

## ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ pSTAT3 ПРИ ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ НА РОССИЙСКОЙ ВЫБОРКЕ ПАЦИЕНТОВ

Елена Викторовна ВАНЕЕВА, Виталий Анатольевич РОСИН,  
Дмитрий Андреевич ДЬЯКОНОВ, Светлана Валерьевна САМАРИНА,  
Андрей Валентинович РЫЛОВ

*Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России  
6100027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72*

Цель исследования – оценить прогностическое значение экспрессии pSTAT3 при диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВККЛ) на российской выборке пациентов. **Материал и методы.** Ретроспективно оценены результаты лабораторного обследования 50 пациентов с впервые диагностированной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, проходивших лечение в клинике Кировского НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России с 2014 по 2017 г. С помощью иммуногистохимического и морфометрического методов определено относительное количество экспрессирующих pSTAT3 опухолевых клеток. Проанализирована взаимосвязь различного уровня экспрессии маркера с клинико-лабораторными показателями, оценены отдаленные результаты терапии больных. **Результаты и их обсуждение.** Гиперэкспрессия белка pSTAT3 ассоциирована с non-GCB подтипом заболевания, продвинутой стадией, возрастом пациентов 60 лет и более, а также с меньшей частотой достижения полных ремиссий при ДВККЛ. Больные с высокой степенью экспрессии маркера в опухолевых клетках имели более низкие показатели общей и беспрогрессивной выживаемости. Выявлено, что исследуемый маркер обладает хорошей предсказательной способностью, но не является независимым фактором прогноза при ДВККЛ. **Заключение.** Уровень экспрессии pSTAT3 является информативным фактором, позволяющим прогнозировать ответ на стандартную терапию при ДВККЛ, и может быть полезен для идентификации пациентов, нуждающихся в индивидуализации лечебной тактики при этом заболевании.

**Ключевые слова:** диффузная В-крупноклеточная лимфома, pSTAT3, экспрессия, выживаемость, GCB, non-GCB, IPI.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Автор для переписки:** Ванеева Е.В., e-mail: vaneeva.elena.vic@mail.ru

**Для цитирования:** Ванеева Е.В., Росин В.А., Дьяконов Д.А., Самарина С.В., Рылов А.В. Оценка прогностического значения экспрессии pSTAT3 при диффузной В-крупноклеточной лимфоме на российской выборке пациентов. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2019; 39 (5): 125–133. doi: 10.15372/SSMJ20190515.

## PROGNOSTIC VALUE OF pSTAT3 EXPRESSION IN DIFFUSIVE B-LARGE CELL LYMPHOMA IN THE RUSSIAN PATIENT SAMPLE

Elena Viktorovna VANEEVA, Vitaly Anatolyevich ROSIN, Dmitry Andreevich DYAKONOV,  
Svetlana Valeryevna SAMARINA, **Andrey Valentinovich RYLOV**

*Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of FMBA of Russia  
6100027, Kirov, Krasnoarmeyskaya str., 72*

The aim of the study was to evaluate the prognostic value of pSTAT3 expression in diffuse B-large cell lymphoma (DLBCL) in a Russian sample of patients. **Material and methods.** Retrospectively, the results of an examination of 50 patients with newly diagnosed DLBCL in the period from 2014 to 2017 were evaluated. Using immunohistochemical and morphometric methods, the relative number of tumor cells expressing pSTAT3 was determined. The relationship of various levels of marker expression with clinical and laboratory parameters was analyzed, and long-term results of patient therapy were evaluated. **Results and discussion.** The overexpression of pSTAT3 protein is associated with a non-GCB subtype of the disease, an advanced stage, the patients of 60 years and older age, as well as with a lower frequency of achieving complete remissions with DLBCL. Patients with a high degree of marker expression in tumor cells had lower rates of overall (OS) and progressive survival (PFS). It was revealed that the marker under study has

good predictive ability, but is not an independent prognosis factor for DLBCL. **Conclusions.** The level of expression of pSTAT3 is an informative factor that allows predicting the response to standard therapy for diffuse B-large cell lymphoma. The indicated marker may be useful for identifying patients who need individualization of therapeutic tactics for this disease.

**Key words:** diffuse large B-cell lymphoma, pSTAT3, expression, survival, GCB, non-GCB, IPI.

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

**Correspondence author:** Vaneeva E.V., e-mail: vaneeva.elena.vic@mail.ru

**Citation:** Vaneeva E.V., Rosin V.A., Dyakonov D.A., Samarina S.V., Rylov A.V. Prognostic value of pSTAT3 expression in diffusive B-large cell lymphoma in the russian patient sample. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 39 (5): 125–133. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190515.

