



ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

Клинико-гематологические показатели прогноза ответа на терапию первой линии у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой

С.В. Самарина¹, Е.Л. Назарова¹, Н.В. Минаева¹, Е.Н. Зотина¹, И.В. Парамонов¹, С.В. Грицаев²

¹ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА», ул. Красноармейская, д. 72, Киров, Российская Федерация, 610027

²ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА», ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

Clinical and Hematological Predictors of Response to First-Line Therapy in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma

SV Samarina¹, EL Nazarova¹, NV Minaeva¹, EN Zotina¹, IV Paramonov¹, SV Gritsaev²

¹Kirov Research Institute of Hematology and Transfusiology, 72 Krasnoarmeiskaya str., Kirov, Russian Federation, 610027

²Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

РЕФЕРАТ

Цель. Оценить прогностическое значение клинико-гематологических показателей, используемых в повседневной работе врача-гематолога для разделения больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ) на группы риска, и обосновать необходимость поиска новых факторов прогноза.

Методы. В исследование включен 101 пациент с впервые диагностированной ДВКЛ в возрасте 18–80 лет (медиана 58 лет). Женщин было 53, мужчин — 48. В качестве терапии первой линии пациенты получали программу R-CHOP. В зависимости от ответа на терапию все больные разделены на 4 группы: с полным ответом (ПО; $n = 58$), частичным ответом (ЧО; $n = 15$), резистентностью к первой линии терапии ($n = 19$), ранними рецидивами (РР; $n = 9$). Медиана наблюдения за больными составила 22 мес. (диапазон 2–120 мес.).

Результаты. При оценке влияния возраста на эффективность терапии по схеме R-CHOP в первой линии значимой разницы в частоте ответов у пациентов моложе и старше 65 лет не установлено. Выявлены статистически значимые различия при анализе двух параметров международного прогностического индекса (IPI; стадия заболевания, экстранодальные поражения) и В-симптомов в группах с ПО и резистентным течением заболевания. При этом статистически значимой разницы по этим же показателям в группах с ПО и РР не обнаружено. Медиана 2-летней безрецидивной выживаемости у больных с ПО не была достигнута. У пациентов с ЧО она составила 12 мес. Медиана 2-летней общей выживаемости у больных с ПО, ЧО и РР не была достигнута, а у пациентов с резистентным течением ДВКЛ она составила 10 мес.

Заключение. Результаты проведенного исследования подтверждают прогностическую значимость факторов, используемых для разделения больных ДВКЛ на группы риска. Вместе с тем вариабельность клинического течения заболевания, особенно при низком показателе IPI, свидетельствует о необходимости поиска новых прогностических параметров, связанных с течением ДВКЛ.

ABSTRACT

Aim. To assess the prognostic value of clinical and hematological parameters used by hematologists for risk stratification in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), and to justify the need for discovering new prognostic factors.

Methods. The trial included 101 patients (48 men and 53 women) with newly diagnosed DLBCL at the age of 18–80 years (median age 58 years). The patients received R-CHOP as first-line therapy. Depending on their response all patients were stratified into 4 groups: with complete response (CR; $n = 58$), partial response (PR; $n = 15$), resistance to first-line therapy ($n = 19$), and early relapses (ER; $n = 9$). Median follow-up was 22 months (range 2–120 months).

Results. In terms of age influence on the efficacy of R-CHOP as first-line therapy no significant differences were established in regard to response in patients younger and older than 65 years. Statistically significant differences were observed while analyzing two parameters of International Prognostic Index (IPI; disease stage and extranodal lesions) and B-symptoms in the CR and therapy-resistant groups. With respect to the same parameters no significant differences were found in the CR and ER groups. Median 2-year disease-free survival was not achieved in patients with CR. In patients with PR it was 12 months. Median 2-year overall survival in patients with CR, PR, and ER was not achieved, and in patients with therapy-resistant DLBCL it was 10 months.

Conclusion. Results of the trial confirm prognostic value of factors applied for risk stratification in DLBCL. However, variability of clinical course of the disease, especially with a low IPI score, suggests the need for new prognostic parameters associated with the course of DLBCL.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, прогноз, индукционная терапия, выживаемость.

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma, prognosis, induction therapy, survival.

Получено: 5 июня 2018 г.

