

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2025.1.79>

Различное прогностическое значение индекса пролиферативной активности при первичных и рецидивных В-клеточных неходжкинских лимфомах

Д.А. Давыдов, Е.П. Шупилова, И.Ю. Жерко, А.С. Петухова, А.Ф. Могилянчик, А.С. Портянко

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

Вестник ВГМУ. – 2025. – Том 24, №1. – С. 79-88.

Various prognostic value of proliferative activity index in primary and recurrent B-cell non-Hodgkin's lymphomas

D.A. Davydov, E.P. Shupilova, I.Y. Zherka, A.S. Petuhova, A.F. Mahilyanchik, A.S. Portyanko

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

Vestnik VGMU. 2025;24(1):79-88.

Резюме.

Цель – определить прогностическое значение индекса пролиферативной активности при первичных и рецидивных В-клеточных неходжкинских лимфомах.

Материал и методы. В исследование включено 108 пациентов с гистологически верифицированными рецидивными В-НХЛ. Проведен регрессионный анализ для оценки прогностической значимости изучаемых факторов.

Результаты. В 13% случаев клинико-рентгенологический рецидив сопровождался выявлением нозологической формы В-НХЛ, отличной от первичной опухоли. Установлено, что у пациентов с агрессивными первичными В-НХЛ и низким индексом пролиферативной активности (ИПА) рецидив заболевания происходил раньше, чем у пациентов с высоким ИПА. У пациентов с индолентными первичными опухолями и высоким ИПА рецидив заболевания отмечался раньше, чем у пациентов с низким ИПА.

Заключение. Высокий ИПА при агрессивных рецидивных В-НХЛ ассоциирован с увеличением риска прогрессирования заболевания в 4,8 раза, смерти – в 2,5 раза. Для индолентных рецидивных В-НХЛ при высоких значениях ИПА риск прогрессирования заболевания увеличивается в 2,8 раза, смерти – в 2,5 раза.

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы, индекс пролиферативной активности, рецидив, регрессионный анализ.

Abstract.

Objectives. To determine the prognostic value of the proliferative activity index in primary and recurrent B-cell non-Hodgkin's lymphomas.

Material and methods. 108 patients with histologically verified recurrent B-NHL were included in the study. Regression analysis was performed to assess the prognostic value of the studied factors.

Results. In 13% of cases, clinical and radiological relapse was accompanied by the detection of B-NHL nosological form different from the primary tumor. Patients with aggressive primary B-NHL and low IPA have been established to have earlier disease relapse compared to patients with high IPA. Patients with indolent primary tumors and high IPA had earlier disease recurrence than patients with low IPA.

Conclusions. High IPA in aggressive recurrent B-NHL is associated with an increased risk of disease progression by 4.8 times, death by 2.5 times. For indolent recurrent B-NHL with high IPA values, the risk of disease progression increases by 2.8 times, death by 2.5 times.

Keywords: non-Hodgkin's lymphomas, proliferation index, relapse, clinical and morphological features, resistance.

Введение

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) представляют собой крайне гетерогенную группу злокачественных опухолей, характеризующихся широким диапазоном иммуноморфологических и молекулярно-биологических свойств, клинических проявлений и исходов. Ежегодно наблюдается неуклонный рост заболеваемости НХЛ [1]. Неходжкинские лимфомы составляют около 5% всех злокачественных новообразований в западных странах [2]. По данным Национального канцер-регистра в Республике Беларусь в 2019 году заболеваемость НХЛ составила 9,1 на 100 000 населения, а смертность 4,1 на 100 000 населения. В общей структуре заболеваемости злокачественными опухолями среди мужского населения доля неходжкинских лимфом составила 2,5%, среди женского – 1,7%. Общий прирост новых случаев заболевания НХЛ за 10 лет составил 33,8% [3].

Основным методом лечения НХЛ является химиотерапия. Несмотря на наметившиеся положительные тенденции в лечении лимфом, в том числе появление CAR-T-терапии, для значительной части пациентов остается актуальной проблема рецидивов опухолевого процесса и резистентности к применяемой терапии. Так, диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ), являясь наиболее распространенным подтипом В-НХЛ (30-40% всех НХЛ), характеризуется наиболее высокими показателями первичной рефрактерности и относительно низкой выживаемостью без прогрессирования. Только половина пациентов с ДВКЛ достигают долгосрочной ремиссии после терапии первой линии. Приблизительно у 10-15% пациентов развивается первично-прогрессирующее или рефрактерное заболевание, а у 30-40% – рецидив в течение первых 2 лет [4-6].

Для предсказания течения В-НХЛ используют различные прогностические модели. В клинической практике для оценки рисков агрессивных лимфом широко применяется международный прогностический индекс IPI, для фолликулярных лимфом – международный прогностический индекс FLIPI и FLIPI-2. На выживаемость пациентов и неблагоприятный прогноз течения В-НХЛ оказывают влияние такие критерии, как возраст пациента старше 60 лет, III-IV стадии заболевания по классификации Ann-Arbor, высокий уровень ЛДГ, наличие нескольких очагов экстранодального поражения, общесоматический статус пациента 2-4 по шка-

ле ECOG, содержание гемоглобина ниже 120 г/л, поражение костного мозга. Прогноз ухудшается с увеличением количества факторов риска. У пациентов высокого риска (4–5 факторов риска) 5-летняя общая выживаемость составляет 50%. У пациентов без факторов риска доля излечиваемости очень высока. В силу того, что прогноз зависит от индивидуальных особенностей пациента, а также от многообразия различий биологии опухолевых клеток, применение только клинических критериев не позволяет в полной мере охарактеризовать прогноз заболевания. Таким образом, поиск маркеров, позволяющих оценить риски прогрессирования опухоли, остаётся актуальной задачей.

