

## ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

### Результаты анализа регионального регистра пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой: факторы риска и проблемы иммунохимиотерапии

*К.Д. Капланов<sup>1,2</sup>, Н.П. Волков<sup>1</sup>, Т.Ю. Клиточенко<sup>1</sup>, И.В. Матвеева<sup>1</sup>, А.Л. Шипаева<sup>1</sup>, М.Н. Широкова<sup>1</sup>, Н.В. Давыдова<sup>3</sup>, Э.Г. Гемджян<sup>4</sup>, Д.С. Абрамов<sup>5</sup>, Д.М. Коновалов<sup>5</sup>, Г.Л. Снигур<sup>2</sup>, Н.А. Редькина<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», ул. Землячки, д. 78, Волгоград, Российская Федерация, 400138

<sup>2</sup> ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр», ул. Рокоссовского, д. 1Г, Волгоград, Российская Федерация, 400081

<sup>3</sup> ГУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника № 2», ул. Ангарская, д. 114А, Волгоград, Российская Федерация, 400081

<sup>4</sup> ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167

<sup>5</sup> ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ул. Саморы Машела, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

#### РЕФЕРАТ

**Актуальность и цели.** Не менее  $\frac{1}{3}$  больных с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ) демонстрируют резистентность к терапии первой линии. Возможности иммунохимиотерапии R-CHOP признаются неудовлетворительными у пациентов из группы высокого риска. Использование опций, предполагающих увеличение дозоинтенсивности лечения или включение аутоТГСК в первую линию, не подкреплено результатами контролируемых исследований. В этом контексте в настоящей работе рассматриваются возможности, проблемы и неудачи терапии первой линии с учетом длительного наблюдения за популяцией пациентов с ДВКЛ в Волгоградской области.

**Материалы и методы.** С 2004 по 2017 г. в популяционный регистр отделения гематологии ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер» были включены все первичные больные ДВКЛ — 492 человека: 235 (48 %) мужчин, 257 (52 %) женщин, в возрасте 18–88 лет. Средний и медиана возраста составили 59 и 61 год соответственно. Терапию CHOP получило 206 (42 %) больных, R-CHOP — 223 (45 %). Другие режимы, включая программы NHL-BFM-90 и R-DA-EPOCH, применялись только у 63 (13 %) пациентов. Терапию второй и третьей линий получило 145 (30 %) и 54 (11 %) больных соответственно. Значение международного прогностического индекса (IPI) и иммуноморфоло-

## LYMPHOID TUMORS

### Analysis Results of the Regional Registry of Patients with Diffuse Large B-cell Lymphoma: Risk Factors and Chemo-Immunotherapy Issues

*KD Kaplanov<sup>1,2</sup>, NP Volkov<sup>1</sup>, TYu Klitochenko<sup>1</sup>, IV Matveeva<sup>1</sup>, AL Shipaeva<sup>1</sup>, MN Shirokova<sup>1</sup>, NV Davydova<sup>3</sup>, EG Gemdzhian<sup>4</sup>, DS Abramov<sup>5</sup>, DM Konovalov<sup>5</sup>, GL Snigur<sup>2</sup>, NA Red'kina<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary No. 1, 78 Zemlyachki str., Volgograd, Russian Federation, 400138

<sup>2</sup> Volgograd Medical Scientific Center, 1G Rokossovskogo str., Volgograd, Russian Federation, 400081

<sup>3</sup> Consultation and Diagnosis Polyclinic No. 2, 114A Angarskaya str., Volgograd, Russian Federation, 400081

<sup>4</sup> National Medical Hematology Research Center, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

<sup>5</sup> Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 1 Samory Mashela str., Moscow, Russian Federation, 117997

#### ABSTRACT

**Background & Aims.** At least one third of patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) are resistant to first-line therapy. R-CHOP chemo-immunotherapy does not yield acceptable results in high-risk patients. Effectiveness of options based either on increasing the dose intensity or on including auto-HSCT into the first-line therapy was not supported by the results of controlled studies. With this background the present study focuses on options, issues and failures of first-line on the basis of long-term follow-up of DLBCL patient population in the Volgograd Region.

**Materials & Methods.** From 2004 to 2017 the population-based registry of the Hematology Department in the Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary included all 492 primary DLBCL patients: 235 (48 %) men and 257 (52 %) women aged 18 to 88 years. Mean and median age was 59 and 61 years, respectively. CHOP therapy was administered to 206 (42 %) patients, and 223 (45 %) patients received R-CHOP. Other regimens including NHL-BFM-90 and R-DA-EPOCH were used only in 63 (13 %) patients. Second- and third-line therapies were administered to 145 (30 %) and 54 (11 %) patients, respectively. Value of the International Prognostic Index (IPI) and immunomorphologic characteristics was determined by multivariate Cox regression analysis. Pharmacoeconomic aspect of first-line therapy failures was analyzed using Markov model.

гических показателей оценивалось в многофакторном регрессионном анализе Кокса. Фармакоэкономический аспект неудач терапии первой линии был проанализирован с помощью модели Маркова.

**Результаты.** Улучшение результатов терапии ДВКЛ при использовании иммунохимиотерапии R-CHOP прежде всего очевидно в группах хорошего и промежуточного прогноза, где показатели 5-летней общей выживаемости (ОВ) составляют 90 и 69 % соответственно. Результаты R-CHOP расцениваются как неудовлетворительные в группе высокого риска: 5-летняя ОВ составила 38 %. Фармакоэкономический анализ подтверждает преимущество стратегии иммунохимиотерапии в сравнении с периодом «до ритуксимаба» по показателям «добавленных лет жизни» (LYG) и отношения «затраты-эффективность лечения» (ICER). Среди иммуноморфологических параметров, влияющих на результаты иммунотерапии, следует отметить экспрессию опухолевыми клетками bcl-2. В группе с экспрессией bcl-2 > 50 % 5-летняя ОВ составила 61 % при медиане 88 мес., бессобытийная выживаемость (БСВ) — 52 % при медиане 62 мес. В группе без экспрессии bcl-2 выше порогового уровня 5-летние ОВ и БСВ составили 88 и 75 % соответственно, медианы не достигнуты. При коэкспрессии c-myc и bcl-2 показатели БСВ и ОВ оказались худшими: 5-летняя БСВ — 29 % с медианой 6 мес., 5-летняя ОВ — 31 % с медианой 15 мес.

**Заключение.** Результаты анализа реальной практики свидетельствуют о необходимости новых опций терапии первой линии при ДВКЛ для пациентов с высоким риском и внедрения новых дискриминирующих прогностических факторов, в т. ч. не зависящих от IPI.

**Ключевые слова:** диффузная В-крупноклеточная лимфома, R-CHOP, иммунохимиотерапия, выживаемость, фармакоэкономика, модель Маркова, «добавленные годы жизни» (LYG), «затраты-эффективность» (ICER).

**Получено:** 16 июля 2018 г.

**Принято в печать:** 10 января 2019 г.

*Для переписки:* Камилль Даниялович Капланов, канд. мед. наук, ул. Землячки, д. 78, Волгоград, Российская Федерация, 400138; e-mail: kamilos@mail.ru

*Для цитирования:* Капланов К.Д., Волков Н.П., Клиточенко Т.Ю. и др. Результаты анализа регионального регистра пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой: факторы риска и проблемы иммунохимиотерапии. Клиническая онкогематология. 2019;12(2):154–64.

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-154-164

**Results.** Improvement of DLBCL therapy effects with the use of R-CHOP chemo-immunotherapy is particularly obvious in the groups with favorable and intermediate prognosis with 5-year overall survival (OS) of 90 % and 69 %, respectively. R-CHOP results are not considered to be satisfactory in the high-risk group: 5-year OS was 38 %. Pharmacoeconomic analysis proves the advantage of chemo-immunotherapy strategy in comparison with the period before rituximab era in terms of the life years gained (LYG) and the incremental cost-effectiveness ratio (ICER). With respect to immunotherapy effects the most significant immunomorphologic parameter is bcl-2 tumor cell expression. In the group of patients with bcl-2 > 50 % 5-year OS was 61 % with median of 88 months, event-free survival (EFS) was 52 % with median of 62 months. In the group without bcl-2 expression above the threshold 5-year OS and EFS were 88 % and 75 %, respectively, medians were not achieved. With c-myc and bcl-2 co-expression EFS and OS appeared to be even worse: 5-year EFS was 29 % with median of 6 months, and 5-year OS was 31 % with median of 15 months.

