

Стуклов Н.И.^{1,2}, Вернюк М.А.², Парфенова О.А.^{1,2}, Червонцева А.М.², Черкашина И.В.²,
Гущина Е.Е.², Ковальчук М.С.¹, Кислый Н.Д.¹

¹ Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

² Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал
Национального медицинского исследовательского центра радиологии, Москва, Россия

Stuklov N.^{1,2}, Vernyuk M.², Parfenova O.^{1,2}, Chervontseva A.², Cherkashina I.², Gyushina E.²,
Kovalshuyk M.¹, Kisliy N.¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

² P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research
Radiological Centre, Moscow, Russia

Результаты лечения первичных пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой в зависимости от международного прогностического индекса и выполнения высокодозной консолидации с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

Results of Treatment of Primary Patients with Diffuse
B-Large-Cell Lymphoma Depending on IPI and Performing
High-Dose Consolidation Followed by Transplantation
of Autologous Hematopoietic Stem Cells

Резюме

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) – наиболее частый вариант неходжкинских лимфом (30–40%). Выбор тактики лечения зависит от множества факторов, где наиболее значимыми являются: Международный прогностический индекс (International prognostic index – IPI), иммунофенотипический подвариант и соматический статус пациента. Стандартом индукционного лечения в настоящее время является 6–8 циклов иммунохимиотерапии (ИХТ) по программе R-CHOP-21. Эффективность стандартной ИХТ у пациентов с низким риском прогрессирования заболевания (IPI<3) достаточно высока. У пациентов из неблагоприятной прогностической группы (IPI≥3) результаты лечения остаются неудовлетворительными, поэтому нередко требуется интенсификация лечения и при условии химиочувствительности лимфомы – высокодозная консолидация с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с аутоТГСК).

Цель исследования. Провести ретроспективный анализ результатов лечения в зависимости от IPI первичных пациентов с ДВККЛ.



Материалы и методы. В отделении высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга (ВДХТ с блоком ТКМ) за период с 2014 по 2016 год было пролечено 78 первичных пациентов с диагнозом ДВККЛ: 43 мужчины и 35 женщин. Медиана возраста составила 46 лет (37; 59). Локальные стадии были установлены у 43 пациентов (55,1%), распространенные – у 35 (44,9%). Низкий риск раннего прогрессирования заболевания согласно Международному прогностическому индексу ($IPI < 3$) был определен у 36 пациентов (46%), высокий ($IPI \geq 3$) – у 42, что составило 54%. Пациенты получили стандартную индукционную терапию согласно клиническим рекомендациям: 65 человек (83,3%) – по программе R-CHOP, остальные 13 (16,7%) – с добавлением этопозида. После первой линии ИХТ 54 пациентам, которые не достигли полной ремиссии (ПР), была проведена интенсификация лечения, из них 20 пациентам выполнена консолидация ВДХТ с аутоТГСК.

Результаты. Оценить результаты лечения удалось у 76 из 78 пациентов, так как 2 пациента погибли в процессе индукционной терапии от инфекционных осложнений до проведения оценки эффективности.

Полная ремиссия (ПР) была достигнута у 68 из 76 пациентов (89,5%), из них у 22 пациентов (32,3%) – после стандартной индукционной терапии, у 46 (67,7%) – после интенсификации лечения. Химиорезистентность была отмечена у 8 из 76 пациентов (10,5%). Все эти пациенты относились к неблагоприятной прогностической группе ($IPI \geq 3$). При оценке долгосрочных результатов 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составила 78,9%.

Рецидивы заболевания развились у 8 из 68 пациентов, достигших полной ремиссии. Следует отметить, что они выявлены только в группе пациентов, не достигших полного ответа после индукционной терапии. И снова пациенты были из группы высокого риска международного прогностического индекса. Развившиеся рецидивы, к сожалению, оказались резистентными к дальнейшему лечению.