Цель исследования – определить прогностическое значение индекса пролиферативной активности при первичных и рецидивных В-клеточных неходжкинских лимфомах.

Материал и методы

Проанализированы данные пациентов с первичной В-НХЛ, которые были пролечены в ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» с января 2018 по май 2024 года и у которых в последующем развился рецидив. Критерием включения пациентов в исследование являлось наличие первичного и рецидивного тканевого материала В-НХЛ.

В рамках исследования проводилась стратификация пациентов по степени агрессивности диагностированной В-НХЛ. В группу агрессивных В-НХЛ включены пациенты с ДВКЛ, лимфомой Беркитта и первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой. В группу индолентных В-НХЛ включены пациенты с фолликулярной лимфомой (ФЛ), мантийноклеточной лимфомой (МЛ), лимфомой из клеток маргинальной зоны (ЛКМЗ), хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов (ЛМЛ/ХЛЛ), плазмноклеточными опухолями.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием электронных таблиц «Microsoft Excel», пакетов R (версия R 3.4.1): Survival, survMisc, OptimalCutpoints, maxstat, Rolr, ggplot2, GGally и plotly. Анализ выживаемости осуществлялся методом Каплана-Мейера. Пороговые значения Ki-67 определялись для каждой изучаемой группы посредством стандартизованного логрангового теста с использованием пакета maxstat. Для оценки рисков применялась непараметрическая модель регрессии Кокса.

Результаты

В исследование включено 108 пациентов: 59 мужчин и 49 женщин. 59 пациентов оставались под наблюдением либо получали терапию на момент окончания периода наблюдения, 49 пациентов умерло. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составил $56,4 \pm 14,4$ года. В исследуемой выборке преобладали пациенты с 3-й и 4-й стадиями В-НХЛ: 21,3% и 49,1% соответственно. Поражение костного мозга выявлено у 28 пациентов (25,9%).

В группу агрессивных В-НХЛ включены 34 пациента, в группу индолентных В-НХЛ – 74 пациента. Основные показатели, характеризующие данные нозологические группы приведены в таблице 1.

Установлено, что в 87% случаев клинко-рентгенологический рецидив сопровождался выявлением В-НХЛ той же нозологической формы, что и первичная опухоль. Наиболее часто встречающимися нозологическими формами первичной В-НХЛ у пациентов с гистологически подтвержденными рецидивами были: диффузная В-крупноклеточная лимфома (30%) и мантийноклеточная лимфома (18%) (рис. 1).

В 13% случаев при гистологической верификации рецидива диагностировалась отличная от первичной опухоли нозологическая форма лимфомы. Полученные результаты представлены в таблице 2.

В одном случае было диагностировано 3 лимфопролиферативных заболевания, первым из которых была лимфома Ходжкина (лечение: 2 курса по схеме ВЕАСОРР, 7 курсов АВВД), а затем диффузная В-крупноклеточная лимфома GCB тип (лечение: 2 курса по схеме RB, 6 курсов

R-CHOP). Спустя 2,5 года после полученного по данным ПЭТ-КТ полного метаболического ответа (Довиль 1), у пациента обнаружена лимфома из клеток маргинальной зоны (лечение: 6 курсов RB). На момент окончания периода наблюдения пациент оставался под наблюдением.

Внутри нозологических групп случаи были стратифицированы по индексу пролиферативной активности в первичных и рецидивных опухолях. Значения основных демографических, клинко-рентгенологических и лабораторных показателей с учетом стратификации приведены в таблицах 3 и 4 для первичных и рецидивных опухолей соответственно.

В выделенных группах было проанализировано прогностическое значение ИПА. На рисунках 2 и 3 представлены графики общей и безрецидивной выживаемости пациентов с агрессивными В-НХЛ в зависимости от индекса пролиферативной активности в первичной опухоли. У пациентов с агрессивными первичными

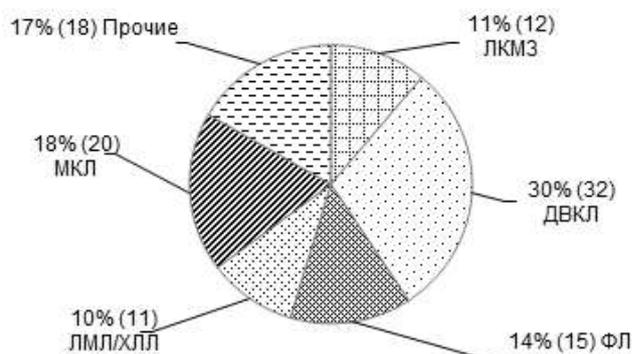


Рисунок 1 – Структура первичных В-НХЛ у пациентов с гистологически верифицированными рецидивами заболевания

Таблица 1 – Основные демографические, клинко-рентгенологические и лабораторные показатели в выделенных нозологических группах

Показатель	Нозологическая группа	
	Агрессивные В-НХЛ (n=34)	Индолентные В-НХЛ (n=74)
Возраст (лет) среднее±СО	57,1±13,2	55,9±15,0
Стадия заболевания, %	I	–
	II	29,4 (n=10)
	III	8,8 (n=3)
	IV	50,0 (n=17)
	Стадия не установлена	11,8 (n=4)
ЛДГ (Ед/л) среднее±СО	416,11±382,4	240,35±138,4
Тромбоциты (x10 ⁹ /л) среднее±СО	285,59±125,9	250,34±105,2
ИПА, %	90,0 [73,8; 90,5]	30 [20,0; 70,0]

Таблица 2 – Нозологические формы лимфом в первичном диагностическом материале и в материале рецидивной опухоли

