

## ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

### Иммуногистохимический подтип и параметры международного прогностического индекса в новой модели прогноза диффузной В-крупноклеточной лимфомы

С.В. Самарина<sup>1</sup>, А.С. Лучинин<sup>1</sup>, Н.В. Минаева<sup>1</sup>,  
И.В. Парамонов<sup>1</sup>, Д.А. Дьяконов<sup>1</sup>, Е.В. Ванеева<sup>1</sup>,  
В.А. Росин<sup>1</sup>, С.В. Грицаев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА», ул. Красноармейская, д. 72, Киров, Российская Федерация, 610027

<sup>2</sup>ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА», ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

## РЕФЕРАТ

**Цель.** Разработать комплексную модель прогнозирования течения диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) с использованием иммуногистохимического подтипа опухоли и параметров международного прогностического индекса (IPI).

**Материалы и методы.** Из 104 больных ДВКЛ в базе данных критериям включения соответствовал 81 (77,9 %). Медиана возраста составила 58 лет (диапазон 23–83 года). Все больные получали лечение по схеме R-CHOP. Для создания прогностической модели общей выживаемости (ОВ) больных ДВКЛ использовали метод машинного обучения — деревья классификации и регрессии (CART). Анализ ОВ проводился по методу Каплана—Мейера. Для сравнения кривых выживаемости применяли лог-ранговый критерий и отношение рисков (ОР). Статистической значимостью любого теста считался полученный двусторонний уровень  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Согласно построенной модели, выделены три группы пациентов: 1-я — группа низкого риска (сочетание низкого, промежуточного низкого и промежуточного высокого риска по IPI и GCB-подтипа); 2-я — группа промежуточного риска (сочетание низкого, промежуточного низкого и промежуточного высокого риска по IPI и non-GCB-подтипа); 3-я — группа высокого риска (независимо от подтипа). В группе низкого риска ( $n = 26$ ) 2-летняя ОВ за исследуемый период составила 100 %. В группе промежуточного риска ( $n = 34$ ) медиана ОВ не достигнута, 2-летняя ОВ составила 74 %, ожидаемая 5-летняя ОВ — 68 %. В группе высокого риска ( $n = 21$ ) медиана ОВ была 25 мес., 2-летняя ОВ — 46 %, ожидаемая 5-летняя ОВ — 37 % ( $p < 0,0001$ , лог-ранговый критерий). ОР, рассчитанное для группы высокого риска по сравнению с группами низкого и промежуточного, составило 5,1 (95%-й доверительный интервал 2,1–12,1;  $p = 0,0003$ ).

## LYMPHOID TUMORS

### Immunohistochemical Subtype and Parameters of International Prognostic Index in the New Prognostic Model of Diffuse Large B-Cell Lymphoma

SV Samarina<sup>1</sup>, AS Luchinin<sup>1</sup>, NV Minaeva<sup>1</sup>,  
IV Paramonov<sup>1</sup>, DA D'yakonov<sup>1</sup>, EV Vaneeva<sup>1</sup>,  
VA Rosin<sup>1</sup>, SV Gritsaev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kirov Research Institute of Hematology and Transfusiology, 72 Krasnoarmeiskaya str., Kirov, Russian Federation, 610027

<sup>2</sup>Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

## ABSTRACT

**Aim.** To develop an integrated prognostic model of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) on the basis of immunohistochemical tumor subtype and parameters of International Prognostic Index (IPI).

**Materials & Methods.** Out of 104 DLBCL patients in the data base 81 (77.9 %) met the eligibility criteria. Median age was 58 years (range 23–83). All patients were treated with R-CHOP. The creation of overall survival (OS) prognostic model for DLBCL patients was based on machine learning with classification and regression trees. OS was analyzed using Kaplan-Meier method. Survival curves were compared by means of log rank test and hazard ratio (HR). Any test was considered significant if two-sided level of  $p < 0.05$  was reached.

**Results.** Following the developed model three groups of patients were identified: the 1st group of low risk (the combination of low, intermediate-low, and intermediate-high risks according to IPI and GCB subtype); the 2nd group of intermediate risk (the combination of low, intermediate-low, and intermediate-high risks according to IPI and non-GCB subtype); the 3rd group of high risk (irrespective of subtype). In the group of low risk ( $n = 26$ ) 2-year OS during the monitoring period was 100 %. In the group of intermediate risk ( $n = 34$ ) median OS was not reached, 2-year OS was 74 %, and expected 5-year OS was 68 %. In the group of high risk ( $n = 21$ ) median OS was 25 months, 2-year OS was 46 %, and expected 5-year OS was 37 % (log rank  $p < 0.0001$ ). HR calculated for the high-risk group compared with the low- and intermediate-risk groups was 5.1 (95% CI 2.1–12.1;  $p = 0.0003$ ).

