

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

Лечение пациентов с впервые диагностированной диффузной В-крупноклеточной лимфомой: обзор литературы и метаанализ

Treatment of Patients with Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Literature Review and Meta-Analysis

А.С. Лучинин

AS Luchinin

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

Kirov Research Institute of Hematology and Transfusiology, 72 Krasnoarmeiskaya ul., Kirov, Russian Federation, 610027

РЕФЕРАТ

Актуальность. До настоящего времени лечение по схеме R-CHOP-21 (ритуксимаб, циклофосфамид, доxorубин, винкристин, преднизолон) — это стандартная терапевтическая опция у пациентов с впервые диагностированной диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ). Однако примерно 40–50 % больных рефрактерны к данному лечению или у них возникают ранние рецидивы.

Материалы и методы. Выполнен систематический обзор и метаанализ с целью сравнить эффективность и безопасность различных режимов первой линии терапии у пациентов с ДВКЛ на основе опубликованных данных клинических исследований в период с 2014 по 2021 г.

Результаты. Проведен анализ результатов 22 клинических исследований с участием 9879 пациентов с ДВКЛ. Выполнено сравнение эффективности различных схем терапии с R-CHOP-21, а также оценка выживаемости без прогрессирования. Проведенный сетевой метаанализ показал, что в общей группе больных наиболее эффективными схемами первой линии терапии оказались VenR-CHOP (отношение рисков [OR] 0,61; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 0,37–1,00) и Pola-R-CHP (OR 0,73; 95% ДИ 0,47–1,12). У пациентов с non-GCB (ABC) подтипом в возрасте менее 60 лет преимуществом по сравнению с R-CHOP-21 обладают схемы R-ACVBP (OR 0,31; 95% ДИ 0,12–0,79) и IR-CHOP (OR 0,56; 95% ДИ 0,36–0,86).

Заключение. Сегодня существуют альтернативные и более эффективные, чем R-CHOP-21, методы лечения больных с впервые диагностированной ДВКЛ. Однако их назначение должно быть строго персонализированным. К ним могут быть отнесены схемы IR-CHOP и R-ACVBP для пациентов с non-GCB (ABC) подтипом ДВКЛ в возрасте до 60 лет. Этот список может быть пополнен за счет новых лекарственных препаратов, таких как полатузумаб ведотин (эффективность подтверждена в рандомизированном клиническом исследовании) и венетоклакс (эффективность подтверждена в нерандомизированном клиническом исследовании).

ABSTRACT

Background. Up to now, R-CHOP-21 therapy (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone) has been a standard option in the treatment of newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). About 40–50 % of patients, however, show refractoriness to this therapy or develop early relapses.

Materials & Methods. A systematic review and meta-analysis were aimed at comparing the efficacy and safety of different first-line regimens in DLBCL treatment on the basis of data derived from the clinical studies published in 2014–2021.

Results. The outcomes of 22 clinical trials enrolling 9879 DLBCL patients were analyzed. The efficacies of different R-CHOP-21 therapy regimens were compared, and the progression-free-survivals were estimated. The network meta-analysis showed that, in the total cohort, the most effective first-line regimens were VenR-CHOP (hazard ratio [HR] 0.61; 95% confidence interval [95% CI] 0.37–1.00) and Pola-R-CHP (HR = 0.73; 95% CI 0.47–1.12). For non-GCB (ABC) subtype patients less than 60 years of age, R-ACVBP (HR = 0.31; 95% CI 0.12–0.79) and IR-CHOP (HR = 0.56; 95% CI 0.36–0.86) regimens appeared to be more effective than R-CHOP-21.

Conclusion. Today, the newly diagnosed DLBCL can be treated not only with R-CHOP-21, but also with alternative and more effective regimens. Their assignment, however, needs to be strictly personalized. IR-CHOP and R-ACVBP therapies can be administered in patients with non-GCB (ABC) subtype of DLBCL, if they are under 60 years of age. The list of these regimens can be further extended to include novel drugs, such as polatuzumab vedotin (its efficacy was confirmed by a randomized clinical trial) and venetoclax (its efficacy was confirmed by a non-randomized clinical trial).

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, метаанализ.

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma, meta-analysis.

Получено: 24 ноября 2021 г.

Принято в печать: 7 марта 2022 г.

Для переписки: Александр Сергеевич Лучинин, канд. мед. наук, ул. Красноармейская, д. 72, Киров, Российская Федерация, 610027; тел.: +7(919)506-87-86; e-mail: glivec@mail.ru

Для цитирования: Лучинин А.С. Лечение пациентов с впервые диагностированной диффузной В-крупноклеточной лимфомой: обзор литературы и метаанализ Клиническая онкогематология. 2022;15(2):130–9.

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-130-139

Received: November 24, 2021

Accepted: March 7, 2022

For correspondence: Aleksander Sergeevich Luchinin, MD, PhD, 72 Krasnoarmeiskaya ul., Kirov, Russian Federation, 610027; Tel.: +7(919)506-87-86; e-mail: glivec@mail.ru

For citation: Luchinin AS. Treatment of Patients with Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Literature Review and Meta-Analysis Clinical oncohematology. 2022;15(2):130–9. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-130-139

ВВЕДЕНИЕ

Исследования последних 20 лет в сфере молекулярной биологии и генетики помогли расшифровать новые звенья патогенеза диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ). Важным достижением следует признать разработку классификации подтипов ДВКЛ, включающей в себя подтип из В-клеток герминативного центра (GCB — germinal center B-cell) и подтип из активированных В-клеток (non-GCB, или ABC — activated B-cell). Остальные случаи, частота которых составляет 10–15 %, отнесены к неклассифицируемым. Одновременно установили, что подтипы ДВКЛ, основанные на молекулярно-генетических признаках, также имеют важное прогностическое значение. Ген *c-MYC*, находящийся в хромосоме 8q24, является протоонкогеном и кодирует фактор транскрипции, который при нарушенной регуляции отвечает за эффект клеточного выживания и пролиферации. *BCL2* — это онкоген хромосомы 18q21 с антиапоптотическими свойствами, а *BCL6* — транскрипционный репрессор, расположенный в хромосоме 3q27. Пациенты с ДВКЛ и гиперэкспрессией онкогенов *c-MYC* и *BCL2* по данным иммуногистохимического анализа имеют так называемую лимфому с двойной экспрессией (double-expressor lymphoma), которая ассоциируется с промежуточным прогнозом заболевания. На этот вариант приходится примерно $\frac{1}{3}$ всех случаев впервые диагностированной ДВКЛ и до 50 % опухолей с рефрактерным течением и рецидивами. Пациентов с мутациями в гене *c-MYC* в дополнение к *BCL2* и/или *BCL6* относят к группе высокого риска в соответствии с классификацией опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2016 г. Они получили название Double Hit (*c-MYC* + *BCL2/BCL6*) и Triple Hit (*c-MYC* + *BCL2* + *BCL6*) лимфомы. Вместе они встречаются с частотой 6–14 % [1, 2].