Гистологический тип первичной опухоли	Гистологический тип рецидивной опухоли
9652/3 Лимфома Ходжкина (N=5)	9596/3 В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, с признаками, промежуточными между ДВКЛ и классической лимфомой Ходжкина (N=2)
	9680/3 Диффузная В-крупноклеточная лимфома (N=2)
	9679/3 Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (N=1)
9680/3 Диффузная В-крупноклеточная лимфома (N=3)	9690/3 Фолликулярная лимфома (N=2)
	9699/3 Лимфома из клеток маргинальной зоны (N=1)
9699/3 Лимфома из клеток маргинальной зоны (N=3)	9680/3 Диффузная В-крупноклеточная лимфома (N=2)
	9823/3 Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов (N=1)
9731/3 Плазмоцитома (N=2)	9732/3 Множественная миелома (N=2)
9698/3 Фолликулярная лимфома (N=1)	9680/3 Диффузная В-крупноклеточная лимфома (N=1)

В-НХЛ, характеризовавшимися высоким ИПА ($\geq 70\%$), рецидив заболевания происходил позднее, чем у пациентов с агрессивными В-НХЛ с более низкими значениями ИПА ($p < 0,01$). Схожая тенденция прослеживалась и в отношении общей выживаемости, однако различия не достигли статистической значимости ($p = 0,062$). Более высокие показатели безрецидивной выживаемости при исходно высоком ИПА, вероятно, объясняются более высокой чувствительностью интенсивно делящихся опухолевых клеток к применяемым режимам полихимиотерапии.

Проанализировано влияние ИПА в рецидивных агрессивных В-НХЛ на показатель бессобытийной пострецидивной выживаемости (рис.

4). Высокий ИПА ($\geq 70\%$) в рецидивных агрессивных В-НХЛ ассоциирован с более низкими показателями бессобытийной выживаемости ($p = 0,049$). Высокий уровень ИПА при агрессивных рецидивных В-НХЛ ассоциирован с увеличением риска прогрессирования заболевания в 4,8 раза (95%ДИ 1,3 – 10,4, $p = 0,007$) смерти в 2,5 раза (95%ДИ 1,4 – 8,9, $p = 0,005$), по данным регрессионного анализа.

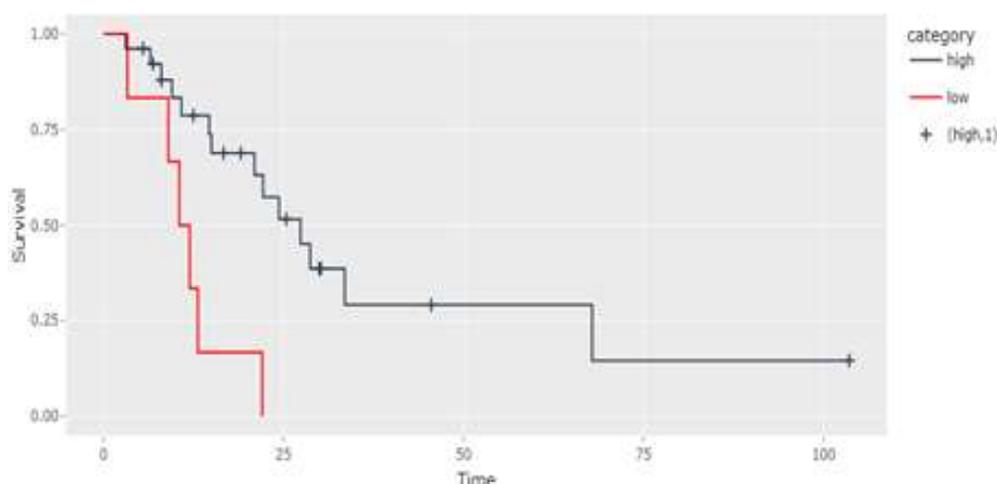
На рисунках 5 и 6 представлены графики выживаемости пациентов с индолентными В-НХЛ в зависимости от ИПА в первичной опухоли. У пациентов с индолентными первичными опухолями и высоким ИПА ($\geq 45\%$) рецидив заболевания происходил раньше, чем у пациентов с более

Таблица 3 – Основные демографические, клиничко-рентгенологические и лабораторные показатели в нозологических группах с учетом стратификации по индексу пролиферативной активности в первичной опухоли

Показатель	Нозологическая группа						
	Агрессивные В-НХЛ			Индолентные В-НХЛ			
	Высокий ИПА, $\geq 70\%$	Низкий ИПА, $< 70\%$	<i>p</i>	Высокий ИПА, $\geq 45\%$	Низкий ИПА, $< 45\%$	<i>p</i>	
Возраст (лет) среднее \pm СО	58,9 \pm 14,3	49,7 \pm 6,9	$< 0,01$	61,7 \pm 16,7	55,3 \pm 14,6	0,18	
Стадия заболевания, % (n)	I	-	-	21,4 (n=3)	9,4 (n=5)	0,72	
	II	26,9 (n=7)	50,0 (n=3)	0,34	14,3 (n=2)	7,5 (n=4)	0,68
	III	7,7 (n=2)	16,7 (n=1)	1,00	35,7 (n=5)	26,4 (n=14)	0,07
	IV	53,9 (n=14)	33,3 (n=2)	$< 0,01$	21,4 (n=4)	52,8 (n=28)	$< 0,01$
	N/A	11,5 (n=3)	-	0,25	7,1 (n=1)	3,9 (n=2)	1,00
ЛДГ (Ед/л) среднее \pm СО	527 \pm 417	218 \pm 57	0,43	273 \pm 93	236 \pm 158	0,06	
Тромбоциты ($\times 10^9$ /л) среднее \pm СО	291 \pm 106	341 \pm 112	0,48	285 \pm 109	244 \pm 110	0,24	

Таблица 4 – Основные демографические, клинко-рентгенологические и лабораторные показатели в нозологических группах с учетом стратификации по индексу пролиферативной активности в рецидивной опухоли