Выводы. Результаты лечения ДВККЛ в целом остаются неудовлетворительными за счет короты пациентов с высоким риском развития рецидива. Стандартная индукционная терапия CHOP-подобными схемами показывает высокую эффективность лишь в группе с низким риском прогрессирования заболевания, у остальных пациентов такое лечение неэффективно. Пациентам из группы неблагоприятного прогноза с учетом коморбидности необходимо проводить интенсификацию лечения с высокодозной консолидацией с последующей аутоТГСК. Ввиду того что не всегда существует возможность интенсивного лечения, возможно, будущее за менее токсичным и более эффективным – таргетными препаратами.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией, гемопоэтические стволовые клетки, выживаемость, Международный прогностический индекс.

Abstract

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common variant of non-Hodgkin's lymphomas (30–40%). The choice of treatment tactics depends on many factors, where the most significant are the following: International prognostic index (IPI), immunophenotypic variant, and somatic status of patient. The standard of induction treatment is currently 6–8 cycles of immunochemotherapy (IHT), according to the R-CHOP-21 program. The effectiveness of the standard ICT in patients with a low risk of disease progression ($IPI < 3$) is quite high. In patients from unfavorable prognostic group ($IPI \geq 3$), the results of treatment remain unsatisfactory. That is why treatment intensification is often required. In case of lymphoma chemosensitivity, high-dose consolidation followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) is conducted.

Purpose. To conduct a retrospective analysis of treatment results depending on the IPI of primary patients with DLBCL.

Materials and methods. In the department of VDHT with a TCM block in the period from 2014 to 2016, 78 primary patients with DLBCL were treated: 43 men and 35 women. The median of age was 46 years (37; 59). Local stages were revealed in 43 patients (55.1%), widespread – in 35 patients (44.9%). Low risk of early progression of the disease, according to the international prognostic index (IPI<3), was found in 36 patients (46%), high (IPI≥3) – in 42, which was 54%. The patients received the standard induction therapy, according to clinical guidelines: 65 patients (83.3%) under the R-CHOP program, 13 (16.7%) patients – with addition of etoposide. After the first line of ICT, 54 patients who did not achieve complete remission (CR) underwent intensification of treatment, of which 20 patients underwent high-dose consolidation with autologous stem cell transplantation.

Results. It was possible to evaluate the results of treatment in 76 of 78 patients, because 2 patients died during induction therapy from infectious complications before evaluating the effectiveness. Complete remission was achieved in 68 of 76 patients (89.5%), of which: in 22 patients (32.3%) – after the standard induction therapy, in 46 (67.7%) – after intensification of treatment. Chemoresistance was observed in 8 of 76 patients (10.5%). All these patients belonged to the poor prognostic group (IPI≥3). When evaluating long-term results, the 5-year disease-free survival rate of PR was 78.9%.

Relapses of the disease developed in 8 out of 68 patients who achieved complete remission. It should be noted that they were noted only in the group of patients who did not achieve a complete response after induction therapy. Again, the patients were at high risk on the international prognostic index. The developed relapses were absolutely resistant to further treatment.

Conclusion. Treatment outcomes for DLBCL generally remain unsatisfactory due to the cohort of patients at high risk of relapse. The standard induction therapy with CHOP-like regimens shows high efficacy only in the group with a low risk of disease progression; in other patients, such treatment is ineffective. Patients from the group with a poor prognosis, taking into account the patient's comorbidity, need to intensify treatment with high-dose consolidation with ASCT. Due to the fact that there is not always the possibility of intensive treatment, the future belongs to less toxic and more effective targeted drugs.

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma, high-dose chemotherapy with autologous steam cell transplantation, hematopoietic stem cells, survival, International prognostic index.

■ ВВЕДЕНИЕ

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) – наиболее частый вариант среди неходжкинских лимфом (30–40%) [1, 3, 6]. Чаще болеют мужчины старше 60 лет. Заболевание может возникать как первично (de novo), так и в результате трансформации индолентных лимфом, чаще всего фолликулярной (ФЛ) и хронического лимфолейкоза/лимфомы из малых лимфоцитов (ХЛЛ/ЛМЛ) [2, 3, 6].