Классификация LymphGen разделяет ДВКЛ как минимум на 6 подтипов в зависимости от ключевых молекулярно-генетических нарушений. К ним относят подтипы MCD (ABC-лимфома, мутации в гене *MYD88* и др., ассоциируется с экстрамедуллярными поражениями), EZB (GCB-лимфома, мутации в гене *BCL2* и др., тесно связана с фолликулярной лимфомой в рамках ее трансформации и дифференциального диагноза), BN2 (неклассифицируемая или ABC/GCB-лимфома, мутации в генах *BCL6*, *NOTCH2* и др.), ST2 (GCB-лимфома,

мутации в генах *SGK1*, *TET2* и др.), A53 (мутации в гене *TP53*, del(17p)) и N1 (ABC-лимфома, мутации в гене *NOTCH1* и др., ассоциируется с синдромом Рихтера) [3].

Благодаря созданным прогностическим системам оказалось возможным стратифицировать пациентов на различные группы риска, а также обосновывать необходимость применения персонализированной терапии [4]. До настоящего времени лечение по схеме R-CHOP-21 (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) — это по-прежнему стандартная терапевтическая опция у пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ. Однако примерно 40–50 % больных рефрактерны к данному лечению или у них развивается ранний рецидив [5]. Только у 10–15 % из них удается достичь противоопухолевого эффекта с помощью высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Другие варианты включают в себя лечение в рамках клинических исследований, CAR Т-клеточную терапию или применение новых иммунотерапевтических препаратов с ограниченным опытом их использования [6–8].

Таким образом, лечение пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ДВКЛ — это нерешенная проблема, а эффективность первой линии терапии — ключевой фактор, определяющий прогноз выживаемости. В разное время проводился поиск альтернативных схеме R-CHOP-21 методов первой линии терапии ДВКЛ, в частности путем добавления новых таргетных препаратов [9, 10].

Цель исследования — сравнить эффективность и безопасность различных режимов первой линии терапии у пациентов с ДВКЛ на основе опубликованных данных по результатам клинических исследований.

Задачи — оценить эффективность терапии ДВКЛ по показателю ВВП (время от рандомизации до прогрессирования или смерти по любой причине); определить безопасность лечения по частоте возникновения серьезных нежелательных явлений (СНЯ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках обзора научных публикаций использовали базу данных MEDLINE при поддержке онлайн-сервиса hem-onc.ru, который автоматизирует многие

Выберите источники медицинских публикаций:

Поиск в медицинской библиотеке на английском языке

По умолчанию поиск осуществляется среди публикаций за последние 5 лет. Вы можете выбрать период поиска самостоятельно в поле ниже:

Искать публикации за последние лет (с 1990 года)

Выберите тип публикаций:

Клинические исследования высокой степени доказательности Гайдлайны (клинические руководства)

Проспективные, клинические исследования I-II фазы Клинические случаи

Систематические обзоры и мета-анализы Конгрессы ASCO с 2011 года

Ретроспективные исследования, реальная практика

По желанию: укажите ключевое слово или фразу (на английском языке) для уточнения результатов поиска

Рис. 1. Пример поиска медицинских публикаций на Hem-Onc.ru/MEDLINE. Поисковый интерфейс: <https://hem-onc.ru/>. Дата поиска: 05.11.2021. Период поиска: 01.01.2014—05.11.2021

Fig. 1. An example of search for medical publications on Hem-Onc.ru/MEDLINE. Search interface: <https://hem-onc.ru/>. Search date: 05.11.2021. Search period: 01.01.2014—05.11.2021

рутинные этапы поиска (рис. 1), а также материалы ежегодной конференции Американского общества гематологов (ASH). Критериями поиска служили диагноз ДВКЛ, рандомизированные клинические исследования (РКИ) и нерандомизированные клинические исследования (НКИ) с января 2014 г. по ноябрь 2021 г., в которых сообщалось о сравнительной эффективности и безопасности различных схем первой линии терапии у больных ДВКЛ. В итоговый анализ были включены как РКИ, так и НКИ. Такое допущение объясняется тем, что несмотря на отличающийся дизайн, их клиническая значимость остается высокой, т. к. все клинические исследования ставили одинаковые цели и использовали аналогичные критерии оценки результатов.

Из отобранных публикаций извлечена информация, необходимая для анализа: название исследования (при отсутствии — первый автор), наименование режима первой линии терапии, общее число пациентов в сравниваемых группах, число пациентов в подгруппах non-GCB (ABC) и GCB, медиана возраста, частота СНЯ при применении различных схем терапии, показатель отношения рисков (ОР) и 95%-й доверительный интервал (95% ДИ), полученные при сравнении выживаемости без прогрессирования (ВБП). В случаях, когда информация об ОР была неизвестна, учитывались дополнительные данные, необходимые для его вычисления (число пациентов в исследуемой и контрольной группах, общее количество завершённых наблюдений, связанных с прогрессированием заболевания, и p -уровень значимости для лог-рангового критерия).

Эффективность каждой альтернативной терапевтической опции в сравнении с R-СНОР-21, а также суммарный лечебный эффект определяли по показателю ОР с 95% ДИ. Для оценки безопасности терапии использовался метод скорректированного

отношения шансов (ОШ) Мантеля—Хэнзеля с 95% ДИ. Значение $OR < 1$ интерпретировалось как снижение риска прогрессирования заболевания, в то время как $OR > 1$ свидетельствовало о более высоком риске СНЯ по сравнению с таковым при проведении терапии R-СНОР-21. Статистическая значимость результатов определялась по уровню 95% ДИ, не включающего в себя 1, значение p не указывалось.

При отсутствии информации о значении ОР в первоисточниках [11, 12] данный параметр вычисляли с помощью дополнительных математических преобразований на основе суррогатных данных [13].

Статистическая гетерогенность (неоднородность) подразумевала вариабельность эффекта терапии ДВКЛ и определялась путем расчета критерия χ^2 с нулевой гипотезой о равном эффекте во всех включенных в метаанализ исследованиях. Кроме того, имел значение индекс гетерогенности I^2 , который представляет собой процент изменчивости полученного результата из-за неоднородности исходных условий, а не по причине случайности [14]. Чем выше индекс гетерогенности, тем выше влияние эффекта неоднородности исходных условий проведения исследований на искажение результатов итогового анализа. В идеальных условиях индекс гетерогенности стремится к 0 %. Критериями статистически значимой гетерогенности считались значения $p < 0,1$ или показатель $I^2 > 40$ % [15, 16]. Независимо от уровня гетерогенности в простом и сетевом метаанализах использовалась модель случайных эффектов, при которой вводится допущение о том, что величина эффекта вмешательства в различных исследованиях, включенных в метаанализ, не является одинаковой, а подчиняется статистическому распределению. Модель случайного эффекта позволяет исключить влияние случайной величины на различия в эффективности терапии между исследованиями [17].

Статистический анализ проводился с использованием языка программирования R (версия 3.4.2): сетевой метаанализ (пакеты *netmeta*, *gemtc* и *rgl*), простой метаанализ (пакет *meta*), расчет ОШ (пакет *epiR*). В отличие от простого при сетевом метаанализе применяется метод непрямого сравнения, позволяющий в выстроенной сети доказательств выполнить одно и то же не прямое сравнение несколькими путями [18, 19].