Показатель	Нозологическая группа						
	Агрессивные В-НХЛ			Индолентные В-НХЛ			
	Высокий ИПА, $\geq 70\%$	Низкий ИПА, $< 70\%$	<i>p</i>	Высокий ИПА, $\geq 25\%$	Низкий ИПА, $< 25\%$	<i>p</i>	
Возраст (лет) среднее \pm СО	55,4 \pm 12,5	56,9 \pm 15,1	0,76	53,8 \pm 18,6	56,7 \pm 11,5	0,9	
Стадия заболевания, % (n)	I	-	-	14,7 (n=5)	9,7 (n=3)	0,72	
	II	27,3 (n=6)	22,2 (n=2)	0,29	11,8 (n=4)	6,5 (n=2)	0,68
	III	9,0 (n=2)	-	0,48	23,5 (n=8)	29,0 (n=9)	1,00
	IV	50,0 (n=11)	55,6 (n=5)	0,21	44,1 (n=15)	54,8 (n=17)	0,86
	N/A	13,7 (n=3)	22,2 (n=2)	1,00	5,9 (n=2)	-	0,48
ЛДГ (Ед/л) среднее \pm СО	516 \pm 499	636 \pm 476	0,77	305 \pm 203	197 \pm 39	0,02	
Тромбоциты ($\times 10^9$ /л) среднее \pm СО	326 \pm 106	367 \pm 153	0,45	257 \pm 96	240 \pm 106	0,79	



Индекс пролиферативной активности	Медиана, мес.	Выживаемость, %		
		1-годичная	3-летняя	5-летняя
Высокий ($\geq 70\%$)	24,4	78,7	47,9	31,1
Низкий ($< 70\%$)	10,6	33,3	-	-

Рисунок 2 – Безрецидивная выживаемость пациентов с агрессивными В-НХЛ в зависимости от индекса пролиферативной активности в первичной опухоли

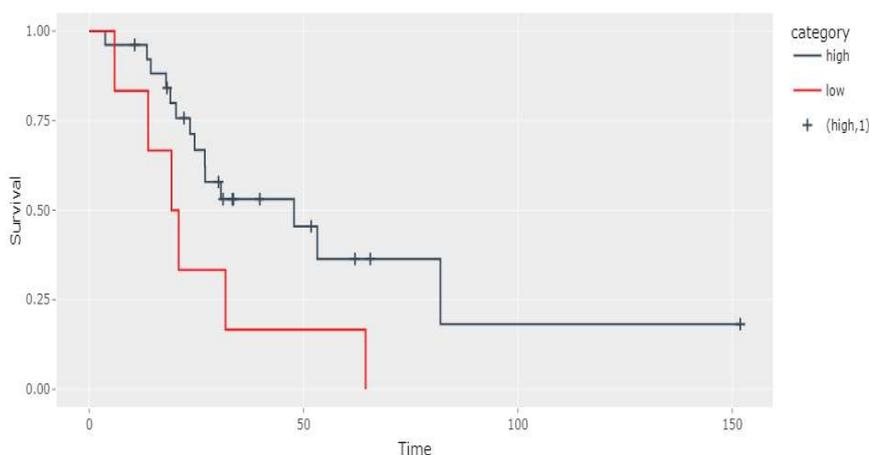
низкими значениями ($p=0,018$). Схожая закономерность наблюдалась и в отношении общей выживаемости ($p=0,023$).

Проанализировано влияние ИПА в рецидивных индолентных В-НХЛ на показатель бессобытийной пострецидивной выживаемости (рис. 7). Наблюдаемая тенденция в отношении неблагоприятного прогностического значения высокого ИПА в рецидивных индолентных В-НХЛ не достигла уровня статистической значимости ($p=0,057$). Для индолентных рецидивных В-НХЛ при высоких значениях ИПА ($\geq 25\%$) риск про-

грессирования заболевания увеличивается в 2,8 раза (95%ДИ 1,2 – 6,1, $p=0,02$), смерти – в 2,5 раза (95%ДИ 1,2 – 7,1, $p=0,006$).

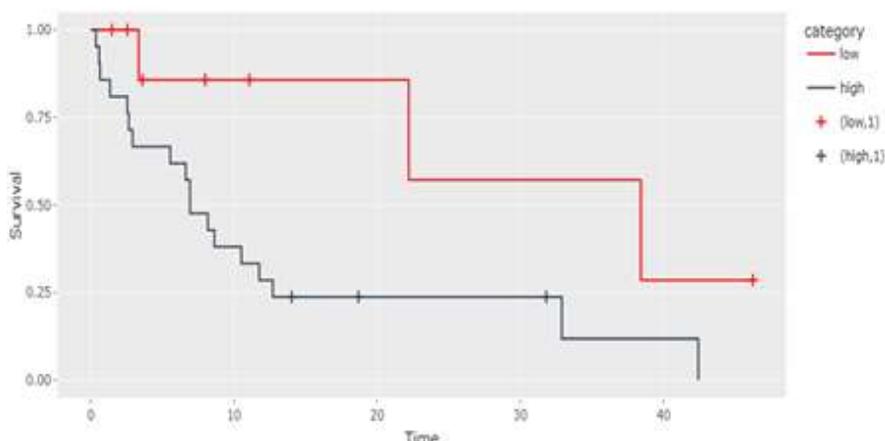
Обсуждение

Несмотря на широкое применение ИПА как независимого прогностического фактора, его значение и клиническая интерпретация при лимфо-пролиферативных процессах варьирует в зависимости от нозологии и клинического контекста [7, 8, 9, 12].



