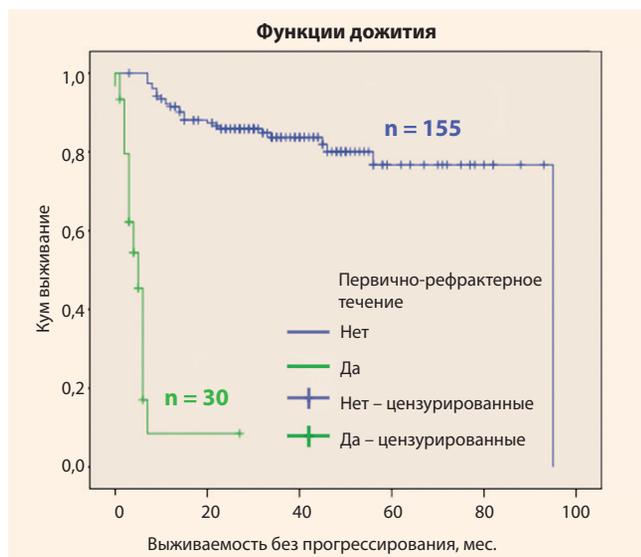
● **Table.** Clinical characteristics of patients with DLBCL

	Частоты	% по столбцу	
Пол	женщины	97	45,1%
	мужчины	118	54,9%
	Всего	215	100,0%
Возрастные группы	10–19 лет	3	1,4%
	20–29 лет	18	8,4%
	30–39 лет	28	13,1%
	40–49 лет	31	14,5%
	50–59 лет	67	31,3%
	60–69 лет	49	22,9%
	70–79 лет	16	7,5%
	80–89 лет	2	0,9%
	Всего	214	100,0%
Возраст 18–49 лет vs 50–89 лет	18–49 лет	80	37,4%
	50–89 лет	134	62,6%
	Всего	214	100,0%
Наличие В-симптомов	Нет	136	64,8%
	Да	74	35,2%
	Всего	210	100,0%
Стадия заболевания	I стадия	34	15,9%
	II стадия	47	22,0%
	III стадия	25	11,7%
	IV стадия	108	50,5%
	Всего	214	100,0%
Стадия заболевания I–II vs III–IV	I–II стадии	81	37,9%
	III–IV стадии	133	62,1%
	Всего	214	100,0%
Первично-рефрактерное течение	Нет	165	82,5%
	Да	35	17,5%
	Всего	200	100,0%
Экстранодальное вовлечение	Нет	162	76,4%
	Да	50	23,6%
	Всего	212	100,0%

- **Рисунок 2.** График ВБП в зависимости от наличия/отсутствия В-симптомов у пациентов с ДВККЛ
- **Figure 2.** Graph of PFS depending on the presence/absence of B-symptoms in patients with DLBCL



- **Рисунок 4.** ВБП в зависимости от наличия/отсутствия первично-рефрактерного течения у пациентов с ДВККЛ
- **Figure 4.** PFS depending on the presence/absence of primary refractory course in patients with DLBCL