Результаты эффективности и токсичности разных схем терапии сортировались с использованием расчетного критерия Р-оценка, который показывает усредненную пропорцию эффективности той или иной схемы лечения по сравнению с референсной опцией, где уровень 1 теоретически означает лучшую по эффективности терапию, 0 — наихудшую.

Методологический уровень каждого из включенных в метаанализ исследований оценивался путем изучения рисков систематических ошибок (риски смещения или риски предвзятости), способных снизить статистическую значимость результатов. Риски смещения для РКИ оценивали по методике, в основе которой лежат критерии руководства Кокрановского сообщества [20] (табл. 1), а для НКИ — по методике Ньюкасл-Оттава для когортных исследований [21] (табл. 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Описание включенных исследований

В анализ включили результаты 22 исследований [11, 12, 22–41], опубликованных в период с 2014 по 2021 г. с общим числом 9879 пациентов и медианой возраста 62 года (диапазон 48–83 года). Классификация ДВКЛ на подтипы GCB и non-GCB (ABC) в одних исследованиях была выполнена посредством иммуногистохимического анализа (алгоритм Hans) [42], в других — путем оценки профиля экспрессии генов (GEP) [43]. Характеристика исследований представлена в табл. 3.

Оценка методологического качества исследований

Итоговый риск систематических смещений результатов по основным категориям ошибок был низким. Наиболее частой причиной высокого риска смещения в РКИ было отсутствие «ослепления» участников — открытый характер исследования (предвзятость исполнения). «Ослепление» пациентов и персонала проведено в 4 исследованиях (двойные слепые РКИ) [11, 32, 39, 40]. В 3 исследованиях наблюдался высокий риск смещения из-за выбывания большого числа пациентов, что могло повлиять на конечные результаты. В совокупности с другими характеристиками итоговый риск данных РКИ [11, 23, 37] оценивался как средний. Все исследования имели низкий риск смещения из-за различий характеристик пациентов в группах сравнения и по предвзятости конечных результатов, поскольку клинически важные результаты, включая ВБП, были хорошо изучены. В 11 из 18 РКИ отсутствовала информация о методе рандомизации, что не повлияло на итоговый риск смещения. Дополнительным фактором риска смещения результатов было ограничение

возраста пациентов в разных исследованиях: до 60 [30], до 65 [12] и до 70 лет [25], что связано с токсичностью проводимой терапии. Влияние возрастного фактора на итоговый показатель ОР не учитывалось, т. к. он уменьшал вероятность неудачи терапии из-за ее токсичности. В 1 исследовании возраст пациентов составлял 80 лет и старше, у них применялась терапия R-CHOP-21 в редуцированных дозах (R-miniCHOP-21) [34]. Ранее результаты реальной клинической практики показали, что общая выживаемость больных ДВКЛ в возрасте 80 лет и старше статистически значимо не отличалась в группах первой линии терапии по схемам R-CHOP-21 и R-miniCHOP-21 [44].

В исследовании Alliance A051701 изучалась эффективность терапии у пациентов из группы высокого риска с Double Hit ДВКЛ (наличие перестроек гена *MYC* в сочетании с перестройками в гене *BCL2* или *BCL6*) по схеме DA-EPOCH-R ± венетоклакс, но без схемы лечения R-CHOP-21 [11]. Эффективность терапии R-ACVBP и IR-CHOP у больных с ABC-подтипом ДВКЛ оценивалась в группах моложе 60 лет, что было учтено при интерпретации полученных результатов [30, 40].

Степень риска систематических ошибок во всех НКИ была низкой. В одном из исследований 20 % пациентов дополнительно получили курс лучевой терапии [29], в другом — лучевую терапию (4 %) и аутоТГСК (11 %) [41].

Анализ ВБП в общей группе больных ДВКЛ

Сравнительный анализ ВБП выполнен по результатам 18 клинических исследований [11, 12, 22–25, 27–29, 31, 33, 34, 36–41], которые были инкорпорированы в единую сеть (рис. 2).

В рамках сетевого метаанализа все схемы лечения ДВКЛ сравнивались со схемой R-CHOP-21 — референтной (контрольной) группой напрямую, кроме схем RR-CHOP-14 и DA-EPOCH-R-V. Первая схема сопоставлялась с R-CHOP-21 непрямым способом через R-CHOP-14, вторая — через DA-EPOCH-R. Показатель ОР был ниже у всех альтернативных режимов первой линии терапии, кроме R-CHOP-14 (ОР 1,1; 95% ДИ 0,72–1,69) и DA-EPOCH-R-V (ОР 1,44; 95% ДИ 0,57–3,68), по сравнению со схемой R-CHOP-21 (диапазон 0,61–1,44; $I^2 = 48,7$), однако различия статистически незначимы (рис. 3).

Более высокий риск прогрессирования заболевания при терапии DA-EPOCH-R-V по сравнению с DA-EPOCH-R и, как следствие, с R-CHOP-21, согласно исследованию Alliance A051701, вероятно, обусловлен тем, что 53 % пациентов, получавших венетоклакс, досрочно прекратили лечение из-за токсичности [11]. Досрочное выбывание из исследования большого числа больных увеличило риск смещения итоговых результатов.

После исключения из выборки данных о сравнении RR-CHOP-14 с R-CHOP-14 и DA-EPOCH-R с DA-EPOCH-R-V [11, 28] применили метод простого метаанализа для оценки эффективности альтернативных режимов первой линии терапии (группа сравнения) по сравнению R-CHOP-21 (16 исследований, 8164 пациента). Средневзвешенная эффективность по показателю ВБП была выше в группе сравнения (ОР 0,87; 95% ДИ 0,81–0,94; $I^2 = 11$ %; $p = 0,33$) (рис. 4). Статистически

Таблица 1. Оценка методологического качества рандомизированных клинических исследований

Исследование	Риск смещения из-за метода рандомизации (предвзятость отбора)	Риск смещения из-за различий пациентов в группах сравнения	Риск смещения из-за недостаточного «ослепления» участников и исследователей (предвзятость исполнения)	Риск смещения из-за неполной (выборочной) отчетности по результатам исследования (предвзятость отчетности)	Риск смещения из-за неполных данных в результатах по причине выбывания большого числа пациентов	Итоговый риск смещения
LNH 03-2B [30]	?	+	×	+	+	+
MAIN [38]	?	+	×	+	+	+
LYM-2034 [35]	?	+	×	+	+	+
S. Cortelazzo et al. [12]	?	+	×	+	+	+
J.D. Hainsworth et al. [24]	?	+	×	+	+	+
PYRAMID [26]	+	+	×	+	+	+
Chi-CTR-TRC-11001687 [27]	?	+	×	+	+	+
UMIN000007283 [25]	+	+	×	+	+	+
PHOENIX [40]	+	+	+	+	+	+
Alliance/CALGB 50303 [22]	?	+	×	+	+	+
REMoDL-B [23]	+	+	×	+	×	—
ECOG-ACRIN E1412 [33]	?	+	×	+	+	+
ROBUST [32]	+	+	+	+	+	+
HOVON-84 [28]	+	+	×	+	+	+
GOYA [37]	+	+	×	+	×	—
SENIOR [34]	?	+	×	+	+	+
JCOG0601 [36]	?	+	×	+	+	+
Alliance A051701 [11]	?	+	×	+	×	—
POLARIX [39]	?	+	+	+	+	+