Принято в печать: 3 декабря 2018 г.

Received: June 5, 2018

Accepted: December 3, 2018

Для переписки: Светлана Валерьевна Самарина, ул. Красноармейская, д. 72, Киров, Российская Федерация, 610027; e-mail: samarinasv2010@mail.ru

For correspondence: Svetlana Valer'evna Samarina, 72 Krasnoarmeiskaya str., Kirov, Russian Federation, 610027; e-mail: samarinasv2010@mail.ru

Для цитирования: Самарина С.В., Назарова Е.Л., Минаева Н.В. и др. Клинико-гематологические показатели прогноза ответа на терапию первой линии у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Клиническая онкогематология. 2019;12(1):68–72.

For citation: Samarina SV, Nazarova EL, Minaeva NV, et al. Clinical and Hematological Predictors of Response to First-Line Therapy in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Clinical oncohematology. 2019;12(1):68–72.

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-68-72

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-68-72

ВВЕДЕНИЕ

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) — наиболее часто встречающийся вариант агрессивной неходжкинской лимфомы. Отличительной особенностью ДВКЛ является биологическая гетерогенность, проявляющаяся отчасти в разных эффективности индукционных курсов и сроках наступления рецидивов. Последние десятилетия стандартом лечения больных ДВКЛ является схема СНОР и ее модификации с добавлением моноклональных анти-CD20-антител (ритуксимаб). Тем не менее в 25–30 % случаев назначение комбинации ритуксимаба, циклофосамида, доксорубина, винкристина и преднизолона (R-СНОР) не ведет к достижению желаемого ответа. Более того, у 20 % больных регистрируется первичная резистентность и еще у 10 % — ранние рецидивы [1–5].

Используемые в настоящее время прогностические шкалы не всегда позволяют оценить течение ДВКЛ. Это препятствует возможности своевременного выбора интенсивного лечения и обоснования целесообразности выполнения трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

Перспективным направлением улучшения результатов лечения больных ДВКЛ может быть применение новых лекарственных средств. Одно из них — леналидомид, лечебный эффект которого, в частности, обеспечивается восстановлением противоопухолевой активности Т-лимфоцитов [6]. По данным J.R. Westin и соавт. [7], при включении леналидомида и обинутузумаба в состав схемы СНОР частота ответа достигает 98 %. Не менее обнадеживающие результаты получены при назначении ингибиторов иммунных контрольных точек, новых моноклональных антител и при применении CAR Т-клеток [8].

В связи с этим особую актуальность приобретает поиск новых, высокоинформативных маркеров, включение которых в состав прогностических шкал позволяло бы корректно стратифицировать больных ДВКЛ на группы риска и обосновывать назначение препаратов с таргетным механизмом действия.

Цель — оценить прогностическое значение клинико-гематологических показателей, используемых

в повседневной работе врача-гематолога для разделения больных ДВКЛ на группы риска, и обосновать необходимость поиска новых факторов прогноза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На первом этапе сформулированы критерии отбора, позволяющие получить следующую информацию: возраст больных, морфологический подтип ДВКЛ, международный прогностический индекс (PI), стадия заболевания, наличие В-симптомов, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), эффективность индукционной терапии R-СНОР, статус ДВКЛ при последующем наблюдении, статус пациента в постиндукционный период. На втором этапе в соответствии с критериями отбора из базы данных ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России подобраны истории болезни 101 больного с впервые диагностированной ДВКЛ, наблюдавшихся с апреля 2005 г. по март 2018 г. На третьем этапе ретроспективно проанализированы результаты обследования, лечения и наблюдения за пациентами.

Диагноз ДВКЛ устанавливали по результатам гистологического и иммуногистохимического исследований биоптатов лимфатических узлов (73 %), а также глоточного лимфоидного кольца, щитовидной железы, желудка, костей и мягких тканей (27 %). Распространенность опухолевого процесса оценивалась с помощью компьютерной или магнитно-резонансной томографии органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза.

