

Непосредственные и отдаленные результаты высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в первой линии лечения диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы

А.К. Ковязин¹, Л.В. Филатова^{1,2✉}, larisa_filatova@list.ru, И.С. Зюзгин¹, А.С. Артемьева¹, М.С. Моталкина¹, Ю.А. Чудиновских¹, Е.В. Добровольская¹, С.А. Волчёнков¹, И.Л. Поляцкин¹, С.А. Шалаев¹, И.В. Ишматова¹, А.А. Зверькова¹, Д.С. Бурда¹, С.С. Елхова¹, Т.Ю. Семиглазова^{1,2}

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

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Введение. Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в первой линии лечения является перспективной клинической опцией для консолидации ремиссии у пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ).

Цель. Улучшить исходы у пациентов с ДВКЛ IV стадии при IPI ≥ 2 при помощи проведения ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии лечения.

Материалы и методы. В исследование включено 105 пациентов 18–65 лет с CD20(+) ДВКЛ NOS, IPI ≥ 2 , получивших х6 СНОР/ЕРОСН + R в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова с 2010 по 2019 г. Пациентам проводилась ВДХТ с ауто-ТГСК в первой ремиссии (группа ТГСК) (n = 35) или динамическое наблюдение (группа контроля, n = 70).

Результаты и обсуждение. Было отмечено увеличение трехлетней БРВ (p = 0,018) и ОВ (p = 0,01), увеличение частоты полного ответа (ПО) в группе ТГСК (p < 0,001). Ранний рецидив показан независимым неблагоприятным прогностическим фактором для ОВ (p < 0,001), в группе ТГСК он отмечался реже (p = 0,027). Лимфома с двойной экспрессией (DEL) – фактор риска развития ранних (p < 0,001) и общих рецидивов (p < 0,001) в группе контроля и общей группе (p < 0,001 и p = 0,013). При сочетанном экстранодальном поражении с вовлечением легкого общие рецидивы отмечались чаще в группе контроля и общей группе (p = 0,004 и p = 0,021). DEL и сочетанное экстранодальное поражение с вовлечением легкого повышали вероятность рецидива в течение 2 лет после завершения лечения.

Заключение. ВДХТ с ауто-ТГСК возможна как клиническая опция для консолидации первой ремиссии у пациентов с IV стадией ДВКЛ, IPI ≥ 2 при наличии DEL и/или сочетанного экстранодального поражения с вовлечением легкого.

Ключевые слова: диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, высокодозная химиотерапия, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, IV стадия, неблагоприятный прогноз, первая линия лечения

Для цитирования: Ковязин А.К., Филатова Л.В., Зюзгин И.С., Артемьева А.С., Моталкина М.С., Чудиновских Ю.А., Добровольская Е.В., Волчёнков С.А., Поляцкин И.Л., Шалаев С.А., Ишматова И.В., Зверькова А.А., Бурда Д.С., Елхова С.С., Семиглазова Т.Ю. Непосредственные и отдаленные результаты высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в первой линии лечения диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы. *Медицинский совет.* 2022;16(9):104–116. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-104-116>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Short- and long-term outcomes from the upfront high-dose chemotherapy, followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in diffuse large B-cell lymphoma

Aleksei K. Koviazin¹, Larisa V. Filatova^{1,2✉}, larisa_filatova@list.ru, Ilya S. Zyuzgin¹, Anna S. Artemyeva¹, Margarita S. Motalkina¹, Yuliya A. Chudinovskikh¹, Evgeniya V. Dobrovolskaya¹, Stanislav A. Volchenkov¹, Ilya L. Polyatskin¹, Sergey A. Shalaev¹, Irina V. Ishmatova¹, Anna A. Zverkova¹, Darya S. Burda¹, Svetlana S. Elkhova¹, Tatiana Yu. Semiglazova^{1,2}

¹ Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Introduction. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common (30–35%) type of B-cell lymphomas. Only about 60% of all newly diagnosed advanced-stage DLBCL can be completely treated by x6 CHOP-R only. High dose chemotherapy (HDCT) followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in the first remission (upfront auto-HSCT) can serve an option to improve prognosis in these patients (pts).

Aim. To improve prognosis in DLBCL IV stage, IPI ≥ 2 pts by upfront auto-HSCT.

Materials and methods. Included 105 pts: DLBCL NOS, age 18–65, stage IV, IPI ≥ 2 , CR/PR after x6 CHOP/EPOCH + R from 2010 to 2019 at NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia were retrospectively analyzed. HSCT group includes pts with upfront HDCT followed by auto-HSCT (n = 35). The control group includes pts with non-invasive follow-up after induction only (n = 70). Primary endpoints were overall (OS) and progression-free survival (PFS). Secondary endpoints were response rate, relapse rate and treatment toxicity.

Results and discussion. The 3-yr OS (p = 0.01) and 3-yr PFS (p = 0.018) were significantly higher in HSCT group. The complete response rate was significantly increased after upfront auto-HSCT (p < 0.001). Early relapse served as an independent negative prognostic factor in OS (p < 0.001) and experienced statistically less in HDCT group (p = 0.027). Early (ER) and late relapse (LR) rate were higher in pts with DEL (ER – p < 0.001, LR – p < 0.001 in control group and ER – p < 0.001, LR – p = 0.013 in all pts). The overall relapse rate was higher if pts had >1 extranodal site with lung involvement (p < 0.004 in the control group and p = 0.021 in all pts). Prognostic models suggested DEL and presence of >1 extranodal site with lung involvement as an independent negative prognostic factors for increasing the relapse probability in two years after treatment.

Conclusion. Upfront HSCT can serve as a clinical option to consolidate the first remission in IV stage DLBCL pts with DEL and/or >1 extranodal sites with lung involvement.

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma, high-dose chemotherapy, autologous stem cell transplantation, IV stage, unfavorable prognosis, first-line treatment

For citation: Koviazin A.K., Filatova L.V., Zyuzgin I.S., Artemyeva A.S., Motalkina M.S., Chudinovskikh Y.A., Dobrovolskaya E.V., Volchenkov S.A., Polyatskin I.L., Shalaev S.A., Ishmatova I.V., Zverkova A.A., Burda D.S., Elkhova S.S., Semiglazova T.Yu. Short- and long-term outcomes from the upfront high-dose chemotherapy, followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in diffuse large B-cell lymphoma. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(9):104–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-104-116>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) – наиболее распространенный тип неходжкинских лимфом (НХЛ), частота встречаемости которых составляет 30–35% среди всех В-клеточных НХЛ [1]. Разнообразие морфологических, иммуногистохимических и генетических характеристик ДВКЛ обуславливает различия в клиническом течении, ответе на терапию и прогнозе [2]. Иммунохимиотерапия (ИХТ) по схеме x6 R-CHOP является стандартным методом лечения распространенных стадий ДВКЛ [3–5]. Полный ответ (ПО) на ИХТ достигается приблизительно у 85% пациентов. Несмотря на ПО после ИХТ, у 25% больных вероятно развитие рецидива. Половина пациентов не будут являться кандидатами для стандартной второй линии лечения – высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с ауто-ТГСК). Таким образом, приблизительно 60% пациентов с распространенными стадиями ДВКЛ могут быть излечены стандартной ИХТ [6].

Учитывая высокую частоту неудач лечения и эффективность ВДХТ с ауто-ТГСК при рецидивах ДВКЛ [7, 8], консолидация первого ПО или ЧО ВДХТ с ауто-ТГСК изучалась еще до появления ритуксимаба в клинической

практике [9]. Проспективные [10, 11] и ретроспективные исследования [12, 13] показывают кратковременное преимущество в показателях выживаемости среди определенных групп пациентов с ДВКЛ.

Целью настоящего исследования является улучшение непосредственных и отдаленных результатов у пациентов с ДВКЛ IV стадии при IPI ≥ 2 при проведении ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты

В исследование было включено 105 пациентов 18–65 лет с CD20(+) ДВКЛ NOS, установленной при гистологическом исследовании фрагмента опухоли согласно критериям ВОЗ 2017 г. Для пациентов, диагноз которых был установлен согласно ВОЗ 2008 г. (69%), проводилась реклассификация.