риск смещения неизвестен



риск смещения низкий



риск смещения средний



риск смещения высокий

Таблица 2. Оценка методологического качества нерандомизированных клинических исследований

Исследование	Оценка по шкале Ньюкасл-Оттава, баллы	Степень риска систематических ошибок
M. Mian et al. [29]	8	+
X.-Y. Zhang et al. [41]	8	+
CAVALLI & GOYA [31]	8	+



риск смещения низкий

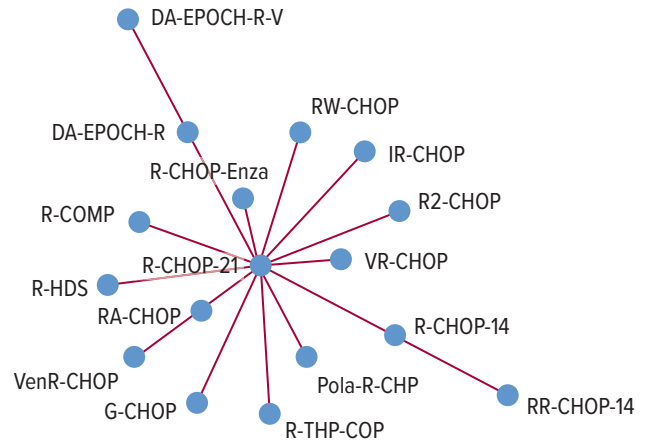


Рис. 2. Сетевая диаграмма сравнения различных схем первой линии терапии в общей группе больных ДВКЛ по результатам 18 клинических исследований [11, 12, 22–25, 27–29, 31, 33, 34, 36–41]

Fig. 2. Network diagram of comparing different first-line therapy regimens in the total DLBCL cohort according to the results of 18 clinical trials [11, 12, 22–25, 27–29, 31, 33, 34, 36–41]

Таблица 3. Характеристика включенных в метаанализ исследований

Исследование	Год	Дизайн исследования	Режим терапии	Режим сравнения	Число пациентов	Подтип ДВКЛ
LNH 03-2B [30]	2014	Открытое РКИ	R-ACVBP	R-CHOP-21	128	non-GCB (Hans)
M. Mian et al. [29]	2014	Ретроспективное НКИ	R-COMP	R-CHOP-21	364	Все
MAIN [38]	2014	Двойное слепое РКИ	RA-CHOP-A	R-CHOP-21	787	Все
LYM-2034 [35]	2015	Открытое РКИ	VR-CAP	R-CHOP-21	164	non-GCB (Hans)
S. Cortelazzo et al. [12]	2016	Открытое РКИ	R-HDS	R-CHOP-21	235	Все
J.D. Hainsworth et al. [24]	2016	Открытое РКИ	R-CHOP-Enza	R-CHOP-21	100	Все
PYRAMID [26]	2017	Открытое РКИ	VR-CHOP	R-CHOP-21	206	non-GCB (Hans)
Chi-CTR-TRC-11001687 [27]	2018	Открытое РКИ	R-CHOP-14	R-CHOP-14	702	Все*
UMIN000007283 [25]	2018	Открытое РКИ	R-THP-COP	R-CHOP-21	81	Все
PHOENIX [40]	2019	Двойное слепое РКИ	IR-CHOP	R-CHOP-21	838	Все*
X.-Y. Zhang et al. [41]	2019	Ретроспективное КИ	DA-EPOCH-R	R-CHOP-21	398	Все*
Alliance/CALGB 50303 [22]	2019	Открытое РКИ	DA-EPOCH-R	R-CHOP-21	491	Все
REMoDL-B [23]	2019	Открытое РКИ	VR-CHOP	R-CHOP-21	719	Все**
ECOG-ACRIN E1412 [33]	2020	Открытое РКИ	R2-CHOP	R-CHOP-21	280	Все**
ROBUST [32]	2020	Двойное слепое РКИ	R2-CHOP	R-CHOP-21	570	ABC (GEP)
HOVON-84 [28]	2020	Открытое РКИ	RR-CHOP-14	R-CHOP-14	574	Все
GOYA [37]	2020	Открытое РКИ	G-CHOP	R-CHOP-21	1414	Все**
SENIOR [34]	2020	Открытое РКИ	R2-CHOP	R-CHOP-21	249	Все
JCOG0601 [36]	2021	Открытое РКИ	RW-CHOP	R-CHOP-21	421	Все
CAVALLI & GOYA [31]	2021	Непрямое сравнение	VenR-CHOP	R-CHOP-21	211	Все
Alliance A051701 [11]	2021	Двойное слепое РКИ	DA-EPOCH-R-V	DA-EPOCH-R	73	Double Hit***
POLARIX [39]	2021	Двойное слепое РКИ	Pola-R-CHP	R-CHOP-21	211	879

ABC (GEP) — подтип ДВКЛ на основании профиля экспрессии генов (GEP); DA-EPOCH-R-V — этопозид, преднизолон, винкристин, циклофосфамид, доксорубин, ритуксимаб, венетоклакс; DA-EPOCH-R — этопозид, преднизолон, винкристин, циклофосфамид, доксорубин, ритуксимаб; G-CHOP — обинтузумаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон; IR-CHOP — ибрутиниб, ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон; non-GCB (Hans) — подтип ДВКЛ по алгоритму Hans; Pola-R-CHP — полатузумаб ведотин, ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, преднизолон; R-ACVBP — ритуксимаб, доксорубин, циклофосфамид, виндезин/винкристин, блеомицин, преднизолон; R-CHOP-14 — ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон (цикл 14 дней); R-CHOP-21 — ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон (цикл 21 день); R-CHOP-Enza — ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон, энзастаурин; R-COMP — ритуксимаб, циклофосфамид, непегилированный липосомальный доксорубин, винкристин, преднизолон; R-HDS — ритуксимаб с последующей высокодозной химиотерапией и трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; R-THP-COP — ритуксимаб, циклофосфамид, тетрагидропиранил доксорубин, винкристин, преднизолон; R2-CHOP — леналидомид, ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон; RA-CHOP-A — бевацизумаб, ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон с поддерживающей терапией бевацизумабом; RR-CHOP-14 — ритуксимаб (в 1-й и 8-й дни цикла), циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон (цикл 14 дней); RW-CHOP — ритуксимаб (еженедельное введение), циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон; VenR-CHOP — венетоклакс, ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон; VR-CAP — бортезомиб, ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, преднизолон; VR-CHOP — бортезомиб, ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон; ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома; КИ — клиническое исследование; НКИ — нерандомизированное клиническое исследование; РКИ — рандомизированное клиническое исследование.

* В исследовании описаны результаты терапии у пациентов с non-GCB-подтипом ДВКЛ.