Медиана возраста больных составила 58 лет (диапазон 18–80 лет). Женщин было 53, мужчин — 48. Больных в возрасте 65 лет и старше было 32 (31,7 %), моложе 65 лет — 69 (68,3 %). Стадии заболевания устанавливали в соответствии с классификацией Ann Arbor [2]. У 16 (15,8 %) пациентов имела место I стадия, у 24 (23,8 %) — II, у 22 (21,8 %) — III, у 39 (38,6 %) — IV. В-симптомы встречались у 59 (58,4 %) больных. Иммуногистохимический тип ДВКЛ определен у 80 (89,1 %) пациентов: GCB-подтип — у 30 (37,5 %), non-GCB-подтип — у 50 (62,5 %). Группу риска определяли по международному прогностическому индексу (PI) [9, 10]. В группы с низким, промежуточным и высоким

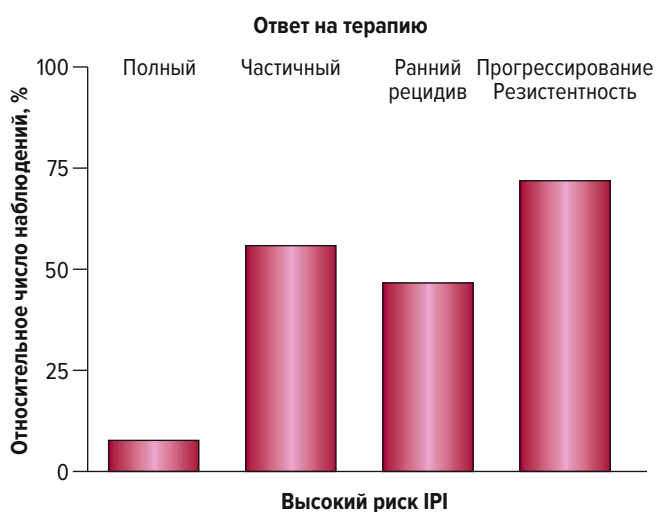


Рис. 1. Ответ на терапию больных ДВКЛ с высоким риском по IPI

Fig. 1. Response to therapy in DLBCL patients with high IPI risk

IPI-рисками отнесены 27 (26,7 %), 45 (44,6 %) и 29 (28,7 %) пациентов соответственно.

Все больные в качестве первой линии терапии получали программу R-CHOP. Ответ на лечение оценивали в соответствии с критериями, разработанными Международной рабочей группой [11, 12]. В зависимости от ответа на терапию сформированы 4 группы: 58 (57,4 %) больных с полным ответом (ПО), 15 (14,9 %) — с частичным (ЧО), 19 (18,8 %) — с резистентностью к первой линии терапии, 9 (8,9 %) — с ранними рецидивами (РР). Медиана наблюдения за больными составила 22 мес. (диапазон 2–120 мес.).

Статистический анализ

Статистический анализ различий качественных показателей между группами проводился по критерию Пирсона χ^2 и точному критерию Фишера на основе созданной базы данных. Для подготовки данных к анализу использовался программный продукт MS Office Excel версии 2016. Анализ полученных результатов выполнен в программе IBM SPSS Statistics версии 25. Построение кривых выживаемости осуществлялось по методу Каплана—Мейера. Для построения кривой общей выживаемости (ОВ) продолжительность жизни рассчитывалась от даты начала индукционной терапии до смерти по любой причине с цензурированием пациентов, остающихся под наблюдением. Для безрецидивной выживаемости (БРВ) продолжительность жизни определялась от даты начала терапии до даты рецидива. Значение $p < 0,05$ принято за статистически значимое во всех использованных тестах.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке влияния возраста на эффективность терапии установлено, что ПО у пациентов моложе 65 лет отмечался в 39 (56,5 %) случаях, а у больных в возрасте 65 лет и старше — в 19 (59,3 %) ($p = 0,788$). Статистически значимых различий в частоте возникновения РР не отмечалось — 5 (7,2 %) и 4 (12,5 %) соответственно

($p = 0,389$). Резистентное течение заболевания наблюдалось у 14 (20,3 %) пациентов моложе 65 лет, у 5 (15,6 %) — в возрасте 65 лет и старше ($p = 0,577$).

Анализ значения IPI выявил следующие результаты. В группах моложе и старше 65 лет частота случаев с низким показателем IPI значимо не различалась, хотя составила 20 (28,9 %) и 7 (21,9 %) соответственно ($p = 0,453$). Кроме того, низкий IPI выявлялся у 22 (37,9 %) больных с ПО и ни у одного из пациентов с резистентной ДВКЛ ($p = 0,002$). Обнаружены статистически значимые различия в частоте низкого показателя IPI в группах с ПО и ЧО — 22 (37,9 %) и 2 (13,3 %) больных соответственно ($p = 0,041$). При этом число пациентов с низким IPI в группах с ПО и РР статистически значимо не различалось — 22 (37,9 %) и 3 (33,3 %) соответственно ($p = 0,791$). Число больных с высоким IPI в группах с ПО, ЧО, РР и резистентной ДВКЛ имело значительные отличия — 4 (6,9 %), 8 (53,3 %), 4 (44,4 %) и 13 (68,4 %) соответственно ($p < 0,001$) (рис. 1).

В-симптомы в дебюте заболевания отмечались у 22 (39,7 %), 11 (73,3 %), 8 (88,9 %) и 18 (94,7 %) пациентов в группах с ПО, ЧО, РР и резистентной ДВКЛ соответственно. Минимальная частота конституциональных симптомов зафиксирована у больных с ПО, максимальная — в группе с резистентным течением: 22 (39,7 %) и 18 (94,7 %) соответственно ($p < 0,001$).

У всех пациентов с I стадией ДВКЛ зафиксирован ПО. Напротив, при IV стадии больных с ПО было статистически значимо меньше, чем пациентов с ЧО, РР и резистентностью, — 10 (17,2 %), 9 (60 %), 6 (66 %) и 14 (73,7 %) соответственно ($p < 0,001$).

Уровень ЛДГ в диапазоне референсных значений значимо чаще имел место в случаях с ПО ($n = 27$; 46,6 %), чем с ЧО ($n = 2$; 13,3 %) ($p = 0,020$) и резистентной ДВКЛ ($n = 1$; 5,3 %) ($p = 0,002$). Различия в сывороточной концентрации ЛДГ между группами больных с ПО и РР не достигали значимых величин — 27 (46,6 %) и 3 (33,3 %) соответственно ($p = 0,459$).

Поражение экстралимфатических органов статистически значимо чаще отмечалось у больных с резистентным течением ДВКЛ по сравнению с пациентами, достигшими ПО, — 12 (63,2 %) и 15 (25,9 %) соответственно ($p = 0,004$).

Резистентное течение ДВКЛ чаще наблюдалось у больных с non-GCB-подтипом по сравнению с GCB-подтипом опухоли — 10 (20 %) и 2 (6,7 %) соответственно ($p = 0,106$).

Медиана ОВ и БРВ больных, включенных в исследование, не была достигнута (рис. 2).

В ходе данной работы обнаружены существенные различия показателей БРВ и ОВ в группах с различным ответом на терапию по программе R-CHOP. Установлено, что медиана 2-летней БРВ у больных с ПО не достигнута, а у пациентов с ЧО она составила 12 мес. ($p = 0,001$) (рис. 3).

Медиана 2-летней ОВ у больных с ПО, ЧО и РР не достигнута, тогда как у пациентов с резистентным течением ДВКЛ она составила 10 мес. ($p < 0,001$). Статистическая значимость парных сравнений групп равна $p_{1,2} < 0,001$, $p_{1,3} = 0,054$, $p_{1,4} < 0,001$, $p_{2,3} = 0,245$, $p_{2,4} = 0,465$, $p_{3,4} = 0,107$, где индексы p обозначают сравниваемые группы: 1 — ПО, 2 — ЧО, 3 — РР, 4 — резистентное течение (рис. 4).

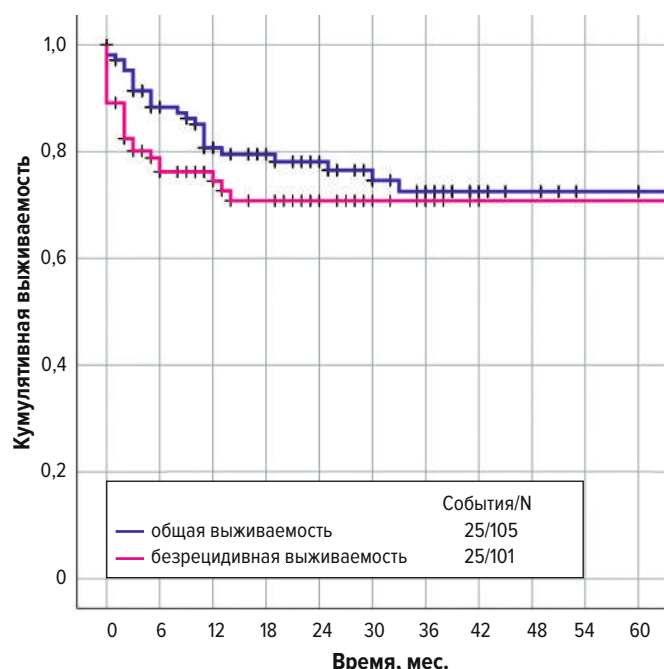


Рис. 2. Общая и безрецидивная выживаемость больных ДВКЛ

Fig. 2. Overall and disease-free survival of DLBCL patients

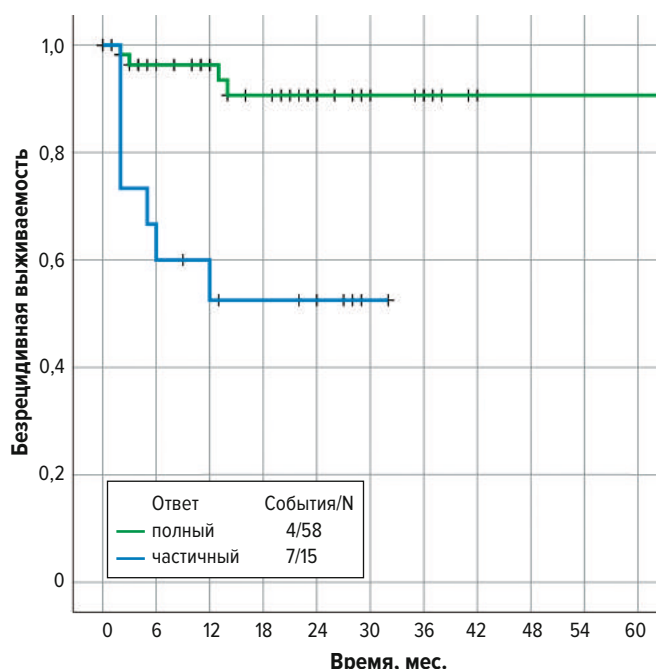


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость больных ДВКЛ в группах с различным ответом на терапию по схеме R-CHOP

Fig. 3. Disease-free survival of DLBCL patients with different response to R-CHOP therapy

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты ретроспективного анализа данных 101 больного подтверждают тезис о клинической вариабельности ДВКЛ, в частности, по характеру ответа на стандартную индукционную схему R-CHOP.

Ранее продемонстрирована возможность стратификации больных ДВКЛ на группы риска при использовании таких показателей, как возраст, уровень ЛДГ, стадия заболевания, вариант риска по IPI, экстранодальные поражения, подтип ДВКЛ [9, 10, 13–17].

В настоящем исследовании не установлено различий в эффективности схемы R-CHOP у больных разных возрастных групп. Можно предположить, что данная находка отчасти обусловлена хорошей переносимостью лечения по программе R-CHOP, что позволяет реализовывать ее терапевтический потенциал у больных ДВКЛ разного возраста. Вместе с тем нельзя исключить влияние на полученный результат небольшого числа наблюдений в исследовании при отсутствии данных о сопутствующих заболеваниях, соматическом статусе и соблюдении условий проведения терапии.

Нами подтверждена прогностическая значимость показателей, характеризующих особенности заболевания. Это некоторые параметры IPI (уровень ЛДГ, стадия заболевания, экстранодальные поражения) и В-симптомы. Как известно, уровень ЛДГ, стадия болезни и экстранодальные поражения относятся к факторам IPI [10, 11]. Признавая несомненную значимость IPI, следует отметить, что констатация низкого значения индекса не всегда связана с максимальной эффективностью лечения. Так, в группе с ПО низкий показатель IPI имел место только у 39,3 % больных. Более того, число больных с низким IPI не различалось в группах с ПО и РР. Напротив, мы выявили значимое

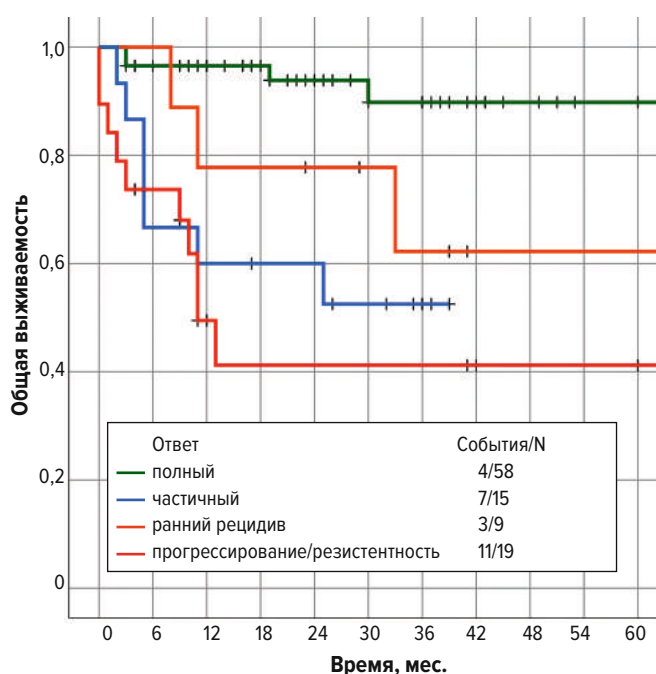


Рис. 4. Общая выживаемость больных ДВКЛ в группах с различным ответом на терапию по схеме R-CHOP

Fig. 4. Overall survival of DLBCL patients with different response to R-CHOP therapy

повышение числа случаев с РР и резистентным вариантом в группе с высоким IPI. Таким образом, можно заключить, что определения показателя IPI недостаточно для корректной стратификации больных ДВКЛ на группы риска, что обосновывает потребность в новых биологических маркерах, сопряженных с неблагоприятным течением ДВКЛ. Речь идет в первую очередь о больных с низким риском по IPI.

Необходимость в улучшении стратификации больных ДВКЛ на группы риска обусловлена ухудшением ОВ и БРВ при снижении качества жизни или отсутствии ответа на лечение.

Анализ литературных данных позволяет предположить прогностическую информативность экспрессии PD-1. Практический интерес к данной молекуле неслучаен и отчасти обусловлен наличием в арсенале онкологов и гематологов ингибиторов контрольных иммунных точек, таких как ниволумаб и пембролизумаб [18–23]. Х. Fang и соавт. [18] выявили высокую экспрессию PD-1, PD-L1 и TP63 в опухолевых клетках больных ДВКЛ. Наряду с возрастом, стадией заболевания и показателем IPI экспрессия PD-1 оказалась независимым прогностическим фактором ОВ больных ДВКЛ. Следует отметить, что экспрессия PD-L1 и TP63 в опухолевых клетках обнаружена у пациентов с низким IPI, при этом экспрессия PD-L1 коррелировала с неблагоприятным клиническим исходом, а двойная положительная экспрессия PD-L1 и TP63 не влияла на показатели выживаемости больных ДВКЛ, что требует проведения дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования подтверждают прогностическую значимость факторов, используемых для разделения больных ДВКЛ на группы риска. Вместе с тем гетерогенность клинических проявлений заболевания, особенно в случаях установления низкого показателя IPI, свидетельствует о необходимости поиска новых прогностических параметров, связанных с течением ДВКЛ.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: С.В. Самарина, С.В. Грицаев, Е.Н. Зотина.

Сбор и обработка данных: С.В. Самарина.

Предоставление материалов исследования: С.В. Самарина, Е.Л. Назарова, Н.В. Минаева.

Анализ и интерпретация данных: С.В. Самарина, С.В. Грицаев, Е.Н. Зотина.

Подготовка рукописи: С.В. Самарина, С.В. Грицаев, Е.Н. Зотина.

Окончательное одобрение рукописи: Е.Н. Зотина, Е.Л. Назарова, И.В. Парамонов, С.В. Грицаев.

Административная поддержка: И.В. Парамонов, Н.В. Минаева.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA: Cancer J Clin.* 2016;66(6):443–59. doi: 10.3322/caac.21357.
2. Tilly H, Vitolo U, Walewski J, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23(Suppl 7):vii78–82. doi: 10.1093/annonc/mds273.
3. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology.* 2011;2011(1):498–505. doi: 10.1182/asheducation-2011.1.498.
4. Coiffier B, Sarkozy C. Diffuse large B-cell lymphoma: R-CHOP failure-what to do? *Hematology.* 2016;2016(1):366–78. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.366.
5. Sant M, Minicozzi P, Mounier M, et al. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EURO-CARE-5, a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15(9):931–42. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70282-7.
6. Menard G, Dulong J, Nguyen TT, et al. Lenalidomide treatment restores in vivo T cell activity in relapsed/refractory FL and DLBCL. *Blood.* 2017;130(Suppl 1):729.
7. Westin JR, Oki Y, Nastoupil L, et al. Lenalidomide and obinutuzumab with CHOP for newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma: final phase I/II results. *Blood.* 2017;130(Suppl 1):189.
8. Петухов А.В., Маркова В.А., Моторин Д.В. и др. Получение CAR T-лимфоцитов, специфичных к CD19, и оценка их функциональной активности in vitro. *Клиническая онкогематология.* 2018;11(1):1–9. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-1-9.
[Petukhov AV, Markova VA, Motorin DV, et al. Manufacturing of CD19 Specific CAR T-Cells and Evaluation of their Functional Activity in Vitro. *Clinical oncohematology.* 2018;11(1):1–9. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-1-9. (In Russ)]
9. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood.* 2007;109(5):1857–61. doi: 10.1182/blood-2006-08-038257.
10. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;329(14):987–94. doi: 10.1056/nejm199309303291402.
11. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol.* 1999;17(4):1244. doi: 10.1200/jco.1999.17.4.1244.
12. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):579–86. doi: 10.1200/jco.2006.09.2403.
13. Kurtz D, Scherer F, Jin M, et al. Development of a dynamic model for personalized risk assessment in large B-cell lymphoma. *Blood.* 2017;130(Suppl 1):826.
14. Hamadani M, Hari PN, Zhang Y, et al. Early failure of frontline rituximab-containing chemoimmunotherapy in diffuse large B cell lymphoma does not predict futility of autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(11):1729–36.
15. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY12. *J Clin Oncol.* 2014;32(31):3490–6. doi: 10.1200/jco.2013.53.9593.
16. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(1):51–7. doi: 10.1038/bmt.2015.213.
17. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood.* 2017;130(16):1800–8. doi: 10.1182/blood-2017-03-769620.
18. Fang X, Xiu B, Yang Z, et al. The expression and clinical relevance of PD-1, PD-L1, and TP63 in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(15):e6398. doi: 10.1097/MD.0000000000006398.
19. Ключагина Ю.И., Соколова З.А., Барышникова М.А. Роль рецептора PD1 и его лигандов PDL1 и PDL2 в иммунотерапии опухолей. *Онкопедиатрия.* 2017;4(1):49–55. doi: 10.15690/onco.v4i1.1684.
[Klyuchagina Yul, Sokolova ZA, Baryshnikova MA. Role of PD-1 Receptor and Its Ligands PD-L1 and PD-L2 in Cancer Immunotherapy. *Onkopediatria.* 2017;4(1):49–55. doi: 10.15690/onco.v4i1.1684. (In Russ)]
20. Hayano A, Komohara Y, Takashima Y, et al. Programmed cell death ligand 1 expression in primary central nervous system lymphomas: a clinicopathological study. *Anticancer Res.* 2017;37(10):5655–66. doi: 10.21873/anticancer.12001.
21. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature.* 2000;403(6769):503–11. doi: 10.1038/35000501.
22. Alizadeh AA, Gentles AJ, Alencar AJ, et al. Prediction of survival in diffuse large B-cell lymphoma based on the expression of 2 genes reflecting tumor and microenvironment. *Blood.* 2011;118(5):1350–8. doi: 10.1182/blood-2011-03-345272.
23. Amin AD, Peters TL, Li L, et al. Diffuse large B-cell lymphoma: can genomics improve treatment options for a curable cancer? *Mol Case Stud.* 2017;3(3):a001719. doi: 10.1101/mcs.a001719.