**Заключение.** Предложена новая комбинированная система прогноза ДВКЛ, включающая в себя параметры риска по IPI и иммуногистохимический подтип опухоли по алгоритму Ханса. Данная прогностическая система может использоваться в клинической практике для стратификации больных с ДВКЛ и подбора риск-адаптированной терапии.

**Ключевые слова:** диффузная В-крупноклеточная лимфома, общая выживаемость, прогноз, международный прогностический индекс, машинное обучение.

**Получено:** 18 марта 2019 г.

**Принято в печать:** 27 августа 2019 г.

*Для переписки:* Светлана Валерьевна Самарина, ул. Красноармейская, д. 72, Киров, Российская Федерация, 610027; тел.: +7(912)732-47-56; e-mail: samarinasv2010@mail.ru

*Для цитирования:* Самарина С.В., Лучинин А.С., Минаева Н.В. и др. Иммуногистохимический подтип и параметры международного прогностического индекса в новой модели прогноза диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Клиническая онкогематология. 2019;12(4):385–90.

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-4-385-390

**Conclusion.** A new integrated system of DLBCL prognosis is suggested which includes IPI risk parameters and immunohistochemical subtype based on Hans algorithm. This prognostic system can be used in clinical practice for DLBCL patient stratification and risk-adapted therapy.

**Keywords:** diffuse large B-cell lymphoma, overall survival, prognosis, International Prognostic Index, machine learning.

**Received:** March 18, 2019

**Accepted:** August 27, 2019

*For correspondence:* Svetlana Valer'evna Samarina, 72 Krasnoarmeiskaya str., Kirov, Russian Federation, 610027; Tel.: +7(912)732-47-56; e-mail: samarinasv2010@mail.ru

*For citation:* Samarina SV, Luchinin AS, Minaeva NV, et al. Immunohistochemical Subtype and Parameters of International Prognostic Index in the New Prognostic Model of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Clinical oncohematology. 2019;12(4):385–90 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-4-385-390

## ВВЕДЕНИЕ

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) — наиболее распространенный иммуноморфологический вариант среди злокачественных неходжкинских лимфом взрослых [1]. Заболевание характеризуется гетерогенностью. Прогноз ДВКЛ зависит от клинических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических особенностей опухоли. Количество новых подтипов ДВКЛ увеличивается и детализируется при очередном пересмотре классификации ВОЗ гематологических и лимфоидных новообразований [2].

Признанным стандартом лечения первой линии у больных ДВКЛ остается комбинированная иммунохимиотерапия по схеме R-CHOP [3]. Данная схема позволяет достичь 76 % полных ремиссий, а 5-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) составляют 47 и 58 % соответственно [4]. Многочисленные клинические исследования посвящены оптимизации подходов к лечению и улучшению его результатов, в т. ч. с применением высокодозной химиотерапии и современных препаратов [5–7].

В основе повышения эффективности лечения больных ДВКЛ лежит принцип персонализации терапии, а одним из основополагающих и доступных в рутинной клинической практике подходов к индивидуализированному лечению является учет прогностического варианта для каждого отдельно взятого больного и назначение риск-адаптированной терапии. Для прогнозирования течения ДВКЛ используют различные системы оценки рисков, базирующиеся на клинических, морфологических и генетических параметрах опухоли. К таким системам относятся

международный прогностический индекс (IPI) и иммуногистохимический алгоритм, разработанный и предложенный С.Ф. Ханса в 2004 г. (алгоритм Ханса).

Индекс IPI включает в себя оценку возраста пациента (< или  $\geq$  60 лет), стадии по Ann Arbor, статуса ECOG, уровня лактатдегидрогеназы и наличия экстранодальных поражений (> 1 зоны) [8]. Выделяют 4 группы риска (низкий, промежуточный низкий, промежуточный высокий и высокий) с различным прогнозом течения заболевания [9]. Так, 5-летняя ОВ больных ДВКЛ с низким, промежуточным низким, промежуточным высоким и высоким риском по IPI составляет 73, 51, 43 и 26 % соответственно [10, 11]. Одна из причин такой ситуации — применение схемы R-CHOP в качестве индукционной терапии независимо от прогностической группы. Данные ретроспективного анализа результатов лечения 82 больных ДВКЛ в возрасте 18–76 лет свидетельствуют о значимом снижении эффективности индукционной терапии по схеме R-CHOP при показателе IPI > 2 баллов [11].