Иммуногистохимический (ИГХ) анализ для определения подтипа ДВКЛ (GCB/non-GCB) и оценка экспрессии потенциальных прогностических маркеров (CD3, CD5, CD10, CD20, CD30, bcl-2, bcl-6, tum1, c-myc) с расчетом Ki-67 были выполнены у всех пациентов. Пороговым считалось значение 30% для всех показателей, кроме bcl-2 (50%) и c-myc (40%). Экспрессия CD3 и CD5 оцени-

валась в фоновом микроокружении опухоли, в качестве порогового было выбрано значение 20%. В качестве отдельного прогностического маркера рассматривались лимфомы с двойной экспрессией *c-myc* и *bcl-2* (DEL). FISH был выполнен у всех пациентов с DEL – транслокации *c-myc*, *bcl-2*, *bcl-6*, *double-hit* лимфомы (DHL) не были выявлены.

Все пациенты соответствовали IV стадии по классификации Ann-Arbor в модификации Lugano от 2014 г. для первично нодальных лимфом [14]. Значение международного прогностического индекса IPI составило 2 и более балла. Всем пациентам проводилось обследование и лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии имени Н.Н. Петрова (НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова) в период с 2010 по 2019 г. Обследование и стадирование проводилось согласно действующим клиническим рекомендациям. Все пациенты получали 6 курсов терапии по схемам лечения СНОР/ЕРОСН + R. В исследование включались пациенты, достигшие ПО или ЧО, подтвержденного (ПО или ЧО) по данным КТ и/или ПЭТ-КТ с 18-ФДГ. Непосредственные результаты лечения оценивались по шкале Lugano Response Criteria for non-Hodgkin lymphoma от 2016 г. [15]. Условием включения пациента с ЧО являлось достижение радиологических критериев ЧО и подтверждение воспалительного характера изменений при повторном ПЭТ и/или по данным биопсии резидуальных очагов. Группа ТГСК включала пациентов с ПО и ЧО. Группа контроля включала только пациентов с ПО в соответствии с радиологическими и/или метаболическими критериями.

Пациентам (группа ТГСК) проводилась ВДХТ с ауто-ТГСК в первой ремиссии ($n = 35$) или динамическое наблюдение (группа контроля, $n = 70$). Решение о консолидации ремиссии ВДХТ с ауто-ТГСК принималось консилиумом для каждого пациента отдельно. Для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток проводилась терапия по схемам ДНАР/Су +/- R с применением плексафора при неэффективной мобилизации на г-КСФ. ВДХТ проводилась режимом ВЕАМ +/- R (рис. 1).

Первичными конечными точками являлись 3-летняя безрецидивная (БРВ) и общая выживаемость (ОВ). Безрецидивная выживаемость определялась как время от начала лечения до появления признаков рецидива заболевания. Общая выживаемость определялась как

время от начала лечения до смерти пациента от любой причины. Вторичными конечными точками являлись частота рецидивов, ответ на лечение и токсичность лечения.

Статистический анализ

Для статистического анализа применялись программы STATISTICA для Windows (версия 12, лиц. ВХХR310F964 808FA-V) и Jamovi v 1.6.15.0.

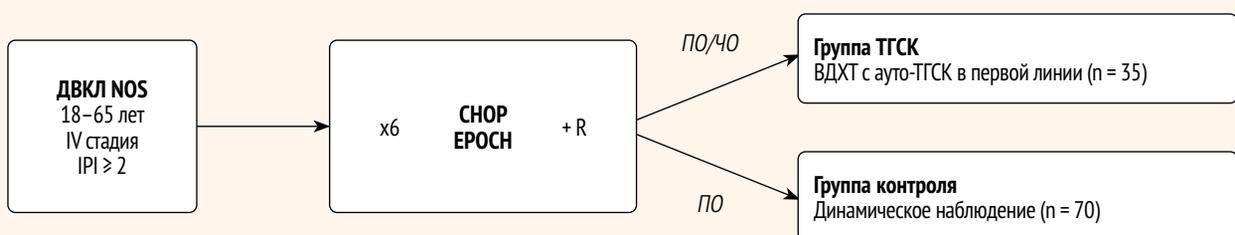
Цензурирование выживших пациентов осуществлялось по дате последних достоверных сведений о состоянии пациента. Для анализа выживаемости использовался метод Каплана-Майера, анализ различий между группами проводился с помощью логранк-теста и теста Гехана-Вилкоксона. В однофакторном анализе производились вычисления отношения рисков для каждой переменной. Для оценки различий между средними значениями ОВ и БРВ применялся критерий Манна-Уитни. Для оценки различий в частоте полных ответов до и после ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии в группе ТГСК применялся критерий Мак-Немара с поправкой Йетса. Для оценки различий в частоте рецидивов между группами в зависимости от выбранного качественного признака применялись критерии хи-квадрат, хи-квадрат с поправкой Йетса, точный тест Фишера.

Для определения факторов, статистически значимо влияющих на вероятность развития рецидива в определенный временной промежуток, были использованы модели логистической регрессии. В качестве зависимых переменных выбирались периоды длительностью в 12 и 24 мес. без рецидива после окончания лечения. В качестве независимых переменных для многофакторных моделей логистической регрессии включались независимые и не коррелирующие между собой факторы, показавшие значимость в однофакторных моделях. Для оценки качества полученной бинарной классификации применялись коэффициенты детерминации Кокс-Шнеля и Нагелькерке. Для оценки параметров модели применялся ROC-анализ. Для оценки значимости во всех методах применялся двусторонний p -value, результат признавался значимым при $p < 0,05$.

Характеристика включенных пациентов

Средний возраст пациентов в группе ТГСК составил $48,0 \pm 11,7$ года, в группе контроля – $48,9 \pm 12,5$ года. Медиана времени наблюдения в группе ТГСК составила

- **Рисунок 1.** Дизайн исследования
- **Figure 1.** Study design



● **Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов (n = 105)
 ● **Table 1.** Clinical characteristics of patients (n = 105)

Характеристика	Параметр	ТГСК, n = 35		Контроль, n = 70		p-value
		n	%	n	%	
Период наблюдения (мес.)	Среднее ± ст. откл. Медиана (границы)	53,4 ± 21,2 60 (19–82)		56 ± 21,2 44 (6–137)		0,71
Возраст (мес.)	Среднее ± ст. откл. Медиана (границы)	48,0 ± 11,7 53 (18–63)		48,9 ± 12,5 53 (22–64)		0,72
Пол	Мужской Женский	18 17	51 49	32 38	46 54	0,67
ECOG	<2 ≥2	30 5	86 14	58 12	83 17	0,92
В-симптомы	Да Нет	18 17	51 49	33 37	47 53	1,0
IPI	2 3 ≥4	10 19 6	29 54 17	29 25 16	41 36 23	0,28 0,09 0,67
Bulky (≥7,5 см)	Да Нет	21 14	60 40	24 46	34 68	0,02
Экстранодальное поражение >1 органа	Да Нет	27 8	77 23	50 20	71 29	0,69
Поражение костного мозга	Да Нет	7 28	20 80	17 53	24 76	0,8
Поражение легких	Да Нет	7 28	20 80	15 55	21 79	0,86
Поражение желудка	Да Нет	13 22	37 63	15 55	21 79	0,13
Подтип по Hans	GCB Non-GCB Нет данных	16 19 0	46 54 0	21 27 22	30 39 31	1,0
DEL	Да Нет Нет данных	13 22 0	37 63 0	31 21 18	44 30 26	0,0503
ЛДГ	<220 U/L ≥220 U/L Нет данных	6 28 1	17 80 3	12 55 3	17 79 4	1,0
ИХТ	CHOP-R EPOCH-R	16 19	46 54	55 15	79 21	0,004

60 (19–82) мес. при среднем значении в 53,4 мес. и стандартном отклонении в 21,2 мес., в группе контроля – 44 (6–137) мес. при среднем значении в 56 мес. и стандартном отклонении в 39,7 мес.

