



# Дифференцированный подход к терапии диффузной В-крупноклеточной лимфомы с учетом статуса *c-MYC* и *BCL2*

Р.К. Каракулов, Д.Р. Кайдарова, З.Д. Душимова, С.Т. Габбасова, Г.А. Сагиндыков, Б.А. Насипов, А.С. Джазылтаева, Н.А. Кемельбеков

АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии»; Республика Казахстан, А05А2В4 Алма-Ата, проспект Абая, 91

**Контакты:** Сауле Телембаевна Габбасова [saule\\_gabbasova@mail.ru](mailto:saule_gabbasova@mail.ru)

**Введение.** Результаты лечения больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) с обнаружением протоонкогена *c-MYC* и белка *BCL2* по схеме СНОР-21 ± R остаются неудовлетворительными, что диктует необходимость интенсификации режима терапии. Ввиду того что большинство авторов объединяют для анализа DH (double hit) лимфомы и DE (double expressor) лимфомы, эти данные не позволяют сформировать точное представление о самостоятельном значении феномена активированного транскрипционного фактора *c-MYC* и белка *BCL2* у больных ДВККЛ и результатах лечения именно в этой группе. Некоторые исследователи считают, что наличие aberrации гена *c-MYC* и экспрессия белка *BCL2* ассоциированы с отрицательными клиническими характеристиками. Тем не менее клинические особенности этой подгруппы ДВККЛ остаются недостаточно изученными.

**Цель исследования** – изучить частоту встречаемости aberrаций гена *c-MYC*, экспрессию *BCL2* у больных ДВККЛ и оценить эффективность применения интенсивного режима полихимиотерапии R + Hyper-CVAD в этой группе пациентов.

**Материалы и методы.** Проанализированы данные 80 пациентов в возрасте 18–65 лет с впервые установленным диагнозом ДВККЛ за период с 2018 по 2020 г. Диагноз установлен на основании гистологического и иммуногистохимического исследований. Стадии опухолевого процесса (II–IV) оценивали по классификации Ann Arbor. Соматический статус больного – по шкале ECOG с суммой баллов не более 3. Для выявления aberrаций гена *c-MYC* в ткани опухоли проводили флуоресцентную *in situ* гибридизацию, для определения экспрессии белка *BCL2* и пролиферативного индекса Ki-67 – иммуногистохимическое исследование.

Пациенты с выявленными aberrациями гена *c-MYC* получали лечение, включавшее 8 циклов полихимиотерапии по схеме R + Hyper-CVAD и высокодозную химиотерапию по схеме BFR с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Пациенты с ДВККЛ, у которых aberrация гена *c-MYC* не определялась, были отнесены к группе промежуточной и низкой степени злокачественности. Им назначен режим полихимиотерапии по схеме R-CHOP-21 (до 8 курсов).

**Результаты и заключение.** Впервые в Казахстане нами изучены частота встречаемости aberrаций протоонкогена *c-MYC*, экспрессия белка *BCL2* и пролиферативная активность (Ki-67) у больных ДВККЛ, что позволило определить группы высокоагрессивного опухолевого потенциала и промежуточной, низкой степеней злокачественности, применить персонализированные программы полихимиотерапии и оценить непосредственную эффективность лечения. Подобный подход позволил повысить эффективность лечения в группе пациентов с высокоагрессивными вариантами ДВККЛ и достичь сопоставимых результатов с терапией у пациентов группы более благоприятного прогноза.

**Ключевые слова:** диффузная В-крупноклеточная лимфома, *c-MYC*, *BCL2*, иммуногистохимическое исследование, флуоресцентная *in situ* гибридизация, полихимиотерапия, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, бессобытийная выживаемость

**Для цитирования:** Каракулов Р.К., Кайдарова Д.Р., Душимова З.Д. и др. Дифференцированный подход к терапии диффузной В-крупноклеточной лимфомы с учетом статуса *c-MYC* и *BCL2*. Онкогематология 2022;17(1):37–42. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-37-42.

## Differentiated approach in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma according to *c-MYC* and *BCL2* status

R.K. Karakulov, D.R. Kaydarova, Z.D. Dushimova, S.T. Gabbasova, G.A. Sagindykov, B.A. Nasipov, A.S. Dzhasyltaeva, N.A. Kemelbekov

Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology; 91 Prospekt Abaya, Alma-Ata A05A2B4, Republic of Kazakhstan

**Contacts:** Saule Telembaevna Gabbasova [saule\\_gabbasova@mail.ru](mailto:saule_gabbasova@mail.ru)

**Background.** The treatment results of patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) with *c-MYC* proto-oncogene and BCL2 protein positivity according to the CHOP-21 ± R scheme remain unsatisfactory, which dictates the need to intensify the therapy regimen. Due to the fact that most authors combine DH (double hit) lymphomas and DE (double expressor) lymphomas for analysis, these data do not allow forming an accurate idea of the independent significance of the phenomenon of activated transcription factor *c-MYC* and BCL2 protein in patients with DLBCL and the results of treatment specifically in this group. Some researchers believe that the presence of *c-MYC* gene aberration and BCL2 protein expression are associated with negative clinical characteristics. Nevertheless, the clinical features of this subgroup of DLBCL remain poorly understood.