Иммуногистохимическая классификация ДВКЛ, разделяющая заболевание на подтипы GCB и non-GCB, основана на оценке экспрессии опухолевыми клетками CD10, BCL6, MUM1 [12]. В ряде исследований продемонстрировано, что установления подтипа non-GCB достаточно для прогнозирования ухудшения выживаемости больных ДВКЛ [13–15]. В других работах утверждается, что иммуногистохимический подтип приобретает прогностическое значение только при совместном анализе с параметрами IPI [16]. Так, Z.Y. Ye и соавт. показали, что 5-летняя ОВ и ВБП у больных ДВКЛ с подтипом GCB значимо выше, чем у больных с подтипом non-GCB ( $p = 0,004$  и  $p = 0,003$  соответственно). При этом наихудшая

выживаемость больных ДВКЛ связана с подтипом non-GCB при значении IPI 2–5 баллов [15].

Существуют другие системы оценки риска (например, шкалы M-IPI-R, IPI + иммуногистохимический анализ), базирующиеся кроме клинических факторов прогноза на результатах иммуногистохимических и генетических методов исследования с определением экспрессии опухолевыми клетками таких онкогенов, как BCL2, BCL6, MYC, которые являются самостоятельными предикторами неблагоприятного течения заболевания [17]. Сочетание двух или трех перечисленных онкогенов повышает риск неблагоприятного исхода и обозначается в литературе как «double-hit» и «triple-hit» ДВКЛ соответственно [18].

Однако высокочувствительные методы оценки риска ДВКЛ зачастую недоступны в рутинной клинической практике. В связи с этим более простые системы оценки рисков, такие как IPI и определение GCB/non-GCB-подтипов ДВКЛ, остаются востребованными. Таким образом, несомненный интерес представляет комбинация показателей этих систем, поскольку появляется возможность более точно определить прогноз заболевания [19]. Вместе с тем необходимо отметить, что при попытке совместить прогностические факторы двух систем применяется эмпирический подход к формированию групп риска или используется классический многофакторный анализ без учета всех вариантов сочетания изучаемых параметров. В связи с этим наибольший интерес представляет метод машинного обучения, использование которого позволяет провести анализ большого количества данных на качественно более высоком уровне. Как показал С.В.Т. Da Costa, алгоритм машинного обучения лишен предположений, а его использование обеспечивает наибольшую точность и надежность при обработке больших объемов данных и разработке новых классификаций [20].

**Цель исследования** — разработать комплексную модель прогнозирования течения ДВКЛ с использованием иммуногистохимического подтипа опухоли и IPI.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Из 104 больных ДВКЛ в базе данных критериям включения соответствовал 81 (77,9 %). Медиана возраста составила 58 лет (диапазон 23–83 года). Все больные получали лечение по схеме R-CHOP. Пациенты наблюдались в клинике Кировского НИИ гематологии и переливания крови. Период наблюдения составил 1–150 мес., медиана — 24 мес.

Диагноз ДВКЛ подтверждался иммуногистохимическим методом, что служило показанием к началу противоопухолевой терапии независимо от стадии заболевания [21]. Период от установления диагноза до начала лечения не превышал 1 мес. Для расчетов использовались выборки пациентов, поскольку они отличались из-за разного объема обследования и полноты данных.

Принципиальный критерий включения в исследование — проведение не менее 4–6 индукционных курсов по схеме R-CHOP:

- ритуксимаб — 375 мг/м<sup>2</sup> в 0-й день;
- циклофосфамид — 750 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день;

- винкристин — 2 мг в 1-й день;
- доксорубин — 50 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день;
- преднизолон — 60 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й день.

Поддерживающая терапия при достижении ремиссии не проводилась. Медиана числа индукционных курсов — 6, минимальное количество — 4, максимальное — 8.

