



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.11.1.016>
УДК 616-006.441.28(043.3)(476)



Каленик О.А.

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Непосредственные результаты применения персонифицированного подхода к первой линии терапии диффузной В-крупноклеточной лимфомы

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 30.01.2023

Принята: 12.03.2023

Контакты: olga.a.kalenik@mail.ru

Резюме

Цель. Оценка непосредственных результатов применения разработанного персонализированного подхода к лечению пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ) в зависимости от молекулярно-генетического подтипа и ответа на терапию.

Материалы и методы. 305 пациентов с ДВКЛ, проходивших обследование и лечение в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. Из их числа 125 пациентов включены в проспективную (основную) группу (2020–2022 гг.), группу исторического контроля составили 180 человек, получавших стандартную терапию по схеме R-CHOP в период 2015–2019 гг. В основной группе лечение проводилось дифференцированно в зависимости от молекулярно-генетического подтипа (ABC и GCB) и метаболического ответа по данным промежуточной позитронно-эмиссионной томографии (ФДГ-ПЭТ) и заключалось в проведении 2 курсов химиотерапии по схеме R-CHOP и последующем переходе на схемы R-DA-EPOCH, R-DHAP, R-ICE или R-GEMOX в зависимости от ответа на терапию.

Результаты. В группе контроля медиана числа курсов химиотерапии составила 6 (4–12), при этом по данным контрольной ФДГ-ПЭТ/КТ полный метаболический ответ (ПМО) достигнут у 120 (66,7%) пациентов. В проспективной группе из числа включенных в исследование пациентов с ABC-подтипом ДВКЛ после окончания лечения согласно разработанному подходу частота ПМО составила 92,1%. У пациентов с GCB-подтипом ПМО после окончания лечения зафиксирован у всех пациентов. Суммарная частота ПМО после окончания терапии в основной группе составила 93,6%.

Заключение. Разработанный метод персонифицированной химиоиммунотерапии у пациентов с ДВКЛ, основанный на определении молекулярно-генетического подтипа опухоли, ранней оценке ответа на терапию по данным ФДГ-ПЭТ/КТ и чередовании режимов химиотерапии второй линии, позволил достигнуть частоты ПМО на 26,9% выше по сравнению со стандартной терапией по схеме R-CHOP ($p_{\chi^2} < 0,001$).

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы, интерлейкин-2, ритуксимаб, метаболический ответ

Kalenik V.

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

The Results of a Personalized Approach to First-Line Therapy for Diffuse B-cell Lymphoma

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 30.01.2023

Accepted: 12.03.2023

Contacts: olga.a.kalenik@mail.ru

Abstract

Purpose. To evaluate of the results of the developed personalized approach to the treatment of patients with diffuse B-cell lymphoma (DBCL) depending on the molecular genetic subtype and response to therapy.

Materials and methods. The study included 305 patients treated for diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Of these, the prospective (study) group included 125 patients, the control group consisted of 180 patients who received treatment according to the standard R-CHOP regimen. In the main group, treatment was differentiated according to molecular genetic subtype (ABC and GCB) and metabolic response according to interim positron emission tomography (FDG-PET) and consisted of 2 courses of R-CHOP chemotherapy followed by switching to R-DA-EPOCH, R-DHAP, R-ICE or R-GEMOX depending on the response to therapy.

Results. In the control group, the median number of chemotherapy courses was 6 (4–12), with 120 (66.7%) patients achieving complete metabolic response (CMR) according to control FDG-PET/CT. In the prospective group in patients with ABC-subtype DBCL after completion of treatment according to the developed approach, the rate of CMR was 92.1%. In patients with GCB-subtype CMO after treatment completion was recorded in all patients. The cumulative incidence of CMO after completion of therapy in the main group was 93.6%.

Conclusion. The developed method of personalized chemoimmunotherapy in patients with DBCL, based on determining the molecular genetic subtype of the tumor, early assessment of response to therapy according to FDG-PET/CT and alternation of second-line chemotherapy regimens made it possible to achieve a 26.9% rate of CMR compared to standard R-CHOP therapy ($p_x < 0.001$).

Keywords: non-hodgkin's lymphoma, interleukin-2, rituximab, metabolic response

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) составляет около 20–30% случаев всех неходжкинских лимфом [1] и характеризуется агрессивным течением. Стандартом лечения этой нозологической формы опухоли на протяжении последних двух десятилетий является комбинация анти-CD20-моноклонального антитела – ритуксимаба с режимом CHOP. Стандартный терапевтический подход эффективен примерно у 60% пациентов [2], в 40% либо наблюдается первичная химиорезистентность, либо возникает ранний рецидив болезни, что характеризуется плохим прогнозом [3, 4].



Вместе с тем пациенты, страдающие диффузной В-крупноклеточной лимфомой, являются гетерогенной когортой, различаются течением заболевания, ответом на терапию и прогнозом, основной изученной причиной чего являются различия в молекулярно-генетических характеристиках опухолей.

Еще в 2000 г. на основании изучения экспрессии генов в лимфомах были выделены два основных подтипа ДВКЛ: лимфома из В-клеток герминального центра (лимфома, развившаяся из лимфоцитов зародышевых центров, т. е. на ранних стадиях лимфопоеза, GCB-подтип) и лимфома из активированных В-клеток (лимфома, развившаяся из лимфоцитов на поздних стадиях лимфопоеза, ABC-подтип).

Последующие исследования подтвердили высокую прогностическую значимость определения подтипов GCB и ABC: 5-летняя выживаемость пациентов при GCB-подтипе составляет 74–76%, а при ABC-подтипе – 34–46% [5]. Соотношение GCB- и ABC-подтипов, по данным различных исследований, находится в пределах от 1:1 до 1:2.

Независимым прогностическим фактором при любом подтипе лимфомы является также состояние гена *tms* в опухоли. При GCB-подтипе ДВКЛ 5-летняя выживаемость при отсутствии реаранжировки гена *tms* составляет 77%, а при ее наличии – 55%. При ABC-подтипе ДВКЛ 5-летняя выживаемость при отсутствии реаранжировки гена *tms* составляет 67%, а при ее наличии – 53% [6]. Прогноз заболевания еще более ухудшается, когда при наличии реаранжировки гена *tms* имеется и реаранжировка генов *bcl-2* и *bcl-6* (так называемые *double-hit* и *triple-hit* лимфомы).

Использование позитронно-эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой (ФДГ-ПЭТ/КТ) для стадирования и мониторингования пациентов с лимфомами заметно расширилось в последнее время. ФДГ-ПЭТ/КТ рекомендуется выполнять до начала индукционной терапии и после ее завершения. В недавних исследованиях показано, что проведение промежуточной (этапной) ФДГ-ПЭТ/КТ демонстрирует высокую прогностическую значимость относительно безрецидивной выживаемости. В частности, по данным Eertink J. et al. [7], у пациентов, достигших полного метаболического ответа (ПМО) после 4 курсов химиотерапии, риск прогрессирования заболевания в течение 2 лет снижался в 2,95 раза по сравнению с теми, у кого был зафиксирован неполный метаболический ответ (НМО).

Реальной перспективой в улучшении результатов лечения этой категории пациентов является использование чередующихся режимов первой и второй линий химиотерапии под контролем этапной (промежуточной) ФДГ-ПЭТ-КТ всего тела.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка непосредственных результатов применения разработанного на основании вышеуказанных положений персонализированного подхода к лечению пациентов в зависимости от молекулярно-генетического подтипа и ответа на терапию.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Характеристика пациентов. Материалом исследования явились данные 305 пациентов с ДВКЛ, проходивших обследование и лечение в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александро́ва. Из их числа 125 пациентов включены в проспективную (основную) группу (2020–2022 гг.), группу исторического контроля составили 180 человек, получавших стандартную терапию по схеме R-CHOP в период 2015–2019 гг.

Характеристика пациентов, включенных в исследование
Characteristic of patients included in the study

Показатели	Группа		Критерий U Манна – Уитни
	Контрольная	Основная	
Число пациентов	180	125	–
Пол (мужской/женский)	93/87	50/75	–
Возраст (лет), абс. (%): Медиана (разброс значений): ≥60 годам, абс. (%):	55 (21–77) 77 (42,7)	61 (23–80) 29 (49,1)	0,4
Стадия заболевания, абс. (%): I–II III–IV	69 (38,3) 111 (61,7)	34 (27,2) 91 (72,8)	0,09
Международный прогностический индекс (баллы), абс. (%): 0–1 2–3 ≥3	50 (27,8) 88 (48,9) 42 (23,3)	38 (30,4) 57 (45,8) 30 (23,8)	0,2

Критериями включения в исследование для обеих групп являлись: впервые выявленная, гистологически верифицированная ДВКЛ; возраст старше 18 лет; общее состояние пациентов, оцениваемое по критериям восточной онкологической группы (ECOG) 0–2 балла, ожидаемая продолжительность жизни более 3 месяцев; отсутствие поражения центральной нервной системы. Для пациентов из группы контроля дополнительным критерием был факт завершения запланированного курса лечения в виде не менее 4 циклов химиотерапии.

Общая характеристика пациентов представлена в таблице.

Исследуемые группы пациентов были полностью сопоставимы по основным параметрам, имеющим прогностическое значение, статистически значимые различия по приведенным показателям в группах отсутствовали ($p>0,05$). Большинство пациентов в обеих группах имели распространенную (III–IV) стадию болезни (61,7% в контрольной и 72,8% в основной группе).

Всем пациентам проспективной группы до начала терапии осуществляли определение подтипа лимфомы (ABC [non-GCB] или GCB тип) с помощью иммуногистохимического исследования с использованием антител к CD10, BCL-6, MUM.1. Обязательным также являлось отсутствие реаранжировки генов *t(8;22)*, *bcl-2* и *bcl-6*.

К GCB-подтипу были отнесены 23 (18,4%), к ABC – 102 (81,6%) пациента. В группе исторического контроля стратификация на молекулярно-генетические подтипы ДВКЛ не проводилась ввиду отсутствия практики рутинного их определения.

Методика выполнения и оценки ФДГ-ПЭТ/КТ. ПЭТ/КТ 2-[18F] фтор-2-дезоксид-глюкозой (18-ФДГ) всем пациентам выполняли после 4 курсов терапии по стандартной методике. Оценка метаболического ответа осуществлялась на основании критериев шкалы Довиль. Один балл соответствовал отсутствию накопления ФДГ выше окружающего фона, 2 балла – накоплению менее пула крови средостения, 3 балла – выше пула крови средостения, но менее печени, 4 балла – умеренно выше печени, 5 баллов – значительно (в 2–3 раза) выше печени и/или новые очаги поражения.

Полным метаболическим ответом (ПМО) считали только категории Довиль 1–2, при наличии категорий 3–5 случаи интерпретировались как неполный метаболический ответ (НМО).



Характеристика схем лечения. Всем пациентам с ABC-подтипом на первом этапе проводилось 2 курса химиоиммунотерапии по схеме R-CHOP + интерлейкин-2 (ИЛ-2) с последующим выполнением ФДГ-ПЭТ/КТ. При наличии ПМО у пациентов с I–II стадией заболевания проводили еще 2 курса R-CHOP + ИЛ-2, при III–IV стадии – 4 курса R-CHOP + ИЛ-2 с последующим динамическим наблюдением. При отсутствии ПМО проводилось 2 курса R-DA-EPOCH + ИЛ-2 с последующим выполнением ФДГ-ПЭТ/КТ. При достижении полного метаболического ответа проведено еще 2 курса R-DA-EPOCH + ИЛ-2 с последующим динамическим наблюдением. При отсутствии ПМО проводилось 2 курса R-DHAP + ИЛ-2 с последующим выполнением ФДГ-ПЭТ/КТ. При достижении полного метаболического ответа проведено еще 2 курса R-DHAP + ИЛ-2 с последующим динамическим наблюдением. При отсутствии ПМО проводилось 2 чередующихся курса иммунохимиотерапии по схемам R-ICE + ИЛ-2, R-GEMOX + ИЛ-2 с выполнением ФДГ-ПЭТ/КТ и последующим динамическим наблюдением и определением индивидуальной тактики лечения мультидисциплинарным консилиумом.

У пациентов с GCB-подтипом также на первом этапе всем проводилось 2 курса химиоиммунотерапии по схеме R-CHOP + ИЛ-2 с последующим выполнением ФДГ-ПЭТ/КТ. При наличии ПМО у пациентов с I–II стадией заболевания проводили еще 2 курса R-CHOP + ИЛ-2, при III–IV стадии – 4 курса R-CHOP + ИЛ-2 с последующим динамическим наблюдением. При отсутствии ПМО проводилось 4 курса R-DA-EPOCH + ИЛ-2 с последующим выполнением ФДГ-ПЭТ/КТ после окончания лечения. Интервал между курсами составлял 21 день.

Схема R-CHOP + ИЛ-2 включала: ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно 1-й день; винкристин 1,4 мг/м² (максимально 2 мг) внутривенно струйно, 2-й день; циклофосфамид 750 мг/м² внутривенно в течение 60 мин, 2-й день; доксорубицин 50 мг/м² внутривенно в течение 60 мин, 2-й день; преднизолон 60 мг/м² во 2, 3, 4 и 5-й дни внутрь; интерлейкин-2 3 млн МЕ 1–3-й дни подкожно.

Схема R-DA-EPOCH + ИЛ-2 включала: ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно; этопозид 50 мг/м²/сут в/в 96-часовая инфузия, 2, 3, 4, 5-й дни; винкристин 0,4 мг/м²/сут внутривенная 96-часовая инфузия, 2, 3, 4, 5-й дни; доксорубицин 10 мг/м²/сут внутривенно 96-часовая инфузия, 1, 2, 3, 4-й дни; циклофосфамид 750 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин, 5-й день после завершения непрерывной инфузии; преднизолон 60 мг/м² внутрь, 1–5-й дни; гранулоцитарный колониестимулирующий фактор – начиная с 6-го дня до восстановления абсолютного числа нейтрофилов более 5×10⁹/л; интерлейкин-2 3 млн МЕ 1–3-й дни подкожно.

Схема R-DHAP + ИЛ-2 включала: ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно в 1-й день; дексаметазон 40 мг внутривенно или внутрь 2, 3, 4, 5-й дни; цисплатин 100 мг/м² внутривенно во 2-й день 24-часовая инфузия с пред- и постгидратацией; citarabin по 2000 мг/м² внутривенно в 3-й день 3-часовая инфузия с интервалом 12 часов (2 введения, суммарная доза 4000 мг/м²); интерлейкин-2 3 млн МЕ 1–3-й дни подкожно.

Схема R-GEMOX + ИЛ-2 включала: ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно в 1-й день; гемцитабин 1000 мг/м² внутривенная 30-минутная инфузия, 2-й день; оксалиплатин 100 мг/м² внутривенная 2-часовая инфузия, 2-й день; интерлейкин-2 3 млн МЕ 1–3-й дни подкожно.

Схема R-ICE + ИЛ-2 включала: ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно в 1-й день; этопозид 100 мг/м² внутривенно 60-минутная инфузия, 2, 3, 4-й дни; ифосфамид 5 г/м²

и месна 5 г/м² смесь в одном флаконе, внутривенная 24-часовая инфузия, 3-й день с пред- и постгидратацией; карбоплатин AUC 5 внутривенно в течение 30 мин, 2-й день. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор с 6-го по 12-й дни. Интервал между курсами 14 дней; интерлейкин-2 3 млн МЕ 1–3-й дни подкожно.

Конечные точки исследования и статистический анализ. Конечной точкой исследования явилась оценка частоты достижения полного метаболического ответа после окончания лечения.

Сравнение групп по количественным признакам и качественным порядковым признакам осуществлялось с помощью критерия U Манна – Уитни. Сравнение групп по качественным номинальным и бинарным признакам проводилось по критерию χ^2 Пирсона и точному критерию Фишера в соответствии с условиями применимости. Статистический анализ выполнен с использованием программ Statistica V. 7. и SPSS v.16.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В исторической группе контроля медиана числа курсов химиотерапии составила 6 (4–12), при этом по данным контрольной ФДГ-ПЭТ/КТ ПМО достигнут у 120 (66,7%) пациентов.

В проспективной группе из числа включенных в исследование пациентов с ABC-подтипом ДВКЛ после проведения 2 курсов R-CHOP + ИЛ-2 ПМО был достигнут у 71 (69,6%) человека, 31 (30,4%) пациент полного ответа не продемонстрировал и получил лечение согласно разработанному алгоритму. Из их числа после проведения 2 курсов R-DA-EPOCH + ИЛ-2 ПМО зафиксирован у 10 пациентов. Из 21 не ответившего на терапию пациента после проведения 2 курсов R-DHAP + ИЛ-2 ПМО был получен еще в 12 случаях. У остальных 9 пациентов, которым было проведено 2 чередующихся курса R-ICE + ИЛ-2 и R-GEMOX + ИЛ-2, ПМО констатирован у 2 человек, у 7 добиться полного ответа на терапию не удалось. Таким образом, после окончания лечения согласно разработанному подходу частота ПМО составила 92,1%.

У пациентов с GCB-подтипом после проведения 2 курсов R-CHOP + ИЛ-2 ПМО был достигнут у 19 (82,6%) человек, у 4 (17,4%) пациентов полного ответа не продемонстрировано, в связи с чем была проведена смена схемы лечения. Из их числа после проведения 4 курсов R-DA-EPOCH + ИЛ-2 ПМО зафиксирован у всех пациентов.