**Conclusion.** The analysis of actual practice demonstrates the need for new options of first-line therapy for DLBCL high-risk patients and also for introducing new discriminating prognostic factors which include the IPI-independent ones.

**Keywords:** diffuse large B-cell lymphoma, R-CHOP, chemoimmunotherapy, survival, pharmacoeconomics, Markov model, life years gained (LYG), incremental cost-effectiveness ratio (ICER).

**Received:** July 16, 2018

**Accepted:** January 10, 2019

*For correspondence:* Kamil' Daniyalovich Kaplanov, MD, PhD, 78 Zemlyachki str., Volgograd, Russian Federation, 400138; e-mail: kamilos@mail.ru

*For citation:* Kaplanov KD, Volkov NP, Klitochenko TYu, et al. Analysis Results of the Regional Registry of Patients with Diffuse Large B-cell Lymphoma: Risk Factors and Chemo-Immunotherapy Issues. Clinical oncohematology. 2019;12(2):154–64 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-154-164

## ВВЕДЕНИЕ

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) составляет 30 % всех случаев неходжкинских лимфом и является наиболее распространенной формой среди агрессивных лимфом в развитых странах Запада [1, 2]. Данное заболевание характеризуется высокой биологической и клинической гетерогенностью и при этом сравнительно ограниченными возможностями выбора терапии первой линии. Несмотря на дости-

жение ремиссий в результате иммунохимиотерапии, приблизительно у 30 % больных ДВКЛ наблюдаются рецидивы и рефрактерное течение болезни, у другой трети — летальный исход [3, 4].

Различные исходы лишь частично объясняются молекулярно-генетической гетерогенностью, что в т. ч. находит свое отражение в классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ-2017 [5]. Так, представления о различном прогнозе при GCB- и non-GCB(ABC)-подтипах ДВКЛ дополняются информацией о неблагоприятном влиянии хромосомных трансло-

каций, включающих MYC и BCL-2 и/или BCL-6. Однако возможность дифференцированной терапии ДВКЛ в зависимости от молекулярно-генетического профиля опухоли обсуждается лишь как перспектива на будущее [6]. В настоящее же время, с одной стороны, программа R-CHOP-21 остается стандартом индукционной терапии, а с другой — не теряют свою актуальность ранее разработанные прогностические шкалы [7].

К сожалению, попытки адаптировать разработанный в 1993 г. международный прогностический индекс (PI) под задачи современной иммунохимиотерапии оказались не столь эффективными. В частности, созданные на основе PI после внедрения в клиническую практику ритуксимаба R-PI и NCCN-PI оказались одинаково неадекватными с точки зрения выделения группы крайне высокого риска при ДВКЛ [8, 9]. Естественно, в последние годы накапливались результаты попыток поиска новых факторов риска, независимых от PI и входящих в него параметров. Актуальность такого подхода очевидна, особенно если учесть, что PI не влияет на выбор терапии, а молекулярные факторы могли бы использоваться в качестве мишеней для разработки и тестирования новых препаратов. Но даже для таких известных молекулярных характеристик, как мутации генов MYC и BCL-2 и гиперэкспрессия соответствующих белков, прогностическое значение окончательно не определено. Многие новые клинические, биологические и молекулярные предикторы оказываются суррогатными маркерами по отношению к тем, которые уже повсеместно используются [10]. К тому же, если учесть значительный разброс результатов исследований в различных центрах, проблемы воспроизведения некоторых методик или их принципиальную недоступность для большинства клинических лабораторий, то ДВКЛ предстает показательной моделью заболевания, при котором разрыв между прогрессом в биологическом понимании патогенеза и успехами в повседневной клинической практике далек от преодоления.

В этой связи результаты реальной клинической практики предоставляют несколько важных аспектов. Во-первых, при условии регистрации всех впервые диагностированных случаев ДВКЛ в том или ином регионе мы получаем реальную картину распределения факторов риска в популяции и численность групп пациентов с набором нескольких различных предикторов, что само по себе позволяет актуализировать проблему унифицированного подхода в иммунохимиотерапии ДВКЛ. Во-вторых, принимая во внимание устойчивость этого унифицированного подхода, прежде всего речь идет о программе R-CHOP-21, очевидно, что мы в состоянии оценить перспективу накопления групп пациентов с различными неудачами терапии первой линии, требующими режимов второй и третьей линий и, в зависимости от эффекта, высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоГТСК). В-третьих, когда выбор опций первой, второй и последующих линий очевиден, ретроспективные данные необходимы для фармакоэкономического анализа и могут быть полезны в планировании финансовых затрат.

Так, в исследовании группы авторов из Канады база данных ДВКЛ, включавшая 1099 пациентов, полу-

чавших R-CHOP в период с 2001 по 2007 г., позволила выполнить популяционное когортное исследование для оценки эффективности затрат на иммунохимиотерапию. Контрольная группа была представлена также 1099 пациентами, получавшими CHOP-21 с 1997 г. и до периода одобрения ритуксимаба при ДВКЛ. Авторы оценили стратегию иммунохимиотерапии по показателям «затраты-полезность», «затраты-эффективность» и «добавленные годы жизни» [11]. Исследования подобного формата тем более интересны, что представляют полезные выводы о тех когортах пациентов, которые традиционно не включаются в рандомизированные клинические исследования (РКИ) или их число в группе крайне небольшое.

Вместе с тем современные фармакоэкономические исследования требуют в ряде случаев учета изменяющихся во времени показателей риска для различных стратегий терапии и определенных неудач. Так, расчет затрат на терапию мантийноклеточной лимфомы по программе VR-CAP в сравнении с R-CHOP потребовал учета в модели Маркова различных распределений функции риска прогрессирования заболевания, что имело непосредственное значение для решения задач планирования [12].

В ранее опубликованных работах нашего отделения мы касались как аспектов эффективности терапии первой линии при различных лимфомах [13, 14], так и фармакоэкономических составляющих терапии первой линии [15]. В данной работе мы затрагиваем проблему неудач терапии первой линии как отражение клинико-биологической гетерогенности ДВКЛ, возможностей второй линии и фармакоэкономические аспекты. Использованная нами модель Маркова была адаптирована с учетом изменяющихся во времени показателей риска прогрессирования, резистентности и смерти и выполнена в соответствии с опубликованными рекомендациями [16].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Статистический и фармакоэкономический анализы

Выполнен анализ выживаемости с использованием функции Каплана—Мейера (с лог-ранговым критерием) и регрессии Кокса (модель пропорциональных рисков). Для оценки экономической эффективности стратегий лечения ДВКЛ была использована однородная модель Маркова с рядом состояний, в которых может находиться получающий лечение пациент. Вероятность перехода из одного состояния в другое была оценена исходя из данных регистра Волгоградского областного клинического онкологического диспансера. Для каждой линии терапии оценен (с помощью показателя «добавленные годы жизни», LYG) клинический эффект и рассчитаны (с помощью отношения «затраты-эффективность лечения», ICER) совокупные прямые затраты на единицу эффекта лечения.

Стоимость линий терапии рассчитывалась с учетом предельных отпускных цен Государственного регистра лекарственных средств (на июль 2018 г.). Для расчетов использовались статистические пакеты SPSS (версия 21) и R (версия 3.4.3).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

С 2004 по 2017 г. в популяционный регистр отделения гематологии ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер» были включены все первичные случаи ДВКЛ ( $n = 492$ ). Мужчин было 235 (48 %), женщин — 257 (52 %). Больные были в возрасте 18–88 лет; средний и медиана возраста составили 59 и 61 год соответственно.

Характеристика всей группы представлена в табл. 1. Данные о статусе пациентов соответствуют информации на конец февраля 2018 г.

Как следует из данных табл. 1, в большинстве случаев из регистра использовалась терапия СНОР-21 R. Опыт применения блоковых режимов в первой линии при распространенном заболевании, исключая выделяемые ранее (так называемые беркитто-подобные) случаи, был впоследствии оставлен ввиду крайне негативных результатов. Высокая токсичность и отсутствие убедительных преимуществ подобного подхода в сравнении со стандартной терапией R-СНОР-21, к сожалению, не позволяют более рассматривать эту опцию при ДВКЛ вне клинических исследований. Аналогичным образом, благодаря появлению данных об отсутствии преимуществ R-DA-EPOCH перед R-СНОР в общей группе ДВКЛ можно считать выбор первого режима оправданным только для случаев первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы [17].