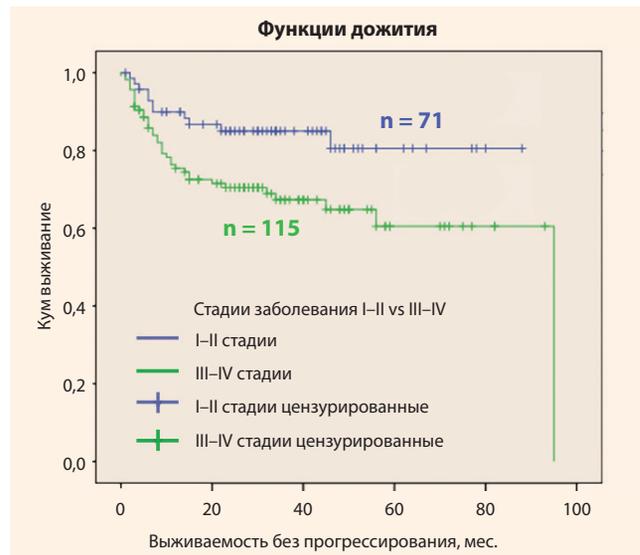


Двойная экспрессия c-мус и bcl-2 значимо чаще встречалась в группе более молодых пациентов (18–49 лет) в сравнении с пациентами, которым было 50 лет и более (57,1% vs 42,9%, $p = 0,048$) (рис. 5). Также было обнаружено, что пациенты с наличием двойной экспрессии c-мус и bcl-2 чаще имели высокий показатель МПИ ($p = 0,060$) (рис. 6).

Не было обнаружено взаимосвязи между наличием/отсутствием двойной экспрессии c-мус и bcl-2 и стадией заболевания ($p = 0,534$), экстранодальным вовлечением ($p = 0,661$), наличием первично-рефрактерного течения заболевания ($p = 0,897$).

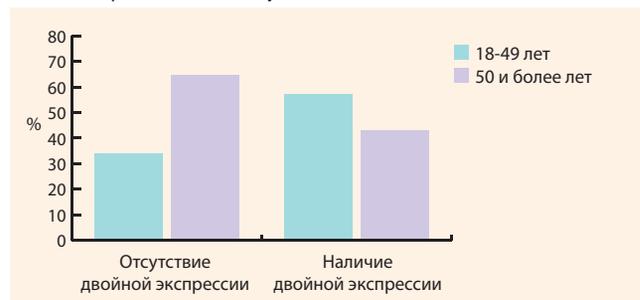
Среди пациентов с ДВККЛ положительная экспрессия p53 обнаружена у 8/47 (17%) пациентов. Был про-

- **Рисунок 3.** График ВБП пациентов с ДВККЛ с I–II и III–IV стадиями
- **Figure 3.** Graph of PFS of I–II and III–IV stages patients with DLBCL

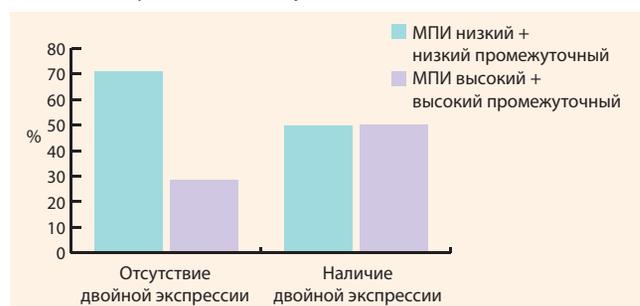


веден сравнительный анализ клинических параметров в группах пациентов с наличием и отсутствием экспрессии p53 (рис. 7). Выявлено, что имеется тенденция к более распространенным стадиям в группе с наличием экспрессии p53 (87,5% vs 56,4% соответственно, $p = 0,095$) (рис. 8).

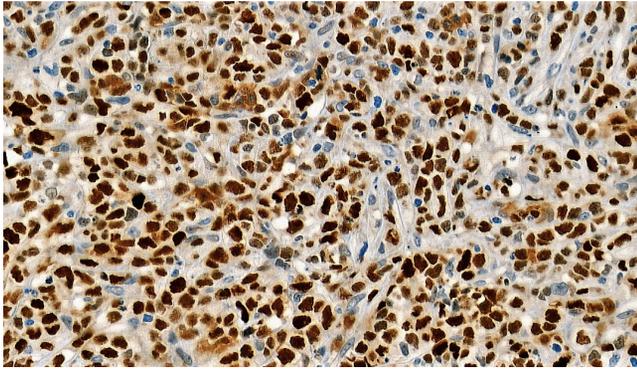
- **Рисунок 5.** Взаимосвязь возраста и наличия/отсутствия двойной экспрессии c-мус и bcl-2
- **Figure 5.** Correlation between age and presence/absence of double expression of c-myc and bcl-2



- **Рисунок 6.** Взаимосвязь МПИ и наличия/отсутствия двойной экспрессии c-мус и bcl-2
- **Figure 6.** Correlation between PI and the presence/absence of double expression of c-myc and bcl-2



- **Рисунок 7.** Мутантный тип экспрессии p 53. Увеличение $\times 40$
- **Figure 7.** Mutant type of p 53 expression. Magnification $\times 40$



ОБСУЖДЕНИЕ

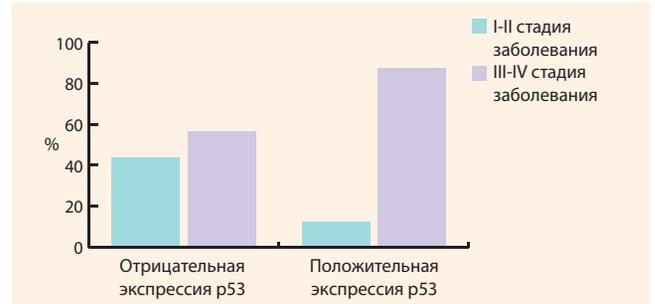
ДВККЛ – высококурабельное заболевание, и, несмотря на применение моноклонального антитела ритуксимаб в комбинации с химиотерапией и других перспективных терапевтических направлений [11], у 50% больных развивается рецидив и у 30% – летальный исход [12]. Данная статистика подтверждает тот факт, что ДВККЛ является неоднородной группой заболеваний.

В нашей работе мы проанализировали клинические особенности ДВККЛ, такие как наличие или отсутствие В-симптомов, экстранодальное поражение, стадия и рефрактерное течение заболевания.

Распространенная стадия заболевания (III–IV стадия) в проанализированной нами когорте больных являлась независимым фактором риска рецидива заболевания (ОР = 2,241, 95% ДИ [1,140–4,403], $p = 0,016$). Также пациенты с распространенной стадией имели более низкие показатели выживаемости в сравнении с пациентами с I–II стадией (75% квартиль ВБП для III–IV стадий составил $14 \pm 7,7$ месяцев, а для I–II стадий не достигнут ($p = 0,016$)). Анализ выживаемости пациентов в зависимости от наличия или отсутствия В-симптомов показал худшие показатели ВБП в группе с наличием В-симптомов по сравнению с группой с отсутствием В-симптомов (медиана составила $12 \pm 3,7$ мес. против $56 \pm 5,2$ мес. при отсутствии, $p = 0,034$; сравнение рисков рецидива между группами: ОР = 1,712, 95% ДИ [1,053–3,025], $p = 0,034$). Рефрактерное течение заболевания в нашем исследовании также было ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. Медиана ВБП в группе первично-рефрактерного течения ДВККЛ составила 5,0 мес. (95% ДИ 0,00–11,2), в то время как в группе отсутствия первично-рефрактерного течения медиана не была достигнута ($p < 0,001$).

Не вызывает сомнений, что при определении прогноза заболевания важно учитывать не только клинические особенности. Так, в новой классификации лимфо-пролиферативных заболеваний ВОЗ, вышедшей в 2016 г., подчеркивается необходимость проведения ИГХ анализа и молекулярно-генетических исследований для полноценной диагностики опухоли. В нашем исследова-

- **Рисунок 8.** Распределение стадий ДВККЛ в группах положительной и отрицательной экспрессии p53
- **Figure 8.** Distribution of DLBCL stages in positive and negative p53 expression groups



нии была установлена тенденция к наличию взаимосвязи между двойной экспрессией c-myc и bcl-2 с высокими показателями МПИ ($p = 0,060$), а также к более распространенным стадиям в группе с наличием экспрессии p53 (87,5% vs 56,4% без экспрессии p53 соответственно, $p = 0,095$). Отсутствие выраженности некоторых показателей можно связать с тем, что пациентам с наличием экспрессии c-myc и bcl-2 проводилась ранняя интенсификация лечения.

Для оценки прогноза заболевания пациентов с ДВККЛ необходимо учитывать клинические характеристики, а также комплексную оценку различных ИГХ и молекулярно-генетических параметров [11, 13, с. 312–338]. Это необходимо для определения не только прогноза, но и дальнейшей тактики лечения [14], в том числе с применением таргетной терапии, и рассмотрения вопроса о включении пациента в клинические исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследуемой выборке больных с ДВККЛ преобладали пациенты с IV стадией заболевания (50,5%), экстранодальное вовлечение было зарегистрировано у 23,6%, первично-резистентное течение наблюдалось у 17,5% пациентов, а В-симптомы – в 35,2% случаев. ВБП была ниже в группе пациентов с наличием В-симптомов (медиана 12 мес. vs 56 мес. без В-симптомов, $p = 0,034$), с III–IV стадией заболевания (медиана 14 мес. vs медиана не достигнута для I–II стадий, $p = 0,016$), с первично-рефрактерным течением ДВККЛ (медиана 5,0 мес. vs медиана не достигнута при отсутствии первично-рефрактерного течения, $p < 0,001$). Также была установлена тенденция к наличию взаимосвязи между двойной экспрессией c-myc и bcl-2 с высокими показателями МПИ ($p = 0,060$), а также к более распространенным стадиям в группе с наличием экспрессии p53 (87,5% vs 56,4% без экспрессии p53 соответственно, $p = 0,095$).



Поступила / Received 11.10.2019
Отрецензирована / Review 28.10.2019
Принята в печать / Accepted 02.11.2019

Список литературы

- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7–30. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21442>.
- Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Dyba T., Randi G., Bettio M., et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer.* 2018;103: 356–387. doi: 10.1016/j.ejca.2018.07.005.
- Cohen J.B. Novel therapies for relapsed/refractory aggressive lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018;30:75–82. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.75.
- Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. Режим доступа: http://www.oncolibrary.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf.
- Tilly H., Gomes da Silva M., Vitolo U., Jack A., Meignan M., Lopes-Guillermo A., et al. Diffuse Large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26: v116–v125. doi: 10.1093/annonc/mdv304.
- Shipp M.A., Harrington D.P., Anderson J.R. et al. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project: a predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine.* 1993;329(14):987–994. doi: 10.1056/NEJM199309303291402.
- Поддубная И.В., Савченко В.Т. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфолипролиферативных заболеваний. Режим доступа: http://www.hematology.ru/oncohematology/standarts/clinical_guidelines-draft.pdf
- Green T.M., Young K.H., Visco C., Xu-Monette Z. Y., Orazi A., et al. Immunohistochemical double-hit score is a poor 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. Available at: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.41.4342>.
- Wang X.J., Medeiros L.J., Bueso-Ramos C.E., Tang G., Wang S., Oki Y., et al. P53 expression correlates with poorer survival and augments the negative prognostic effect of MYC rearrangement, expression or concurrent MYC/BCL2 expression in diffuse large B-cell lymphoma. *Mod Pathol.* 2017;30(2):194–203. doi: 10.1038/modpathol.2016.178.
- Swerdlow S.H., Campo E., Pirelli S.A., et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2016.
- Филатова Л.В., Харченко Е.В., Алексеев С.М., Зюзин И.С., Артемьева А.С., Моталкина М.С. и др. Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в лечении прогностически неблагоприятных форм диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы. *Вопросы онкологии.* 2017;63(2):326–328. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29114521>.
- Cunningham D., Hawkes E.A., Jack A., Qian W., Smith P., Mouncey P., et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *The Lancet.* 2013;381(9880):1817–1826. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60313-X.
- Петров С.В., Райхлин Т.Н. *Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека.* 4-е изд., доп. и перераб. Казань; 2012. 623 с.
- Стуков А.Н. Под ред. А.Н. Стукова, М.А. Бланка, Т.Ю. Семиглазовой, А.М. Беляева / Фармакотерапия опухолей. Посвящается памяти Михаила Лазаревича Гершановича / СПб.: Вопросы онкологии, 2017. 513 с. https://www.nioncologii.ru/science/inn/%D0%A4%D0%B0%D1%80%D0%BC%D0%B0%D0%BA%D0%BE%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B0%D0%BF%D0%B8%D1%8F_%D0%BE%D0%BF%D1%83%D1%85%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B9.pdf