Индекс пролиферативной активности	Медиана, мес.	Выживаемость, %		
		1-годичная	3-летняя	5-летняя
Высокий ($\geq 70\%$)	39,8	95,8	53,5	36,7
Низкий ($< 70\%$)	19,2	83,3	16,7	16,7

Рисунок 3 – Общая выживаемость пациентов с агрессивными В-НХЛ в зависимости от индекса пролиферативной активности в первичной опухоли



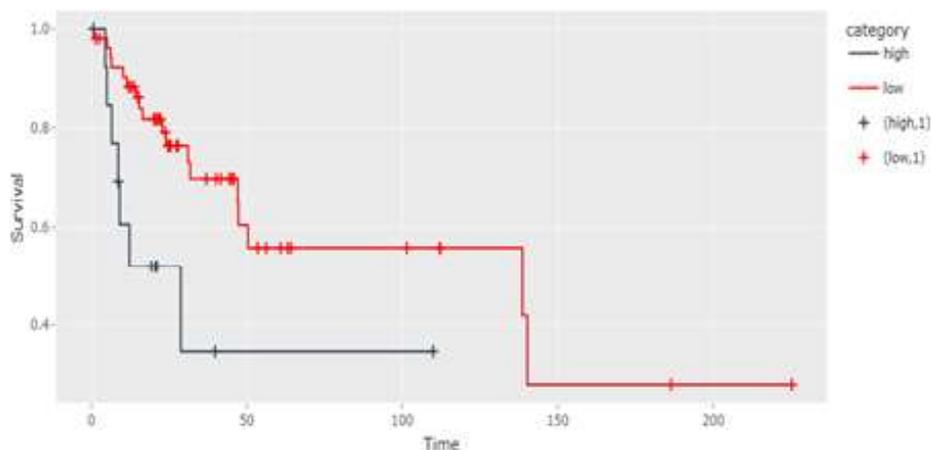
Индекс пролиферативной активности	Медиана, мес.	Выживаемость, %		
		1-годичная	3-летняя	5-летняя
Высокий ($\geq 70\%$)	6,8	29,6	11,9	-
Низкий ($< 70\%$)	38,4	85,7	57,1	-

Рисунок 4 – Пострецидивная бессобытийная выживаемость пациентов с агрессивными В-НХЛ в зависимости от индекса пролиферативной активности в рецидивной опухоли

В настоящем исследовании установлено, что у пациентов с индолентными В-НХЛ рецидив заболевания происходил раньше при более высоких значениях ИПА ($\geq 45\%$) в первичной опухоли. Это согласуется с результатами, полученными другими авторами, свидетельствующими о высоком риске прогрессирования фолликулярной лимфомы с высокими значениями ИПА [10, 16, 18]. По данным Nichols et al. [15] высокий ИПА ($\geq 30\%$) связан с более длительной выживаемостью без прогрессирования (ВБП) в подгруппе

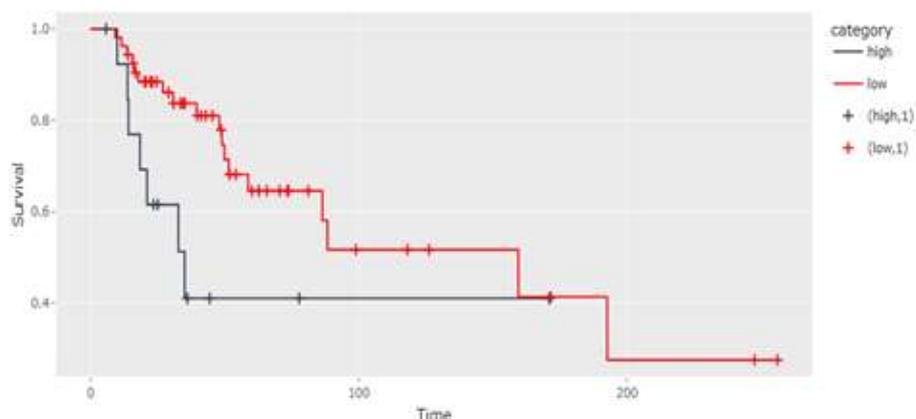
пациентов с фолликулярной лимфомой, получавших R-СНОР. В группе пациентов, получавших BR (бендамустин-ритуксимаб), ИПА не оказывал влияния на ВБП.

Xue et al. [17] подчёркивают прогностическую значимость ИПА и гистологического грейда фолликулярной лимфомы. Пациенты с ИПА $\geq 30\%$ имели значимо более высокую выживаемость без прогрессирования, чем пациенты с



Индекс пролиферативной активности	Медиана, мес.	Выживаемость, %		
		1-годичная	3-летняя	5-летняя
Высокий ($\geq 45\%$)	12,3	82,8	51,9	34,6
Низкий ($< 45\%$)	101,7	88,3	63,2	55,8

Рисунок 5 – Безрецидивная выживаемость пациентов с индолентными В-НХЛ в зависимости от индекса пролиферативной активности в первичной опухоли



Индекс пролиферативной активности	Медиана, мес.	Выживаемость, %		
		1-годичная	3-летняя	5-летняя
Высокий ($\geq 45\%$)	32,8	91,4	41,0	41,0
Низкий ($< 45\%$)	88,4	95,5	75,1	59,2