Кроме того, следует отметить не представленные в табл. 1 и часто отсутствующие в публикациях данные о циторедуктивной предфазе перед началом основного цикла иммунохимиотерапии. Так, в группе R-СНОР с III–IV стадией заболевания у 16 из 102 больных назначалась предфаза, включавшая введение 1 мг винкристина однократно и 4-дневное внутривенное введение преднизолона по 90 мг/сут. По окончании предфазы проводился стандартный цикл R-СНОР. Во всех случаях это позволило избежать синдрома острого распада опухоли после введения препаратов основного цикла.

Общая выживаемость всей исследованной популяции пациентов с ДВКЛ представлена на рис. 1.

Показатели 5- и 10-летней общей выживаемости (ОВ) всей популяции больных ( $n = 492$ ) составили 58 и 40 % соответственно, а медиана ОВ — 87,5 мес. Прогрессирование заболевания стало причиной смерти у 182 (83 %) из 218 больных. Подробные данные регистра позволяют определенно сказать о 36 (17 %) наблюдениях с летальным исходом по причинам, непосредственно не связанным с прогрессированием ДВКЛ: 12 — инфаркт миокарда, 8 — ишемический инсульт, 6 — вторые злокачественные новообразования, 4 — фатальные нарушения сердечного ритма, 3 — тромбоемболия легочной артерии, 3 — инфекционные осложнения между курсами химиотерапии.

Длительные сроки наблюдения за популяцией пациентов позволили сравнить эффективность режимов R-СНОР и СНОР. Мы сделали акцент на результаты иммунохимиотерапии в реальной практике, неудачи терапии первой линии, значение факторов риска, экономические аспекты.

Рис. 2 и 3 демонстрируют ОВ и бессобытийную выживаемость (БСВ) в группах СНОР и R-СНОР. Пока-

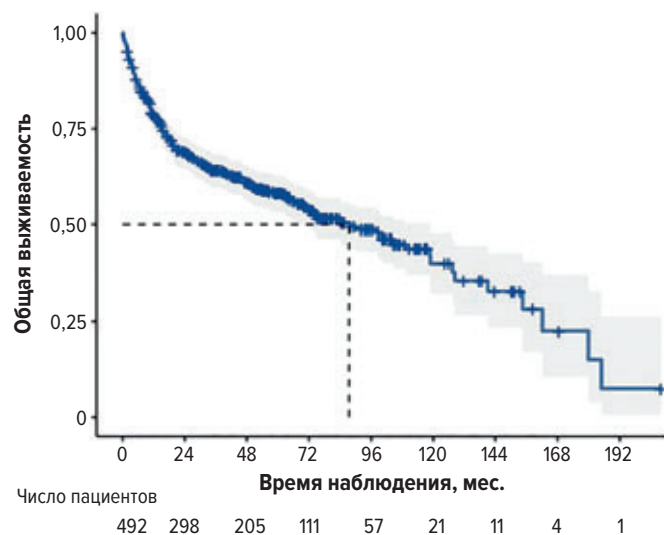
**Таблица 1.** Общая характеристика популяции больных ДВКЛ (2004–2017 гг.). Данные регистра отделения гематологии ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер»

Показатель	Число пациентов	
	абс.	%
Медиана (диапазон) возраста, лет	61 (18–86)	
> 60 лет	248	50
Мужчины	235	48
Женщины	257	52
Терапия первой линии ( $n = 492$ )		
СНОР	206	42
R-СНОР	223	45
NHL-BFM-90+R	33	7
R-hyper-CVAD-AM	10	2
R-DA-EPOCH	14	3
Другие схемы	6	1
Терапия второй линии ( $n = 145$ )		
R-DHAP	40	8
R-ICE	23	5
R-GNNP	21	4
R-CHOEP	16	3
R-PAC	15	3
R-IEGV	12	2
R-hyper-CVAD-AM	8	2
R-NHL-BFM-90	10	2
Терапия третьей линии ( $n = 54$ )		
DHAP/EDHAP	12	2
NHL-BFM-90 блок СС	7	1
ICE	7	1
PEP-C	6	1
IEGV	5	1
PAC	4	1
GEMOX	4	1
BAED	3	1
GNNP	3	1
mini-BEAM	3	1
Стадия по Ann Arbor		
I	120	24
II	141	29
III	81	16
IV	150	30
Статус по шкале ECOG, баллы		
0	11	2
1	290	59
2	121	25
3	63	13
4	7	1
Экстранодальные очаги		
0	126	26
1	219	45
2	80	16
3	36	7
4	16	3
≥ 5	15	3
ЛДГ > нормы	294	60
Массивное опухолевое поражение	89	18
Поражение костного мозга	27	7
Vcl-2+ (экспрессия > 50 %)	181	37
Остаются под наблюдением	274	56
Умерли	218	44

ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

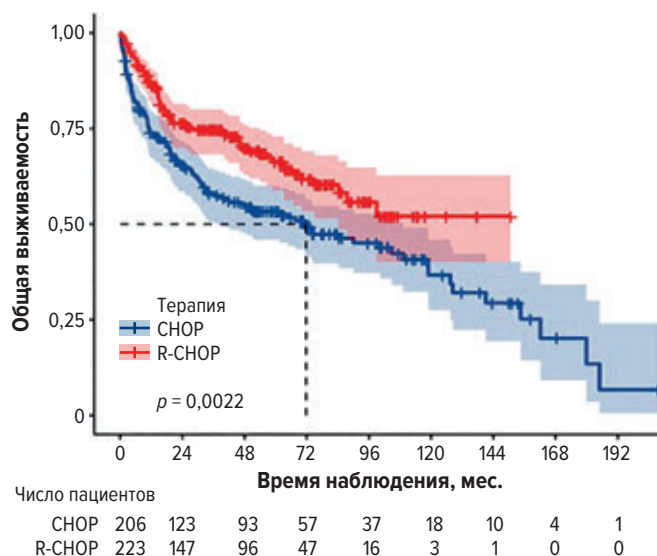
затели 5- и 10-летней ОВ и БСВ для СНОР составляют соответственно 53 и 37 %, 44 и 28 %, для R-СНОР — соответственно 66 и 52 %, 58 и 52 % ( $p < 0,001$ ).





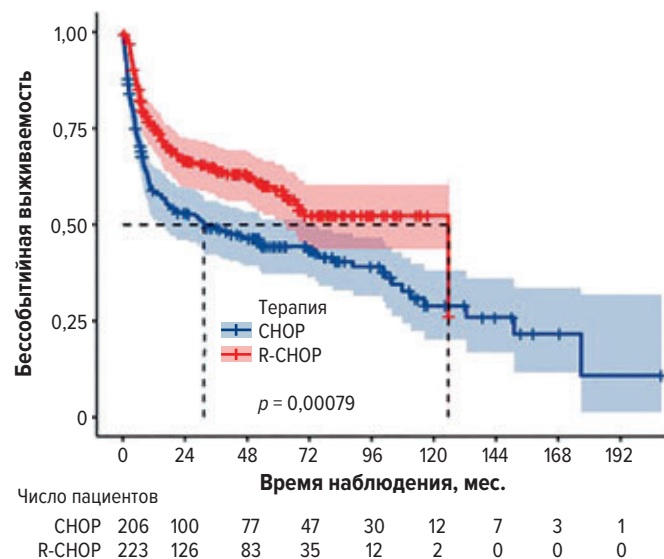
**Рис. 1.** Общая выживаемость всей популяции пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой за период 2004–2017 гг. ( $n = 492$ )

**Fig. 1.** Overall survival of the whole population with diffuse large B-cell lymphoma in the period of 2004 to 2017 ( $n = 492$ )



**Рис. 2.** Общая выживаемость в группах терапии CHOP ( $n = 206$ ) и R-CHOP ( $n = 223$ )

**Fig. 2.** Overall survival in the CHOP ( $n = 206$ ) and R-CHOP ( $n = 223$ ) groups



**Рис. 3.** Бессобытийная выживаемость в группах терапии CHOP ( $n = 206$ ) и R-CHOP ( $n = 223$ )

**Fig. 3.** Event-free survival in the CHOP ( $n = 206$ ) and R-CHOP ( $n = 223$ ) groups

В каждой из групп негативное влияние параметров IPI на ОВ и БСВ первоначально было проанализировано в однофакторной модели. В табл. 2 мы приводим данные о различиях ОВ в группах CHOP и R-CHOP в зависимости от факторов IPI.