Обе группы были сбалансированы по большинству критериев (табл. 1): половой состав – 51% (18/35) мужчин в группе ТГСК против 46% (32/70) в группе контроля (p = 0,72), IPI ≥3 – 71% (25/35) против 58,5% (41/70) (p = 0,67). Наличие более 1 экстранодального поражения зарегистрировано у 77% (27/35) пациентов группы ТГСК и у 71,4% (50/70) пациентов группы контроля (p = 0,69). Поражение костного мозга имело

у 20% (7/35) против 24,2% (17/70) пациентов (p = 0,8), поражение легких – у 20% (7/35) против 21,4% (15/70) (p = 0,86), надпочечников – у 20% (7/35) против 5,7% (4/70) (p = 0,055). Наличие DEL зарегистрировано у 37,1% (13/35) пациентов в группе ТГСК и у 59,6% (31/52) пациентов (нет данных о 18 пациентах) в группе контроля (p = 0,05). Наличие массивного поражения опухоли (bulky) имело у 60% (21/35) против 24% (24/70) пациентов (p = 0,02). В группе ТГСК соотношение пациентов, получивших CHOP-R/EPOCH-R, составило 16/19 (46/54% пациентов), в группе контроля – 55/15 (79/21% пациентов) (p = 0,004).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты лечения

Полный ответ на ИХТ был достигнут у 63% (22/35) пациентов, которые в дальнейшем были включены в группу ТГСК, и у 100% (70/70) в группе контроля (табл. 2).

После проведения ВДХТ с ауто-ТГСК в группе ТГСК частота ПО возросла с 63% (n = 22) до 100% (n = 35). В марте 2022 г. ПО сохранялся у 91% (32/35) пациентов. Наблюдаемое увеличение ПО является статистически значимым (p = 0,0009). В группе ТГСК (табл. 3) было зарегистрировано 3% (1/35) ранних и 6% поздних (2/35) рецидивов (табл. 3) Различий в частоте рецидивов в зависимости

от характера ответа (2/13 среди ЧО против 1/22 среди пациентов с ПО, p = 0,54) после ИХТ не выявлено. Медианы ОВ и БРВ у пациентов в зависимости от характера ответа на ИХТ не различались (ОВ = 60 мес., БРВ = 57,1 мес. при ЧО против ОВ = 59,9 мес., БРВ = 57,0 мес. при ПО, p_{ОВ} = 0,58, p_{БРВ} = 0,59). Один пациент с ранним рецидивом и один пациент с поздним рецидивом умерли от прогрессирования основного заболевания. Один пациент с поздним рецидивом жив после ИХТ второй линии.

В группе контроля (табл. 4) были выявлены 21% (15/70) ранних и 6% поздних (4/70) рецидивов. Частота развития ранних рецидивов была значимо выше, чем поздних (p = 0,012).

● **Таблица 2.** Непосредственные результаты лечения

● **Table 2.** Immediate treatment results

Эффект лечения	Группа ТГСК, n = 35				Группа контроля, n = 70	
	После ИХТ		После ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии			
Ответ	n	%	n	%	n	%
ПО	22	63	35	100	70	100
ЧО	13	37	0	0	0	0

● **Таблица 3.** Отдаленные результаты лечения в группе ТГСК (n = 35)

● **Table 3.** Long-term results of treatment in the HSCT group (n = 35)

Группа ТГСК, n = 35			Исход					
			Выжившие		Умершие (ДВКЛ)		Нет данных	
Характер рецидива	n	%	n	%	n	%	n	%
Ранний	1	3	0	0	1	3	0	0
Поздний	2	6	1	3	1	3	0	0
Отсутствует	32	91	31	89	0	0	1	3

● **Таблица 4.** Отдаленные результаты лечения в группе контроля (n = 70)

● **Table 4.** Long-term results in the control group (n = 70)

Группа контроля, n = 70			Исход					
			Выжившие		Умершие		Нет данных	
Характер рецидива	n	%	n	%	n	%	n	%
Ранний	15	21	1	1	13	19	1	1
Поздний	4	6	1	1	3	4	0	0
Отсутствует	51	73	46	66	4	6	1	1

● **Таблица 5.** Причины смерти пациентов в группе контроля (n = 70)

● **Table 5.** Causes of death in the control group (n = 70)

Группа контроля, n = 70	Причина смерти		
	ДВКЛ	Другие новообразования	Другие причины
n	14	2	3
% от всех умерших	74	11	15
% от всей группы	20	3	4

● **Таблица 6.** Факторы риска ранних и общих рецидивов
 ● **Table 6.** Risk factors for early and overall recurrence

Факторы риска	Группа ТГСК, n = 35		Группа контроля, n = 70		Общая группа, n = 105	
	Рецидивы ранние, p	Рецидивы общие, p	Рецидивы ранние, p	Рецидивы общие, p	Рецидивы ранние, p	Рецидивы общие, p
ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии	-	-	-	-	0,027	0,051
DEL	0,44	0,44	<0,001	<0,001	<0,001	0,013
Экстра >1 + легкое	0,44	0,88	0,1	0,004	0,15	0,021
Экстра >1 + надпочечник	0,44	0,88	0,041	0,1	0,47	0,89

Среди пациентов с ранними рецидивами (n = 15) 11 из них умерли от прогрессирования основного заболевания, 2 больных – от причин, не связанных с ДВКЛ (табл. 5). Один пациент жив, ему была проведена ВДХТ с ауто-ТГСК. Об одном пациенте сведений нет. Среди пациентов с поздним рецидивом (n = 4) жив пациент, которому проводилась ВДХТ с ауто-ТГСК при рецидиве. Три пациента умерли от прогрессирования заболевания: двое – при паллиативном лечении и один – от осложнений на фоне ВДХТ (пневмония). Среди пациентов без рецидива двое больных умерли от др. новообразований, один – от осложнений оперативного вмешательства, не связанного со злокачественным новообразованием, данных о причине смерти еще одного пациента нет.

Анализ частоты рецидивов

Анализ частоты рецидивов между группами показал пограничную значимость (3/35 против 19/70, p = 0,051) для общих рецидивов и значимо меньшую частоту ранних рецидивов в группе ТГСК (1/35 против 15/70, p = 0,027).

При проведении подгруппового анализа статистически значимые различия в частоте общих рецидивов в группе контроля (табл. 6) были выявлены при наличии DEL (p < 0,001) и сочетанном экстранодальном поражении с вовлечением легкого (p = 0,004). В группе ТГСК факторов, значимо влияющих на частоту рецидивов, не было выявлено.

Наличие DEL (p = 0,00292) и сочетанного экстранодального поражения с вовлечением надпочечника (p = 0,041) повышало частоту ранних рецидивов в группе контроля. В группе ТГСК факторов, значимо влияющих на частоту ранних рецидивов, не выявлено.

В общей группе DEL (p = 0,013) и сочетанное экстранодальное поражение с вовлечением легкого (p = 0,021) определены как факторы риска наступления общих рецидивов. В общей группе только DEL значимо повышала частоту ранних рецидивов (p < 0,001).

Анализ вероятности наступления рецидива

В модель биномиальной логистической регрессии, прогнозирующей вероятность наступления рецидива в первый год после окончания лечения, в общей группе были включены 3 фактора: группа пациента (ТГСК/контроль), DEL и сочетанное экстранодальное поражение

с вовлечением желудка. Проведение ВДХТ с ауто-ТГСК для консолидации ремиссии было значимым фактором, снижающим вероятность рецидива (p = 0,007, Z = -2,67, ОШ = 0,05 (95% ДИ 0,005–0,45)). Наличие DEL повышало вероятность рецидива (p = 0,003, Z = 3,0, ОШ = 8,2 (95% ДИ 2,08–32,7)). Прогностическая сила (predictive power) полученной модели оказалась умеренной: R²_N = 0,43, R²_{CS} = 0,269 (табл. 7).