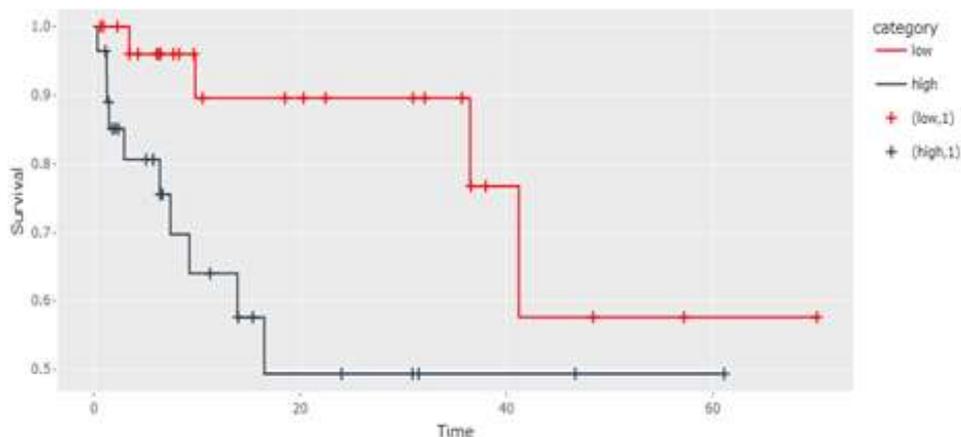
Рисунок 6 – Общая выживаемость пациентов с индолентными В-НХЛ в зависимости от индекса пролиферативной активности в первичной опухоли

ИПА $< 30\%$. Общая 5-ти и 10-ти летняя выживаемость составила 99,3% и 91% соответственно.

Результаты ряда исследований свидетельствуют о наличии связи высокого ИПА ($> 80\%$) при ДВКЛ с более низкими показателями общей выживаемости (ОВ) и выживаемостью без прогрессирования (ВБП) [11, 13, 14]. В нашем исследовании пациенты с первичными агрессивными В-НХЛ и высокими значениями ИПА имели более высокую выживаемость, чем пациенты

с низким ИПА в первичной опухоли. Обратная закономерность выявлена в отношении ИПА в рецидивных опухолях: пострецидивная бессобытийная выживаемость у пациентов с рецидивными агрессивными В-НХЛ и высокими значениями ИПА была значительно ниже, чем при низких значениях ИПА.

По данным Miller et al. общая выживаемость пациентов с агрессивными В-НХЛ и высокими ИПА ($\geq 80\%$) значительно ниже, по сравнению с



Индекс пролиферативной активности	Медиана, мес.	Выживаемость, %		
		1-годичная	3-летняя	5-летняя
Высокий ($\geq 25\%$)	16,5	70,1	49,1	49,1
Низкий ($< 25\%$)	-	81,4	81,4	57,0

Рисунок 7 – Пострецидивная бессобытийная выживаемость пациентов с индолентными В-НХЛ в зависимости от индекса пролиферативной активности в рецидивной опухоли

пациентами, имевшими опухоли с более низкой пролиферативной активностью. Только 18% пациентов с агрессивными В-НХЛ пережили 1 год, в то время как одногодичная и 3-х летняя выживаемость для пациентов с ИПА $\leq 80\%$ составила 85% и 59% соответственно. Относительный риск смерти пациентов с агрессивными типами лимфом и высокими значениями Ki-67 ($\geq 80\%$) составил 5,9. Предполагается, что в данном случае ИПА $\geq 80\%$ может быть важным предиктором низкой выживаемости [11].

Отмечается значительная ассоциация ИПА с молекулярно-биологическими типами ДВКЛ (GCB/non-GCB). Показано, что ДБКЛ non-GCB типа характеризуется более высокими средними значениями ИПА, чем ДВКЛ GCB типа [12, 14]. Среди ДБКЛ non-GCB типа доля опухолей с ИПА более 80% была выше, чем среди ДВКЛ GCB типа. Кроме того, экспрессия с-Мус была связана с более высоким ИПА.

Достаточно много рандомизированных исследований посвящено оценке клинической значимости ИПА с целью прогнозирования выживаемости [4-18]. Однако полученные результаты неоднозначны. Противоречивость данных может объясняться различиями в использованных пороговых значениях ИПА, количестве пациентов в исследуемых выборках, расовой структуре популяции и ряде других факторов, что, в свою очередь, требует проведения более масштабных исследований по включению ИПА в модель оценки фактора риска.

Заключение

Установлено, что при агрессивных В-НХЛ высокий индекс пролиферативной активности в первичной опухоли является благоприятным прогностическим фактором в отношении безрецидивной выживаемости. В то же время при индолентных В-НХЛ высокий ИПА в первичной опухоли ассоциирован с более низкими показателями общей и безрецидивной выживаемости. В обеих нозологических подгруппах высокий ИПА в рецидивных опухолях ассоциировался с более низкими показателями бессобытийной пострецидивной выживаемости.

Высокий ИПА при агрессивных рецидивных В-НХЛ ассоциирован с увеличением риска прогрессирования заболевания в 4,8 раза, смерти в 2,5 раза. Для индолентных рецидивных В-НХЛ при высоких значениях ИПА риск прогрессирования заболевания увеличивается в 2,8 раза, смерти – в 2,5 раза.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. Москва, 2021. 252 с.
2. Siegel, R. L. Cancer statistic, 2020 / R. L. Siegel, K. D. Miller, A. Jemal // CA: A cancer journal for clinicians. 2020 Jan. Vol. 70, № 1. P. 7–30. DOI: 10.3322/caac.21590
3. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2010–2019 гг. / А. Е. Океанов, П.И. Моисеев, Л.Ф. Левин [и др.]; под ред. С. Л. Полякова. Минск : РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, 2020. 298 с.