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) является наиболее распространенным вариантом лимфопролиферативных заболеваний взрослых, составляя 30–40 % от всех неходжкинских лимфом. Эта нозология объединяет гетерогенную группу лимфоидных неоплазий с различными морфологическими, иммунофенотипическими, генетическими характеристиками, отличается варибельным клиническим течением и ответом на терапию [3, 10, 25, 27]. Стандартным лечебным подходом при этой патологии является полихимиотерапия по схеме R-СНОР (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон), применение которой позволило существенно улучшить показатели 5-летней общей выживаемости (ОВ). Однако у значительной части больных результаты лечения остаются неудовлетворительными. По данным разных авторов, от 30 до 50 % пациентов не имеют шансов на длительную ремиссию: заболевание остается рефрактерным к терапии или рано рецидивирует [4, 21].

В настоящее время для оценки вероятности раннего прогрессирования болезни в клинической практике используются международные прогностические индексы (International Prognostic Index, IPI; aaIPI), которые учитывают факторы, независимо влияющие на выживаемость: возраст пациентов, показатель общего состояния по пятиступенчатой шкале ВОЗ (статус ECOG), стадия заболевания, концентрация лактатдегидрогеназы и количество экстранодальных зон поражения. Указанные конструкции не потеряли своего значения при использовании современных программ лечения. Однако они не всегда позволяют точно оценить индивидуальный риск неудач терапии, поскольку в основном связаны с клиническими характеристиками пациентов и не затрагивают молекулярные особенности опухолевых клеток, которые могут играть важную роль в наступлении различных исходов заболевания у больных в пределах одной группы, определенной IPI [3, 7, 10, 20].

В последние десятилетия успехи молекулярной генетики позволили существенно продвинуться в понимании биологии заболевания. Установлено, что больные ДВККЛ неоднородны по профилю экспрессии генов (gene expression profiling, GEP). На основании полученной информации выделены две основные молекулярные подгруппы заболевания: из клеток герминативного центра (germinal center B-cell, GCB) и из активированных В-клеток (activated B cell, ABC). Данные подтипы соотносятся с прогнозом течения ДВККЛ при лечении по протоколу R-СНОР. Отмечено, что 5-летняя ОВ значительно выше в группе с профилем GCB, чем ABC (60 и 30 % соответственно) [19, 24, 26]. Однако в рутинной практике использование GEP ограничено вследствие трудоемкости и больших материальных затрат. В качестве суррогатных маркеров, коррелирующих с GEP, широкое использование получило определение иммуногистохимических подтипов заболевания (GCB и non-GCB) с помощью различных алгоритмов [8, 14, 19]. Таким образом, все большее значение при оценке риска ранней прогрессии ДВККЛ приобретают молекулярные факторы прогноза, которые наряду с традиционными клиническими подходами открывают новые возможности для совершенствования способов предсказания исхода заболевания [3, 18, 24].

На сегодняшний день к числу перспективных молекулярно-биологических маркеров течения ДВККЛ, а также потенциальных мишеней для таргетной терапии при данном заболевании относят pSTAT3 – сигнальный белок, один из важнейших участников семейства STAT (signal transducer and activator of transcription proteins), являющийся продуктом одноименного гена, расположенного на длинном плече хромосомы 17 в локусе q21.2. В неактивном состоянии протеин STAT3 локализован в цитоплазме клетки. Поступление сигналов с рецепторов интерлейкинов (IL) и факторов роста ведет к его фосфорилированию, которое происходит при обязательном участии нерецепторных тирозинкиназ семейства

JAK (Janus kinases) [6, 12, 23]. В процессе биохимической активации pSTAT3 димеризуется, переносится в ядро клетки, где выступает в качестве активатора транскрипции множества генов-мишеней (онкогенов), регулирующих иммунный ответ, пролиферацию и апоптоз клеток, а также задействованных в механизмах онкогенеза [1, 5]. В здоровых клетках активация белка является временным и строго контролируемым процессом [11].

По данным зарубежных исследований, избыточная продукция pSTAT3 выявлена при различных солидных и гематологических неоплазиях. Имеется ряд научных работ, свидетельствующих о важной роли бесконтрольной активации сигнального каскада JAK/STAT при ДВККЛ. Показано, что одним из центральных звеньев лимфомогенеза при этом заболевании является активация ядерного транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B, которая приводит к синтезу IL6 и IL10, активирующих STAT3. Аберрантная передача сигналов через JAK/STAT, в свою очередь, способствует росту, выживанию и метастазированию опухолевых клеток [16, 29]. Вместе с тем результаты большинства опубликованных работ неоднозначны, отсутствует унифицированный критерий для определения клинически значимого порогового уровня экспрессии pSTAT3, остается открытым вопрос о прогностической роли белка при этом заболевании [17, 18, 25]. В отечественных информационных источниках данные об оценке значения экспрессии маркера pSTAT3 при ДВККЛ нам не встретились.

Цель исследования – оценить прогностическое значение экспрессии pSTAT3 при ДВККЛ на российской выборке пациентов.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включены 50 пациентов с впервые установленным диагнозом ДВККЛ, проходивших лечение в клинике Кировского НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России с 2014 по 2017 г. (табл. 1). Медиана возраста обследуемых – 59 лет (от 31 до 83 лет). Все больные получали стандартную терапию первой линии по схеме R-СНОР. Проведение научной работы одобрено локальным этическим комитетом.