** В исследовании описаны результаты терапии у пациентов с ABC-подтипом ДВКЛ.

*** Double Hit — вариант ДВКЛ с наличием перестроек гена MYC в сочетании с перестройками в гене BCL2 или BCL6.

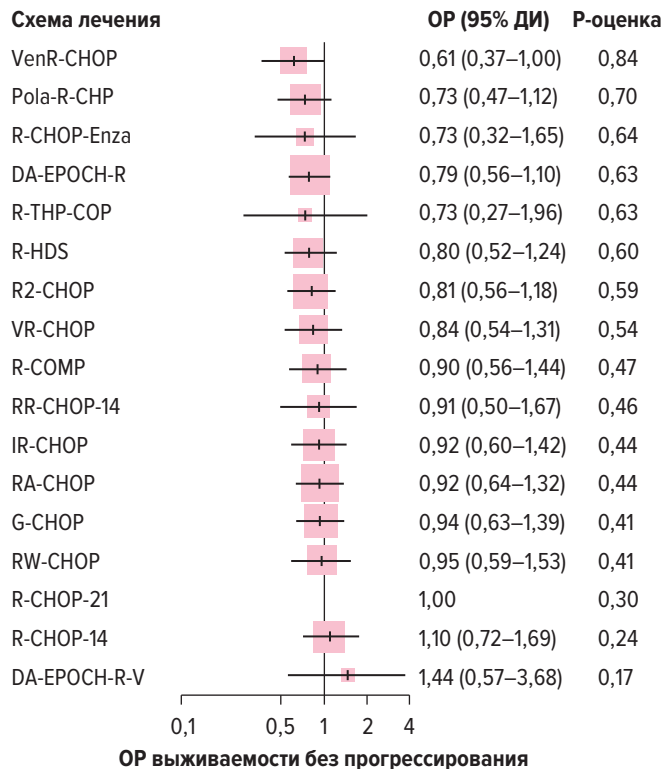


Рис. 3. Сравнение эффективности различных схем первой линии терапии в общей группе больных ДВКЛ по результатам 18 клинических исследований [11, 12, 22–25, 27–29, 31, 33, 34, 36–41]

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ОР — отношение рисков.

Fig. 3. Efficacy comparison of different first-line therapy regimens in the total DLBCL cohort according to the results of 18 clinical trials [11, 12, 22–25, 27–29, 31, 33, 34, 36–41]

95% ДИ — 95% confidence interval; ОР — hazard ratio.

значимые различия по ВБП получены в 2 НКИ, в которых сравнивалась эффективность DA-EPOCH-R vs R-CHOP-21 (ОР 0,66; 95% ДИ 0,47–0,92) и VenR-CHOP vs R-CHOP-21 (ОР 0,61; 95% ДИ 0,43–0,87) [31, 41], и в 1 РКИ со сравнением Pola-R-CHP vs R-CHOP-21 (ОР 0,75; 95% ДИ 0,57–0,94) [39]. При метаанализе с включением только РКИ (13 исследований, 7196 пациентов) средневзвешенное значение ОР ВБП оставалось статистически значимым (ОР 0,9; 95% ДИ 0,84–0,96; $I^2 = 0\%$; $p = 0,67$).

Таким образом, доступные в клинической практике режимы первой линии терапии ДВКЛ позволяют улучшить результаты по сравнению со стандартным режимом R-CHOP-21. Однако, возможно, для усиления лечебного эффекта требуется персонализированный подход, основанный на выборе конкретной схемы лечения согласно подтипу GCB/ABC ДВКЛ.

Анализ ВБП в группе больных ДВКЛ с подтипом non-GCB (ABC)

Характеристиками опухоли, влияющими на выбор схемы лечения, могут служить GCB и non-GCB (ABC) подтипы ДВКЛ. Подтип non-GCB (ABC) считается менее благоприятным прогностическим фактором [45]. В связи с этим в ряде ранее проведенных клинических исследований предпринимались попытки найти более эффективный режим терапии, чем R-CHOP-21. Данные о ВБП в группах больных ДВКЛ с подтипом

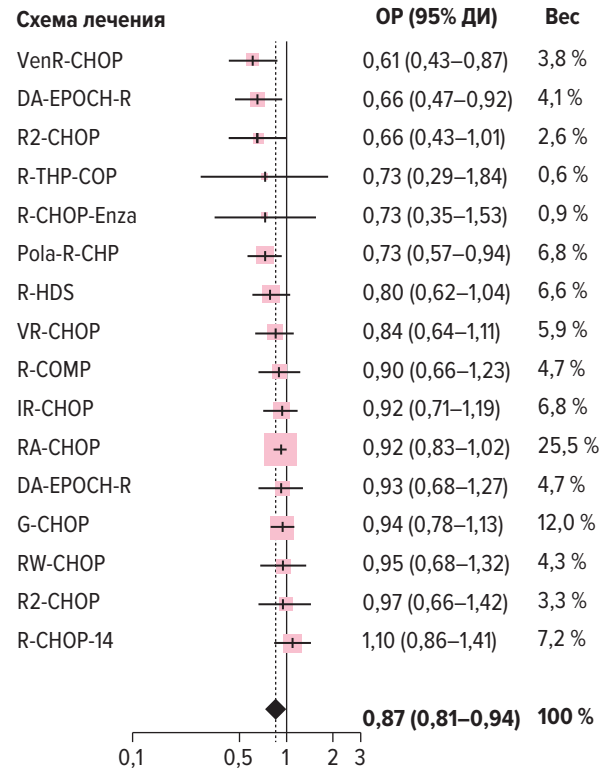


Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования в общей группе больных ДВКЛ ($n = 8164$), которым проводилось лечение различными схемами первой линии терапии

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ОР — отношение рисков.

Fig. 4. Progression-free survival in the total group of DLBCL patients ($n = 8164$) treated with different first-line regimens

95% ДИ — 95% confidence interval; ОР — hazard ratio.

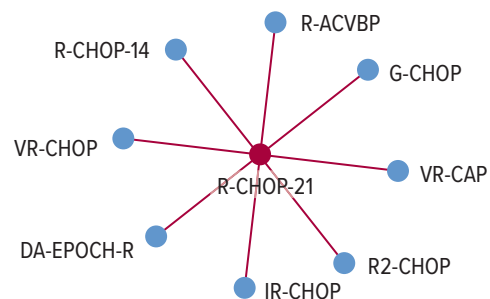


Рис. 5. Сетевая диаграмма сравнения различных схем первой линии терапии у больных ДВКЛ с подтипом non-GCB (ABC) ($n = 2720$) по результатам 10 клинических исследований [23, 26, 27, 30, 32, 33, 35, 37, 40, 41]

Fig. 5. Network diagram of comparing different first-line therapy regimens in DLBCL patients with non-GCB (ABC) subtype ($n = 2720$) according to the results of 10 clinical trials [23, 26, 27, 30, 32, 33, 35, 37, 40, 41]

non-GCB (ABC) были получены из 10 исследований ($n = 2720$) (рис. 5) [23, 26, 27, 30, 32, 33, 35, 37, 40, 41].