### Статистический анализ

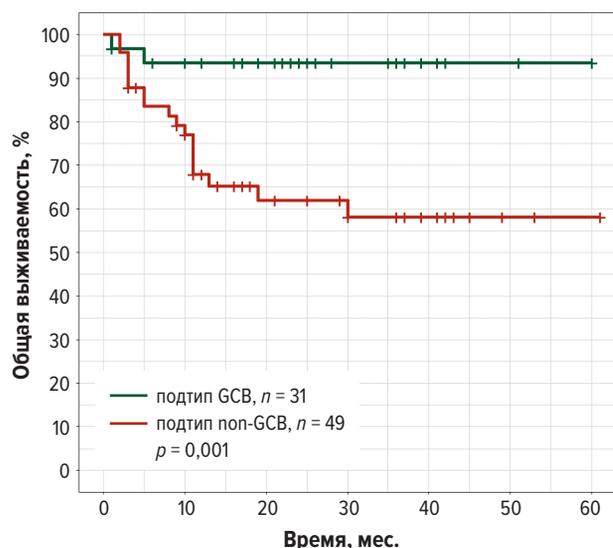
Для создания прогностической модели ОВ ДВКЛ использовался метод машинного обучения — дерева классификации и регрессии (Classification and Regression Tree, CART). Анализ ОВ проводился по методу Каплана—Мейера. Для сравнения кривых выживаемости применяли лог-ранговый критерий и отношение рисков (ОР). Расчеты проводили с применением программного обеспечения для статистической обработки и визуализации данных R, версия 3.3.3 (<https://www.r-project.org>). Статистической значимостью любого теста считался полученный двусторонний уровень  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В качестве изучаемого события, характеризующего прогноз ДВКЛ, выбрана ОВ больных как наиболее важный показатель эффективности терапии. Чтобы проверить гипотезу о прогностическом значении изучаемых предикторов (иммуногистохимического подтипа и группы риска по IPI), мы отказались от использования многофакторного регрессионного анализа по методу Кокса по следующим причинам. Во-первых, данный метод чувствителен к размеру выборки. Число пациентов, включенных в анализ, с учетом количества изучаемых предикторов было недостаточным, поэтому существовала вероятность ложноположительных результатов из-за малого размера выборки. Во-вторых, использование метода Кокса не позволяет определить пограничные значения изучаемых предикторов для строгого выделения групп риска. Рассчитываемые в ходе регрессионного анализа показатели ОР могут лишь указывать на вклад каждого из факторов в прогноз ОВ.

В целях разработки высокоточной прогностической модели на основе оптимальной комбинации общепризнанных систем прогноза выбран алгоритм машинного обучения — CART. Метод деревьев заключается в проведении оптимального дискриминантного анализа для определения пограничных значений (точек отсечения) переменных, которые оптимально разделяют (дискриминируют) изучаемые наборы данных на два класса или более. В результате появляется возможность предсказывать принадлежность наблюдений (пациентов) к тому или иному классу зависимой переменной исходя из соответствующих значений одной или нескольких предикторных переменных [20]. В нашем анализе зависимой переменной была ОВ больных ДВКЛ, а предикторами — иммуногистохимический подтип лимфомы и группа риска по IPI.

Имуногистохимический подтип заболевания установлен у 80 больных ДВКЛ, из них у 31 (39 %) был подтип GCB, у 49 (61 %) — non-GCB. Результаты сравнения ОВ в этих группах показали статистически значимые



**Рис. 1.** Общая выживаемость больных ДВКЛ в группах с различными иммуногистохимическими подтипами

**Fig. 1.** Overall survival of DLBCL patients in the groups with different immunohistochemical subtypes

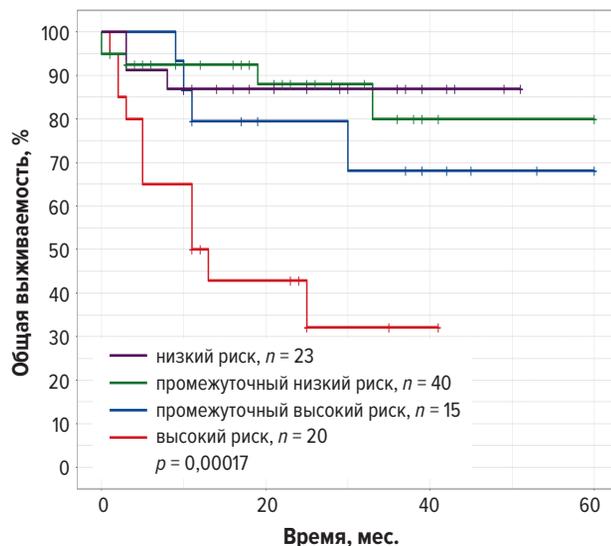
отличия с неблагоприятным влиянием на выживаемость non-GCB-подтипа ДВКЛ (ОР 6,6;  $p = 0,001$ ) (рис. 1). Ожидаемая 5-летняя ОВ в группе с GCB-подтипом ДВКЛ составила 85 %, в группе non-GCB — 58 %.