References

- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7–30. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21442>.
- Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Dyba T., Randi G., Bettio M., et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer.* 2018;103: 356–387. doi: 10.1016/j.ejca.2018.07.005.
- Cohen J.B. Novel therapies for relapsed/refractory aggressive lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018;30:75–82. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.75.
- Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds). *Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality).* Moscow, 2018. (In Russ.) Available at: http://www.oncolibrary.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf.
- Tilly H., Gomes da Silva M., Vitolo U., Jack A., Meignan M., Lopes-Guillermo A., et al. Diffuse Large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26: v116–v125. doi: 10.1093/annonc/mdv304.
- Shipp M.A., Harrington D.P., Anderson J.R. et al. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project: a predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine.* 1993;329(14):987–994. doi: 10.1056/NEJM199309303291402.
- Poddubnaya I.V., Savchenko V.T. et al. *Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases.* (In Russ.) Available at: http://www.hematology.ru/oncohematology/standarts/clinical_guidelines-draft.pdf.
- Green T.M., Young K.H., Visco C., Xu-Monette Z. Y., Orazi A., 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. Available at: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.41.4342>.
- Wang X.J., Medeiros L.J., Bueso-Ramos C.E., Tang G., Wang S., Oki Y., et al. P53 expression correlates with poorer survival and augments the negative prognostic effect of MYC rearrangement, expression or concurrent MYC/BCL2 expression in diffuse large B-cell lymphoma. *Mod Pathol.* 2017;30(2):194–203. doi: 10.1038/modpathol.2016.178.
- Swerdlow S.H., Campo E., Pirelli S.A., et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2016.
- Filatova L.V., Kharchenko E.V., Alekseev S.M., Zyuzyin I.S., Artemieva A.S., Motalkina M.S., et al. Prospects for high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in the first line of therapy for aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Voprosy onkologii = Problems in oncology.* 2017;63(2):326–328. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29114521>.
- Cunningham D., Hawkes E.A., Jack A., Qian W., Smith P., Mouncey P., et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *The Lancet.* 2013;381(9880):1817–1826. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60313-X.
- Petrov S.V., Raykhlin T.N. *Manual on immunohistochemical diagnostics of human tumors.* Kazan'; 2012. 623 p. (In Russ.)
- Stukov A.N., Blank M.A., Semiglazova T.Yu., Belyayev A.M. (ed). *Pharmacotherapy of tumors. Dedicated to the memory of Mikhail Lazarevich Gershanovich.* St. Petersburg: Oncology issues; 2017. 512 p. (In Russ.) Available at: https://www.nioncologii.ru/science/inn/%D0%A4%D0%B0%D1%80%D0%BC%D0%B0%D0%BA%D0%BE%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B0%D0%BF%D0%B8%D1%8F_%D0%BE%D0%BF%D1%83%D1%85%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B9.pdf.

Информация об авторах:

Харченко Евгения Владимировна, врач-онколог клинко-диагностического отделения, младший научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; SPIN-код: 4510-6145; e-mail: evgeniyaharchenko89@gmail.com

Семиглазова Татьяна Юрьевна, д.м.н., заведующая научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; профессор кафедры онкологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, д. 47; e-mail: tsemiglazova@mail.ru

Артемьева Анна Сергеевна, к.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением с прозектурой – врач-патологоанатом, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; e-mail: oinochoya@gmail.com

Киреева Галина Сергеевна, к.б.н., старший научный сотрудник научной лаборатории канцерогенеза и старения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0002-4732-5895, SPIN-код: 5643-6973; e-mail: galinakireyeva@mail.ru