Все альтернативные схемы лечения сравнивались со схемой R-CHOP-21 — референтной (контрольной) группой напрямую ($I^2 = 0\%$). Показатель ОР был ниже у всех альтернативных режимов первой линии терапии по сравнению с R-CHOP-21 (диапазон 0,31–0,93), кроме

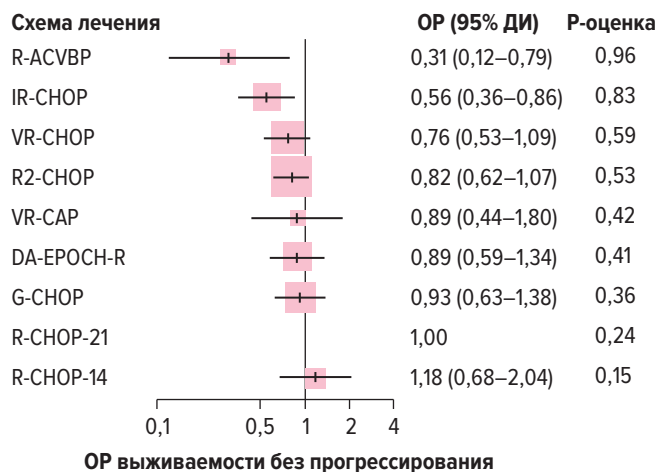


Рис. 6. Сравнение эффективности различных схем первой линии терапии у больных ДВКЛ с подтипом non-GCB (ABC) ($n = 2720$) по результатам 10 клинических исследований [23, 26, 27, 30, 32, 33, 35, 37, 40, 41]
95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ОР — отношение рисков.

Fig. 6. Efficacy comparison of different first-line therapy regimens in DLBCL patients with non-GCB (ABC) subtype ($n = 2720$) according to the results of 10 clinical trials [23, 26, 27, 30, 32, 33, 35, 37, 40, 41]
95% ДИ — 95% confidence interval; ОР — hazard ratio.

R-CHOP-14 (ОР 1,18; 95% ДИ 0,68–2,04). Различия были статистически незначимые, кроме результатов сравнения схем R-ACVBP (ОР 0,31; 95% ДИ 0,12–0,79) и IR-CHOP (ОР 0,56; 95% ДИ 0,36–0,86) (рис. 6). Возраст пациентов, получавших терапию R-ACVBP и IR-CHOP, был менее 60 лет [30, 40]. Данный критерий оказался решающим в РКИ РНОENIX для оценки эффективности схемы IR-CHOP, т. к. в общей возрастной группе больных ДВКЛ с ABC-подтипом статистически значимых различий в ВБП не выявлено (ОР 0,95; 95% ДИ 0,7–1,28) [40].

Эффективность лечения пациентов в группе сравнения была выше, чем у больных в контрольной группе (R-CHOP-21), на основании средневзвешенного значения ОР (ОР 0,79; 95% ДИ 0,67–0,95; $I^2 = 12\%$; $p = 0,34$) (рис. 7). Таким образом, применение альтернативной терапии у больных ДВКЛ с подтипом non-GCB (ABC) может снизить риск прогрессирования заболевания по сравнению со схемой R-CHOP-21.

Анализ токсичности терапии

Риск токсичности оценивался по частоте СНЯ при иммунохимиотерапии R-CHOP-21 и альтернативных схемах лечения в простом метаанализе с использованием показателя ОШ. Данные о СНЯ получены из 9 исследований ($n = 4960$) [12, 23, 26, 31, 32, 35, 37, 39, 40]. Шансы на развитие СНЯ в среднем оказались выше на 53 % при использовании альтернативных методов первой линии терапии (ОШ 1,53; 95% ДИ 1,16–2,00) (рис. 8). Наибольшее количество СНЯ отмечалось после высокодозной терапии R-HDS (ОШ 6,23; 95% ДИ 2,29–16,96; $I^2 = 67\%$; $p < 0,01$). При исключении R-HDS из метаанализа как наиболее агрессивного метода терапии средневзвешенный показатель ОШ составил 1,44 (95% ДИ 1,21–1,71; $I^2 = 57\%$; $p = 0,02$).

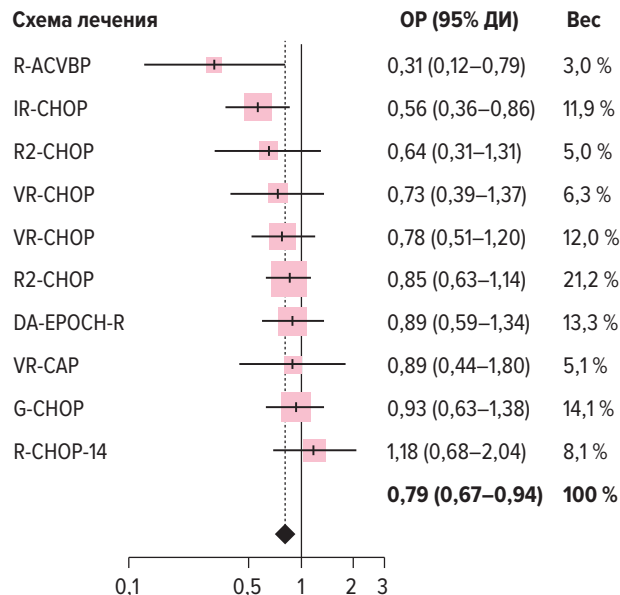


Рис. 7. Выживаемость без прогрессирования больных ДВКЛ с подтипом non-GCB (ABC) ($n = 2720$), которым проводилось лечение различными схемами первой линии терапии
95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ОР — отношение рисков.

Fig. 7. Progression-free survival of DLBCL patients with non-GCB (ABC) subtype ($n = 2720$), treated with different first-line regimens
95% ДИ — 95% confidence interval; ОР — hazard ratio.

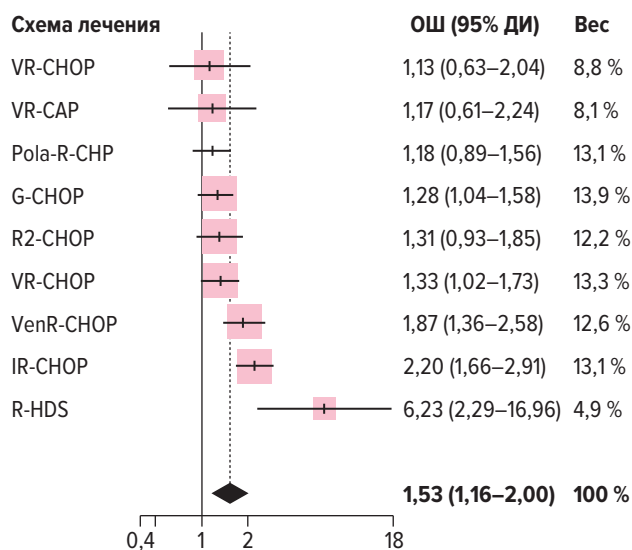


Рис. 8. Сравнение шансов на развитие серьезных нежелательных явлений при различных схемах первой линии терапии в общей группе больных ДВКЛ ($n = 4960$) по результатам 9 клинических исследований [12, 23, 26, 31, 32, 35, 37, 39, 40]
95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ОШ — отношение шансов.