Группа риска по IPI определена у 98 больных ДВКЛ, из них 23 (24 %) имели низкий риск заболевания, 40 (41 %) — промежуточный низкий, 15 (15 %) — промежуточный высокий, 20 (20 %) — высокий. В группах низкого, промежуточного низкого и промежуточного высокого риска 2-летняя ОВ отличалась незначительно и составляла 87, 88 и 79 % соответственно ( $p_1 = 0,5$ ,  $p_2 = 0,13$ , где  $p_1$  — низкий/промежуточный низкий риск по IPI,  $p_2$  — промежуточный низкий/промежуточный высокий риск). В то же время 2-летняя ОВ в группе высокого риска равнялась 43 %. Результаты сравнения ОВ в этих группах с ОВ в группах высокого риска по IPI показали статистически значимые отличия ( $p = 0,00017$ ) (рис. 2).

Результаты анализа наших данных подтвердили, что системы стадирования ДВКЛ, стратифицирующие пациентов на иммуногистохимические подтипы по алгоритму Ханса и на группы риска по IPI, позволяют прогнозировать ОВ больных, получающих терапию по схеме R-CHOP.

Далее мы смоделировали комбинированную систему прогноза ОВ больных ДВКЛ с учетом иммуногистохимического подтипа заболевания и группы риска по IPI. В результате проведенного анализа построено дерево решений (рис. 3). Стратификация пациентов начинается с определения группы риска по IPI. При высоком риске по IPI «ветвление» дерева заканчивается. При любом другом показателе IPI определяют иммуногистохимический подтип заболевания.

Таким образом, согласно предложенной модели, выделены три группы пациентов, имеющих максимальные различия ОВ при условии их стратификации с использованием изучаемых предикторов. Первую группу составили пациенты с низким, промежуточным низким и промежуточным высоким риском



**Рис. 2.** Общая выживаемость больных ДВКЛ в группах с различным риском по IPI

**Fig. 2.** Overall survival of DLBCL patients in the groups with different IPI risk scores

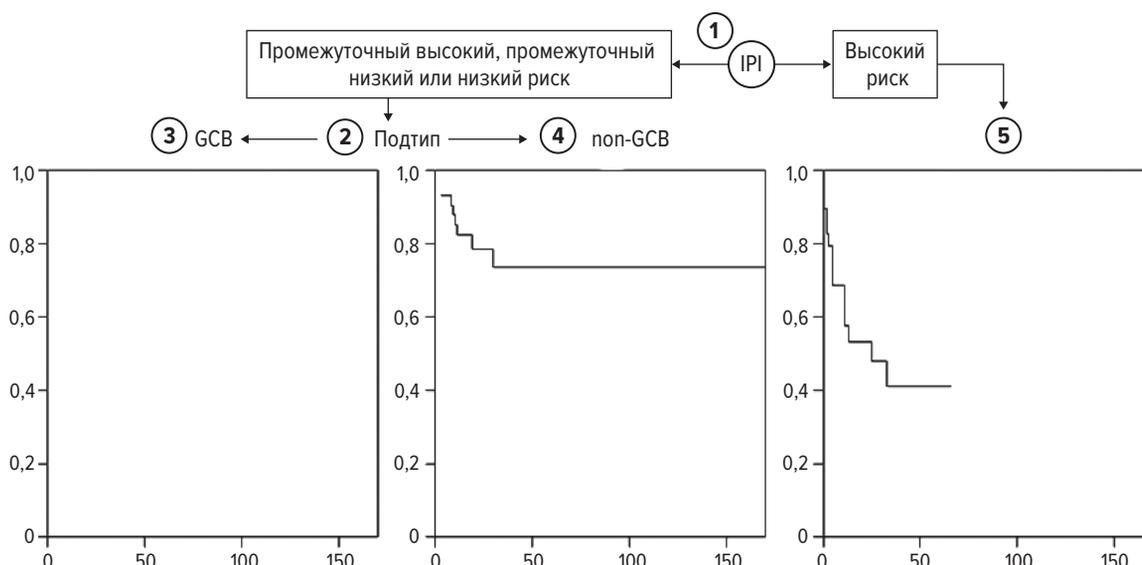
по IPI в сочетании с GCB-подтипом. Во вторую группу вошли пациенты с низким, промежуточным низким и промежуточным высоким риском по IPI в сочетании с non-GCB-подтипом ДВКЛ. Третья группа включала в себя пациентов с высоким риском по IPI независимо от иммуногистохимического подтипа опухоли.