Поляцкий Илья Леонидович, аспирант научного отдела лаборатории морфологии опухолей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; e-mail: iliapol94@gmail.com

Зюзгин Илья Сергеевич, к.м.н., заведующий отделением онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга с палатой интенсивной терапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; e-mail: ilya.zyuzgin@gmail.com

Филатова Лариса Валентиновна, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; профессор кафедры онкологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, д. 47; SPIN-код: 843933; e-mail: larisa_filatova@list.ru

Чудиновских Юлия Александровна, врач-онколог отделения онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга с палатой интенсивной терапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; e-mail: july.med@mail.ru

Моталкина Маргарита Сергеевна, врач-онколог, младший научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; e-mail: margarita.motalk@mail.ru

Олейник Юлия Андреевна, лаборант-исследователь научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; e-mail: oleinik_yulia@mail.ru

Information about the authors:

Evgeniya V. Kharchenko, Oncologist in the Clinical Diagnostic Department, Junior Researcher of the Department of Innovative Methods for Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of oncology; 68, Leningradskaya St, Pesochnyi Settlement, St. Petersburg, 197758, Russia; SPIN-код: 4510-6145; e-mail: evgeniyaharchenko89@gmail.com

Tat'yana YU. Semiglazova, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Innovative Methods for Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of oncology; 68, Leningradskaya St, Pesochnyi Settlement, St. Petersburg, 197758, Russia; Professor, Chair for Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevsky prospect, St. Petersburg, 195067, Russia; e-mail: tsemiglazova@mail.ru

Anna S. Artem'yeva, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pathology with a Prosektury, the Pathologist, N.N. Petrov National Medical Research Center of oncology; 68, Leningradskaya St, Pesochnyi Settlement, St. Petersburg, 197758, Russia; e-mail: oinochoya@gmail.com

Galina S. Kireyeva, Cand. of Sci. (Bio.), Senior Researcher, Laboratory for Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov National Medical Research Center of oncology; 68, Leningradskaya St, Pesochnyi Settlement, St. Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-4732-5895, SPIN-код: 5643-6973; e-mail: galinakireyeva@mail.ru

Il'ya L. Polyatskin, Postgraduate student of the Laboratory of Tumor Morphology, N.N. Petrov National Medical Research Center of oncology; 68, Leningradskaya St, Pesochnyi Settlement, St. Petersburg, 197758, Russia; e-mail: iliapol94@gmail.com

Il'ya S. Zyuzgin, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation with Intensive Care Unit, N.N. Petrov National Medical Research Center of oncology; 68, Leningradskaya St, Pesochnyi Settlement, St. Petersburg, 197758, Russia; e-mail: ilya.zyuzgin@gmail.com

Larisa V. Filatova, Leading Researcher of the Department of Innovative Methods for Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of oncology; 68, Leningradskaya St, Pesochnyi Settlement, St. Petersburg, 197758, Russia; Professor, Chair for Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevsky prospect, St. Petersburg, 195067, Russia; SPIN-код: 843933; e-mail: larisa_filatova@list.ru

Yuliya A. CHudinovskikh, Oncologist, Department of Oncology, Hematology and Bone Marrow Transplantation with Intensive Care Unit, N.N. Petrov National Medical Research Center of oncology; 68, Leningradskaya St, Pesochnyi Settlement, St. Petersburg, 197758, Russia; e-mail: july.med@mail.ru

Margarita S. Motalkina, Oncologist, Junior Researcher of the Department of Innovative Methods for Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of oncology; 68, Leningradskaya St, Pesochnyi Settlement, St. Petersburg, 197758, Russia; e-mail: margarita.motalk@mail.ru

Yuliya A. Oleynik, Laboratory Researcher of the Department of Innovative Methods for Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of oncology; 68, Leningradskaya St, Pesochnyi Settlement, St. Petersburg, 197758, Russia; e-mail: oleinik_yulia@mail.ru