Fig. 8. Comparison of chances of developing serious adverse events in the total DLBCL cohort ($n = 4960$) treated with different first-line regimens according to the results of 9 clinical trials [12, 23, 26, 31, 32, 35, 37, 39, 40]
95% ДИ — 95% confidence interval; ОШ — odds ratio.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема лечения ДВКЛ в настоящее время остается нерешенной. Терапия R-CHOP-21 в качестве первой линии позволяет излечить только около 50 % па-

циентов в общей группе. На протяжении многих лет исследователи и врачи пытаются найти другие эффективные методы терапии данной злокачественной опухоли. Проведенный сетевой метаанализ показал, что в общей группе больных ни один из альтернативных методов лечения не обладал значимыми преимуществами перед R-CHOP-21. Максимальная эффективность отмечена при использовании схемы VenR-CHOP в виде снижения относительного риска прогрессирования заболевания на 39 %. Однако исследование, в котором изучалось лечение по схеме VenR-CHOP, несмотря на низкий риск систематических ошибок, было нерандомизированным [31]. Для подтверждения эффективности первой линии терапии VenR-CHOP у больных ДВКЛ необходимо провести РКИ с прямым сравнением результатов со схемой R-CHOP-21. Лечение по схеме Pola-R-CHP, согласно данным сетевого метаанализа, позволяет снизить риск прогрессирования на 27 %, что служит основанием рекомендовать ее как наилучшую в изученных РКИ [39].

Одним из путей повышения результативности лечения больных ДВКЛ является персонализированный подход к терапии. Он основан на применении того или иного метода лечения в зависимости от профиля пациента. Критериями выбора схемы терапии могут выступать иммуногистохимические и молекулярно-генетические маркеры. Такая стратегия подтверждена в недавно опубликованном исследовании, когда стратификация пациентов проводилась на основании классификации LymphGen. В зависимости от молекулярно-генетической группы пациенты с ДВКЛ в качестве первой линии терапии получали 1 из 4 препаратов (ибрутиниб, леналидомид, туцидинонат, децитабин) дополнительно к R-CHOP-21 (R-CHOP-X). Частота полных ответов составила 87 и 66 % в группах R-CHOP-X и R-CHOP-21 соответственно ($p = 0,003$). 1-летняя ВВП при терапии R-CHOP-21 равнялась 73 %, а в группе R-CHOP-X — 93 % (ОР 0,22; 95% ДИ 0,09–0,61) [46].

На основе метаанализа проведена оценка эффективности разных методов лечения у пациентов с non-GCB (ABC) подтипом ДВКЛ. Преимуществом по сравнению с R-CHOP-21 у данной категории пациентов обладают схемы R-ACVBP (ОР 0,31; 95% ДИ 0,12–0,79) и IR-CHOP (ОР 0,56; 95% ДИ 0,36–0,86), но только в возрастной группе моложе 60 лет. По-видимому, ибрутиниб займет свое место в лечении больных ДВКЛ, в частности у пациентов с генетическими подтипами MCD и N1. Так, в исследовании PNOENIX 3-летняя бессобытийная выживаемость у этой категории пациентов составила 100 % [4].

Негативной стороной любого лечения являются его побочные эффекты. Общая выживаемость больных прямо пропорциональна эффективности терапии и обратно пропорциональна ее токсичности. Риск токсичности оценивался по частоте выявленных СНЯ. Шансы на развитие СНЯ в среднем были выше на 53 % для всей альтернативной терапии R-CHOP-21 и на 44 % — без высокодозной химиотерапии и аутоТГСК. Высокая частота СНЯ при ряде схем лечения ДВКЛ ограничивает их применение в старших возрастных группах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сегодня существуют альтернативные и более эффективные, чем R-CHOP-21, методы лечения больных с впервые диагностированной ДВКЛ. Однако их назначение должно быть персонализированным. К ним могут быть отнесены схемы IR-CHOP и R-ACVBP для пациентов с non-GCB (ABC) подтипом ДВКЛ в возрасте до 60 лет. Список может быть пополнен за счет новых лекарственных препаратов; в частности, обещающим выглядит использование иммуноконъюгата полатузумаба ведотина, эффективность которого подтверждена в РКИ POLARIX [39, 47, 48].

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Liu Y, Barta SK. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol.* 2019;94(5):604–16. doi: 10.1002/ajh.25460.
- Schmitz R, Wright GW, Huang DW, et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2018;378(15):1396–407. doi: 10.1056/NEJMoa1801445.
- Morin RD, Arthur SE, Hodson DJ. Molecular profiling in diffuse large B-cell lymphoma: why so many types of subtypes? *Br J Haematol.* 2021. doi: 10.1111/bjh.17811.
- Mondello P, Ansell SM. PHOENIX rises: Genomic-based therapies for diffuse large B cell lymphoma. *Cancer Cell.* 2021;39(12):1570–2. doi: 10.1016/j.ccell.2021.10.007.
- Mondello P, Mian M. Frontline treatment of diffuse large B-cell lymphoma: Beyond R-CHOP. *Hematol Oncol.* 2019;37(4):333–44. doi: 10.1002/hon.2613.
- Gonzalez-Barca E, Boumendil A, Blaise D, et al. Outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma who relapse after autologous stem cell transplantation and receive active therapy. A retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(2):393–9. doi: 10.1038/s41409-019-0650-x.
- Lekakis LJ, Moskowitz CH. The Role of Autologous Stem Cell Transplantation in the Treatment of Diffuse Large B-cell Lymphoma in the Era of CAR-T Cell Therapy. *HemaSphere.* 2019;3(6):e295. doi: 10.1097/HS9.0000000000000295.
- Sermer D, Batlevi C, Palomba ML, et al. Outcomes in patients with DLBCL treated with commercial CAR T cells compared with alternate therapies. *Blood Adv.* 2020;4(19):4669–78. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002118.
- Lim MS, Elenitoba-Johnson KSJ. Precision Medicine for Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2016;22(12):2829–31. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0232.
- Vermaat JS, Pals ST, Younes A, et al. Precision medicine in diffuse large B-cell lymphoma: hitting the target. *Haematologica.* 2015;100(8):989–93. doi: 10.3324/haematol.2015.128371.
- Abramson J. Randomized Phase II/III Study of DA-EPOCH-R +/- Venetoclax in Previously Untreated Double Hit Lymphoma: Initial Results from Alliance A051701. *ASH;* 2021.
- Cortelazzo S, Tarella C, Gianni AM, et al. Randomized Trial Comparing R-CHOP Versus High-Dose Sequential Chemotherapy in High-Risk Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphomas. *J Clin Oncol.* 2016;34(33):4015–22. doi: 10.1200/JCO.2016.67.2980.
- Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, et al. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials.* 2007;8:16. doi: 10.1186/1745-6215-8-16.
- Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med.* 2002;21(11):1539–58. doi: 10.1002/sim.1186.
- Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003;327(7414):557–60. doi: 10.1136/bmj.327.7414.557.
- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook> (accessed 13.02.2022).