Из представленных данных следует, что практика применения иммунохимиотерапии демонстрирует улучшение результатов практически во всех подгруппах с различными факторами риска. Различия по факторам «возраст > 60 лет» и «ЛДГ > нормы» были статистически незначимы.

Поскольку R-CHOP в настоящее время рассматривается как основная опция терапии первой линии, в табл. 3 представлены результаты однофакторного анализа влияния параметров IPI на ОВ только в группе R-CHOP.

**Таблица 2.** Показатели 5- и 10-летней общей выживаемости в группах CHOP и R-CHOP в зависимости от факторов риска

Фактор риска	5-; 10-летняя общая выживаемость		$p$
	CHOP	R-CHOP	
Возраст, лет			
≤ 60	60 %; 48 %	79 %; 79 %	0,001
> 60	47 %; 11 %	56 %; 29 %	0,142
Статус по шкале ECOG, баллы			
0–1	64 %; 21 %	71 %; 69 %	0,030
> 1	38 %; 23 %	57 %; 32 %	0,080
Стадия по Ann Arbor			
I–II	64 %; 51 %	79 %; 58 %	0,032
III–IV	37 %; 21 %	50 %; 43 %	0,008
Экстранодальные очаги			
0–1	58 %; 39 %	70 %; 58 %	0,015
> 1	41 %; 31 %	57 %; 33 %	0,072
ЛДГ норма	69 %; 58 %	76 %; 57 %	0,310
ЛДГ > нормы	46 %; 31 %	52 %; 39 %	0,190

ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

**Таблица 3.** Факторы IPI в группе R-CHOP и их влияние на общую выживаемость

Фактор риска	5-летняя ОВ	10-летняя ОВ	$p$ , лог-ранговый критерий
Возраст, лет			
≤ 60	79 %	79 %	0,0001
> 60	56 %	29 %	
Статус по шкале ECOG, баллы			
0–1	71 %	69 %	0,001
> 1	57 %	32 %	
Стадия по Ann Arbor			
I–II	79 %	58 %	0,0001
III–IV	50 %	43 %	
Экстранодальные очаги			
0–1	57 %	33 %	0,050
> 1	70 %	58 %	
ЛДГ норма	76 %	57 %	0,001
ЛДГ > нормы	52 %	39 %	

ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

**Таблица 4.** Влияние факторов риска на общую выживаемость в группе R-CHOP. Многофакторный регрессионный анализ Кокса

Фактор	Коэффициент $\beta$	Стандартная ошибка	Статистика Вальда	$p$	Отношение рисков	95% ДИ
Стадии III–IV по Ann Arbor	0,75	0,19	15,9	< 0,001	2,13	1,47–3,01
Статус по шкале ECOG 2–4 балла	0,58	0,18	10,2	0,001	1,78	1,25–2,53
Возраст > 60 лет	0,85	0,19	19,5	< 0,001	2,33	1,60–3,39
ЛДГ > нормы	0,55	0,20	7,51	0,006	1,73	1,17–2,57

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

**Таблица 5.** Влияние факторов риска на бессобытийную выживаемость в группе R-CHOP. Многофакторный регрессионный анализ Кокса

Фактор	Коэффициент $\beta$	Стандартная ошибка	Статистика Вальда	$p$	Отношение рисков	95% ДИ
Стадии III–IV по Ann Arbor	0,76	0,18	18,9	< 0,001	2,15	1,52–3,04
Статус по шкале ECOG 2–4 балла	0,54	0,17	10,1	0,002	1,71	1,40–2,78
Возраст > 60 лет	0,68	0,17	15,4	< 0,001	1,98	1,39–2,75
ЛДГ > нормы	0,58	0,19	9,8	0,002	1,79	1,24–2,58

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

Как видно из данных табл. 3, подтверждается негативное влияние всех факторов IPI на результаты иммунохимиотерапии, за исключением фактора «количество экстранодальных очагов > 1», что было отмечено в более ранних исследованиях [18]. Аналогичные данные по значимости влияния факторов получены и для показателей БСВ. Исходя из полученных результатов, в многофакторный регрессионный анализ Кокса были включены все параметры IPI, за исключением экстранодального вовлечения. Результаты многофакторного анализа для ОВ и БСВ (табл. 4 и 5) свидетельствуют о сохраняющемся независимом прогностическом значении факторов IPI после начала эры применения ритуксимаба.

Проведенная нами стратификация пациентов по факторам риска позволила выделить три группы: 0 факторов риска — 77 (18 %) человек, 1–2 фактора — 237 (55 %), 3–5 факторов — 115 (27 %). По сути мы получили стратификацию по модели R-IPI: группы

хорошего, промежуточного и плохого прогноза. Сравнительная эффективность иммунохимиотерапии при полученном нами разделении популяции пациентов на группы риска представлена на рис. 4–6.

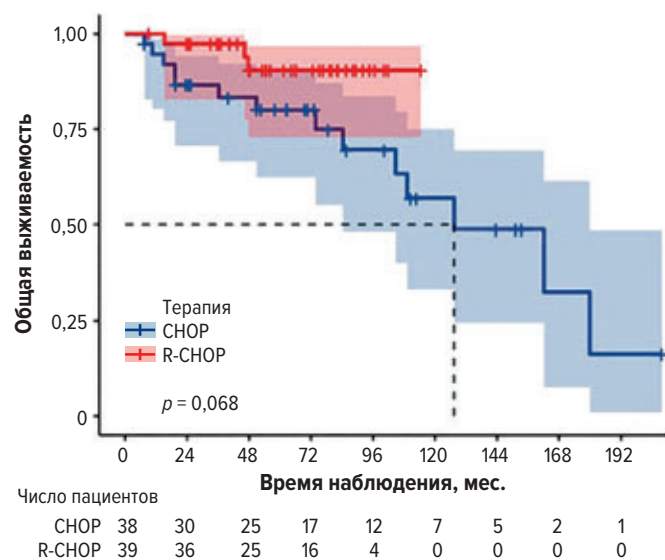
Статистические различия между подгруппами при хорошем прогнозе находятся в пределах тенденции ( $p = 0,068$ ), что объясняется и сроками наблюдения, и малочисленностью подгрупп.

При промежуточном риске в подгруппе с иммунохимиотерапией медиана ОВ не достигнута. Различия ОВ в пользу R-CHOP ( $p = 0,026$ ).

В группе плохого прогноза различия ОВ статистически незначимы ( $p = 0,26$ ), хотя по срокам медианы выживаемости наблюдается 2-летнее преимущество при иммунохимиотерапии.

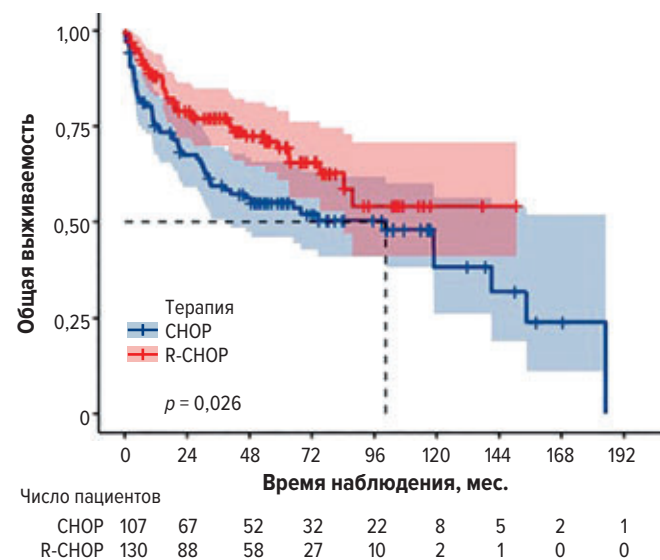
Суммарные различия 5- и 10-летней ОВ и БСВ в группах риска по R-IPI представлены в табл. 6.

Режимы второй линии назначались в большинстве случаев рефрактерности и прогрессирования ДВКЛ.