4. Lymphoma Recurrence 5 Years or Later Following Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Characteristics and Outcome / J.-F. Larouche, F. Berger, C. Chassagne-Clément [et al.] // Journal of clinical oncology. – 2010. Vol. 28, № 12. – P. 2094–2100. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.5860
5. Event-Free Survival at 24 Months Is a Robust End Point for Disease-Related Outcome in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Immunochemotherapy / M. J. Maurer, H. Ghesquière, J.-P. Jais [et al.] // Journal of clinical oncology. 2014 Apr. Vol. 32, № 10. P. 1066–1073. DOI: 10.1200/JCO.2013.51.5866
6. Kesireddy, M. Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: «Dazed and Confused» / M. Kesireddy, M. Lunning // Oncology (Williston Park). 2022. Vol. 36, № 6. P. 366–375. DOI: 10.46883/2022.25920963
7. The prognostic and predictive potential of Ki-67 in triple-negative breast cancer / X. Zhu, L. Chen, B. Huang [et al.] // Scientific reports. 2020 Jan. Vol. 10, № 1. P. 225. DOI: 10.1038/s41598-019-57094-3
8. Ki-67 is a valuable prognostic predictor of lymphoma but its utility varies in lymphoma subtypes: evidence from a systematic meta-analysis / X. He, Z. Chen, T. Fu [et al.] // BMC Cancer. 2014 Mar. Vol. 14. P. 153. DOI: 10.1186/1471-2407-14-153
9. Sales Gil, R. Ki-67: More Hidden behind a ‘Classic Proliferation Marker’ / R. Sales Gil, P. Vagnarelli // Trends in biochemical science. 2018 Oct. Vol. 43, № 10. P.747–748. DOI: 10.1016/j.tibs.2018.08.004
10. High Ki67 Index Is Associated with Shorter Progression Free Survival in Follicular Lymphoma Patients Treated with Frontline Immunochemotherapy / J. Han, C. M. McCall, S. Isom [et al.] // Blood. 2023. Vol. 142, suppl. 1. Art. 4385. DOI: 10.1182/blood-2023-180106
11. Prognostic Significance of the Ki-67 -Associated Proliferative Antigen in Aggressive Non-Hodgkin’s Lymphomas: A Prospective Southwest Oncology Group Trial / T. P. Miller, T. M. Grogan, S. Dahlberg [et al.] // Blood. 1994 Mar. Vol. 83, № 6. P. 1460–1466.
12. Ki67 Proliferation Index in Germinal and Non-Germinal Subtypes of Diffuse Large B-Cell Lymphoma / A. A. Hashmi, S. N. Iftikhar, G. Nargus [et al.] // Cureus. 2021 Feb. Vol. 13, № 2. Art. e13120. DOI 10.7759/cureus.13120
13. High Ki67 proliferation index but not cell-of-origin subtypes is associated with shorter overall survival in diffuse large B-cell lymphoma / F. Zaiem, R. Jerbi, O. Albanyan [et al.] // Avicenna journal of medicine. 2020 Oct. Vol. 10, № 4. P. 241–248. DOI: 10.4103/ajm.ajm_81_20
14. High Ki-67 expression in diffuse large B-cell lymphoma patients with non-germinal center subtype indicates limited survival benefit from R-CHOP therapy / Z.-M. Li, J.-J. Huang, Y. Xia [et al.] // European journal of haematology. 2012 Jun. Vol. 88, № 6. P. 510–517. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2012.01778.x
15. Ki67 proliferation index in follicular lymphoma is associated with favorable outcome in patients treated with R-CHOP / M. M. Nichols, S. L. Ondrejka, S. Patil [et al.] // Leukemia and lymphoma. 2023 Jul-Aug. Vol. 64, № 8. P. 1433–1441. DOI: 10.1080/10428194.2023.2214651
16. Prognostic significance of histologic grade and Ki-67 proliferation index in follicular lymphoma / T. Xue, B.-H. Yu, W.-H. Yan [et al.] // Hematological oncology. 2020 Dec. Vol. 38, № 5. P. 665–672. DOI: 10.1002/hon.2778
17. MIB-1 labeling index as a prognostic factor for patients with follicular lymphoma treated with rituximab plus CHOP therapy / E. Yamamoto, N. Tomita, S. Sakata [et al.] // Cancer science. 2013 Dec. Vol. 104, № 12. P. 1670–1674. DOI: 10.1111/cas.12288
18. Association of quantitative assessment of the intrafollicular proliferation index with outcome in follicular lymphoma / M. Kedmi, C. V. Hedvat, J. Maragulia [et al.] // British journal of haematology. 2014 Mar. Vol. 164, № 5. P. 646–652. DOI: 10.1111/bjh.12667

Поступила 14.10.2024 г.

Принята в печать 11.02.2025 г.

References

1. Kaprin AD, Starinskiy VV, Shakhzadova AO, red. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Moscow, RF; 2021. 252 p. (In Russ.)
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistic, 2020. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2020 Jan;70(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21590
3. Okeanov AE, Moiseev PI, Levin LF, Evmenenko AA, Ipatiy TB; Polyakov SL, red. Rak v Belarusi: tsifry i fakty. Cancer in Belarus: figures and facts. Analysis of the data of the Belarusian Cancer Registry for 2010-2019. Minsk, RB: RNPTs OMR im NN Aleksandrova; 2020. 298 p. (In Russ.)
4. Larouche J-F, Berger F, Chassagne-Clément C, Ffrench M, Callet-Bauchu E, Sebban C, et al. Lymphoma Recurrence 5 Years or Later Following Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Characteristics and Outcome. Journal of Clinical Oncology. 2010 Apr;28(12):2094-20100. doi: 10.1200/JCO.2009.24.5860
5. Maurer MJ, Ghesquière H, Jais J-P, Witzig TE, Haioun C, Thompson CA, et al. Event-Free Survival at 24 Months Is a Robust End Point for Disease-Related Outcome in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Immunochemotherapy. Journal of Clinical Oncology. 2014 Apr;32(10):1066-1073. doi: 10.1200/JCO.2013.51.5866
6. Kesireddy M, Lunning M. Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: «Dazed and Confused». Oncology (Williston Park). 2022 Jun;36(6):366-375. doi: 10.46883/2022.25920963
7. Zhu X, Chen L, Huang B, Wang Y, Ji L, Wu J, et al. The prognostic and predictive potential of Ki-67 in triple-negative breast cancer. Scientific Reports. 2020 Jan;10(1):225. doi: 10.1038/s41598-019-57094-3
8. He X, Chen Z, Fu T, Jin X, Yu T, Liang Y, et al. Ki-67 is a valuable prognostic predictor of lymphoma but its utility varies in lymphoma subtypes: evidence from a systematic meta-analysis. BMC Cancer. 2014 Mar;14:153. doi: 10.1186/1471-2407-14-153
9. Sales Gil R, Vagnarelli P. Ki-67: More Hidden behind a ‘Classic Proliferation Marker’. Trends in Biochemical Science. 2018 Oct;43(10):747-748. doi: 10.1016/j.tibs.2018.08.004
10. Jianmin Han, Chad M McCall, Scott Isom, Wesley Smith,