ROC-анализ (рис. 2) показал информативность модели с AUC = 0,854, чувствительностью в 75% (95% ДИ 47,6–92,7),

● **Таблица 7.** Классификация результатов модели рецидива в течение одного года в общей группе (n = 105)

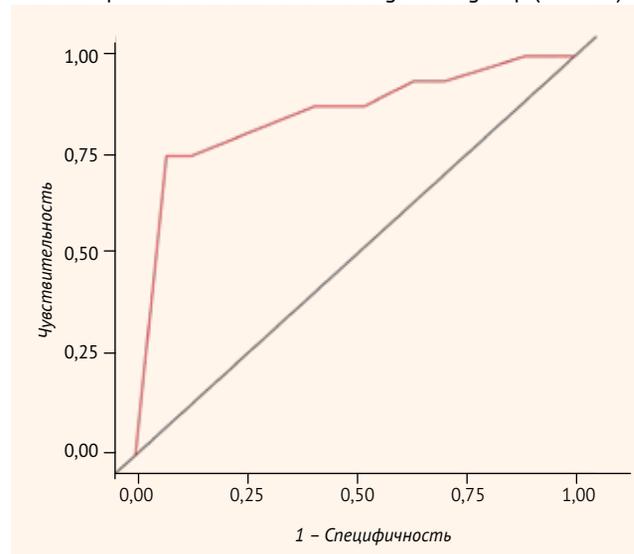
● **Table 7.** Classification of one-year recurrence model outcomes in the overall group (n = 105)

Результат	Информативность, n (%)
Истинно отрицательный	66 (76)
Ложноотрицательный	4 (4)
Ложноположительный	5 (6)
Истинно положительный	12 (14)

● **Рисунок 2.** ROC-кривая модели рецидива

в течение одного года в общей группе (n = 105)

● **Figure 2.** ROC curve of the recurrence model at one year after completion of treatment in the general group (n = 105)



специфичностью в 93% (95% ДИ 84,3–97,6). Предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов составила 70,6% (95% ДИ 49,6–85,4) и 94,2% (95% ДИ 81,2–95,1) соответственно.

В модель, прогнозирующую вероятность наступления рецидива в течение двух лет после окончания лечения, в общей группе были включены 4 фактора: группа пациента (ТГСК/контроль), DEL, сочетанное экстранодальное поражение с вовлечением желудка, ИХТ (СНОР-R/ЕРОСН-R). Прослеживалась аналогичная зависимость факторов – вероятность наступления рецидива в течение двух лет снижалась при ВДХТ с ауто-ТГСК для консолидации ремиссии ($p = 0,018$, $Z = -2,36$, $ОШ = 0,17$ (95% ДИ 0,06–0,74)), а также ИХТ по схеме ЕРОСН-R ($p = 0,014$, $Z = -2,46$, $ОШ = 0,14$ (95% ДИ 0,03–0,67)) и сочетанном экстранодальном поражении с вовлечением желудка ($p = 0,018$, $Z = -2,25$, $ОШ = 0,07$ (95% ДИ 0,008–0,71)). При DEL вероятность развития рецидива повышалась ($p = 0,048$, $Z = 1,97$, $ОШ = 3,73$ (95% ДИ 1,01–13,7)). Прогностическая сила полученной модели также оказалась умеренной – $R^2_N = 0,48$, $R^2_{CS} = 0,338$ (табл. 8).

ROC-анализ (рис. 3) показал информативность модели с $AUC = 0,877$, чувствительностью в 72,7% (95% ДИ 49,7–89,2), специфичностью в 85,2% (95% ДИ 72,8–93,3). Предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов составила 66,6% (95% ДИ 50,1–79,9) и 88,4% (95% ДИ 79,3–93,8) соответственно.

Прогностические модели для группы ВДХТ с ауто-ТГСК построить не удалось из-за малого количества анализируемых событий.

В модель прогноза безрецидивного периода в течение одного года для пациентов группы контроля было включено два признака: DEL и сочетанное экстранодальное поражение с вовлечением желудка. Был выявлен всего один значимый негативный признак – наличие DEL ($p=0,001$, $Z = 3,2$, $ОШ = 13,0$ (95% ДИ 2,8–60,3)). Модель обладает умеренной прогностической силой – $R^2_N = 0,418$, $R^2_{CS} = 0,292$ (табл. 9).

ROC-анализ (рис. 4) показал информативность модели с $AUC = 0,818$, чувствительностью в 80% (95% ДИ 51,9–95,6), специфичностью в 86,5% (95% ДИ 71,2–95,4). Предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов составила 70,6% (95% ДИ 50,5–84,9) и 91,4% (95% ДИ 79,3–96,7) соответственно.

В модель, прогнозирующую вероятность наступления рецидива в течение двух лет после окончания лечения,

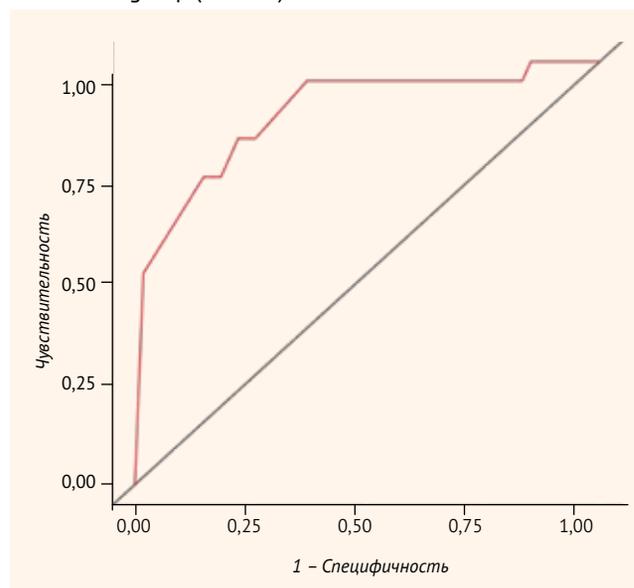
● **Таблица 8.** Классификация результатов модели рецидива в течение двух лет в общей группе ($n = 105$)

● **Table 8.** Classification of relapse model outcomes at two years in the total group ($n = 105$)

Результат	Информативность, n (%)
Истинно отрицательный	46 (60)
Ложноотрицательный	6 (8)
Ложноположительный	8 (11)
Истинно положительный	16 (21)

● **Рисунок 3.** ROC-кривая модели рецидива в течение двух лет в общей группе ($n = 105$)

● **Figure 3.** ROC curve of the relapse model at two years in the total group ($n = 105$)



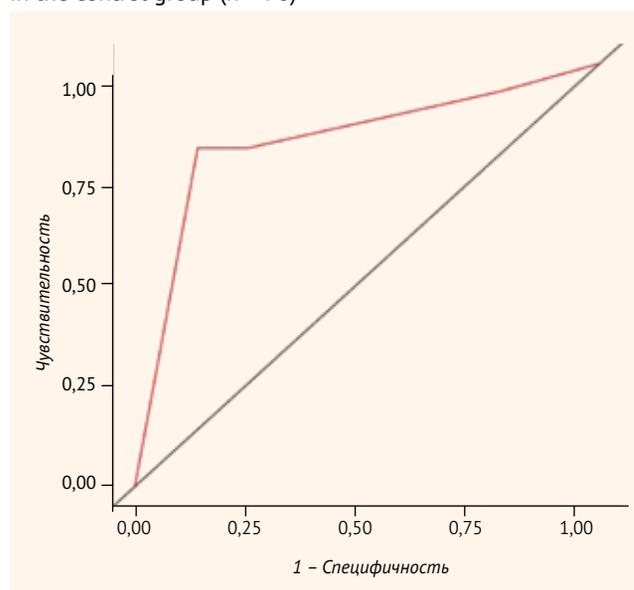
● **Таблица 9.** Классификация результатов модели рецидива в течение одного года в группе контроля ($n = 70$)

● **Table 9.** Classification of one-year relapse model results in the control group ($n = 70$)

Результат	Информативность, n (%)
Истинно отрицательный	32 (61)
Ложноотрицательный	3 (6)
Ложноположительный	5 (10)
Истинно положительный	12 (23)

● **Рисунок 4.** ROC-кривая модели рецидива в течение года в группе контроля ($n = 70$)

● **Figure 4.** ROC curve of the one-year relapse model in the control group ($n = 70$)



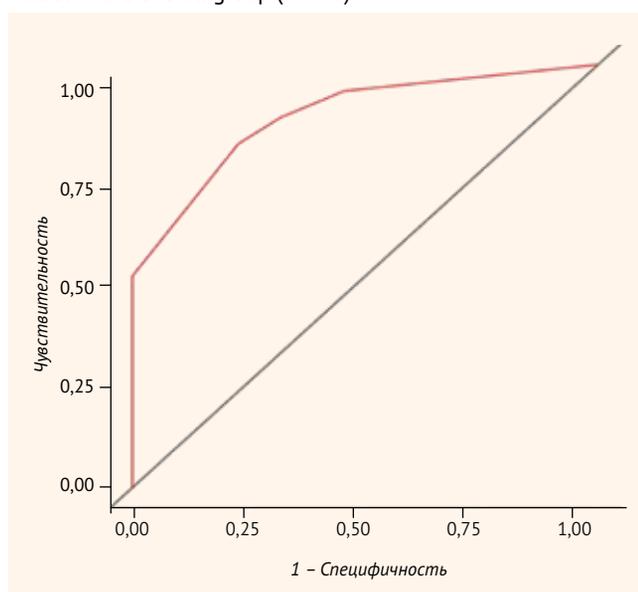
● **Таблица 10.** Классификация результатов модели рецидива в течение двух лет в группе контроля (n = 70)

● **Table 10.** Classification of two-year relapse model results in the control group (n = 70)

Результат	Информативность, n (%)
Истинно отрицательный	17 (45)
Ложноотрицательный	3 (8)
Ложноположительный	5 (13)
Истинно положительный	13 (34)

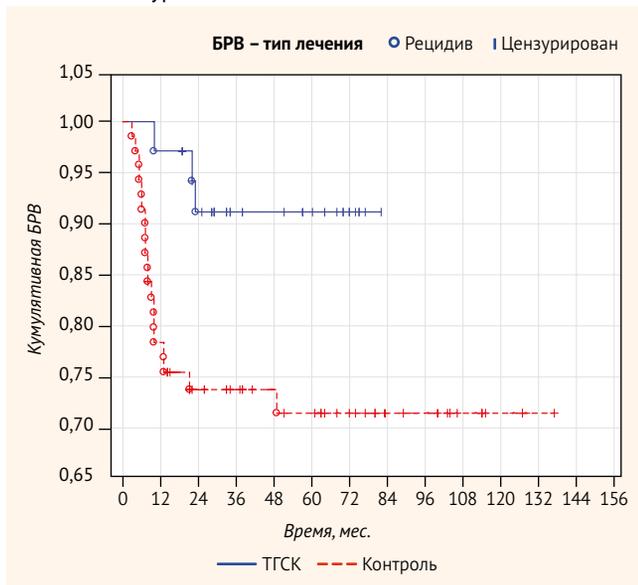
● **Рисунок 5.** ROC-кривая модели рецидива в течение двух лет в группе контроля (n = 70)

● **Figure 5.** ROC curve of the one- and two-year relapse model in the overall group (n = 70)



● **Рисунок 6.** Безрецидивная выживаемость в зависимости от типа лечения

● **Figure 6.** Recurrence-free survival as a function of treatment type



для пациентов группы контроля были включены следующие факторы: DEL, сочетанное экстранодальное поражение с вовлечением легкого, а также потеря массы тела (В-симптом). Значимыми признаками были определены DEL ($p = 0,005$, $Z = 2,81$, $ОШ = 27,4$ (95% ДИ 2,7–276,6)) и сочетанное экстранодальное поражение с вовлечением легкого ($p = 0,024$, $Z = 2,26$, $ОШ = 18,7$ (95% ДИ 1,48–236,4)). Оба этих фактора оказали негативное влияние на двухлетний безрецидивный период. Полученная модель обладает наиболее высокой прогностической силой – $R^2_N = 0,569$, $R^2_{CS} = 0,423$ (табл. 10).

ROC-анализ (рис. 5) показал информативность модели с $AUC = 0,878$, чувствительностью в 81,2% (95% ДИ 54,3–95,9), специфичностью в 77,2% (95% ДИ 54,6–92,1). Предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов составила 72,2% (95% ДИ 53,7–85,3) и 85% (95% ДИ 66,5–94,1) соответственно.

Значимые факторы, полученные в модели прогноза риска наступления рецидива в течение двух лет в группе контроля (DEL и сочетанное экстранодальное поражение с вовлечением желудка), были использованы для построения тестовой модели на группе ТГСК. На вероятность развития рецидива в течение двух лет в группе ТГСК DEL ($p = 0,99$) и сочетанное экстранодальное поражение с вовлечением легкого ($p = 0,99$) не оказали значимого влияния. Учитывая сопоставимость групп сравнения, можно сделать вывод о нивелировании негативного влияния DEL и сочетанного экстранодального поражения с вовлечением легкого на вероятность рецидива выполнением консолидирующей ВДХТ с ауто-ТГСК у таких пациентов.

Анализ выживаемости

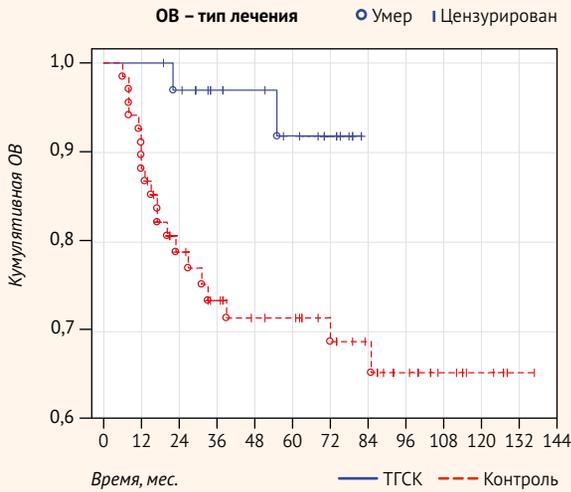
Трехлетняя БРВ (рис. 6) составила 91,2% (95% ДИ 82,1–100) для пациентов группы ТГСК против 73,6% (95% ДИ 63,8–84,9) в группе контроля. Различия в БРВ являются статистически значимыми: $p_{\log\text{-rank}} = 0,018$, $p_{\text{Geh-Wi}} = 0,012$, $ОР = 0,26$ (95% ДИ 0,08–0,89, $p = 0,031$). Медианы безрецидивной выживаемости не достигнуты.

Трехлетняя ОВ (рис. 7) составила 97,1% (95% ДИ 91,5–100) для пациентов группы ТГСК против 74% (95% ДИ 64,0–85,6) в группе контроля. Различия в ОВ являются статистически значимыми: $p_{\log\text{-rank}} = 0,01$, $p_{\text{Geh-Wi}} = 0,006$, $ОР = 0,18$ (95% ДИ 0,04–0,79, $p = 0,022$). Медианы общей выживаемости не достигнуты.

Возникновение ранних рецидивов как независимый фактор оказало влияние на ОВ в группе контроля и общей группе. В группе контроля 3-летняя ОВ у пациентов без возникновения раннего рецидива составила 90% (95% ДИ 82–98,8) против 12,5% (95% ДИ 2,4–65,7). Различия в ОВ являются статистически значимыми: $p_{\log\text{-rank}} < 0,001$, $p_{\text{Geh-Wi}} < 0,001$, $ОР = 20,4$ (95% ДИ 6,9–60,3, $p < 0,001$), медиана ОВ достигнута у пациентов с ранним рецидивом и составляет 16 мес. (рис. 8).

В общей группе 3-летняя ОВ у пациентов без возникновения раннего рецидива составила 93,9% (95% ДИ 88,8–99,3) против 11,3% (95% ДИ 2,1–60,6). Различия в ОВ являются статистически значимыми: $p_{\log\text{-rank}} < 0,001$,

● **Рисунок 7.** Общая выживаемость в зависимости от типа лечения
 ● **Figure 7.** Overall survival depending on treatment type



$p_{\text{Geh-Wil}} < 0,001$, ОР = 35,1 (95% ДИ 11,9–103, $p < 0,001$), медиана ОВ достигнута у пациентов с ранним рецидивом и составляет 16 мес. (рис. 9).

Токсичность

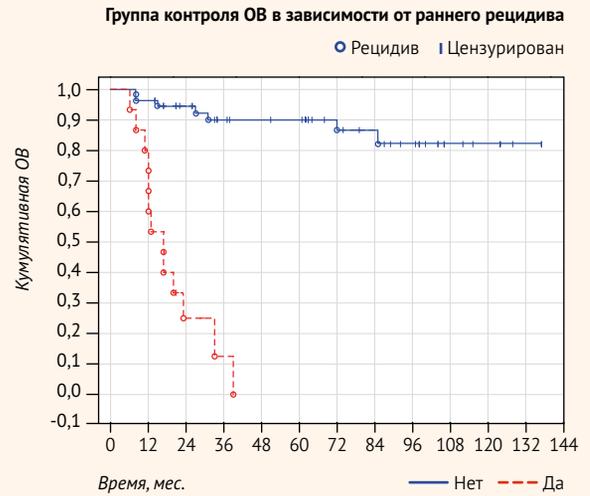
Агранулоцитоз при ИХТ (CHOP-R/EPOCH-R) зарегистрирован у 14/35 (40%) пациентов и в 24/210 (11,4%) курсов ИХТ у пациентов группы ТГСК против 13/70 (18,5%) пациентов и в 20/420 (4,7%) курсов ИХТ у пациентов группы контроля. Различия между группами в количестве пациентов ($p = 0,004$) с агранулоцитозом и количестве курсов, в течение которых был зарегистрирован агранулоцитоз ($p < 0,001$), оказались статистически значимыми.

При ВДХТ частота проявлений токсичности лечения была значимо выше, чем при ИХТ в обеих группах. У всех пациентов ($n = 35$, $p < 0,001$) был зарегистрирован агранулоцитоз и тромбоцитопения 3 ст. Анемия > 3 ст. была зарегистрирована у 20/35 (57,1%, $p < 0,001$) пациентов. Также значимо чаще ($p < 0,001$) встречались инфекционные осложнения (17/35 (48%) пациентов) и фебрильная нейтропения (14/35 больных (40%), $p < 0,001$). Летальность, связанная с лечением, не была зарегистрирована.

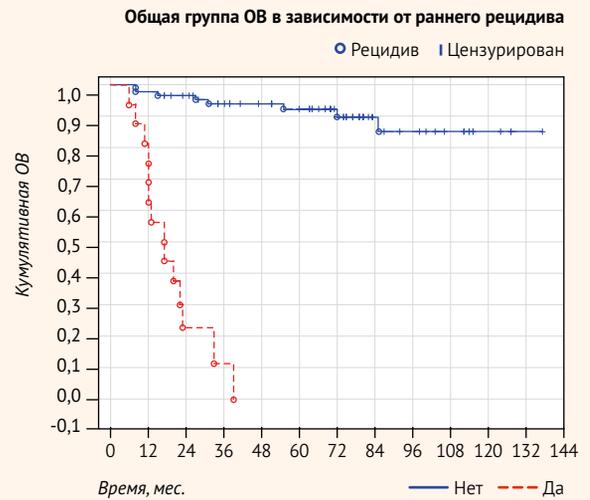
ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение ВДХТ с ауто-ТГСК в качестве метода консолидации ремиссии началось до применения ритуксимаба. Наиболее значимый метаанализ 15 проспективных рандомизированных исследований ($n = 3\ 079$) показал увеличение частоты ПО (ОР = 1,11 (95% ДИ 1,04–1,18)) и повышение БРВ (ОР = 0,37 (95% ДИ 0,19–0,70)) у пациентов с агрессивными В-клеточными лимфомами. Влияния ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии на ОВ доказано не было (ОР = 1,04 (95% ДИ 0,91–1,18)) [9]. Рандоми-

● **Рисунок 8.** Общая выживаемость в зависимости от наступления раннего рецидива в группе контроля ($n = 70$)
 ● **Figure 8.** Overall survival depending on the presence of early relapse in the control group ($n = 70$)



● **Рисунок 9.** Общая выживаемость в зависимости от наступления раннего рецидива в общей группе ($n = 105$)
 ● **Figure 9.** Overall survival depending on the presence of early relapse in the overall group ($n = 105$)



зированные исследования, проводимые с применением ритуксимаба, не показали значимого влияния ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии на ОВ. Сами авторы связывают это с недостаточным объемом выборки, частым применением ВДХТ с ауто-ТГСК в качестве второй линии лечения в контрольных группах [11] и особенностями в дизайне исследования [10].

В предшествующих ретро- и проспективных рандомизированных исследованиях выборка составлялась не только из пациентов с ДВКЛ, включались и другие

В-клеточные [10] и Т-клеточные лимфомы [16]. Также в исследованиях, где изучалась только ДВКЛ, IV стадия составляла от 62 [16] до 74% [17] от общей выборки.

Представленное ретроспективное исследование проведено в трансплантационном центре на базе НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова. В исследование были включены пациенты с IV стадией ДВКЛ IPI ≥ 2 как имеющие наибольший риск наступления рецидива. Выборка характеризовалась сопоставимостью анализируемых групп по практически всем основным признакам, что снизило вероятность искажения результата. Различия по наличию массивного поражения опухоли (bulky) не являлись клинически значимыми, т. к. не рассчитывался MTV (общий метаболический объем опухолевой ткани) при ПЭТ/КТ [18].

Наиболее значимым ($p = 0,0009$) непосредственным результатом лечения стало увеличение частоты ПО с 63 до 100% после проведения ВДХТ с ауто-ТГСК. По частоте рецидивов не было выявлено различий между пациентами с ПО и ЧО в группе ТГСК ($p = 0,56$).

Применение ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии позволило значимо снизить частоту ранних рецидивов ($p = 0,027$). Ранний рецидив был определен как независимый фактор неблагоприятного прогноза и оказал значимое влияние на 3-летнюю ОВ в группе контроля ($p < 0,001$) и общей группе ($p < 0,001$).

В группе ТГСК единственный пациент с ранним рецидивом умер от прогрессирования ДВКЛ через 12 мес. В контрольной группе у 11 из 15 пациентов с ранними рецидивами не проводилась ВДХТ с ауто-ТГСК во второй линии, из них 8 пациентам была проведена только симптоматическая терапия. Пациенты с ранним рецидивом, которым не проводилась противоопухолевая терапия во второй линии (8/11), умерли в течение 6 мес. При рецидивах не всем пациентам по разным причинам возможно было провести ВДХТ с ауто-ТГСК, в т. ч. при терапии спасения [5].

Наиболее значимым независимым негативным фактором, влияющим на частоту ранних ($p < 0,001$) и общих рецидивов ($p = 0,013$), в общей группе была определена DEL. Различия в DEL между группами имеют пограничную значимость ($p = 0,0503$), но из 19 рецидивов в группе контроля наличие DEL было подтверждено у 14 (74%) пациентов, а в группе ТГСК у пациентов с DEL рецидивов не было выявлено. В группе контроля у пациентов с DEL ранние ($p < 0,001$) и общие ($p < 0,001$) рецидивы также регистрировались значимо чаще. У пациентов группы ТГСК подобной зависимости не выявлено ($p = 0,44$). При этом экспрессии bcl-2, bcl-6 и c-myc по отдельности не оказали значимого влияния на частоту наступления рецидивов.

При построении прогностических моделей выявлено повышение риска возникновения рецидива при DEL в общей группе ($p = 0,003$ в течение одного года, $p = 0,048$ в течение 2 лет после завершения лечения) и в группе контроля ($p = 0,001$, $p = 0,005$). Чувствительность и специфичность во всех моделях анализа вероятности наступления рецидива превышают 70% и обосновывают применение ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии как клини-

ческой опции у таких пациентов [19]. Высокая отрицательная предсказательная ценность, полученная во всех моделях, подтверждает нецелесообразность применения ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии у пациентов без факторов риска наступления рецидива.

Отсутствие значимого влияния DEL на безрецидивный период ($p = 0,99$) в группе ТГСК свидетельствует о ВДХТ с ауто-ТГСК для консолидации ремиссии у пациентов с DEL как о факторе, нивелирующем риск наступления рецидива. Полученные данные также подтверждают возможность проведения ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии терапии у пациентов с DEL.

ИХТ по схеме EPOCH-R оказала значимое влияние на риск наступления рецидива в течение 2 лет после окончания лечения в общей группе ($p = 0,014$). Возможно, полученный результат обусловлен большей долей пациентов с EPOCH-R в группе ТГСК (19/35 против 15/70) и нуждается в дальнейшем подтверждении.

По данным рандомизированных исследований нет различий в применении EPOCH-R по сравнению с CHOP-R при ДВКЛ распространенных стадий [20]. Однако некоторые ретроспективные исследования свидетельствуют о преимуществе EPOCH-R по сравнению с CHOP-R у молодых пациентов с ДВКЛ и DEL [21, 22].

В модели, прогнозирующей вероятность наступления рецидива в течение двух лет после окончания лечения в общей группе, риск наступления рецидива у пациентов с сочетанным экстранодальным поражением с вовлечением желудка оказался ниже ($p = 0,018$). Вероятно, это обусловлено большей долей пациентов с сочетанным экстранодальным поражением с вовлечением желудка в группе ТГСК (13/35 против 15/70) и является артефактом расчетов, т. к. нет данных, что такие пациенты имеют более благоприятный прогноз.

Сочетанное экстранодальное поражение с вовлечением легкого проявило себя как фактор, повышающий частоту наступления рецидивов в общей ($p = 0,021$) и контрольной ($p = 0,004$) группах, а также как негативный прогностический фактор в модели 2-летнего безрецидивного периода в группе контроля ($p = 0,024$). Негативное влияние сочетанного экстранодального поражения с вовлечением легкого на безрецидивный период, исходя из тестирования прогностических моделей, также было нивелировано проведением ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии.

В NCCN-IPI [23] поражение легкого отмечается как более значимый фактор риска наступления рецидива по сравнению с количеством пораженных зон, которое не оказало влияния на частоту рецидивов как в NCCN-IPI, так и в настоящем исследовании. В отличие от NCCN-IPI, поражение костного мозга и кишечника не оказалось значимым фактором риска наступления рецидива в настоящем исследовании, учитывая значительную разницу в выборках (105 против 2788), возможно, этот эффект не проявился.

Сочетанное экстранодальное поражение с вовлечением надпочечника оказало влияние на частоту ранних рецидивов в контрольной группе ($p = 0,041$). Учитывая небольшое количество пациентов ($n = 11$), наличие

подобной корреляции рисков является интересной находкой и нуждается в дальнейшем изучении. В CNS-IP1 поражение почек и надпочечников учитывается как неблагоприятный прогностический фактор [24].

Высокая частота агранулоцитоза на фоне ИХТ у пациентов группы ТГСК была связана с большей долей пациентов, получавших ЕРОСН-Р, по сравнению с группой контроля [14]. Значительно более высокая токсичность ВДХТ по сравнению с ИХТ согласуется с результатами рандомизированных исследований [10, 11, 17, 25] и мета-анализов [26, 27]. Однако летальности, связанной с лечением, в проведенном исследовании не обнаружено.

Перспективным является изучение новых предиктивных и прогностических факторов: морфологических факторов и ИГХ характеристик по новым алгоритмам [28, 29], генетических характеристик опухоли [30, 31] и ее микроокружения [32], ПЭТ-характеристик (метаболический объем опухоли (МТВ)) [19], степени захвата глюкозы опухолевыми клетками (ТЛГ), максимального диаметра наибольшего очага (Dmax) [33], клинических прогностических маркеров, например, циркулирующей опухолевой ДНК [34, 35]. Возможно, внедрение новых препаратов в клиническую практику (полатузумаб ведотин [36]) изменит подход к применению консолидирующего лечения. ВДХТ с ауто-ТГСК остается клинической опцией для пациентов с ДВКЛ, и исследования по отбору пациентов для ее применения продолжаются.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Непосредственные и отдаленные результаты проведенного ретроспективного исследования показывают эффективность проведения ВДХТ с ауто-ТГСК для пациентов с ДВКЛ IV стадии и IPI ≥ 2 . Продемонстрировано увеличение 3-летней БРВ и ОВ, частоты ПО ($p = 0,0009$) после ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии. Ранний рецидив определен как независимый неблагоприятный прогностический фактор для ОВ. Показано значимое снижение частоты ранних рецидивов у пациентов после ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии ($p = 0,027$). DEL выявлен как значимый фактор риска развития ранних и общих рецидивов ($p < 0,001$, $p = 0,013$). Экспрессии bcl-2, bcl-6 и c-myc по отдельности не оказали значимого влияния на частоту возникновения рецидивов. Негативное влияние DEL и сочетанного экстранодального поражения с вовлечением легкого на безрецидивный период нивелируется проведением ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии.

Таким образом, ВДХТ с ауто-ТГСК возможна как клиническая опция для консолидации первой ремиссии у пациентов с IV стадией ДВКЛ и IPI ≥ 2 при наличии DEL и/или сочетанного экстранодального поражения с вовлечением легкого.

Поступила / Received 05.04.2022
Поступила после рецензирования / Revised 28.04.2022
Принята в печать / Accepted 13.05.2022



Список литературы / References

- Al-Hamadani M., Habermann T.M., Cerhan J.R. Macon W.R., Maurer M.J., Go R.S. Non-Hodgkin lymphoma subtype distribution, geodemographic patterns, and survival in the US: A longitudinal analysis of the National Cancer Data Base from 1998 to 2011. *Am J Hematol.* 2015;90(9):790–795. <https://doi.org/10.1002/ajh.24086>.
- Cascoyne R.D., Campo E., Jaffe E.S. Diffuse Large B-cell lymphoma, NOS. In: Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., Thiele J. (eds.) *WHO Classification of Tumors of Haemopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017, pp. 291–298. Available at: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Haematopoietic-And-Lymphoid-Tissues-2017>.
- Coiffier B., Thieblemont C., Van Den Neste E., Lepage G., Plantier I., Castaigne S. 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. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-03-276246>.
- Habermann T.M., Weller E.A., Morrison V.A., Gascoyne R.D., Cassileth P.A., Cohn J.B. et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance Rituximab in older patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(19):3121–3127. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.1003>.
- Pfreundschuh M., Kuhnt E., Trümper L., Osterborg A., Trneny M., Shepherd L. et al. MabThera International Trial (MInT) Group. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2011;12(11):1013–1022. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70235-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70235-2).
- Sehn L.H., Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2021;384:842–858. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2027612>.
- Philip T., Guglielmi C., Hagenbeek A., Somers R., Van der Lelie H., Bron D. et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1995;333(23):1540–1545. <https://doi.org/10.1056/NEJM199512073332305>.
- Gisselbrecht C., Glass B., Mounier N., Gill D.S., Linch D.C., Bosly T.M. et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4184–4190. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.1618>.
- Greb A., Bohlius J., Schieferer D., Schwarzer G., Schulz H., Engert A. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the first line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;2008(1):CD004024. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004024.pub2>.
- Stiff P.J., Unger J.M., Cook J.M., Constine L.S., Couban S., Stewart D.A. et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2013;369(18):1681–1690. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1301077>.
- Chiappella A., Martelli M., Angelucci E., Brusamolino E., Evangelista A., Carella A.M. 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. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30444-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30444-8).
- Kim Y.R., Kim S.-J., Cheong J.-W., Yang D.-H., Lee H., Eom H.S. 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. <https://doi.org/10.1007/s00277-016-2729-4>.
- Zhao Y., Wang H., Jin S., Zheng J., Huang M., Tang Y. 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. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17324>.
- Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F., Cavalli F., Schwartz L.H., Zucca E. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059–3067. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800>.
- Barrington S.F., Mikhaeel N.G., Kostakoglu L., Meignan M., Hutchings M., Müller S.P. et al. Role of imaging in the staging and response assessment