17. Riley RD, Higgins JPT, Deeks JJ. Interpretation of random effects meta-analyses. *BMJ*. 2011;342:d549. doi: 10.1136/bmj.d549.
18. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value Health*. 2011;14(4):417–28. doi: 10.1016/j.jval.2011.04.002.
19. Rucker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods*. 2012;3(4):312–24. doi: 10.1002/jrsm.1058.
20. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928.
21. Abou-Setta AM, Beupre LA, Jones CA, et al. Newcastle-Ottawa Scale Assessment of Cohort Studies. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011.
22. Bartlett NL, Wilson WH, Jung S-H, 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):1790–9. doi: 10.1200/JCO.2018.01994.
23. Davies A, Cummin TE, Barrans S, et al. Gene-expression profiling of bortezomib added to standard chemoimmunotherapy for diffuse large B-cell lymphoma (REMoDL-B): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(5):649–62. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30935-5.
24. Hainsworth JD, Arrowsmith ER, McCleod M, et al. A randomized, phase 2 study of R-CHOP plus enzastaurin vs R-CHOP in patients with intermediate- or high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(1):216–8. doi: 10.3109/10428194.2015.1045898.
25. Hara T, Yoshikawa T, Goto H, et al. R-THP-COP versus R-CHOP in patients younger than 70 years with untreated diffuse large B cell lymphoma: A randomized, open-label, noninferiority phase 3 trial. *Hematol Oncol*. 2018;36(4):638–44. doi: 10.1002/hon.2524.
26. Leonard JP, Kolibaba KS, Reeves JA, et al. Randomized Phase II Study of R-CHOP With or Without Bortezomib in Previously Untreated Patients With Non-Germinal Center B-Cell-Like Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(31):3538–46. doi: 10.1200/JCO.2017.73.2784.
27. 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.
28. Lugtenburg PJ, de Nully Brown P, van der Holt B, et al. Rituximab-CHOP With Early Rituximab Intensification for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Randomized Phase III Trial of the HOVON and the Nordic Lymphoma Group (HOVON-84). *J Clin Oncol*. 2020;38(29):3377–87. doi: 10.1200/JCO.19.03418.
29. Mian M, Wasle I, Gamerith G, et al. R-CHOP versus R-COMP: are they really equally effective? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2014;26(10):648–52. doi: 10.1016/j.clon.2014.05.012.
30. Molina TJ, Canioni D, Copie-Bergman C, et al. Young patients with non-germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma benefit from intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab compared with CHOP plus rituximab: analysis of data from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte/lymphoma study association phase III trial LNH 03-2B. *J Clin Oncol*. 2014;32(35):3996–4003. doi: 10.1200/JCO.2013.54.9493.
31. Morschhauser F, Feugier P, Flinn IW, et al. A phase 2 study of venetoclax plus R-CHOP as first-line treatment for patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2021;137(5):600–9. doi: 10.1182/blood.202006578.
32. Nowakowski GS, Chiappella A, Gascoyne RD, et al. ROBUST: A Phase III Study of Lenalidomide Plus R-CHOP Versus Placebo Plus R-CHOP in Previously Untreated Patients With ABC-Type Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2021;39(12):1317–28. doi: 10.1200/JCO.20.01366.
33. Nowakowski GS, Hong F, Scott DW, et al. Addition of Lenalidomide to R-CHOP Improves Outcomes in Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma in a Randomized Phase II US Intergroup Study ECOG-ACRIN E1412. *J Clin Oncol*. 2021;39(12):1329–38. doi: 10.1200/JCO.20.01375.
34. Oberic L, Peyrade F, Puyade M, et al. Subcutaneous Rituximab-MiniCHOP Compared With Subcutaneous Rituximab-MiniCHOP Plus Lenalidomide in Diffuse Large B-Cell Lymphoma for Patients Age 80 Years or Older. *J Clin Oncol*. 2021;39(11):1203–13. doi: 10.1200/JCO.20.02666.
35. Offner F, Samoilova O, Osmanov E, et al. Frontline rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone with bortezomib (VR-CAP) or vincristine (R-CHOP) for non-GCB DLBCL. *Blood*. 2015;126(16):1893–901. doi: 10.1182/blood-2015-03-632430.
36. Ohmachi K, Kinoshita T, Tobinai K, et al. A randomized phase 2/3 study of R-CHOP vs CHOP combined with dose-dense rituximab for DLBCL: the JCOG0601 trial. *Blood Adv*. 2021;5(4):984–93. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002567.
37. Sehn LH, Martelli M, Trneny M, et al. A randomized, open-label, Phase III study of obinutuzumab or rituximab plus CHOP in patients with previously untreated diffuse large B-Cell lymphoma: final analysis of GOYA. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):71. doi: 10.1186/s13045-020-00900-7.
38. Seymour JF, Pfreundschuh M, Trneny M, et al. R-CHOP with or without bevacizumab in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma: final MAIN study outcomes. *Haematologica*. 2014;99(8):1343–9. doi: 10.3324/haematol.2013.100818.
39. Tilly H. The POLARIX Study: Polatuzumab Vedotin with Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone (pola-R-CHP) Versus Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone (R-CHOP) Therapy in Patients with Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *ASH*; 2021.
40. Younes A, Sehn LH, Johnson P, et al. Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Non-Germinal Center B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(15):1285–95. doi: 10.1200/JCO.18.02403.
41. Zhang X-Y, Liang J-H, Wang L, et al. DA-EPOCH-R improves the outcome over that of R-CHOP regimen for DLBCL patients below 60 years, GCB phenotype, and those with high-risk IPI, but not for double expressor lymphoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(1):117–27. doi: 10.1007/s00432-018-2771-9.
42. Ichiki A, Carreras J, Miyaoka M, et al. Clinicopathological Analysis of 320 Cases of Diffuse Large B-cell Lymphoma Using the Hans Classifier. *J Clin Exp Hematop*. 2017;57(2):54–63. doi: 10.3960/jslrlt.17029.
43. Dubois S, Tesson B, Mareschal S, et al. Refining diffuse large B-cell lymphoma subgroups using integrated analysis of molecular profiles. *EBioMedicine*. 2019;48:58–69. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.09.034.
44. Hounsome L, Eyre TA, Ireland R, et al. Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) in patients older than 65 years: analysis of 3 year Real World data of practice patterns and outcomes in England. *Br J Cancer*. 2022;126(1):134–43. doi: 10.1038/s41416-021-01525-4.
45. Cho M-C, Chung Y, Jang S, et al. Prognostic impact of germinal center B-cell-like and non-germinal center B-cell-like subtypes of bone marrow involvement in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Medicine*. 2018;97(45):e13046. doi: 10.1097/MD.00000000000013046.
46. Zhang M, Xu P, Wang L, et al. Genetic Subtype Guided Rituximab-Based Immunochemotherapy Improves Outcome in Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma: First Report of a Randomized Phase 2 Study. *Hematol Oncol*. 2021. doi: 10.1002/hon.26_2879.
47. Tilly H, Flowers C, Friedberg JW, et al. POLARIX: A phase 3 study of polatuzumab vedotin (pola) plus R-CHP versus R-CHOP in patients (pts) with untreated DLBCL. *J Clin Oncol*. 2019;37(15_suppl):TPS7571. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS7571.
48. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(4):351–63. doi: 10.1056/NEJMoa2115304.