Морфологические и иммуногистохимические исследования выполнены в лаборатории патоморфологии Кировского НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России (зав. лабораторией – к.м.н Д.А. Дьяконов). Материалом послужили образцы биопсии лимфоузлов или других вовлеченных в патологический процесс

**Таблица 1.** Клинико-лабораторная характеристика больных ДВККЛ

**Table 1.** Clinical and laboratory characteristics of patients with diffuse large B-cell lymphoma

Показатель	Количество пациентов, n (%)
Пол:	
мужчины	28 (56)
женщины	22 (44)
Возраст:	
≥ 60	25 (50)
< 60	25 (50)
В-симптомы:	
есть	28 (56)
нет	22 (44)
Стадия (по Ann Arbor):	
I–II	19 (38)
III–IV	31 (62)
Экстранодальное поражение:	
есть	14 (28)
нет	36 (72)
Концентрация ЛДГ:	
норма	16 (32)
выше нормы	34 (68)
Имуногистохимический подтип:	
GCB	18 (36)
non-GCB	32 (64)
IPI, группы риска:	
IPI > 2	25 (50)
IPI ≤ 2	25 (50)
Ответ на терапию 1 линии:	
полный ответ	25 (50)
частичный ответ/рецидив/ рефрактерность	25 (50)

органов и тканей (парафиновые блоки), из которых готовили гистологические срезы толщиной 3–5 мкм по общепринятому способу. Верификацию диагноза ДВККЛ и идентификацию pSTAT3-позитивных опухолевых клеток в исследуемом материале проводили иммуногистохимическим методом с использованием антител к CD3, CD20, CD10, BCL6, MUM1, Ki67, pSTAT3-Tyr<sup>705</sup>. Подтип опухоли (GCB или non-GCB) определяли на основании алгоритма С.Р. Hans [14]. Иммунореактивность первичных антител выявляли с помощью вторичных антител, конъюгированных с пероксидазой, входящей в набор реактивов. Постановку иммуногистохимических реакций осуществляли по стандартной методике в соответствии с протоколом для систем визуализации «EnVISION» («DAB+», «Dako», США). Относи-



тельное содержание опухолевых клеток, имеющих ядерную экспрессию pSTAT3, подсчитывали на световом микроскопе «AxioScope.A1» («Carl Zeiss Microscopy GmbH», Германия) со встроенной фото/видеокамерой и программным обеспечением анализа изображений. Исследование проводили в пяти полях зрения для каждого образца с использованием окуляров  $\times 10$  и объектива  $\times 100$  согласно патенту [2].

Оптимальный порог отсечения для экспрессии белка pSTAT3 вычисляли с помощью ROC-анализа с построением соответствующей кривой. Статистическую оценку наличия/отсутствия ассоциации степени экспрессии pSTAT3 с клинико-лабораторными характеристиками пациентов осуществляли с помощью точного двухстороннего критерия Фишера. ОВ и беспрогрессивную выживаемость (БПВ) рассчитывали по методу Каплана – Майера с графическим построением соответствующих кривых. Сравнительный анализ показателей выживаемости проводили с использованием логарифмического рангового критерия (log-rang test). Для оценки прогностической роли независимых факторов в отношении ОВ и БПВ применяли модель пропорциональных рисков Кокса с определением 95%-го доверительного интервала (ДИ) и отношения шансов (ОШ). Различия между показателями считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования все больные были разделены на две группы в зависимости от количества pSTAT3-позитивных опухолевых элементов.

Согласно результатам ROC-анализа, пороговое значение для экспрессии белка было установлено на уровне 68 % (чувствительность – 72 %, специфичность – 28 %). Первую группу составили 32 пациента (64 %) с гиперэкспрессией белка (68 % и выше, рис. 1, а), вторую – 18 (36 %) с низкой степенью экспрессии маркера (меньше 68 % клеток, рис. 1, б).

В результате сопоставительной оценки степени экспрессии pSTAT3 опухолевыми клетками ДВККЛ с клинико-лабораторными характеристиками больных установлены статистически значимые межгрупповые различия (табл. 2). Так, гиперэкспрессия указанного маркера чаще встречалась у заболевших в возрасте 60 лет и старше, чем у более молодых пациентов (63 и 28 % соответственно), а также ассоциировалась с продвинутой стадией заболевания (56 и 17 % соответственно). Кроме того, обнаружена достоверная связь надпорогового уровня экспрессии pSTAT3 с иммуногистохимическим подтипом заболевания non-GCB (81 и 50 % соответственно). При анализе результатов терапии по протоколу R-CHOP выявлено, что низкая степень экспрессии маркера у пациентов с ДВККЛ связана с большей частотой достижения полных ремиссий, чем в группе больных с гиперэкспрессией белка (35 и 67 % соответственно).