- of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3048–3058. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.5229>.
16. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, Haenel M, Borchmann P, Schmidt C 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. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70481-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70481-3).
 17. Nakaya A, Fujita S, Satake A, Nakanishi T, Azuma Y, Tsubokura Y et al. Upfront high-dose chemotherapy combined with autologous stem cell transplantation: Potential survival benefit for patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Oncol Lett*. 2017;14(3):3803–3808. <https://doi.org/10.1158/1078.6589>.
 18. Cottareau A-S, Lanic H, Mareschal S, Meignan M, Vera P, Tilly H et al. Molecular Profile and FDG-PET/CT Total Metabolic Tumor Volume Improve Risk Classification at Diagnosis for Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2016;22(15):3801–3809. <https://doi.org/10.1158/1078-0432>.
 19. Kanate A.S., Majhail N.S., Savani B.N., Bredeson C., Champlin R.E., Crawford S. 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. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.03.002>.
 20. Bartlett N.L., Wilson W.H., Jung S.-H., Hsi E.D., Maurer M.J., Pederson L.D. et al. Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol*. 2019;37(21):1790–1799. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01994>.
 21. Doderio A., Guidetti A., Tucci A., Barretta F., Novo M., Devizzi L. et al. Dose-adjusted EPOCH plus rituximab improves the clinical outcome of young patients affected by double expressor diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia*. 2019;33(4):1047–1051. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0320-9>.
 22. Landsburg D.J., Falkiewicz M.K., Maly J., Blum K.A., Howlett C., Feldman T. et al. Outcomes of Patients With Double-Hit Lymphoma Who Achieve First Complete Remission. *J Clin Oncol*. 2017;35(20):2260–2267. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.2157>.
 23. Zhou Z., Sehn L.H., Rademaker A.W., Gordon L.I., Lacasce A.S., Crosby-Thompson A. et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*. 2014;123(6):837–842. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-09-524108>.
 24. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, Kansara R, Villa D, Sehn L.H. et al. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J Clin Oncol*. 2016;34(26):3150–3156. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.6520>.
 25. Cortelazzo S, Tarella C, Gianni A.M., Ladetto M, Barbui A.M., Rossi A. et al. Randomized Trial Comparing R-CHOP Versus High-Dose Sequential Chemotherapy in High-Risk Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphomas. *J Clin Oncol*. 2016;34(33):4015–4022. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.2980>.
 26. Epperla N., Hamadani M., Reljic T., Kharfan-Dabaja M.A., Savani B.N., Kumar A. 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. <https://doi.org/10.1002/cncr.32464>.
 27. Ma S.-Y., Tian X.-P., Cai J., Zhong G.-Z., Chen X., Huang H.-Q. 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. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04016-3>.
 28. Yan W.-H., Jiang X.-N., Wang W.-G., Sun Y.-F., Wo Y.-X., Luo Z.-Z. et al. Cell-of-origin subtyping of diffuse large B-cell lymphoma by using a qPCR-based gene expression assay on formalin-fixed paraffin-embedded tissues. *Front Oncol*. 2020;10:803–803. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00803>.
 29. Xu-Monette Z.Y., Zhang H., Zhu F., Tzankov A., Bhagat G., Visco C. et al. A refined cell-of-origin classifier with targeted NGS and artificial intelligence shows robust predictive value in DLBCL. *Blood Adv*. 2020;4(14):3391–3404. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001949>.
 30. Tekin N., Omidvar N., Morris T.P., Conget P., Bruna F., Timar B. et al. Protocol for qRT-PCR analysis from formalin fixed paraffin embedded tissue sections from diffuse large b-cell lymphoma: validation of the six-gene predictor score. *Oncotarget*. 2016;7(50):83319–83329. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13066>.
 31. Ciavarella S., Vegliante M.C., Fabbri M., De Summa S., Melle F., Motta G. et al. Dissection of DLBCL microenvironment provides a gene expression-based predictor of survival applicable to formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Ann Oncol*. 2019;30(12):2015. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz386>.
 32. Kotlov N., Bagaev A., Revuelta M.V., Phillip J.M., Cacciapuoti M.T., Antysheva Z. et al. Clinical and biological subtypes of B-cell lymphoma revealed by microenvironmental signatures. *Cancer Discov*. 2021;11(6):1468–1489. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0839>.
 33. Cottareau A.S., Meignan M., Nioche C., Capobianco N., Clerc J., Chartier L. et al. Risk stratification in diffuse large B cell lymphoma using lesion dissemination and metabolic tumor burden calculated from baseline PET/CT. *Ann Oncology*. 2021;32(3):404–411. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.019>.
 34. Eskandari M., Manoochehrabadi S., Pashaiefar H., Zaimy M.A., Ahmadvand M. Clinical significance of cell-free DNA as a prognostic biomarker in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Res*. 2019;54(2):114–119. <https://doi.org/10.5045/br.2019.54.2.114>.
 35. Rivas-Delgado A., Nadeu F., Enjuanes A., Casanueva-Eliceiry S., Mozas P., Magnano L. et al. Mutational landscape and tumor burden assessed by cell-free DNA in diffuse large B-cell lymphoma in a population-based study. *Clin Cancer Res*. 2021;27(2):513–521. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-2558>.
 36. Tilly H., Morschhauser F., Sehn L.H., Friedberg J.W., Trněný M., Sharman J.P. et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(4):351–363. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.TPS7589.

Информация об авторах:

Ковязин Алексей Константинович, аспирант научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; <https://orcid.org/0000-0001-5091-3711>; akkoviazin@gmail.com

Филатова Лариса Валентиновна, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; профессор кафедры онкологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; <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, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ilya.zyuzgin@gmail.com

Артемьева Анна Сергеевна, к.м.н., доцент, заведующий научной лаборатории морфологии опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; oinochoya@gmail.com

Моталкина Маргарита Сергеевна, к.м.н., врач-онколог отделения гематологии и химиотерапии с палатой интенсивной терапии и реанимации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; margarita.motalk@mail.ru

Чудиновских Юлия Александровна, врач-онколог отделения гематологии и химиотерапии с палатой интенсивной терапии и реанимации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; july.med@mail.ru

Добровольская Евгения Викторовна, врач-онколог отделения гематологии и химиотерапии с палатой интенсивной терапии и реанимации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; evgeniyacherkasova0612@yandex.ru

Волчѐнков Станислав Андреевич, аспирант, врач-онколог отделения гематологии и химиотерапии с палатой интенсивной терапии и реанимации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; <https://orcid.org/0000-0002-2463-2024>; stanislav.volchenkov@yahoo.com

Поляцкин Илья Леонидович, врач патологоанатомического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; iliapol94@gmail.com

Шалаев Сергей Александрович, врач-онколог отделения гематологии и химиотерапии с палатой интенсивной терапии и реанимации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; zinkinpara@mail.ru

Ишматова Ирина Валерьевна, врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии с палатой интенсивной терапии и реанимации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ishmatova@yandex.ru

Зверькова Анна Андреевна, врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии с палатой интенсивной терапии и реанимации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; zverkoval@list.ru

Бурда Дарья Сергеевна, клинический ординатор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; chepeleva.daha90@gmail.com

Елхова Светлана Сергеевна, клинический ординатор отделения гематологии и химиотерапии с палатой интенсивной терапии и реанимации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; <https://orcid.org/0000-0002-1691-0549>; s.s.elkhova@gmail.com

Семиглазова Татьяна Юрьевна, д.м.н., доцент, заведующий научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; профессор кафедры онкологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>; tsemiglazova@mail.ru

Information about the authors:

Aleksei K. Koviazin, Postgraduate Student of the Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5091-3711>; akkoviazin@gmail.com

Larisa V. Filatova, Dr. Sci. (Med.), Academician of the Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; Professor of the Department of Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0728-4582>; larisa_filatova@list.ru

Ilya S. Zyuzgin, Cand. Sci. (Med.), Chief of the Department of Hematology and Chemotherapy with Intensive Care Unit, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ilya.zyuzgin@gmail.com

Anna S. Artemyeva, Cand. Sci. (Med.), Academician, Chief of the Laboratory of Tumor Morphology, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; oinochoya@gmail.com

Margarita S. Motalkina, Cand. Sci. (Med.), Medical Oncologist of the Department of Hematology and Chemotherapy with Intensive Care Unit, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; margarita.motalk@mail.ru

Yuliya A. Chudinovskikh, Cand. Sci. (Med.), Medical Oncologist of the Department of Hematology and Chemotherapy with Intensive Care Unit, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; july.med@mail.ru

Evgeniya V. Dobrovolskaya, Medical Oncologist of the Department of Hematology and Chemotherapy with Intensive Care Unit, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; evgeniyacherkasova0612@yandex.ru

Stanislav A. Volchenkov, Postgraduate Student, Medical Oncologist of the Department of Hematology and Chemotherapy with Intensive Care Unit, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2463-2024>; Stanislav.volchenkov@yahoo.com

Ilya L. Polyatskin, Pathologist of the Laboratory of Tumor Morphology, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; iliapol94@gmail.com

Sergey A. Shalaev, Medical Oncologist of the Department of Hematology and Chemotherapy with Intensive Care Unit, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; zinkinpara@mail.ru

Irina V. Ishmatova, Hematology Oncologist of the Department of Hematology and Chemotherapy with Intensive Care Unit, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ishmatova@yandex.ru

Anna A. Zverkova, Hematology Oncologist of the Department of Hematology and Chemotherapy with Intensive Care Unit, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; anna.zverkova@outlook.com

Darya S. Burda, Oncology Fellow, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; chepeleva.daha90@gmail.com

Svetlana S. Elkhova, Oncology Fellow, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; s.s.elkhova@gmail.com

Tatiana Yu. Semiglazova, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, Chief of the Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; Professor of the Department of Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>; tsemiglazova@mail.ru