Благодаря применению метода машинного обучения удалось сформировать три группы риска, учитывающие GCB/non-GCB-подтипы по алгоритму Ханса в комбинации с группой риска по IPI. В выделенных группах низкого, промежуточного и высокого риска провели сравнительный анализ ОВ классическим способом (рис. 4). В группе низкого риска ( $n = 26$ ) ОВ за исследуемый период составила 100 %. В группе промежуточного риска ( $n = 34$ ) медиана ОВ не достигнута, 2-летняя ОВ составила 74 %, ожидаемая 5-летняя ОВ — 68 %. В группе высокого риска ( $n = 21$ ) медиана ОВ равнялась 25 мес., 2-летняя ОВ — 46 %, ожидаемая 5-летняя ОВ — 37 % ( $p < 0,0001$ ). Показатель ОР, рассчитанный для группы высокого риска по отношению к низкой и промежуточной, составил 5,1 ( $p = 0,0003$ ) (табл. 1; см. рис. 4).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование подтвердило прогностическое значение алгоритма Ханса в комплексе с группой риска IPI у больных ДВКЛ, получавших терапию первой линии по схеме R-CHOP. В ходе выполненного анализа получены результаты, подтверждающие неблагоприятное влияние иммуногистохимического non-GCB-подтипа на ОВ больных ДВКЛ в группах с низким, промежуточным низким и промежуточным высоким риском по IPI (ожидаемая 5-летняя ОВ на 27 % меньше, чем ОВ у пациентов с GCB-подтипом).

Принципиальным недостатком использования только шкалы IPI и ее последующих модификаций является приоритет клинических маркеров при практи-

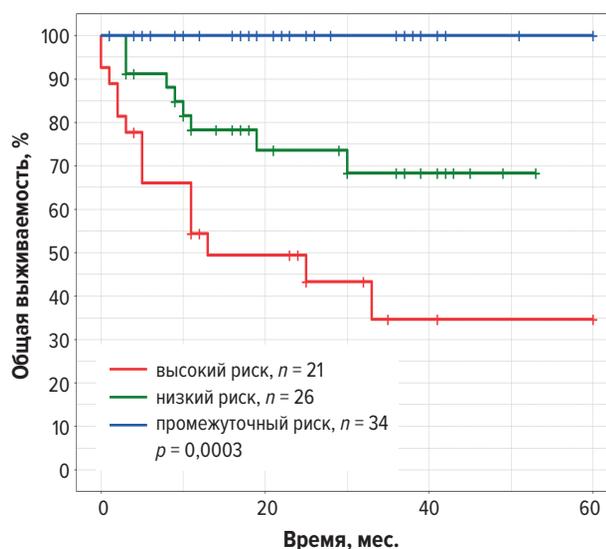


**Рис. 3.** Алгоритм прогноза общей выживаемости больных ДВКЛ в зависимости от иммуногистохимического подтипа и группы риска по IPI, построенный с использованием метода CART

**Fig. 3.** Prognostic algorithm of overall survival of DLBCL patients based on immunohistochemical subtype and IPI risk group, constructed using CART method

чески полном отсутствии указаний на молекулярно-генетические aberrации, вовлеченные в механизмы развития ДВКЛ. В то же время попытки использовать только подтипы GCB и non-GCB в качестве самостоятельных предикторов течения ДВКЛ не всегда позволяют точно прогнозировать развитие заболевания [12, 22]. Для создания комбинированной модели, учитывающей обе системы, выбран метод машинного обучения CART. В результате получена модель прогнозирования, согласно которой больных ДВКЛ удалось разделить на три группы: 1-я — группа низкого риска (GCB-подтип в сочетании с низким, промежуточным низким и промежуточным высоким показателем IPI); 2-я — группа промежуточного риска (подтип non-GCB в сочетании с низким, промежуточным низким и промежуточным высоким показателем IPI); 3-я — группа высокого риска независимо от иммуногистохимического подтипа. В группе низкого риска прогнозируется благоприятное течение заболевания при назначении в первой линии терапии схемы R-CHOP без поддерживающего лечения в дальнейшем. В группе высокого риска при тех же условиях прогноз самый неблагоприятный с 2-летней ОВ 46 %, что доказывает недостаточную эффективность терапии R-CHOP. В группе промежуточного риска 2-летняя ОВ составила 74 %.

Полученные различия в прогнозе заболевания могут служить обоснованием для применения разных лечебных подходов в соответствующих группах риска. Так, в группе низкого риска стандартом терапии первой линии может оставаться схема лечения R-CHOP. В группе высокого риска следует рассматривать иные подходы к терапии, например включающие высокодозную химиотерапию с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у молодых пациентов с сохранным соматическим статусом. Кроме того, возможно также использование новых лекарственных препаратов: иммуномодуляторов, ингибиторов тирозинкиназы Брутона, ингибиторов контрольных иммунных точек в комбинации с имму-



**Рис. 4.** Общая выживаемость больных ДВКЛ в группах, сформированных по новой прогностической модели

**Fig. 4.** Overall survival of DLBCL patients in the groups formed on the basis of the new prognostic model

**Таблица 1.** Общая выживаемость больных ДВКЛ в группах, сформированных по показателям IPI и иммуногистохимическому подтипу опухоли

Группа	Медиана ОВ, мес.	2-летняя ОВ, %	5-летняя ОВ, %
Первая (n = 31)	Не достигнута	100	100
Вторая (n = 43)	Не достигнута	74	68
Третья (n = 29)	25	46	37

нохимиотерапией у пожилых пациентов или лиц с сопутствующими заболеваниями [5, 7, 23–25]. Группа промежуточного риска наиболее сложная. В этой группе, вероятно, необходимо учитывать дополнительные факторы, а характер терапии и ее интенсивность сле-

дует определять по комплексному анализу большого числа показателей. Возможно, именно для этой группы оправданным будет назначение поддерживающей терапии ритуксимабом после 6 индукционных курсов иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана комплексная модель прогнозирования течения ДВКЛ с использованием иммуногистохимического подтипа и группы риска по IPI, что позволяет индивидуализировать лечебные подходы и тем самым улучшить показатели ОВ. Данный алгоритм может использоваться в клинической практике для стратификации больных с ДВКЛ и подбора риск-адаптированной терапии.

Результаты проведенного исследования позволяют сделать заключение о необходимости поиска новых методов повышения эффективности противоопухолевой терапии в группах низкого и промежуточного риска с non-GCB-подтипом, а в группе высокого риска — независимо от иммуногистохимического подтипа.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** С.В. Самарина, А.С. Лучинин, С.В. Грицаев.

**Сбор и обработка данных:** С.В. Самарина, А.С. Лучинин.

**Предоставление материалов исследования:** С.В. Самарина, Д.А. Дьяконов, В.А. Росин, Е.В. Ванеева.

**Анализ и интерпретация данных:** С.В. Самарина, А.С. Лучинин, С.В. Грицаев.

**Подготовка рукописи:** С.В. Самарина, А.С. Лучинин, С.В. Грицаев.

**Окончательное одобрение рукописи:** И.В. Парамонов, С.В. Грицаев.

**Административная поддержка:** И.В. Парамонов, Н.В. Минаева.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Martelli M, Ferrerib AJM, Agostinell C, et al. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;87(2):146–71. doi: 10.1016/j.critrevonc.2012.12.009.
2. Lynch RC, Gratzinger D, Advani RH. Clinical Impact of the 2016 Update to the WHO Lymphoma Classification. *Curr Treat Options Oncol.* 2017;18(7):45. doi: 10.1007/s11864-017-0483-z.
3. Li X, Huang H, Xu B, et al. Dose-Dense Rituximab-CHOP versus Standard Rituximab-CHOP in Newly Diagnosed Chinese Patients with Diffuse Large B-Cell

Lymphoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial. *Cancer Res Treat.* 2019;51(3):919–32. doi: 10.4143/crt.2018.230.

4. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002;346(4):235–42. doi: 10.1056/NEJMoa011795.

5. Castellino A, Chiappella A, LaPlant BR, et al. Lenalidomide plus R-CHOP21 in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): long-term follow-up results from a combined analysis from two phase 2 trials. *Blood Cancer J.* 2018;8(11):108. doi: 10.1038/s41408-018-0145-9.