При анализе ОВ и БПВ в группах пациентов с разной экспрессией pSTAT3 также выявлены достоверные различия. Так, 3-летняя ОВ в первой группе составила 56 % (медиана выживаемости – 26 мес.), во второй – 78 % (медиана не достигнута),  $p < 0,001$  (рис. 2, а). Аналогичная закономерность обнаружена и при оценке БПВ: 34 и 67 %

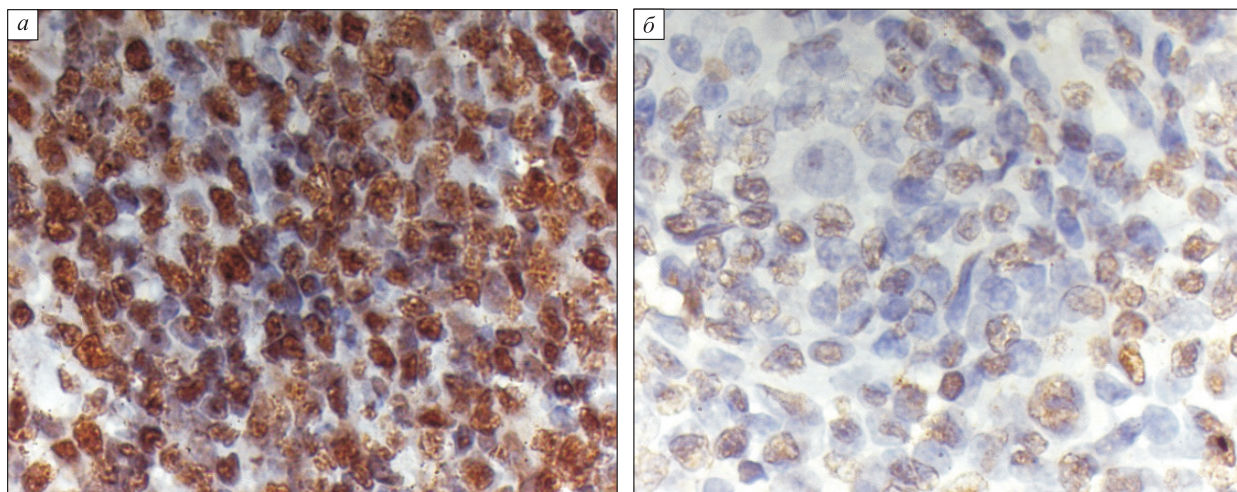


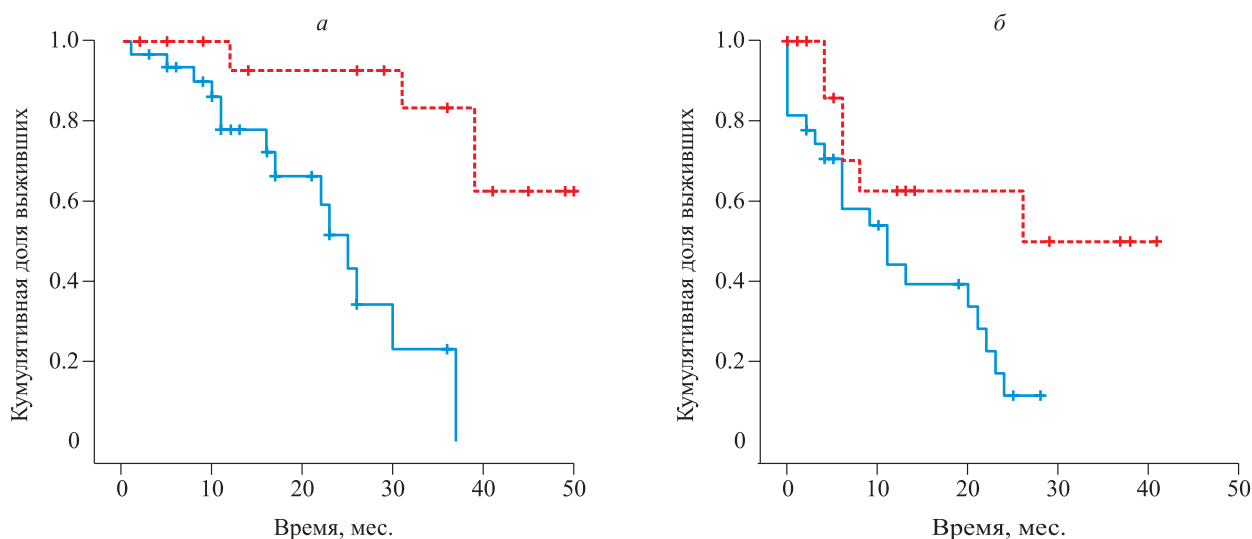
Рис. 1. Иммуногистохимическая окраска опухолевых клеток антителами к pSTAT3: высокая (а) и низкая (б) экспрессия,  $\times 1000$

Fig. 1. Immunohistochemical staining of tumor cells with antibody to pSTAT3: high (a) and low (b) expression,  $\times 1000$

**Таблица 2.** Результаты анализа клинико-лабораторных показателей в группах с разной экспрессией pSTAT3 у больных ДВККЛ

**Table 2.** Results of analysis of clinical and laboratory parameters in groups with different pSTAT3 expression in patients with diffuse B-large cell lymphoma

Показатель	Экспрессия pSTAT3		p
	Высокая, n	Низкая, n	
Пол:			
мужчины	16	12	0,374
женщины	16	6	
Возраст:			
≥ 60	20	5	0,038
< 60	12	13	
В-симптомы:			
есть	18	10	0,965
нет	14	8	
Стадия (по Ann Arbor):			
I–II	14	15	0,008
III–IV	18	3	
Экстранодальное поражение:			
есть	10	4	0,744
нет	22	14	
Концентрация ЛДГ:			
норма	10	6	0,998
выше нормы	22	12	
Иммуногистохимический подтип:			
GCB	6	9	0,028
non-GCB	26	9	
ИРЛ, группы риска:			
ИРЛ > 2	16	4	0,074
ИРЛ ≤ 2	16	14	
Ответ на терапию 1 линии:			
полный ответ	9	16	0,046
частичный ответ/рецидив/рефрактерность	23	2	



**Рис. 2.** ОВ (а) и БПВ (б) больных ДВККЛ с низкой (красная линия) и высокой (синяя линия) экспрессией pSTAT3 опухолевыми клетками

**Fig. 2.** Overall (a) and non-progressive (b) survival of patients with diffuse B-large cell lymphoma with low (red line) and high (blue line) expression of pSTAT3 by tumor cells

Таблица 3. Однофакторный и многофакторный регрессионный анализ Кокса предикторов общей выживаемости пациентов с ДВККЛ

Table 3. Univariate and multivariate Cox regression analysis of predictors of overall survival in patients with DLBCL

Параметр	ОШ	95%-й ДИ	<i>p</i>
<i>Однофакторный анализ</i>			
Пол	0,797	0,477–1,329	0,384
Возраст ≥ 60 лет	0,452	0,155–1,313	0,144
Наличие В-симптомов	1,426	0,801–2,520	0,222
ИРІ > 2	1,816	1,205–3,908	0,045
Стадии III–IV	1,910	1,044–3,493	0,036
Наличие экстранодального поражения	1,471	0,881–2,458	0,140
Концентрация лактатдегидрогеназы выше нормы	0,701	0,374–1,316	0,269
ИГХ подтип	1,062	0,390–2,871	0,901
Гиперэкспрессия pSTAT3	0,146	0,006–0,377	0,012
<i>Многофакторный анализ</i>			
ИРІ > 2	2,592	1,235–8,318	0,025
Гиперэкспрессия pSTAT3	0,965	0,938–4,422	0,420

при соответственно высокой и низкой экспрессии pSTAT3,  $p = 0,022$ ; медиана выживаемости при этом в первой группе равнялась 12 мес., во второй – 28 мес. (рис. 2, б).

Однофакторный анализ показал, что предикторами с хорошей предсказательной способностью относительно ОВ являются продвинутая стадия заболевания, ИРІ > 2 и гиперэкспрессия pSTAT3. В ходе многофакторного анализа установлено, что только ИРІ > 2 независимо от других факторов служит предиктором плохого прогноза ОВ у пациентов с ДВККЛ (табл. 3). При анализе БПВ с помощью регрессии Кокса исследуемые факторы не оказывали влияния на риск наступления неблагоприятного события ( $p > 0,05$ ), что может быть связано с небольшим объемом выборки. Белок pSTAT3 в нашем исследовании не проявил себя как независимый фактор прогноза.

## ОБСУЖДЕНИЕ

ДВККЛ представляет собой крайне гетерогенную группу злокачественных лимфоидных опухолей [10]. Применение комбинированной химиотерапии с включением ритуксимаба позволило существенно улучшить исход заболевания. Тем не менее значительная часть пациентов не достигает полного ответа на индукционную терапию и имеет плохой прогноз при лечении стандартными методами. Существующие на сегодняшний день системы стратификации больных ДВККЛ на группы риска учитывают в большей мере данные клинических и некоторых лабораторных показателей пациента, в связи с чем име-

ют ряд ограничений. Одним из них является то, что не охватываются молекулярно-биологические аспекты патологии [7, 20].

В рамках данного исследования впервые на российской выборке пациентов с ДВККЛ, получавших индукционную терапию R-СНОР, было подтверждено, что гиперэкспрессия биомаркера является неблагоприятным фактором прогноза течения заболевания. Высокий уровень pSTAT3 в опухолевых клетках в 2,2 раза чаще встречался в группе пациентов 60 лет и старше ( $p = 0,038$ ), что согласуется с данными других исследований, где пожилой возраст коррелировал с неблагоприятным исходом болезни, включая низкую ОВ. Причиной этому может быть более высокая частота сопутствующих заболеваний, а также тот факт, что возраст является ограничительным фактором при назначении интенсивного лечения [9, 13]. Кроме того, отмечена статистически достоверная связь между высокой экспрессией маркера и распространенными стадиями патологического процесса у больных ДВККЛ ( $p = 0,008$ ). Во многих работах зарубежных исследователей выявлена ассоциация гиперэкспрессии pSTAT3 с вариантом ДВККЛ non-GCB [15, 17, 18, 21]. Это подтверждают и результаты нашего исследования, согласно которым надпороговый уровень экспрессии pSTAT3 значимо связан с иммуногистохимическим подтипом заболевания non-GCB ( $p = 0,028$ ). Также отмечена более высокая частота достижения полных ремиссий в группе с низкой экспрессией маркера ( $p = 0,046$ ). Достоверных ассоциаций степени экспрессии pSTAT3 с другими клинико-лабораторными по-



казателями больных ДВККЛ не выявлено. Вместе с тем в ряде зарубежных работ отмечена связь pSTAT3-позитивного варианта заболевания с экстранодальной локализацией патологического процесса, IPI, статусом ECOG [18, 21, 22]. Расхождение в результатах, возможно, обусловлено разным количеством пациентов в исследуемых выборках.

Согласно полученным данным, гиперэкспрессия белка ассоциируется с негативными отдаленными результатами лечения по протоколу R-СНОР. У пациентов с высокой степенью экспрессии pSTAT3 в опухолевых клетках ОВ была значительно меньше ( $p < 0,001$ ), чем во второй группе. Подобная закономерность выявлена при анализе БПВ: медиана выживаемости в первой группе была в 2,3 раза ниже, чем во второй ( $p = 0,022$ ). Полученные результаты не противостоят литературным данным. Большинство зарубежных работ указывают на ассоциацию гиперэкспрессии pSTAT3 с плохой выживаемостью больных ДВККЛ [15, 18, 21, 28].

Используя регрессию Кокса, мы построили рабочую модель для прогнозирования риска неблагоприятного исхода заболевания. С помощью однофакторного анализа выявлены показатели, значимо влияющие на риск наступления неблагоприятного события при ОВ у пациентов с ДВККЛ: IPI  $> 2$  ( $p = 0,045$ ), продвинутое стадии патологического процесса ( $p = 0,036$ ) и гиперэкспрессия pSTAT3 ( $p = 0,012$ ). Однако только IPI  $> 2$  являлся независимым фактором риска ( $p = 0,025$ ), при котором пациенты имели в 2,5 раза большую вероятность прожить менее трех лет. Это подтверждает, что IPI, несмотря на некоторые ограничения, продолжает оставаться важным инструментом для стратификации риска и получения прогностической информации у пациентов с агрессивными лимфомами. При анализе выживаемости без прогрессии результаты были не информативными ( $p > 0,05$ ). Таким образом, биомаркер pSTAT3 может применяться для оценки вероятности наступления неблагоприятного события, но не является независимым фактором прогноза, что согласуется с рядом крупных исследований [21, 22].

Во многих работах отмечена конститутивная активация сигнального пути JAK/STAT при злокачественных опухолях, включая ДВККЛ [15, 18, 28]. Поэтому ключевые компоненты этого каскада, такие как белок pSTAT3, могут рассматриваться в качестве мишени для таргетной терапии, особенно в случаях с рефрактерными/рецидивирующими формами заболевания. Расширение знаний о молекулярно-биологических особенностях опухолевых клеток способствует

совершенствованию принципов дифференциальной терапии при ДВККЛ и, безусловно, является оправданной задачей практической онкогематологии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гиперэкспрессия pSTAT3 ассоциирована с возрастом заболевших 60 лет и старше, продвинутыми стадиями, иммуногистохимическим подтипом non-GCB, а также неблагоприятным течением ДВККЛ у больных, получавших лечение по схеме R-СНОР. Уровень экспрессии этого маркера можно использовать как дополнительный критерий стратификации больных на группы риска, позволяющий прогнозировать ответ на стандартную терапию при данной патологии. По результатам, полученным на выборке вошедших в исследование пациентов, pSTAT3 не является независимым фактором прогноза при ДВККЛ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Валиев Т.Т., Ковригина А.М., Попа А.В., Левашов А.С., Менткевич Г.Л. Современные возможности диагностики и лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы у детей и взрослых (обзор литературы). *Соврем. онкология*. 2015; (3): 30–41.
- Valiev T.T., Kovrigina A.M., Popa A.V., Levashov A.S., Mentkevich G.L. Modern possibilities of diagnostics and treatment of diffuse large b-cell lymphoma in children and adults (literature review). *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology*. 2015; (3): 30–41. [In Russian].
2. Дьяконов Д.А., Росин В.А., Ванеева Е.В., Самарина С.В. Способ морфометрической оценки прогноза течения диффузной В-крупноклеточной лимфомы по содержанию STAT3 опухолевых клеток в лимфатических узлах. Пат. 2694838 РФ; Оpubл. 17.07.2019.
- Dyakonov D.A., Rosin V.A., Vaneeva E.V., Samarina S.V. A method of morphometric assessment of the prognosis of diffuse B-large cell lymphoma by the content of STAT3 tumor cells in lymph nodes. Patent 2694838 RF; Published 17.07. 2019. [In Russian].
3. Поддубная И.В. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома. В кн.: Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Ред. И.В. Поддубная, В.Г. Савченко. М.: Буки Веди, 2018. 58–65.
- Poddubnaya I.V. Diffuse large B-cell lymphoma. In: Russian clinical recommendations on diagnostics and treatment of lymphoproliferative disorders. Eds. I.V. Poddubnaya, V.G. Savchenko. Moscow: Buki Vedi, 2018. 58–65. [In Russian].

4. Расторгуев С.М., Королева Д.А., Бульгина Е.С., Цыганкова С.В., Гончаров Н.Г., Нарайкин О.С., Габеева Н.Г., Звонков Е.Е., Недолужко А.В. Клиническое и прогностическое значение молекулярных маркеров диффузной В-крупноклеточной лимфомы. *Клин. онкогематология*. 2019; 12 (1): 95–100. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-95-100.
- Rastorguev S.M., Koroleva D.A., Bulygina E.S., Tsygankova S.V., Goncharov N.G., Naraykin O.S., Gabeeva N.G., Zvonkov E.E., Nedoluzhko A.V. Clinical and prognostic value of molecular markers of diffuse large B-cell lymphoma. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology*. 2019; 12 (1): 95–100. [In Russian]. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-95-100.
5. Шапошников А.В., Комарьков И.Ф., Лебедева Л.А., Шидловский Ю.В. Строение сигнального пути JAK/STAT и его взаимосвязь с аппаратом транскрипции. *Молекул. биология*. 2013; 47 (3): 388–397. doi: 10.7868/s0026898413030130.
- Shaposhnikov A.V., Komar'kov I.F., Lebedeva L.A., Shidlovskii Yu.V. Molecular components of JAK/STAT signaling pathway and its interaction with transcription machinery. *Mol. Biol.* 2013; 47 (3): 343–351. doi: 10.7868/s0026898413030130.
6. Aaronson D.S., Horvath C.M. A road map for those who don't know JAK-STAT. *Science*. 2002; 296 (5573): 1653–1655. doi: 10.1126/science.1071545.
7. Adida C., Haioun C., Gaulard P., Lepage E., Morel P., Briere J., Dombret H., Reyes F., Diebold J., Gisselbrecht C., Salles G., Altieri D.C., Molina T.J. Prognostic significance of survivin expression in diffuse large B-cell lymphomas. *Blood*. 2000; 96 (5): 1921–1925.
8. Alizadeh A.A., Eisen M.B., Davis R.E. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000. 403: 503–511. doi: 10.1038/35000501.
9. Bastion Y., Blay J.Y., Divine M., Brice P., Bordessoule D., Sebban C., Blanc M., Tilly H., Lederlin P., Deconinck E., Salles B., Dumontet C., Briere J., Coiffier B. Elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: disease presentation, response to treatment, and survival – a Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte study on 453 patients older than 69 years. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15 (8): 2945–2953. doi: 10.1200/JCO.1997.15.8.2945.
10. Cabattini E., Pileri S.A., Dirmhofer S., Went P., Ascani S., Marafioti T., Tzankov A., Leoncini L., Falini B., Zinzani P.L. Diffuse large B-cell lymphoma: one or more entities? Present controversies and possible tools for its subclassification. *Histopathology*. 2002; 41 (6): 482–509. doi: 10.1046/j.1365-2559.2002.01538.x.
11. Darnell J.E. Validating Stat3 in cancer therapy. *Nat. Med.* 2005; 11: 595–596. doi: 10.1038/nm0605-595.
12. Ding B.B., Yu J.J., Yu R.Y., Mendez L.M., Shakhovich R., Zhang Y., Cattoretti G., Ye B.H. Constitutively activated STAT3 promotes cell proliferation and survival in the activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphomas. *Blood*. 2008; 111 (3): 1515–1523. doi: 10.1182/blood-2007-04-08773. doi: 10.1182/blood-2007-04-087734.
13. Gomez H., Mas L., Casanova L., Pen D.L., Santillana S., Valdivia S., Otero J., Rodriguez W., Carracedo C., Vallejos C. Elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with CHOP chemotherapy plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: identification of two age subgroups with differing hematologic toxicity. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16 (7): 2352–2358. doi: 10.1200/JCO.1998.16.7.2352.
14. Hans C.P., Weisenburger D.D., Greiner T.C., Gascoyne R.D., Delabie J., Ott G., Muller Hermelink H.K., Campo E., Braziel R.M., Jaffe E.S., Pan Z., Farinha P., Smith L.M., Falini B., Banham A.H., Rosenwald A., Staudt L.M., Connors J.M., Armitage J.O., Chan W.C. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004; 103 (1): 275–282. doi: 10.1182/blood-2003-05-1545.
15. Huang X., Meng B., Iqbal J., Ding B.B., Perry A.M., Cao W., Smith L.M., Bi C., Jiang C., Greiner T.C., Weisenburger D.D., Rimsza L., Rosenwald A., Ott G., Delabie J., Campo E., Braziel R.M., Gascoyne R.D., Cook J.R., Tubbs R.R., Jaffe E.S., Armitage J.O., Vose J.M., Staudt L.M., McKeithan T.W., Chan W.C., Ye B.H., Fu K. Activation of the STAT3 signaling pathway is associated with poor survival in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (36): 4520–4528. doi: 10.1200/JCO.2012.45.6004
16. Lam L.T., Wright G., Davis R.E. Cooperative signaling through the signal transducer and activator of transcription 3 and nuclear factor- $\kappa$ B pathways in subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2008; 111: 3701–3713. doi: 10.1182/blood-2007-09-111948.
17. Lin S., Yujun L., Xiaoming X., Wenwen R. Expression and significance of leptin receptor, p-STAT3 and p-AKT in diffuse large B-cell lymphoma. *Acta Histochem.* 2014; 116: 126–130. doi: 10.1016/j.acthis.2013.06.003.
18. Liu H., Zhu L., Sun C., Xie W., Qian W., Ye X. Clinical significance and prognostic value of STAT3 expression in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-CHOP therapy. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2016; 9 (6): 9356–9364.
19. Meyer P.N., Fu K., Greiner T.C., Smith L.M., Delabie J., Gascoyne R.D., Ott G., Rosenwald A., Braziel R.M., Campo E., Vose J.M., Lenz G., Staudt L.M., Chan W.C., Weisenburger D.D. Immunohistochemical methods for predicting cell of origin and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with



rituximab. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (2): 200–207. doi: 10.1200/JCO.2010.30.0368.

20. Morgenztern D., Lossos I.S. Molecular prognostic factors in diffuse large B-cell lymphoma. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2005; 6 (4): 269–277.

21. Ok C.Y., Chen J., Xu-Monette Z.Y., Tzankov A., Manyam G.C., Li L., Visco C., Montes-Moreno S., Dybkaer K., Chiu A., Orazi A., Zu Y., Bhagat G., Richards K.L., Hsi E.D., Choi W.W., van Krieken J.H., Huh J., Zhao X., Ponzoni M., Ferreri A.J., Bertoni F., Farnen J.P., Moller M.B., Piris M.A., Winter J.N., Medeiros L.J., Young K.H. Clinical implications of phosphorylated STAT3 expression in de novo diffuse large B-cell lymphoma. *Clin. Cancer Res.* 2014; 20 (19): 5113–5123. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0683.

22. Ok C.Y., Chen J., Xu-Monette Z.Y., Tzankov A., Visco C., Chiu A., Orazi A., Zu Y., Bhagat G., Richards K.L., Hsi E.D., Choi W.W., van Krieken J.H., Ponzoni M., Ferreri A.J., Farnen J.P., Moller M.B., Winter J.N., Piris M.A., Medeiros L.J., Young K.H. STAT3 expressions and clinical implications in de Novo diffuse large B-cell lymphoma: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Blood.* 2013; 122: 365.

23. Rawlings J.S., Rosler K.M., Harrison D.A. The JAK/STAT signaling pathway. *J. Cell Sci.* 2004; 117 (8): 1281–1283. doi: 10.1242/jcs.00963.

24. Rosenwald A., Wright G., Chan W.C. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346 (25): 1937–1947. doi: 10.1056/NEJMoa012914.

25. Sehn L.H., Gascoyn R.D. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood.* 2015; 125 (1): 22–32. doi: 10.1182/blood-2014-05-577189.

26. Shipp M.A., Ross K.N., Tamayo P. Diffuse large B-cell lymphoma outcome prediction by gene-expression profiling and supervised machine learning. *Nat. Med.* 2002; 8: 68–74. doi: 10.1038/nm0102-68.

27. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th Edition. Eds. S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris, E.S. Jaffe, S.A. Pileri, H. Stein, J. Thiele. Geneva: WHO Press, 2017. 585 p.

28. Wu Z.L., Song Y.Q., Shi Y.F., Zhu J. High nuclear expressions of STAT3 is associated with unfavorable prognosis in diffuse large B-cell lymphoma. *J. Hematol. Oncol.* 2011; 4 (31): 1–6. doi: 10.1186/1756-8722-4-31.

29. Yu H., Pardoll D., Jove R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3. *Nat. Rev. Cancer.* 2009; 9 (11): 798–809. doi: 10.1038/nrc2734.

#### Информация об авторах:

**Ванеева Е.В.**, e-mail: vaneeva.elena.vic@mail.ru

**Росин В.А.**, к.м.н., ORCID: 0000-0003-2054-2870, e-mail: rosin@niigpk.ru

**Дьяконов Д.А.**, к.м.н., ORCID: 0000-0001-8688-1344, e-mail: dyakonov@niigpk.ru

**Самарина С.В.**, e-mail: samarina@niigpk.ru

**Рылов А.В.**, д.м.н.

#### Information about authors:

**Vaneeva E.V.**, e-mail: vaneeva.elena.vic@mail.ru

**Rosin V.A.**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2054-2870, e-mail: rosin@niigpk.ru

**Dyakonov D.A.**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8688-1344, e-mail: dyakonov@niigpk.ru

**Samarina S.V.**, e-mail: samarina@niigpk.ru

**Rylov A.V.**, doctor of medical sciences