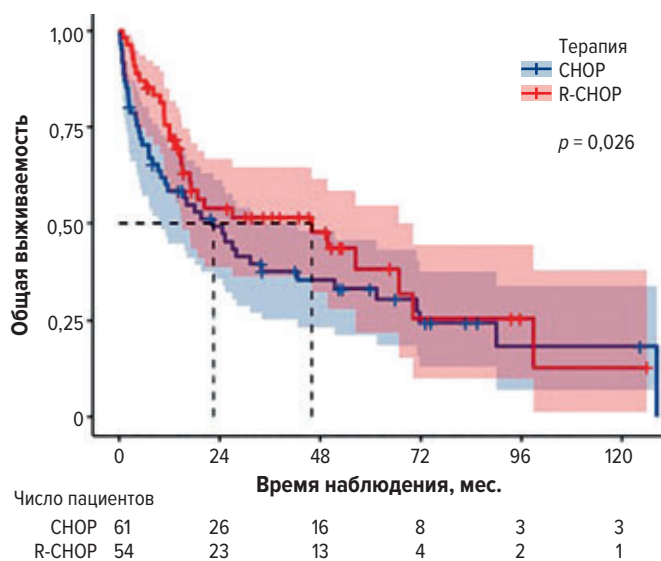
**Рис. 4.** Группа хорошего прогноза. Общая выживаемость при терапии CHOP и R-CHOP

**Fig. 4.** Favorable prognosis group. Overall survival in CHOP and R-CHOP groups



**Рис. 5.** Группа промежуточного прогноза. Общая выживаемость при терапии CHOP и R-CHOP

**Fig. 5.** Intermediate prognosis group. Overall survival in CHOP and R-CHOP groups



**Рис. 6.** Группа плохого прогноза. Общая выживаемость при терапии CHOP и R-CHOP

**Fig. 6.** Poor prognosis group. Overall survival in CHOP and R-CHOP groups

4- и 5-летняя ОВ в группе с неудачами терапии первой линии R-CHOP составила 33 и 27 % соответственно. У пациентов до 60 лет, получивших в индукции R-CHOP и нуждавшихся во второй линии, 5-летняя ОВ была 42 % при медиане ОВ 46 мес. (рис. 7). Консолидирующая ВДХТ с аутоТГСК была выполнена лишь в 10 (40 %) из 25 слу-

чаев. Принятие решения о выборе терапии второй линии в возрастной группе старше 60 лет осложнялось большим количеством сопутствующих заболеваний, ограничивающих применение эффективных, но имеющих значимую миело- и экстрамедуллярную токсичность программ. Полноценная терапия второй линии была выполнена в группе из 27 человек, при этом 5-летняя ОВ составила 36 % при медиане ОВ 17 мес. (рис. 8).

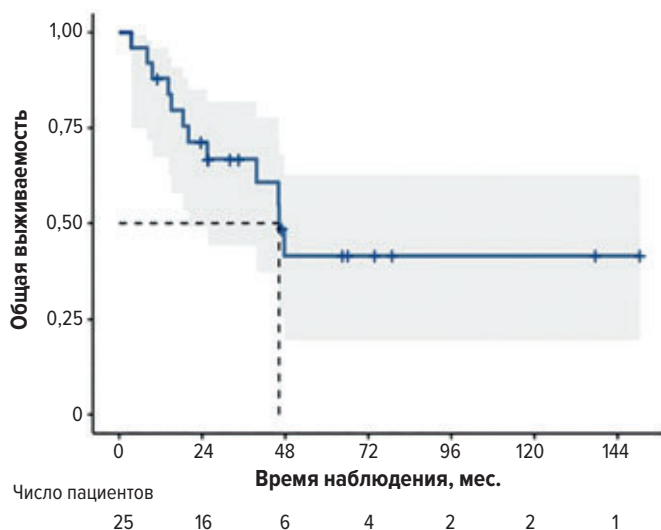
Данные об экспрессии bcl-2 в популяции ДВКЛ, полученные, в частности, из референс-центров, позволили проанализировать влияние данного маркера на ОВ. В группе с экспрессией bcl-2 > 50 % у всех пациентов 5-летняя ОВ составила 61 % при медиане 87,5 мес. (рис. 9), БСВ — 52 % при медиане 62 мес. (рис. 10).

На этапе фармакоэкономического анализа мы использовали эмпирические данные о частоте неудач при терапии R-CHOP и информацию об обуславливающих неудачу факторах риска. Первоначально мы проанализировали сравнительную стоимость иммунохимиотерапии (рис. 11) и основных программ второй линии (рис. 12). Безусловно, увеличение стоимости R-CHOP было связано прежде всего с прямыми затратами на ритуксимаб. Основные программы второй линии, сходные по эффективности, были сравнимы и по финансовым затратам.

Выгода от иммунохимиотерапии с позиций затрат на лечение неудач (осложнений) была проанализирована в модели Маркова, учитывавшей достижение ремиссии, как при терапии первой линии, так и после режимов «спасения». Узлы состояний представлены

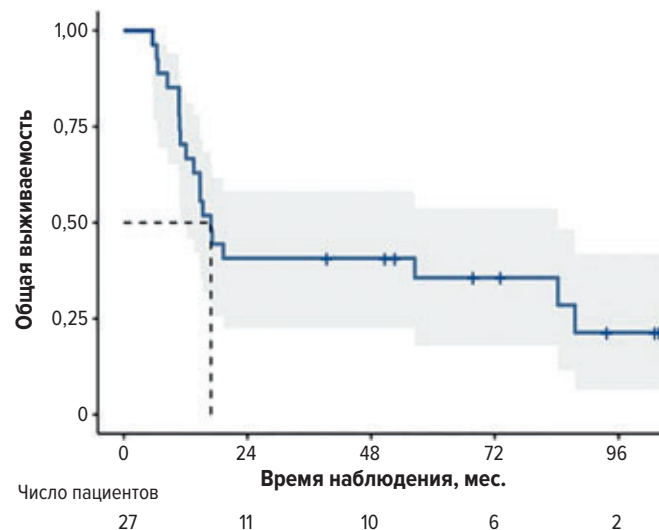
**Таблица 6.** Общая и бессобытийная выживаемость в группах, стратифицированных по R-IPI

Прогноз по R-IPI	5-; 10-летняя общая выживаемость		5-; 10-летняя бессобытийная выживаемость	
	CHOP	R-CHOP	CHOP	R-CHOP
Хороший, 0 факторов IPI (n = 77)	80 %; 57 %	90 %; 90 %	65 %; 40 %	84 %; 84 %
Промежуточный, 1–2 фактора IPI (n = 237)	55 %; 38 %	69 %; 54 %	50 %; 37 %	61 %; 55 %
Плохой, 3–5 факторов IPI (n = 115)	33 %; 18 %	38 %; 13 %	21 %; 11 %	33 %; 16 %



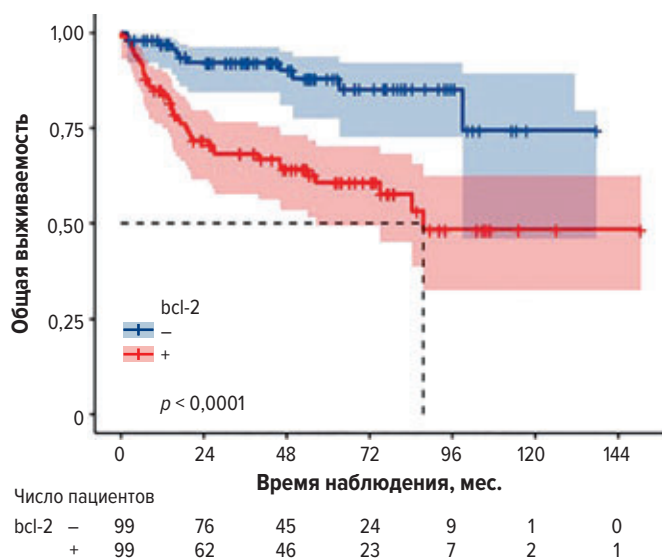
**Рис. 7.** Общая выживаемость пациентов до 60 лет, получивших вторую линию терапии при резистентности/прогрессировании на фоне R-CHOP в первой линии

**Fig. 7.** Overall survival of patients aged ≤ 60 years who received second-line therapy because of resistance/progression during R-CHOP first-line therapy