Таким образом, суммарная частота ПМО после окончания терапии в основной группе составила 93,6%, что на 26,9% выше, чем в группе контроля ($p_{\chi^2} < 0,001$).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным нами данным, частота достижения ПМО при применении схемы R-CHOP вне зависимости от результатов промежуточной ФДГ-ПЭТ/КТ и подтипа опухоли составила 66,7%, что согласуется с данными литературы [7]. Кроме этого, пациенты с GCB-подтипом ДВКЛ также продемонстрировали удовлетворительные результаты ответа на стандартную терапию (82,6% ПМО после 2 курсов R-CHOP + ИЛ-2), в отличие от ABC-подтипа, где аналогичный показатель составил 69,6%.

Следует отметить, что продолжающиеся попытки улучшить результаты лечения у пациентов с ABC-подтипом ДВКЛ демонстрируют противоречивые результаты. В частности, по данным недавно опубликованных результатов многоцентрового исследования III фазы ROBUST, изучавшем эффективность комбинации R-CHOP + леналидомид по сравнению с R-CHOP + плацебо, применение леналидомида не улучшило



отдаленные результаты – 2-летняя выживаемость без прогрессирования составила соответственно 67% и 64% ($p=0,29$) [8]. Сходные результаты продемонстрированы и в других работах, посвященных добавлению к схеме R-CHOP различных лекарственных средств, в частности бортезомиба (исследование PYRAMID) [9], ибрутиниба (исследование PHOENIX) [10]. Таким образом, при ABC-подтипе ДВКЛ попытки интенсификации режима R-CHOP путем сокращения интервала времени между курсами или включением в этот режим других цитостатиков, а также использование высокоагрессивных режимов первой линии химиотерапии не повысили эффективность лечения в сравнении с классическим режимом R-CHOP. Кроме этого, ни одно из исследований не учитывало ответ на терапию в процессе лечения, что исключало возможность смены схемы лечения [11].

Разработанный нами персонализированный подход к лечению основан на ранней (уже после 2 курсов) оценке метаболического ответа на режим R-CHOP, дополненный введением ИЛ-2, и при отсутствии ПМО переход на чередующиеся режимы второй линии химиотерапии (также с добавлением ИЛ-2), которые в свою очередь определяются молекулярно-генетическим подтипом опухоли. Применение данного подхода позволило получить ПМО после окончания лечения у 93,6%, что, однако, требует проведения дальнейшего анализа влияния данного факта на отдаленные результаты.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный метод персонализированной химиоиммунотерапии у пациентов с диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфомой, основанный на определении молекулярно-генетического подтипа опухоли, ранней оценке ответа на терапию по данным ФДГ-ПЭТ/КТ и чередовании режимов химиотерапии второй линии, позволил достигнуть частоты ПМО на 26,9% выше по сравнению со стандартной терапией по схеме R-CHOP.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sehn L.H., Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 2021, vol. 384, no 9, pp. 842–858. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2027612>.
2. Tilly H., Lepage E., Coiffier B. et al. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2003, vol. 102, pp. 4284–4289. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-02-0542>
3. Pfreundschuh M., Kuhnt E., Trümper L. et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncology*, 2011, vol. 12, pp. 1013–1022. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70235-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70235-2).
4. Pfreundschuh M., Schubert J., Ziepert M. et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncology*, 2008, vol. 9, pp. 105–116. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70002-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70002-0).
5. Kim D.H. et al. FCGR3A gene polymorphisms may correlate with response to frontline R-CHOP therapy for diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 2006, vol. 108, pp. 2720–2725. doi: 10.1182/blood-2006-01-009480.
6. Battle-López A. et al. Stratifying diffuse large B-cell lymphoma patients treated with chemoimmunotherapy: GCB/non-GCB by immunohistochemistry is still a robust and feasible marker. *Oncotarget*, 2016, vol. 7, pp. 18036–18049. doi: 10.18632/oncotarget.7495.
7. Eertink J.J., Burggraaff C.N., Heymans M.W. Optimal timing and criteria of interim PET in DLBCL: a comparative study of 1692 patients. *Blood Advances*. 2021, vol. 5(9), pp. 2375–2384. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004467.
8. Nowakowski G.S., Chiappella A., Gascoyne R.D. 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, vol. 39(12), pp. 1317–1328. doi: 10.1200/JCO.20.01366.
9. Leonard J.P., Kolibaba K.S., Reeves J.A. 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, vol. 35, pp. 3538–3546. doi: 10.1200/JCO.2017.73.2784.
10. Younes A., Sehn L.H., 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, vol. 37, pp. 1285–1295. doi: 10.1200/JCO.18.02403.
11. Singh R. et al. Diffuse large B-cell lymphoma-Review. *J Med Sci*, 2018, vol. 38 (4), pp. 137–143. doi: 10.4103/jmedsci.jmedsci_147_17.