6. Sharman JP, Forero-Torres A, Costa LJ, et al. Obinutuzumab plus CHOP is effective and has a tolerable safety profile in previously untreated, advanced diffuse large B-cell lymphoma: the phase II GATHER study. *Leuk Lymphoma.* 2018;60(4):894–903. doi: 10.1080/10428194.2018.1515940.

7. Kameoka Y, Akagi T, Murai K, et al. Safety and efficacy of high-dose rani-mustine (MCNU) containing regimen followed by autologous stem cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Hematol.* 2018;108(5):510–5. doi: 10.1007/s12185-018-2508-1.

8. 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.

9. Biccieri 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.

10. Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;329(14):987–94. doi: 10.1056/NEJM199309303291402.

11. Li JM, Wang L, Shen Y, et al. Rituximab in combination with CHOP chemotherapy for the treatment of diffuse large B cell lymphoma in Chinese patients. *Annals Hematol.* 2007;86(9):639–45. doi: 10.1007/s00277-007-0320-8.

12. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene-expression profiling. *Nature.* 2000;403(6769):503–51. doi: 10.1038/35000501.

13. Wang KL, Chen C, Shi PF, et al. Prognostic Value of Morphology and Hans Classification in Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2018;26(4):1079–85. doi: 10.7534/j.issn.1009-2137.2018.04.023.

14. Rashidi A, Oak E, Carson KR, et al. Outcomes with R-CEOP for R-CHOP-ineligible patients with diffuse large B-cell lymphoma are highly dependent on cell of origin defined by Hans criteria. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(5):1191–3. doi: 10.3109/10428194.2015.1096356.

15. Ye ZY, Cao YB, Lin TY, Lin HL. Subgrouping and outcome prediction of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2007;36(10):654–9.

16. Montalban C, Diaz-Lopez A, Martin A, et al. Differential prognostic impact of GELTAMO-IPI in cell of origin subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma as defined by the Hans algorithm. *Br J Haematol.* 2018;182(4):534–41. doi: 10.1111/bjh.15446.

17. Tibiletti MG, Martin V, Bernasconi B, et al. BCL2, BCL6, MYC, MALT 1, and BCL10 rearrangements in nodal diffuse large B-cell lymphomas: a multicenter evaluation of a new set of fluorescent in situ hybridization probes and correlation with clinical outcome. *Hum Pathol.* 2009;40(5):645–52. doi: 10.1016/j.humpath.2008.06.032.

18. Jaglal MV, Pekar D, Tao J, Cultrera JL. Double and Triple Hit Diffuse Large B Cell Lymphomas and First Line Therapy. *Blood.* 2012;120:4885 [abstract].

19. Kim M, Suh C, Kim J, Hong JY. Difference of Clinical Parameters between GCB and Non-GCB Subtype DLBCL. *Blood.* 2017;130:5231 [abstract].

20. Da Costa CBT. Machine Learning Provides an Accurate Classification of Diffuse Large B-Cell Lymphoma from Immunohistochemical Data. *J Pathol Inform.* 2018;9(1):21. doi: 10.4103/jpi.jpi\_14\_18.

21. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М.: Буки Веди, 2016.

[Poddubnaya IV, Savchenko VG, eds. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu limfoproliferativnykh zabolevaniy. (Russian clinical guidelines on diagnosis and treatment of lymphoproliferative disorders). Moscow: Buki Vedi Publ.; 2016. (In Russ)]

22. Leval L, Harris NL. Variability in immunophenotype in diffuse large B-cell lymphoma and its clinical relevance. *Histopathol.* 2003;43(6):509–28. doi: 10.1111/j.1365-2559.2003.01758.x.

23. Skarbnik AP, Donato ML. Safety and Efficacy Data for Combined Checkpoint Inhibition with Ipilimumab (Ipi) and Nivolumab (Nivo) As Consolidation Following Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) for High-Risk Hematological Malignancies. *Blood.* 2018;132:256.

24. Matsuki E, Younes A. Checkpoint Inhibitors and Other Immune Therapies for Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2016;17(6):31. doi: 10.1007/s11864-016-0401-9.

25. Kaneko H, Tsutsumi Y, Fujino T, et al. Favorable event free-survival of high-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation for higher risk diffuse large B-cell lymphoma in first complete remission. *Hematol Rep.* 2015;7(2):5812 [abstract]. doi: 10.4081/hr.2015.5812.