ДВККЛ представляет собой морфологически, фенотипически и генетически гетерогенную группу зрелых В-клеточных лимфом. Клеточный состав представлен центробластами, иммунобластами, центроцитами в различных соотношениях. В зависимости от преобладания клеточной популяции выделяют гистологические подтипы опухоли: центробластный, иммунобластный, анапластический, с обилием Т-лимфоцитов и гистиоцитов. Для опухолевых клеток характерны крупный размер и наличие большого ядра в сравнении с ядром макрофага [3, 6].

Иммунофенотип опухоли характеризуется экспрессией CD45 и пан-В-клеточных антигенов (CD19, CD20, CD22, CD79a и PAX5) и демонстрирует вариабельную экспрессию CD10, BCL2, BCL6. Пролиферативная активность опухолевых клеток высока (Ki-67 составляет 40–90% и более) [5].



Принципиальным в прогностическом плане является разделение ДВККЛ в зависимости от фенотипа на 2 подгруппы с фенотипом герминогенных и активированных (GCB/non-GCB) клеток. Пациенты с GCB-типом ДВККЛ имеют значительно лучший прогноз, чем с non-GCB-типом. Для его определения используют алгоритм Hans, где учитываются такие маркеры, как CD10, BCL6, MUM1 [1].

Наиболее частыми и прогностически неблагоприятными цитогенетическими изменениями при ДВККЛ являются транслокации, связанные с 32-м регионом длинного плеча хромосомы 14, в результате которых происходит изменение уровня экспрессии онкогенов BCL6, BCL2, с-тус. Этот процесс приводит к гиперпродукции одноименных белков, которые регулируют пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток. На основании обнаружения хромосомных транслокаций выделяют особо неблагоприятные варианты заболевания «double-hit» или «triple-hit», когда определяется перестройка гена MYC в сочетании с BCL2 и/или с BCL6 [7, 8, 11, 12, 15, 16].

Для определения индивидуального риска раннего прогрессирования заболевания используют Международный прогностический индекс (IPI), в который входят 5 показателей: возраст >60 лет, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), общее состояние больного, оцениваемое по шкале ECOG, стадия и количество экстранодальных очагов. Для больных <60 лет применяют возраст-адаптированный прогностический индекс (Age-adjusted international prognostic index – aalPI). Предпринимались неоднократные попытки перегруппировки факторов риска IPI, однако значительных улучшений в стратификации риска достигнуть не удалось [1]. В 2014 году был предложен новый прогностический индекс – NCCN-IPI (National Comprehensive Cancer Network – IPI), в котором была расширена стратификация по возрасту и введено понятие нормализованного показателя ЛДГ, что позволяет более точно разделить больных по группам [14].

Стадия заболевания устанавливается на основе классификации Ann-Arbor (1971 г.) с модификацией в Cotswold (1988 г.). Выделяют локальные стадии (I, II ст.) и распространенные (III и IV ст.). Для определения распространенности процесса всем пациентам до начала лечения проводится комплексное обследование в соответствии со стандартом для лимфопролиферативных заболеваний. В последнее время к стандартному объему исследований добавлена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ). Это обследование позволяет не только определить исходные зоны поражения и уровень метаболической активности опухолевой ткани, но и оценить эффект лечения.

Выбор тактики лечения при впервые выявленной ДВККЛ в настоящее время зависит от множества факторов, где наиболее значимыми являются: Международный прогностический индекс, определяемый в соответствии с критериями IPI или aalPI, фенотип опухоли, соматический статус пациента.

Стандартом индукционного лечения остается проведение 6–8 циклов R-CHOP-21, однако у больных с неблагоприятным прогнозом результаты остаются весьма неудовлетворительными. Поэтому ведутся исследования на тему преимуществ применения более интенсивных

режимов DA-EPOCH-R и R-CHOP-14, R-CHOEP над стандартной схемой R-CHOP-21. На данный момент получены данные о том, что у пациентов с распространенными стадиями заболевания и из неблагоприятной прогностической группы режим DA-EPOCH-R позволяет быстрее достичь ПР, однако значительных различий в 5-летней безрецидивной выживаемости нет (для режима R-CHOP-21 составляет 66,0%, для DA-EPOCH-R – 68,0%) [1, 13].

При достижении ПР у больных с $IPI < 3$ лекарственное лечение заканчивается и далее проводится наблюдение гематолога по месту жительства. У пациентов с $IPI \geq 3$ с целью консолидации терапией выбора является выполнение ВДХТ с аутоТГСК либо лучевой терапии (ЛТ) на область поражения. При недостижении ПР после индукционной терапии пациентам с $IPI \geq 3$ требуется интенсификация лечения и при условии химиочувствительности лимфомы – также ВДХТ с аутоТГСК [1].

При химиорезистентном течении заболевания и рецидивах также используются интенсивные схемы лечения. В основном это режимы, включающие производные платины, ифосфамид, гемцитабин. Ритуксимаб должен применяться при условии, что рецидив был диагностирован более чем через 6 месяцев после последнего введения препарата [1]. Режимы второй линии должны отвечать следующим требованиям: высокая эффективность, умеренная токсичность и минимальное повреждающее действие на гемопоэтические стволовые клетки для обеспечения качественного сбора клеток и последующей трансплантации.

Эффект противоопухолевого лечения оценивается в соответствии с рекомендациями ВОЗ: полная ремиссия, частичная ремиссия, стабилизация, химиорезистентность и рецидив.

До настоящего времени в Российской Федерации недостаточно публикаций об эффективности высокодозной консолидации на индукционном этапе у первичных пациентов с ДВККЛ.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести ретроспективный анализ результатов лечения в зависимости от IPI первичных пациентов с ДВККЛ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделении высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга (ВДХТ с блоком ТКМ) за период с 2014 по 2016 год было пролечено 78 первичных пациентов с диагнозом ДВККЛ: 43 мужчины и 35 женщин. Медиана возраста составила 46 лет (37; 59). Всем пациентам до начала лечения выполнялось стандартное обследование согласно клиническим рекомендациям. Генетические исследования не анализировались в связи с недостаточной распространенностью их в исследуемой выборке.

При обследовании 78 пациентов локальные стадии были установлены у 43 пациентов (55,1%), распространенные – у 35 (44,9%). Низкий риск раннего прогрессирования заболевания согласно Международному прогностическому индексу ($IPI < 3$) был определен у 36 пациентов (46%), высокий ($IPI \geq 3$) – у 42, что составило 54%.



Данные пациенты получили лечение согласно существовавшим клиническим рекомендациям. В группу получивших индукционную терапию по программе R-CHOP вошли 65 пациентов (83,3%), остальные 13 (16,7%) – с добавлением этопозида. После первой линии тем пациентам, которые не достигли полной ремиссии (ПР), была проведена интенсификация лечения, из них 20 пациентам после достижения ПР выполнена консолидация ВДХТ с аутоТГСК.

В работе оценена эффективность стандартного подхода к лечению ДВККЛ с использованием CHOP-подобных режимов в качестве первой линии терапии и в зависимости от времени достижения ПР и IPI с дальнейшей интенсификацией. Анализ проведен ретроспективно. Эффективность терапии оценивали после 2–4 и 6 курсов.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Достоверно оценить результаты удалось у 76 из 78 пациентов, так как 2 пациента погибли в процессе индукционного лечения от инфекционных осложнений до проведения оценки эффективности.

Полной ремиссии (ПР) удалось достичь у 68 из 76 пациентов, из них после стандартной индукционной терапии – у 22 пациентов (32,3%), а после интенсификации лечения – у 46 пациентов (67,7%).

Среди пациентов с достигнутой ПР после стандартной индукционной терапии IPI<3 был установлен у 20 человек (90,9%). После достижения эффекта дальнейшее лечение не проводилось. Пациентам с IPI≥3 в этой группе с целью консолидации была выполнена ЛТ, далее лечение заканчивали.

После индукционной терапии у 46 пациентов была достигнута ЧР. Далее всем пациентам проводили лечение по интенсивным схемам лечения (DHAP, ICE), после чего 20 пациентам с неблагоприятным прогнозом были проведены курсы ВДХТ с аутоТГСК. В этой группе исходно IPI<3 был у 6 человек (13,1%), IPI=3 – у 18 пациентов (39,1%), IPI>3 – у 22 (47,8%), то есть IPI≥3 составил 86,9%. У всех пациентов достигнута ПР.

Таким образом, ПР удалось получить у 68 из 76 (89,4%) пациентов. ПР после индукционной терапии среди пациентов с IPI≥3 достигнута всего у 2 (2,9%), а после интенсивных схем лечения – у 40, что составило 58,8% ($p<0,03$), это говорит о зависимости эффективности первой линии терапии от наличия высокого IPI. По нашим данным, достижение ЧР и дальнейшая интенсификация лечения приводят к получению ПР у 100% пациентов.

Абсолютная химиорезистентность отмечена у 8 из 76 (10,5%) пациентов. Все они относились к неблагоприятной прогностической группе (IPI≥3). Были проведены от 2 до 4 курсов по CHOP-подобным схемам с дальнейшей сменой на интенсифицированные линии терапии (DHAP, ICE, GVP) и последующим переводом на паллиативное лечение. Выживших нет.

Рецидивы заболевания развивались у 8 пациентов, которые достигли ПР после интенсификации лечения. Стоит отметить, что этим пациентам ВДХТ с аутоТГСК не проводилась. Ранних рецидивов было 5 случаев, а поздних – 3. По совокупности прогностических признаков все пациенты были из неблагоприятной прогностической группы. Развившиеся рецидивы были абсолютно резистентны к дальнейшему лечению.

Характеристика группы с ранним рецидивом: у всех пациентов наблюдались экстранодальное поражение, высокий уровень ЛДГ, общее состояние по шкале ECOG, соответствовавшее более чем 2 баллам до начала лечения, возраст всех пациентов – моложе 60 лет, II стадия заболевания была установлена у 4 пациентов, IV стадия – у 1, лиц мужского пола в группе 2, женского – 3. По совокупности прогностических признаков также все пациенты вошли в группу $IPI \geq 3$. После стандартной индукционной терапии ни в одном из случаев не было зафиксировано ПР. У всех после интенсивных схем лечения достигнута ПР.

В группе поздних рецидивов было 3 пациента мужского пола, у которых была установлена IV стадия с экстранодальным компонентом, повышен уровень ЛДГ. Все пациенты были моложе 60 лет. По шкале ECOG общее состояние соответствовало 0–1 баллам. Таким образом, у всех пациентов установлен $IPI = 3$. У этих пациентов только после интенсивного лечения удалось достичь ПР.

Таким образом, рецидивы выявлены у молодых пациентов вне зависимости от пола при $IPI \geq 3$, всегда были констатированы экстранодальное поражение и высокий уровень ЛДГ и не была достигнута ПР после стандартной индукционной терапии. Данной группе пациентов по разным причинам не удалось провести ВДХТ с аутоТГСК. Поэтому в данном случае при отсутствии возможности интенсивного лечения с ВДХТ с аутоТГСК будущее, возможно, за менее токсичным и более эффективным – таргетными препаратами.

В итоге пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость в общей группе пациентов с ДВККЛ составила 78,9%.

■ ВЫВОДЫ

1. Результаты лечения ДВККЛ в целом остаются неудовлетворительными за счет когорты пациентов с высоким риском развития рецидива.
2. Стандартная индукционная терапия СНОР-подобными схемами показывает высокую эффективность лишь в группе с низким риском прогрессирования заболевания, у остальных пациентов такое лечение неэффективно.
3. Пациентам из группы неблагоприятного прогноза, с учетом коморбидности пациента, необходимо проводить интенсификацию лечения с ВДХТ и аутоТГСК. Без данной процедуры есть высокая вероятность развития рецидива, который, исходя из нашего опыта, является фатальным в 100% случаев.

Вклад авторов: концепция и дизайн – Стуклов Н.И., Вернюк М.А., Парфенова О.А.; сбор и обработка данных – Стуклов Н.И., Парфенова О.А., Ковальчук М.С.; предоставление материалов исследования – Вернюк М.А., Червонцева А.М., Черкашина И.В., Гушина Е.Е.; анализ и интерпретация данных – Стуклов Н.И., Вернюк М.А., Парфенова О.А.; подготовка рукописи – Стуклов Н.И., Парфенова О.А., Вернюк М.А., Червонцева А.М.; окончательное одобрение статьи – Стуклов Н.И., Вернюк М.А., Кислый Н.Д.

Authors' contribution: concept and design – Stuklov N., Vernyuk M., Parfenova O.; data collection and processing – Stuklov N., Parfenova O., Kovalchuk M.; provision of research materials – Vernyuk M., Chervontseva A.,



Cherkashina I., Gushchina E.; data analysis and interpretation – Stuklov N., Vernyuk M., Parfenova O.; preparation of the manuscript – Stuklov N., Parfenova O., Vernyuk M., Chervontseva A.; final approval of the article – Stuklov N., Vernyuk M., Kislyi N.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Poddubnaya I.V. (2018) *Rossijskie klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu limfoproliferativnykh zabolevanij* [Russian clinical recommendations on diagnostics and treatment of lymphoproliferative diseases]. (in Russian)
2. Savchenko V.G. (ed.) (2018) *Algoritmy diagnostiki i protokoly lecheniya zabolevanij sistemy krovi* [Algorithms of diagnostics and protocols of treatment of the blood system diseases]. M: Praktika, vol. 2, 1264 p. (in Russian)
3. Rukavitsyn O.A. (2017) *Gematologiya: nacional'noe rukovodstvo* [Hematology: national guide]. Moskva: GEOTAR-Media, 784 p. (in Russian)
4. Rukavitsyn O.A. (2021) *Racional'naya farmakoterapiya v gematologii* [Rational pharmacotherapy in hematology]. Littera, 784 p. (in Russian)
5. Nasr M.R., Perri A.M., Skrabek P. (2020) *Patologiya limfaticeskikh uzlov dlya klinitsitov* [Pathology of lymph nodes for clinicians]. M.: Prakticheskaya medicina, 224 p. (in Russian)
6. Greer J.P., Arber D.A., Glader B., List A.F., Means Jr. R.T., Paraskevas F., Rodgers G.M., editor emeritus, Foerster J. (2014) *Wintrobe's clinical hematology 13th edition*.
7. Wight J.C., Chong G., Grigg A.P., Hawkes E.A. (2018) Prognostication of diffuse large B-cell lymphoma in the molecular era: moving beyond the IPI. *Blood Reviews*, no 32 (5), pp. 400–415.
8. Gutierrez-Garcia G., Cardesa-Salzmann T., Climent F., Gonzalez-Barca E., Mercadal S., Mate J.L. (2011) Gene-expression profiling and not immunophenotypic algorithms predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Blood*, no 117 (18), pp. 4836–43.
9. Crombie J.L., Armand P. (2019) Diffuse Large B-Cell Lymphoma and High-Grade B-Cell Lymphoma. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, no 33 (4), pp. 575–585.
10. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. (eds.) The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*, no 117 (19), pp. 5019–5032.
11. Alizadeh A.A., Eisen M.B., Davis R.E. (2000) Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*, no 403 (6769), pp. 503–511.
12. Nyman H., Adde M., Karjalainen-Lindsberg M.L. (2007) Prognostic impact of immunohistochemically defined germinal center phenotype in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with immunochemotherapy. *Blood*, no 109 (11), pp. 4930–4935.
13. Bartlett N.L., Wilson W.H., Jung S.-H. (2019) 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*, no 37 (21), pp. 1790–1799.
14. Yamada A., Tamura H., Asayama T., Moriya K., Okuyama N., Kondo-Onodera A. (2015) Evaluation of the enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) (for cases with diffuse large B-cell lymphoma. *Rinsho Ketsueki*, no 56 (7), pp. 915–918.
15. Nedomova R., Papajik T., Prochazka V., Indrak K., Jarosova M. (2013) Cytogenetics and molecular cytogenetics in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.*, no 157 (3), pp. 239–47.
16. Pratap S., Scordino T.S. (2018) Molecular and cellular genetics of non-Hodgkin lymphoma: Diagnostic and prognostic implications. *Experimental and Molecular Pathology*, no 106, pp. 44–51.

Подана/Submitted: 05.08.2021

Принята/Accepted: 02.09.2021

Контакты/Contacts: stuklovn@gmail.com