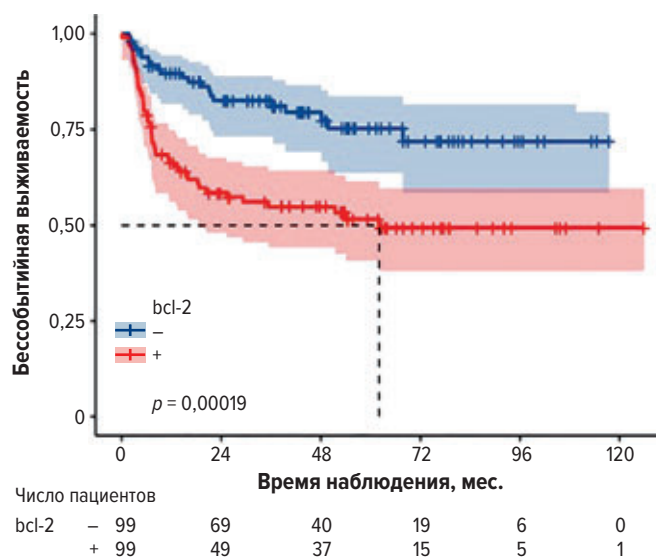
**Рис. 8.** Общая выживаемость пациентов старше 60 лет, получивших вторую линию терапии при резистентности/прогрессировании на фоне R-CHOP в первой линии

**Fig. 8.** Overall survival of patients aged > 60 years who received second-line therapy because of resistance/progression during R-CHOP first-line therapy



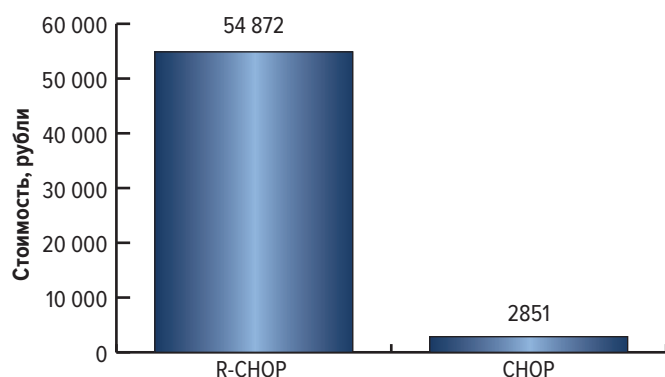
**Рис. 9.** Общая выживаемость пациентов с экспрессией bcl-2 > 50 % (bcl-2+) и без таковой (bcl-2-) на фоне терапии R-CHOP

**Fig. 9.** Overall survival of patients with bcl-2 > 50 % expression (bcl-2+) and without it (bcl-2-) during R-CHOP therapy



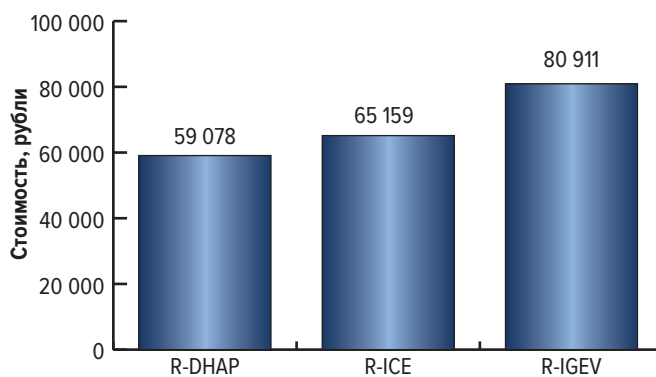
**Рис. 10.** Бессобытийная выживаемость пациентов с экспрессией bcl-2 > 50 % (bcl-2+) и без таковой (bcl-2-) на фоне терапии R-CHOP

**Fig. 10.** Event-free survival of patients with bcl-2 > 50 % expression (bcl-2+) and without it (bcl-2-) during R-CHOP therapy



**Рис. 11.** Стоимость одного курса первой линии терапии (R-CHOP и CHOP) при ДВКЛ

**Fig. 11.** Costs of a first-line (R-CHOP and CHOP) therapy of DLBCL



**Рис. 12.** Стоимость одного курса второй линии терапии (R-DHAP, R-ICE, R-IGEV) при ДВКЛ

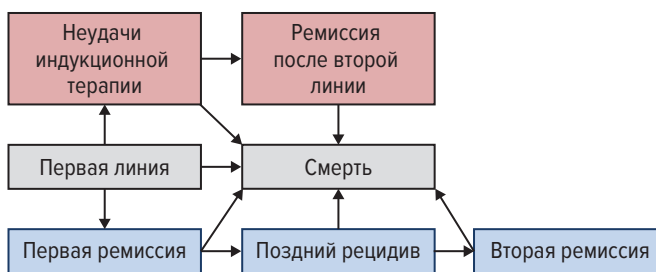
**Fig. 12.** Costs of a second-line (R-DHAP, R-ICE, R-IGEV) therapy of DLBCL

на рис. 13. Вероятности переходов были вычислены нами на основании собственных данных регистра.

Основной вывод выполненного фармакоэкономического анализа — финансовое преимущество (особенно в долгосрочной перспективе) иммунохимиотерапии на фоне достаточно высокой стоимости программы первой линии (табл. 7). На сочетанные (клинические и экономические) преимущества иммунохимиотерапии указывают и лучшие показатели LYG и ICER. Величина показателя ICER для R-CHOP с учетом последующих затрат на вторую линию терапии составила 106 913 рублей на июль 2018 г, что говорит в пользу финансовой эффективности данного режима, поскольку полученные затраты ниже показателя ВВП на душу населения в стране.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Сохранение за R-CHOP-21 приоритета как основной программы первой линии предполагает постоянство



**Рис. 13.** Диаграмма переходов между событиями в процессе лечения (построена на основе модели Маркова)

**Fig. 13.** Event transition in the course of treatment (based on Markov model)

**Таблица 7.** Результаты Марковского моделирования

Стратегия	CHOP	R-CHOP
Общая стоимость за 12 лет, тыс. рублей на 1 пациента	392 853	660 136
LYG за 12 лет	5,3	7,8
ICER, тыс. рублей	74 123	84 632



определенного сценария исходов с вполне прогнозируемой частотой их появления. По этой причине предложенная нами модель Маркова с учетом фактора времени при расчете функции риска представляется оптимальным инструментом прогнозирования количества неудач и потребности в финансовых ресурсах. Похожий по математической модели анализ был реализован в исследовании экономической целесообразности программы VR-CAP при лечении мантийноклеточной лимфомы. В этом исследовании на основании эмпирических кривых выживаемости без прогрессирования в зависимости от терапии первой линии была предложена модель Маркова, позволившая сделать полезные фармакоэкономические выводы [12].

Применительно к ДВКЛ группа авторов из Канады проанализировала фармакоэкономические показатели иммунохимиотерапии R-СНОР в сравнении с СНОР.

Исследование не включало стоимость второй линии, частоту неудач и влияние неблагоприятных факторов. Основной вывод работы состоит в том, что экономическая эффективность включения ритуксимаба, выраженная в виде коэффициента ICER и показателя LYG очевидна для лиц моложе 60 лет и последовательно существенно снижается в группах 60–79 и старше 80 лет [11]. Группа авторов из Великобритании использовала метод дискретного моделирования случайных событий и базу данных всех первичных случаев ДВКЛ с 2007 по 2013 г. ( $n = 271$ ). Были рассчитаны прямые и непрямые затраты, стоимость первой, второй и третьей линий терапии. Среди выводов следует отметить меньшие фармакоэкономические различия в группах моложе и старше 70 лет в сравнении с канадским исследованием и более дискриминирующую роль работоспособности и исходного состояния пациентов, нежели биологического возраста. Кроме того, подчеркивая сравнительно меньшую экономическую нагрузку ДВКЛ в сравнении с другими злокачественными опухолями, авторы подсчитали, что ежегодная потребность для лечения всех впервые выявленных случаев будет составлять  $1/6$  всего бюджета Великобритании, выделенного на обеспечение терапии онкогематологических заболеваний [19].

Несмотря на определенные успехи в онкогематологии, связанные с внедрением в практику новых агентов, применительно к неудачам индукционного этапа в лечении ДВКЛ (рефрактерность и рецидивы) наши возможности остаются весьма скромными. В нашем исследовании 4- и 5-летняя ОВ в группе с неудачами терапии составила 33 и 27 % соответственно, что совпадает с общемировой практикой. Неудовлетворительные результаты лечения рецидивов/рефрактерных форм ДВКЛ подчеркнуты в выводах исследований CORAL и SCHOLAR-1. В многоцентровое рандомизированное исследование III фазы CORAL включались пациенты 18–65 лет с рецидивами и рефрактерностью заболевания к первой линии. Сравнивалась эффективность 3 циклов R-DHAP ( $n = 234$ ) и 3 циклов R-ICE ( $n = 243$ ). В случае достижения полной или частичной ремиссии выполнялась ВДХТ с аутоТГСК и последующей рандомизацией между наблюдением или поддерживающей терапией ритуксимабом. 4-летняя ОВ составила 48 %. Только 50 % пациентов выполнена аутоТГСК. В половине случаев данная опция исключалась

по причине недостаточного ответа на терапию второй линии. Кроме того, в обеих группах в 10 % случаев сбор ГСК был недостаточным. Различий в эффективности между режимами не отмечено. Приблизительно у 50 % пациентов с выполненной аутоТГСК в последующем развились рецидивы заболевания. Наиболее значимым негативным фактором неудачи после аутоТГСК был IPI 2–3 балла в рецидиве, что по значимости превышало и факт рецидива в течение 12 мес. от начала терапии или включения ритуксимаба в первую линию. Различий в эффективности в зависимости от назначения поддерживающей терапии или наблюдения после аутоТГСК не было [20, 21].

В нашем анализе мы отмечаем сравнимые результаты в группе пациентов до 60 лет с неудачами на фоне R-СНОР и получившими терапию второй линии: 5-летняя ОВ составила 42 %. При этом аутоТГСК по различным причинам выполнена только у 10 (40 %) из 25 пациентов.

Международное многокогортное ретроспективное исследование SHOLAR-1 включало данные из 4 источников: 2 крупных РКИ III фазы CORAL и NCIC-CTG LY. 12, базы данных из MD Anderson Cancer Center и объединенной базы данных университета Айовы и клиники Мейо. Всего были обработаны данные 636 пациентов с рефрактерной ДВКЛ. Медиана ОВ в группе рефрактерной ДВКЛ от момента начала терапии «спасения» составила всего 6,3 мес. Один год пережили 28 % больных, 2 года — 20 %. Показатели ОВ были практически одинаково плохими вне зависимости от характера неудачи терапии первой линии: медиана ОВ при первичной рефрактерности — 7,1 мес., 6,1 мес. при рефрактерности ко второй или последующей линиям и 6,2 мес. при рецидивах не более 12 мес. после аутоТГСК. В случае рефрактерности к терапии «спасения» 2-летняя ОВ составила 14 %. В подгруппе из 180 пациентов с аутоТГСК медиана ОВ была выше, чем у 423 человек без аутоТГСК, по причине неэффективности терапии «спасения» — 14,4 vs 5,1 мес. соответственно. В группе без аутоТГСК 2-летняя ОВ составила 11 %. Крайне неудовлетворительные показатели непосредственной эффективности режимов «спасения» требуют дальнейшего поиска и обсуждения новых опций: частота общего ответа не превышала 26 %, из них лишь 7 % полных ремиссий. Высокий риск по IPI был наиболее значимым неблагоприятным фактором, определяющим частоту объективного ответа менее 20 % [22].

Фармакоэкономический раздел нашей работы дает представление как о формировании подгруппы больных с неудачами терапии первой линии, так и о затратах, которые могут быть спрогнозированы. Тем не менее некоторые наблюдаемые факты, отражающие клинико-биологическую гетерогенность всей популяции ДВКЛ и негативно влияющие на R-СНОР-стратегию, кажутся нам интересными для обсуждения. Так, сохраняющееся негативное значение факторов IPI и соответствующих им групп риска, даже с пересмотром IPI для иммунохимиотерапии, представляется важным практическим выводом и требует подробного рассмотрения. Наши результаты показывают в целом улучшение исходов при ДВКЛ после начала эры применения ритуксимаба, что согласуется с опубликованными данными. Так, в исследовании,

посвященном пересмотру IPI для иммунохимиотерапии, показатели 4-летней ОВ для групп хорошего, промежуточного и плохого прогноза составили 94, 79 и 55 % соответственно [23]. Естественно, что прогностическая модель с 4-летней ОВ 55 % для группы плохого прогноза не может в полной мере отвечать задачам реальной практики, поскольку неприменима для описания крайне неблагоприятных по течению и исходам случаев, с которыми постоянно сталкиваются онкологи и гематологи.

Исследования популяционного масштаба и данные клинических исследований подтвердили надежность IPI, несмотря на произошедшие с момента его публикации изменения в терапии первой линии [4, 23]. Вместе с этим предпринимались попытки по адаптации IPI к иммунохимиотерапии за счет уменьшения количества прогностических групп или увеличения количества переменных в модели (R-IPI, NCCN-IPI) [23–25]. Однако процедура дихотомизации непрерывных переменных, как было отмечено в ряде исследований, неизбежно приводит к нерациональному использованию важной клинической информации и к снижению прогностических возможностей модели [26, 27]. Исследователи из Дании и Швеции предложили отличный от R-IPI и NCCN-IPI алгоритм прогнозирования неудач терапии, апробированный на скандинавском популяционном регистре, включающем 4863 больных ДВКЛ.

Влияние возраста, нормализованного показателя лактатдегидрогеназы и количества экстра nodальных очагов поражения было смоделировано в виде непрерывных линейных эффектов, в то время как статус по шкале ECOG и стадия заболевания по Ann Arbor включались в модель как категориальные величины. Использование предложенной модели, основанной на регрессионном анализе Кокса, привело к значительному повышению точности прогноза по сравнению с традиционными прогностическими шкалами при оценке площади под кривой и значений других сравнительных тестов [28]. Таким образом, любые новые клинико-биологические факторы, претендующие на возможность прогнозирования риска неудач терапии первой линии, так или иначе будут сопоставляться с параметрами IPI, независимостью или ассоциацией с ними.

Важно, что мы наблюдаем не только известный ранее факт о недостаточной эффективности терапии R-CHOP в группе высокого риска. В данной группе наблюдается нивелирование значения анти-CD20-терапии, о чем говорит отсутствие статистически значимых различий в показателях ОВ и свободной от неудач выживаемости. Очевидно предположение, что наличие и сочетание некоторых биологических факторов у пациентов группы высокого риска как существенно снижают роль анти-CD20-терапии, так и делают весьма неочевидными эффективность увеличения дозоинтенсивности терапии и изменения режимов введения химиопрепаратов. Нами была предпринята попытка проанализировать роль некоторых биологических параметров.

Пороговое значение экспрессии для белков bcl-2 и c-myc определялось равным 50 и 40 % соответственно, поскольку эти значения соответствуют данным оригинального исследования и были воспроизведены в

работе другой группы [29, 30]. Экспрессия bcl-2 более 50 % опухолевых клеток значимо влияла на показатели 5-летней ОВ и БСВ, несмотря на терапию R-CHOP, — 61 и 52 % соответственно. Во всей популяции экспрессия опухолевыми клетками bcl-2 > 50 % значимо чаще встречалась в группе высокого риска — 60 (65 %) из 93 случаев в сравнении с группой низкого и промежуточного риска — 121 (50 %) из 241 ( $p = 0,02$ ). Однако переоценивать этот фактор применительно к группе высокого риска, получавшей R-CHOP, не следует, поскольку частота bcl-2-позитивных наблюдений в этом случае (26; 58 %) не превышала значимо частоту этого явления при низком и промежуточном рисках по IPI — 73 (48 %) ( $p = 0,3$ ). Имеющиеся в настоящее время данные различаются как по методам оценки экспрессии bcl-2, так и гетерогенностью пороговых значений. Но, вероятно, значение этого маркера более существенно для негерминального (ABC) типа ДВКЛ и не зависит от статуса IPI и экспрессии c-myc [29, 31, 32]. Экспрессия c-myc более 40 % определена в нашем исследовании в 41 (18 %) случае из всей группы R-CHOP. Однако следует отметить, что появление клона антител для определения белка c-myc, валидизация методики окрашивания данного маркера и оценки его экспрессии, а также проверка полученных данных в референс-лабораториях стали возможны только после 2014 г. С учетом выявленных после 2014 г. случаев ДВКЛ, когда определение экспрессии белка c-myc стало широко применяться, мы имеем близкую к литературным данным частоту положительных случаев — 35 %. В однофакторном анализе экспрессия c-myc не влияла негативным образом на показатели БСВ и ОВ. Несмотря на ключевое влияние в контроле за пролиферацией, клеточным метаболизмом и опосредованным участием в апоптозе, вероятно, самостоятельного неблагоприятного значения экспрессия c-myc не имеет [29].

Группа с коэкспрессией c-myc и bcl-2 характеризовалась более плохими показателями БСВ и ОВ, чем при экспрессии только bcl-2: 5-летняя БСВ составила 29 % с медианой 6 мес., 5-летняя ОВ — 31 % с медианой 15 мес.

---

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ регионального популяционного регистра ДВКЛ подводит к нескольким выводам.

Во-первых, результаты режима R-CHOP для пациентов с ДВКЛ группы высокого риска продолжают оставаться неудовлетворительными, что отмечается в большинстве исследований и клинических рекомендаций.

Во-вторых, возможности определения ключевых параметров неблагоприятного прогноза ограничиваются комплексом клинико-лабораторных показателей, несмотря на попытки применять также и некоторые иммуногистохимические маркеры. Возможности использования профиля экспрессии различных онкогенов (GEP) в силу технологических трудностей далеки от реализации в широкой клинической практике. Для большинства центров даже рутинное выполнение FISH-анализа сопряжено с серьезными финансовыми проблемами. Отметим

также, что прогностическая роль целого ряда молекулярно-биологических нарушений не подтверждена в проспективных исследованиях.

В-третьих, полагаем, что биологически ориентированная терапия, основанная в т. ч. на результатах исследования GEP [33], может стать наиболее перспективной опцией для пациентов с ДВКЛ высокого риска [28].

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** К.Д. Капланов, Н.П. Волков, Т.Ю. Клиточенко.

**Сбор и обработка данных:** И.В. Матвеева, А.Л. Шипаева.

**Предоставление материалов исследования:** М.Н. Широкорова, Н.В. Давыдова.

**Анализ и интерпретация данных:** Э.Г. Гемджян, Д.С. Абрамов, Д.М. Коновалов, Г.Л. Снигур, Н.А. Редькина.

**Подготовка рукописи:** К.Д. Капланов.

**Окончательное одобрение рукописи:** К.Д. Капланов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol*. 1998;16(8):2780–95. doi: 10.1200/JCO.1998.16.8.2780.
- Smith A, Howell D, Patmore R, et al. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 2011;105(11):1684–92. doi: 10.1038/bjc.2011.450.
- Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, 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. *Lancet*. 2013;381(9880):1817–26. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60313-X.
- Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, et al. Standard international prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2373–80. doi: 10.1200/JCO.2009.26.2493.
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375–90. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.
- Sehn LH, Gascoyne RD. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood*. 2015;125(1):22–32. doi: 10.1182/blood-2014-05-577189.
- Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(Suppl 5):v116–25. doi: 10.1093/annonc/mdv304.
- Prochazka KT, Melchardt T, Posch F, et al. NCCN-IPI score-independent prognostic potential of pretreatment uric acid levels for clinical outcome of diffuse large B-cell lymphoma patients. *Br J Cancer*. 2016;115(10):1264–72. doi: 10.1038/bjc.2016.325.
- Montalban C, Diaz-Lopez A, Dlouhy I, et al. Validation of the NCCN-IPI for diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): the addition of beta2-microglobulin yields a more accurate GELTAMO-IPI. *Br J Haematol*. 2017;176(6):918–28. doi: 10.1111/bjh.14489.
- Wight J, Chong G, Grigg A, et al. Prognostication of diffuse large B-cell lymphoma in the molecular era: moving beyond the IPI. *Blood*. 2018;32(5):400–15. doi: 10.1016/j.blre.2018.03.005.
- Khor S, Beca J, Krahm M, et al. Real world costs and cost-effectiveness of Rituximab for diffuse large B-cell lymphoma patients: A population-based analysis. *BMC Cancer*. 2014;14(1):586. doi: 10.1186/1471-2407-14-586.
- Van Keep M, Gairy K, Seshagiri D, et al. Cost-effectiveness analysis of bortezomib in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (VR-CAP) in patients with previously untreated mantle cell lymphoma. *BMC Cancer*. 2016;16(1):598. doi: 10.1186/s12885-016-2633-2.
- Капланов К.Д., Шипаева А.Л., Васильева В.А. и др. Международный прогностический индекс при распространенных стадиях лимфомы Ходжкина в условиях современной терапии. *Клиническая онкогематология*. 2013;6(3):294–302.
- [Kaplanov KD, Shipaeva AL, Vasil'eva VA, et al. International prognostic score in advanced Hodgkin's lymphoma. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2013;6(3):294–302. (In Russ)]
- Капланов К.Д., Шипаева А.Л., Васильева В.А. и др. Эффективность программ химиотерапии первой линии при различных стадиях лимфомы Ходжкина. *Клиническая онкогематология*. 2012;5(1):22–9.
- [Kaplanov KD, Shipaeva AL, Vasil'eva VA, et al. Efficacy of first line chemotherapy programs for different stages of Hodgkin's lymphomas. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2012;5(1):22–9. (In Russ)]
- Капланов К.Д., Волков Н.П., Клиточенко Т.Ю. и др. Первая линия терапии лимфомы из клеток зоны мантии: анализ эффективности и клинико-экономическая оценка. *Клиническая онкогематология*. 2018;11(2):150–9. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-2-150-159.
- [Kaplanov KD, Volkov NP, Klitochenko TYu, et al. First-Line Treatment of Mantle-Cell Lymphoma: Analysis of Effectiveness and Cost-Effectiveness. *Clinical oncohematology*. 2018;11(2):150–9. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-2-150-159. (In Russ)]
- Abner EL, Charnigo RJ, Kryscio RJ, et al. Markov chains and semi-Markov models in time-to-event analysis. *J Biom Biostat*. 2013;5(1):e001. doi: 10.4172/2155-6180.S1-e001.
- Wyndham W, Jung sin-Ho, Brandelyn P, et al. Phase III Randomized Study of R-CHOP Versus DA-EPOCH-R and Molecular Analysis of Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma: CALGB/Alliance 50303. *Blood*. 2016;128:469.
- The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;329(14):987–94. doi: 10.1056/NEJM199309303291402.
- Wang H, Smith A, Aas E, et al. Treatment cost and life expectancy of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): a discrete event simulation model on a UK population-based observational cohort. *Eur J Health Econ*. 2017;18(2):255–67. doi: 10.1007/s10198-016-0775-4.
- Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010; 28(27):4184–90. doi: 10.1200/JCO.2010.28.1618.
- Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(36):4462–9. doi: 10.1200/JCO.2012.41.9416.
- Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800–8. doi: 10.1182/blood-2017-11-817775.
- Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 2007;109(5):1857–61. doi: 10.1182/blood-2006-08-038257.
- Gang AO, Pedersen M, d'Amore F, et al. A clinically based prognostic index for diffuse large B-cell lymphoma with a cut-off at 70 years of age significantly improves prognostic stratification: population-based analysis from the Danish Lymphoma Registry. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(9):2556–62. doi: 10.3109/10428194.2015.1010078.
- Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*. 2014;123(6):837–42. doi: 10.1182/blood-2014-06-583476.
- Royston P, Altman DG, Sauerbrei W. Dichotomizing continuous predictors in multiple regression: a bad idea. *Stat Med*. 2006;25(1):127–41. doi: 10.1002/sim.2331.
- Harrell FE. Regression modeling strategies. New York: Springer-Verlag; 2001. doi: 10.1007/978-1-4757-3462-1.
- Bicler J, Eloranta S, de Nully Brown P, et al. Simplicity at the cost of predictive accuracy in diffuse large B-cell lymphoma: a critical assessment of the R-IPI, IPI, and NCCN-IPI. *Cancer Med*. 2018;7(1):114–22. doi: 10.1002/cam4.1271.
- Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol*. 2012;30(28):3452–9. doi: 10.1200/JCO.2011.41.0985.
- Schneider KMC, Banks PM, Collie AM, et al. Dual expression of MYC and BCL2 proteins predicts worse outcomes in diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(7):1640–8. doi: 10.3109/10428194.2015.1101099.
- Barrans SL, Evans PA, O'Connor SJ, et al. The t(14;18) is associated with germinal center-derived diffuse large B-cell lymphoma and is a strong predictor of outcome. *Clin Cancer Res*. 2003;9(6):2133–9.
- Tsuyama N, Sakata S, Baba S, et al. BCL2 expression in DLBCL: reappraisal of immunohistochemistry with new criteria for therapeutic biomarker evaluation. *Blood*. 2017;130(4):489–500. doi: 10.1182/blood-2016-12-759621.
- Burton C, Barrans S, Ahmed S, et al. Cross-Platform validation of gene expression profiling (GEP) based cell of origin classification in a clinical laboratory setting. *Hematol Oncol*. 2017;35(S2):107. doi: 10.1002/hon.2437\_96.