- Dakota Jenneman, Stephanie Begley, et al. High Ki67 Index Is Associated with Shorter Progression Free Survival in Follicular Lymphoma Patients Treated with Frontline Immunochemotherapy. *Blood*. 2023;142(Suppl 1):4385. doi: 10.1182/blood-2023-180106
11. Miller TP, Grogan TM, Dahlberg S, Spier CM, Braziel RM, Banks PM, et al. Prognostic Significance of the Ki-67 -Associated Proliferative Antigen in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas: A Prospective Southwest Oncology Group Trial. *Blood*. 1994 Mar;83(6):1460-1466.
 12. Hashmi AA, Iftikhar SN, Nargus G, Ahmed O, Asghar IA, Shirazi UA, et al. Ki67 Proliferation Index in Germinal and Non-Germinal Subtypes of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Cureus*. 2021 Feb;13(2):e13120. doi: 10.7759/cureus.13120
 13. Zaiem Feras, Jerbi R, Albanyan O, Puccio J, Kafri Z, Yang J, et al. High Ki67 proliferation index but not cell-of-origin subtypes is associated with shorter overall survival in diffuse large B-cell lymphoma. *Avicenna Journal of Medicine*. 2020 Oct;10(4):241-248. doi: 10.4103/ajm.ajm_81_20
 14. Li Z-M, Huang J-J, Xia Y, Zhu Y-J, Zhao W, Wei W-X, et al. High Ki-67 expression in diffuse large B-cell lymphoma patients with non-germinal center subtype indicates limited survival benefit from R-CHOP therapy. *European Journal of Haematology*. 2012 Jun;88(6):510-517. doi: 10.1111/j.1600-0609.2012.01778.x
 15. Nichols MM, Ondrejka SL, Patil S, Durkin L, Hill BT, Hsi ED. Ki67 proliferation index in follicular lymphoma is associated with favorable outcome in patients treated with R-CHOP. *Leukemia and Lymphoma*. 2023 Jul-Aug;64(8):1433-1441. doi: 10.1080/10428194.2023.2214651
 16. Xue T, Yu B-H, Yan W-H, Jiang X-N, Tian T, Zhou X-Y, et al. Prognostic significance of histologic grade and Ki-67 proliferation index in follicular lymphoma. *Hematological Oncology*. 2020 Dec;38(5):665-672. doi: 10.1002/hon.2778
 17. Yamamoto E, Tomita N, Sakata S, Tsuyama N, Takeuchi K, Nakajima Y, et al. MIB-1 labeling index as a prognostic factor for patients with follicular lymphoma treated with rituximab plus CHOP therapy. *Cancer Science*. 2013 Dec;104(12):1670-1674. doi: 10.1111/cas.12288
 18. Kedmi M, Hedvat CV, Maragulia J, Zhang Z, Zelenetz AD. Association of quantitative assessment of the intrafollicular proliferation index with outcome in follicular lymphoma. *British Journal of Haematology*. 2014 Mar;164(5):646-652. doi: 10.1111/bjh.12667

Submitted 14.10.2024

Accepted 11.02.2025

Сведения об авторах:

Д.А. Давыдов – к.м.н., зав. лабораторией морфологии, молекулярной и клеточной биологии с группой экспериментальной медицины, ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», e-mail: dedavidoff@rambler.ru – Давыдов Денис Александрович;

Е.П. Шупилова – научный сотрудник лаборатории морфологии, молекулярной и клеточной биологии с группой экспериментальной медицины, ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»;

И.Ю. Жерко – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории морфологии, молекулярной и клеточной биологии с группой экспериментальной медицины, ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», <https://orcid.org/0000-0002-5134-3666>;

А.С. Петухова – биолог онкологического отделения иммуноморфологии и протеомики, ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»;

А.Ф. Могилянчик – младший научный сотрудник лаборатории морфологии, молекулярной и клеточной биологии с группой экспериментальной медицины, ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»;

А.С. Портянко – д.м.н., зав. Республиканской молекулярно-генетической лабораторией канцерогенеза, ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Information about authors:

D.A. Davydov – Candidate of Medical Sciences, head of the Laboratory of Morphology, Molecular and Cellular Biology with Experimental Medicine Group, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus.

e-mail: dedavidoff@rambler.ru – Denis A. Davydov;

E.P. Shupilova – researcher of the Laboratory of Morphology, Molecular and Cellular Biology with Experimental Medicine Group, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus.

I.Y. Zherka – Candidate of Medical Sciences, senior researcher of the Laboratory of Morphology, Molecular and Cellular Biology with Experimental Medicine Group, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, <https://orcid.org/0000-0002-5134-3666>;

A.S. Petuhova – biologist of the Oncology Department of Immunomorphology and Proteomics, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus.

A.F. Mahilyanchik – junior researcher of the Laboratory of Morphology, Molecular and Cellular Biology with Experimental Medicine Group, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus.

A.S. Portyanko – Doctor of medical sciences, head of the Republican Molecular Genetic Laboratory of Carcinogenesis, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus.