

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.6.71>

## Непосредственные результаты применения персонифицированной химиоиммунотерапии у пациентов с ABC-подтипом диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфомы

О.А. Каленик, Н.Е. Конопля, П.Д. Демешко

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им Н.Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №6. – С. 71-77.

## Short-term results of personalized chemoimmunotherapy use in patients with ABC-subtype of diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma

V.A. Kalenik, N.E. Konoplya, P.D. Dziameshka

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

Vestnik VGMU. 2022;21(6):71-77.

---

### Резюме.

Цель – разработать персонифицированный метод иммунохимиотерапии у пациентов с ABC-подтипом диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) на основе оценки степени метаболического ответа после 2 курсов R-СНОР и чередования режимов химиотерапии второй линии и оценить его непосредственные результаты.

Материал и методы. В проспективное нерандомизированное исследование включено 69 пациента с ABC-подтипом ДВКЛ, получавших лечение в период 2020-2022 г. На первом этапе всем пациентам проводилось 2 курса химиоиммунотерапии по схеме R-СНОР+интерлейкин-2 (ИЛ-2) с последующим выполнением позитронно-эмиссионной томографии (ФДГ-ПЭТ/КТ). При наличии полного метаболического ответа (ПМО) проводили еще 2-4 курса R-СНОР+ИЛ-2 с последующим динамическим наблюдением.

При отсутствии ПМО проводилось 2 курса R-DA-ЕРОСН+ИЛ-2 с последующим выполнением ФДГ-ПЭТ/КТ. При достижении ПМО проведено еще 2 курса R-DA-ЕРОСН+ИЛ-2 с последующим динамическим наблюдением. При отсутствии ПМО проводилось 2 курса R-ДНАР+ИЛ-2 с последующим выполнением ФДГ-ПЭТ/КТ. При достижении ПМО проведено еще 2 курса R-ДНАР+ИЛ-2 с последующим динамическим наблюдением.

При отсутствии ПМО проводилось 2 чередующихся курса иммунохимиотерапии по схемам R-ICE+IL-2, R-GEMOX+IL-2 с выполнением ФДГ-ПЭТ/КТ и последующим динамическим наблюдением и определением индивидуальной тактики лечения мультидисциплинарным консилиумом.

Результаты. После проведения 2 курсов R-СНОР+ИЛ-2 ПМО был достигнут у 45 (65,2%) человек, 24 (34,8%) пациента ПМО не продемонстрировали. Из их числа после проведения 2 курсов R-DA-ЕРОСН+ИЛ-2 ПМО зафиксирован у 10 (41,7%) пациентов. Из 14 не ответивших на терапию человек после проведения 2 курсов R-ДНАР+ИЛ-2 ПМО был получен еще в 8 случаях. У остальных 6 пациентов было проведено 2 чередующихся курса R-ICE+IL-2 и R-GEMOX+IL-2, ПМО констатирован у 2 человек, у 4 добиться полного ответа на терапию не удалось. Таким образом, после окончания лечения согласно разработанному подходу частота ПМО составила 94,2%.

Заключение. Применение разработанного алгоритма лечения пациентов с ABC-подтипом ДВКЛ является эффективным подходом к персонифицированной терапии и характеризуется удовлетворительными непосредственными результатами.

*Ключевые слова:* диффузная В-крупноклеточная лимфома, ABC-подтип, R-СНОР, персонифицированная терапия.

### Abstract.

Objectives. To develop a personalized method of immunochemotherapy in patients with ABC-subtype of diffuse B-cell lymphoma (DBCL) based on the assessment of metabolic response after two courses of R-СНОР and alternation of the first- and second-line chemotherapy regimens and to evaluate its short-term results.

---

**Material and methods.** A prospective, non-randomized study included 69 patients with ABC-subtype of DBCL treated from 2020 to 2022. At the first stage, all patients received two courses according to R-CHOP+interleukin-2 (IL-2) scheme, followed by positron emission tomography (FDG-PET/CT). In the presence of a complete metabolic response (CMR), another 2-4 courses of R-CHOP + IL-2 were performed with subsequent dynamic monitoring. In the absence of CMR, 2 courses of R-DA-EPOCH+IL-2 were given followed by FDG-PET/CT. If CMR was achieved, 2 more courses of R-DA-EPOCH+IL-2 followed by dynamic monitoring were performed. In the absence of CMR, 2 courses of R-DHAP+IL-2 followed by FDG-PET/CT were performed. When CMR was achieved, 2 more courses of R-DHAP+IL-2 were given, followed by dynamic monitoring. In the absence of CMR, two alternating courses of immunochemotherapy according to R-ICE+IL-2, R-GEMOX+IL-2 schemes were conducted with FDG-PET/CT, followed by dynamic monitoring and choosing individual tactics of treatment by the multidisciplinary council.

**Results.** After 2 courses of R-CHOP+IL-2, CMR was achieved in 45 (65.2%) patients, 24 (34.8%) patients showed no CMR. Of these patients, 10 (41.7%) had CMR after two courses of R-DA-EPOCH+IL-2. Of the 14 persons who did not respond to therapy, 8 more cases had CMR after 2 courses of R-DHAP+IL-2. The other 6 patients underwent two courses of alternating R-ICE+IL-2 and R-GEMOX+IL-2, CMR was detected in 2 patients, in 4 patients full response to therapy could not be achieved. Thus, after provided treatment according to the developed approach, the rate of CMR made up 94.2%.

**Conclusions.** The developed treatment algorithm of patients with ABC-subtype of DBCL is an effective approach to personalized therapy and is characterized by satisfactory short-term results.

*Key words:* diffuse B-cell lymphoma, ABC-subtype, R-CHOP, personalized therapy.

## Введение

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) является наиболее распространенным типом агрессивной лимфомы и составляет одну треть всех В-клеточных неходжкинских лимфом.

Стандартная терапия первой линии в настоящее время включает анти-CD20 моноклональное антитело ритуксимаб плюс химиотерапия с включением циклофосфида, доксорубина, винкристина и преднизолона (схема R-CHOP) [1]. Однако, несмотря на то, что у 50% пациентов наблюдается долгосрочный контроль заболевания, у приблизительно 30% пациентов с достигнутой ремиссией в конечном итоге развивается возврат заболевания, характеризующийся неудовлетворительными отдаленными результатами [2].

На сегодняшний день в ряде исследований предпринимались попытки улучшить результаты лечения путем изучения альтернативных схем терапии, в частности замены ритуксимаба на анти-CD20 антитело II типа обинтузумаб [3], добавления к схеме R-CHOP леналидомида [4], однако ни одно из них не продемонстрировало клинически значимого улучшения отдаленных результатов.

Вместе с тем, ДВКЛ является гетерогенным заболеванием с рядом молекулярно-генетических подтипов, наличие которых существенно влияет на терапевтический ответ и прогноз. В частности, профилирование экспрессии генов выявило два различных молекулярных подтипа ДВКЛ: подтип, подобный В-клеткам зародышевого цен-

тра (GCB), и подтип, подобный активированным В-клеткам (ABC) [5]. Считается, что эти подтипы возникают на разных стадиях лимфоидной дифференцировки (клетки происхождения) и имеют различные онкогенные механизмы, при этом подтип ABC имеет худший прогноз (3-летняя выживаемость без прогрессирования составляет 40-50% по сравнению с 75% при подтипе GCB [6, 7]).

Кроме этого, при проведении первой линии терапии ДВКЛ критичным является проведение оценки метаболического ответа на лечение уже после 2-4 курсов химиотерапии, поскольку при неполном раннем метаболическом ответе частота излечения после проведения полного курса R-CHOP резко снижается [8].

Целью настоящего исследования было разработать персонализированный метод иммунохимиотерапии у пациентов с ABC-подтипом ДВКЛ на основе оценки степени метаболического ответа после 2 курсов R-CHOP и раннего перехода на чередование режимов химиотерапии второй линии и оценить его непосредственные результаты.

## Материал и методы

**Характеристика пациентов.** В проспективное нерандомизированное исследование включено 69 пациента с ДВКЛ, получавших лечение в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в период 2020-2022 гг. Критериями включения в исследования были: возраст старше 18 лет;

АВС-подтип впервые выявленной диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфомы; показатель общего состояния пациента по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) от 0 до 3 баллов; ожидаемая продолжительность жизни  $\geq 3$ -х месяцев; способность соблюдать требования протокола исследования.

В исследование не включались пациенты с наличием реаранжировки гена MYC и поражением центральной нервной системы.

Общая характеристика пациентов представлена в таблице.

Алгоритм лечения согласно протоколу.

На первом этапе всем пациентам проводилось 2 курса химиоиммунотерапии по схеме R-СНОР+интерлейкин-2 (ИЛ-2) с последующим выполнением позитронно-эмиссионной томографии с 2-[18F]-фтор-2-дезоксид-Д-глюкозой (ФДГ-ПЭТ/КТ). При наличии полного метаболического ответа (ПМО) у пациентов с I-II стадией заболевания проводили еще 2 курса R-СНОР+ИЛ-2, при III-IV стадии – 4 курса R-СНОР+ИЛ-2 с последующим динамическим наблюдением.

При отсутствии ПМО проводилось 2 курса R-ДА-ЕРОСН+ИЛ-2 с последующим выполнением ФДГ-ПЭТ/КТ. При достижении полного метаболического ответа проведено еще 2 курса R-ДА-ЕРОСН+ИЛ-2 с последующим динамическим наблюдением.

При отсутствии ПМО проводилось 2 курса R-ДНАР+ИЛ-2 с последующим выполнением ФДГ-ПЭТ/КТ. При достижении полного метаболического ответа проведено еще 2 курса R-ДНАР+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.

Интервал между курсами составлял 21 день. Алгоритм лечения представлен на рисунке.

Характеристика схем иммунохимиотерапии.

R-СНОР+ИЛ-2: ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й день; винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (максимально 2 мг) внутривенно струйно, 2-й день; циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 60 мин, 2-й день; доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 60 мин, 2-й день; преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> во 2, 3, 4 и 5-й дни внутрь; интерлейкин-2 3 млн. МЕ 1-3 дни подкожно.

R-ДА-ЕРОСН+ИЛ-2: ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> внутривенно; этопозид 50 мг/м<sup>2</sup>/сутки в/в 96 часовая инфузия, 2, 3, 4, 5-й дни; винкристин 0,4 мг/м<sup>2</sup>/сутки внутривенная 96-часовая инфузия, 2, 3, 4, 5-й дни; доксорубин 10 мг/м<sup>2</sup>/сутки внутривенно 96-часовая инфузия, 1, 2, 3, 4-й дни; циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 20-30 мин, 5-й день после завершения непрерывной инфузии; преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь, 1-5-й дни; гранулоцитарный колониестимулирующий фактор – начиная с 6-го дня до восстановления абсолютного числа нейтрофилов более  $5 \times 10^9$ /л; интерлейкин-2 3 млн. МЕ 1-3 дни подкожно.

R-ДНАР+ИЛ-2: ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день; дексаметазон 40 мг внутривенно или внутрь 2, 3, 4, 5-й дни; цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 2-й день 24-часовая инфузия с пред- и постгидратацией; цитарабин по 2000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 3-й день 3-часовая инфузия с интервалом 12 часов (2 введения, суммарная доза 4000 мг/м<sup>2</sup>); интерлейкин-2 3 млн. МЕ 1-3 дни подкожно.

R-GEMOX+ИЛ-2: ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день; гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенная 30-минутная инфузия 2-й день;

Таблица – Общая характеристика пациентов

Показатели	Значение
Число пациентов	69
Пол (мужской/женский)	26/43
Возраст (лет), абс.,(%): Медиана (разброс значений) $\geq 60$ лет, абс.,(%):	53 (21-79) 30 (43,5)
Стадия заболевания, абс., (%): I-II III-IV	14 (20,2) 55 (79,7)

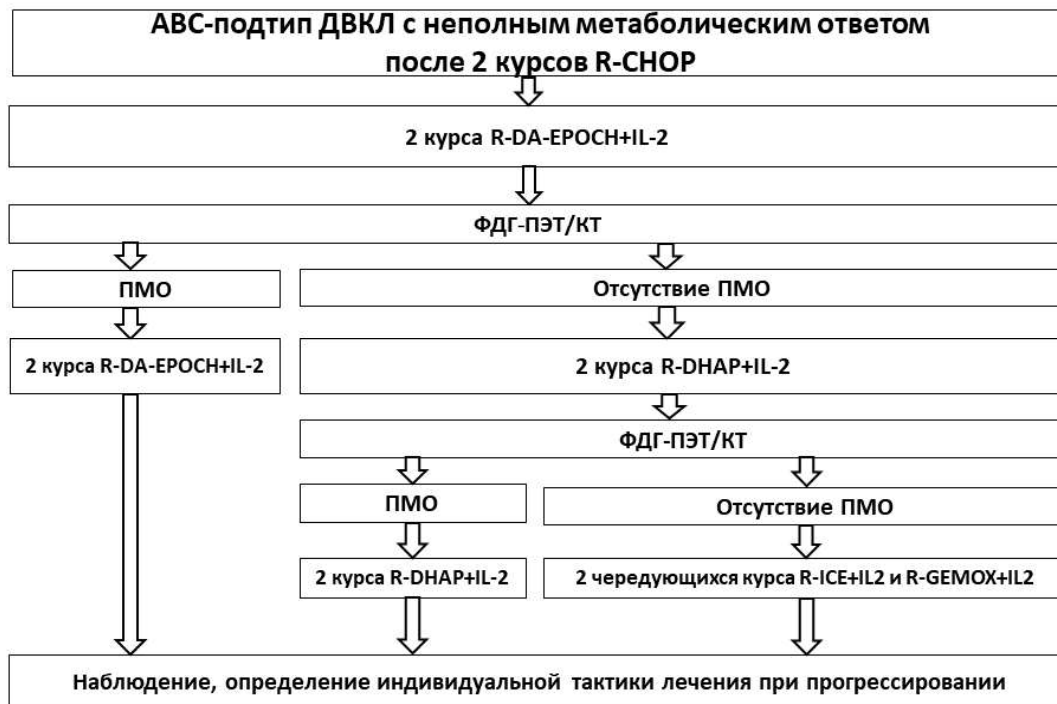


Рисунок – Алгоритм лечения

оксалиплатин 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенная 2-часовая инфузия, 2-й день; интерлейкин-2 3 млн. МЕ 1-3 дни подкожно.

R- ICE+IL-2: ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день; этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 60-минутная инфузия, 2, 3, 4-й дни; ифосфамид 5 г/м<sup>2</sup> и местно 5 г/м<sup>2</sup> 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 дни подкожно.

Оценка метаболического ответа по результатам ФДГ-ПЭТ/КТ осуществлялась на основании критериев шкалы Довиль [9], полным метаболическим ответом считали только категории Довиль 1-2, при наличии категорий 3-5 случаи интерпретировались как неполный метаболический ответ.

Конечной точкой исследования являлась оценка токсичности терапии, частота достижения полного метаболического ответа по окончании лечения. Побочными эффектами считались любые изменения состояния пациента, независимо от того, были ли они непосредственно связаны или не имели связи с использованными лекарственными средствами. Тяжесть каждой реакции оценивалась в соответствии с критериями оцен-

ки общей токсичности Национального института рака v.5 (CTCAE).

## Результаты

После проведения 2 курсов R-CHOP+ИЛ-2 ПМО был достигнут у 45 (65,2%) человек, 24 (34,8%) пациента полного ответа не продемонстрировали и получили лечение согласно разработанному алгоритму.

Из их числа после проведения 2 курсов R-DA-EPOCH+ИЛ-2 ПМО зафиксирован у 10 (41,7%) пациентов. Из 14 не ответивших на терапию человек после проведения 2 курсов R-DHAP+ИЛ-2 ПМО был получен еще в 8 случаях. У остальных 6 пациентов, которым было проведено 2 чередующихся курса R-ICE+ИЛ-2 и R-GEMOX+ИЛ-2, ПМО констатирован у 2 человек, у 4 добиться полного ответа на терапию не удалось. Таким образом, после окончания лечения согласно разработанному подходу частота ПМО составила 94,2%.

При оценке токсичности после полного курса R-CHOP+ИЛ-2 наиболее частыми побочными эффектами были гематологическая токсичность и инфекционные процессы. Гематологическая токсичность при этом была приемлемой. Нейтропении III-IV степени выраженности имели место

в 7,1%. Частота развития анемии аналогичной степени тяжести составила соответственно 0,6%. Тромбоцитопении относились к I-II степени тяжести и составили 3,1%. Частота случаев инфекционных осложнений, относимых к III-IV степени тяжести, составила 1,4%. Следует, однако, отметить, что фебрильные нейтропении не были зарегистрированы ни в одном случае. Тошнота и рвота наблюдались редко, были умеренно выраженными в связи с использованием премедикации анти-Н2-антагонистами.

В подгруппе пациентов, которым было проведено 4 курса R-DA-EPOCH+ИЛ-2, наиболее частыми побочными эффектами были гематологическая токсичность и стоматит. Нейтропении III-IV степени выраженности имели место в 16,8%. Частота развития анемии аналогичной степени тяжести составила соответственно 4,2%. Тромбоцитопении относились к I-II степени тяжести и составили 4,2%. Частота периферической нейропатии составила 8,4%. Стоматиты встречались у 12,6% пациентов.

Частота развития токсичности III-IV степени тяжести после проведения 4 курсов R-DHAP+ИЛ-2 наиболее частым побочным эффектом была гематологическая токсичность. Нейтропении III-IV степени выраженности имели место в 21,4%. Частота развития анемии аналогичной степени тяжести составила соответственно 14,2%. Тромбоцитопении относились к I-II степени тяжести и составили 14,2%. Частота стоматитов составила у 12,6%. У одного пациента зафиксирован Herpes zoster, что потребовало увеличить интервал между курсами до 28 дней.

В подгруппе пациентов, которым было проведено 2 чередующихся курса иммунохимиотерапии по схемам R-ICE+ИЛ-2 и R-GEMOX+ИЛ-2, нейтропении III-IV степени выраженности имели место в 16,6%. Случаев анемии и тромбоцитопении III-IV степени выраженности зафиксировано не было. Частота периферической нейропатии составила 33,3%. Стоматиты встречались у 16,6% пациентов.

### Обсуждение

Диффузные В-крупноклеточные лимфомы представляют собой гетерогенно группу агрессивно протекающих лимфопролиферативных новообразований, некоторые молекулярно-генетические характеристики которых значимо влияют на эффективность лечения.

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 лимфопозеза, GCB-подтип) и лимфома из активированных В-клеток (лимфома, развившаяся из лимфоцитов на поздних стадиях лимфопозеза, ABC-подтип). Выживаемость пациентов при ABC-подтипе была значительно ниже, чем при GCB-подтипе [10]. 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% [11].

Данный факт определяет продолжающиеся попытки улучшить результаты лечения в данной подгруппе, однако результаты их остаются противоречивыми. 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% ( $p=0,29$ ) [4]. Сходные результаты продемонстрированы и в других работах, посвященных добавлению к схеме R-CHOP различных лекарственных средств, в частности бортезомиба (исследование PYRAMID) [12], ибрутиниба (исследование RHOENIX) [13]. 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.

Разработанный нами алгоритм лечения 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) под контролем этапной ФДГ-ПЭТ/КТ всего тела. Применение данного подхода позволило получить ПМО после

окончания лечения у 94,2%, что, однако, требует проведения дальнейшего анализа влияния данного факта на отдаленные результаты.

Что касается токсичности лечения, то наибольшая частота нежелательных явлений имела место у пациентов, получивших лечение по схемам R-DA-EPOCH+ИЛ-2 и R-DHAP+ИЛ-2.

Еще одной особенностью данного исследования явилось то, что мы не включали в исследуемую группу пациентов с реаранжировкой гена MYC. Состояние гена MYC в опухоли является независимым прогностическим фактором при любом подтипе лимфомы, в частности при ABC-подтипе и реаранжировке гена MYC 5-летняя выживаемость составляет всего 53% [14]. В случае, если имеется и реаранжировка генов BCL-2, и BCL-6 (так называемые double-hit и triple-hit лимфомы), 5-летний рубеж переживает только 18% заболевших [15], что может свидетельствовать о первичной резистентности к схеме R-CHOP и необходимости применения интенсивных режимов химиотерапии.

### Заключение

Разработанный метод персонализированной химиоиммунотерапии у пациентов с ABC-подтипом диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфомы, основанный на ранней оценке ответа на терапию по данным ФДГ-ПЭТ/КТ и чередовании режимов химиотерапии второй линии, позволил достигнуть частоты ПМО у 92,4% пациентов.

*Работа выполнена в рамках задания 03.15 «Разработать и внедрить метод персонализированного лечения пациентов, страдающих диффузной В-крупноклеточной лимфомой, на основе определения молекулярно-генетического подтипа опухоли» Государственной научно-технической программы «Новые методы оказания медицинской помощи», подпрограмма «Онкологические заболевания».*

*Sources of research financing: The research was performed within the frames of the task 03.15 “To elaborate and implement a method of personalized treatment of patients, suffering from diffuse B-cell lymphoma on the basis of determining molecular genetic subtype of the tumor” of the State Research Program (GPN) “New methods of providing medical aid” of the subprogram “Oncological diseases”.*

### Литература

1. Sehn, L. H. Diffuse Large B-Cell Lymphoma / L. H. Sehn, G. Salles / N. Engl. J. Med. 2021 Mar. Vol. 384, N 9. P. 842–858.
2. Late relapses in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy / Y. Wang [et al.] // J. Clin. Oncol. 2019 Jul. Vol. 37. P. 1819–1827.
3. Obinutuzumab or rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma / U. Vitolo [et al.] // J. Clin. Oncol. 2017 Nov. Vol. 35, N 31. P. 3529–3537.
4. 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 / G. S. Nowakowski [et al.] // J. Clin. Oncol. 2021 Apr. Vol. 39, N 12. P. 1317–1328.
5. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma / A. Rosenwald [et al.] // N. Engl. J. Med. 2002 Jun. Vol. 346, N 25. P. 1937–1947.
6. Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas / G. Lenz [et al.] // N. Engl. J. Med. 2008 Nov. Vol. 359, N 22. P. 2313–2323.
7. Prognostic significance of diffuse large B-cell lymphoma cell of origin determined by digital gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue biopsies / D. W. Scott [et al.] // J. Clin. Oncol. 2015 Sep. Vol. 33, N 26. P. 2848–2856.
8. Optimal timing and criteria of interim PET in DLBCL: a comparative study of 1692 patients / J. J. Eertink [et al.] // Blood Adv. 2021 May. Vol. 5, N 9. P. 2375–2384.
9. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL2017) / A. Younes [et al.] // Ann. Oncol. 2017 Jul. Vol. 28, N 7. P. 1436–1447.
10. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling / A. A. Alizadeh [et al.] // Nature. 2000 Feb. Vol. 403, N 6769. P. 503–511.
11. Molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes / B. Chapuy [et al.] // Nature. 2018 May. Vol. 24, N 5. P. 679–690.
12. 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. P. Leonard [et al.] // J. Clin. Oncol. 2017 Nov. Vol. 35, N 31. P. 3538–3546.
13. 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 / A. Younes [et al.] // J. Clin. Oncol. 2019 May. Vol. 37, N 15. P. 1285–1295.
14. Diffuse large B-cell lymphoma-review / R. Singh [et al.] // J. Med. Sci. 2018. Vol. 38, N 4. P. 137–143.
15. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures / S. Hu [et al.] // Blood. 2013 May. Vol. 121, N 20. P. 4021–4031.

Поступила 29.08.2022 г.

Принята в печать 07.12.2022 г.

## References

1. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2021 Mar;384(9):842-858. doi: 10.1056/NEJMra2027612
2. Wang Y, Farooq U, Link BK, Larson MC, King RL, Maurer MJ, et al. Late relapses in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol.* 2019 Jul;37(21):1819-1827. doi: 10.1200/JCO.19.00014
3. Vitolo U, Trněný M, Belada D, Burke JM, Carella AM, Chua N, et al. Obinutuzumab or rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2017 Nov;35(31):3529-3537. doi: 10.1200/JCO.2017.73.3402
4. Nowakowski GS, Chiappella A, Gascoyne RD, Scott DW, Zhang Q, Jurczak W, 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 Apr 20;39(12):1317-1328. doi: 10.1200/JCO.20.01366
5. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, Fisher RI, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002 Jun;346(25):1937-47. doi: 10.1056/NEJMoa012914
6. Lenz G, Wright G, Dave SS, Xiao W, Powell J, Zhao H, et al. Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. *N Engl J Med.* 2008 Nov;359(22):2313-23. doi: 10.1056/NEJMoa0802885
7. Scott DW, Mottok A, Ennishi D, Wright GW, Farinha P, Ben-Neriah S, et al. Prognostic significance of diffuse large B-cell lymphoma cell of origin determined by digital gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue biopsies. *J Clin Oncol.* 2015 Sep;33(26):2848-56. doi: 10.1200/JCO.2014.60.2383
8. Eertink JJ, Burggraaff CN, Heymans MW, Dührsen U, Hüttmann A, Schmitz C, et al. Optimal timing and criteria of interim PET in DLBCL: a comparative study of 1692 patients. *Blood Adv.* 2021 May 11;5(9):2375-2384. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004467
9. Younes A, Hilden P, Coiffier B, Hagenbeek A, Salles G, Wilson W, et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL2017). *Ann Oncol.* 2017 Jul;28(7):1436-1447. doi: 10.1093/annonc/mdx097
10. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature.* 2000 Feb;403(6769):503-11. doi: 10.1038/35000501
11. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, Kim J, Kamburov A, Redd R, et al. Molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med.* 2018 May;24(5):679-690. doi: 10.1038/s41591-018-0016-8
12. Leonard JP, Kolibaba KS, Reeves JA, Tulpule A, Flinn IW, Kolevska T, 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 Nov;35(31):3538-3546. doi: 10.1200/JCO.2017.73.2784
13. Younes A, Sehn LH, Johnson P, Zinzani PL, Hong X, Zhu J, 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 May;37(15):1285-1295. doi: 10.1200/JCO.18.02403
14. Singh R, Dubey AP, Rathore A, Kapoor R, Sharma D, Singh NK, et al. Diffuse large B-cell lymphoma-review. *J Med Sci.* 2018;38(4):137-43.
15. Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A, Green T, Wu L, Balasubramanyam A, et al. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures. *Blood.* 2013 May;121(20):4021-31. doi: 10.1182/blood-2012-10-460063

Submitted 29.08.2022

Accepted 07.12.2022

### Сведения об авторах:

О.А. Каленик – к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории фотодинамической терапии и гипертермии с группой химиотерапии, РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, <https://orcid.org/0000-0001-8629-2830>;

Н.Е. Конопля – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории фотодинамической терапии и гипертермии с группой химиотерапии, РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, <https://orcid.org/0000-0003-0592-7182>;

П.Д. Демешко – д.м.н., доцент, главный научный сотрудник лаборатории лучевой терапии, РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, <https://orcid.org/0000-0002-1324-3656>,

E-mail: pdemeshko@icloud.com – Демешко Павел Дмитриевич.

### Information about authors:

V.A. Kalenik – Candidate of Medical Sciences, leading research officer of the photodynamic therapy and hyperthermia laboratory with chemotherapy group, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, <https://orcid.org/0000-0001-8629-2830>;

N.E. Konoplya – Doctor of Medical Sciences, professor, principal research officer of the photodynamic therapy and hyperthermia laboratory with chemotherapy group, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, <https://orcid.org/0000-0003-0592-7182>;

P.D. Dziameshka – Doctor of Medical Sciences, associate professor, principal research officer of the radiation therapy laboratory, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, <https://orcid.org/0000-0002-1324-3656>,

E-mail: pdemeshko@icloud.com – Pavel D. Dziameshka.