**The objective of the study** was to analyze the incidence of *c-MYC* gene aberrations, BCL2 expression in DLBCL patients and to evaluate the effectiveness of intensive R + Hyper-CVAD chemotherapy regimen in this group of patients.

**Materials and methods.** We analyzed the data of 80 patients aged 18–65 years with a newly diagnosed DLBCL for the period from 2018 to 2020. The diagnosis was established by histological and immunohistochemical examination. The tumor stages (II–IV) were assessed according to the Ann Arbor classification; the patient's somatic status – according to the ECOG scale with a total of no more than 3 points. To detect *c-MYC* gene aberrations in the tumor tissue, fluorescent *in situ* hybridization was performed; to determine the BCL2 protein expression and Ki-67 proliferative index – an immunohistochemical study was performed.

Patients with identified *c-MYC* gene aberrations received treatment, which included 8 courses of polychemotherapy according to the R + Hyper-CVAD scheme and high-dose chemotherapy according to the BFR scheme with autologous hematopoietic stem cell transplantation.

Patients with DLBCL, in whom *c-MYC* gene aberration was not detected, were assigned to the group of intermediate and low malignancy. They received a polychemotherapy regimen according to the R-CHOP-21 scheme (up to 8 courses).

**Results and conclusion.** For the first time in Kazakhstan, we studied the incidence of *c-MYC* proto-oncogene aberrations, BCL2 protein expression and proliferative activity (Ki-67) in DLBCL patients, which made it possible to identify groups of highly aggressive tumor and intermediate, low malignancy, apply personalized polychemotherapy programs and evaluate the immediate treatment efficacy. This approach made it possible to increase treatment effectiveness in the group of patients with highly aggressive DLBCL and to achieve comparable results with therapy in patients with a more favorable prognosis.

**Key words:** diffuse large B-cell lymphoma, *c-MYC*, BCL2, immunohistochemistry, fluorescent *in situ* hybridization, polychemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation, event-free survival

**For citation:** Karakulov R.K., Kaydarova D.R., Dushimova Z.D. et al. Differentiated approach in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma according to *c-MYC* and BCL2 status. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(1):37–42. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-37-42.

## Введение

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) – злокачественный лимфопролиферативный процесс, при котором наблюдается диффузный рост опухолевых клеток с инфильтрацией лимфатических узлов и/или нелимфатических органов и тканей крупными лимфоидными зрелыми В-клетками. Для ДВККЛ характерно агрессивное клиническое течение со склонностью к быстрому росту и раннему прогрессированию, а также с высокой чувствительностью к химиотерапии [1–3].

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (2016) выделяют следующие варианты ДВККЛ:

- ДВККЛ, неспецифицированная;
- ДВККЛ, неспецифицированная, ассоциированная с вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ);
- ДВККЛ, ассоциированная с хроническим воспалением;
- богатая Т-клетками/гистиоцитами В-крупноклеточная лимфома;
- первичная ДВККЛ центральной нервной системы;
- первичная кожная ДВККЛ с поражением нижних конечностей;
- ВЭБ-позитивная ДВККЛ, неутонченная;

- ВЭБ-позитивная ДВККЛ, кожно-слизистая язва;
- первичная медиастинальная (тимическая) ДВККЛ;
- лимфоматоидный грануломатоз;
- внутрисосудистая В-крупноклеточная лимфома;
- В-крупноклеточная лимфома, ассоциированная с киназой анапластической лимфомы (ALK);
- первичная лимфома серозных полостей;
- ДВККЛ, неспецифицированная, ассоциированная с вирусом герпеса человека 8-го типа.

Современную дифференциальную диагностику ДВККЛ следует проводить со следующими лимфопролиферативными заболеваниями:

- высокоагрессивной В-клеточной лимфомой с перестройками *c-MYC* и *BCL2* и/или *BCL6*;
- высокоагрессивной В-клеточной лимфомой, неспецифицированной;
- В-клеточной лимфомой, неклассифицируемой, с признаками, промежуточными между ДВККЛ и классической лимфомой Ходжкина.

Гены *c-MYC*, *BCL6* и *BCL2* являются ключевыми регуляторами развития В-лимфоцитов на уровне герминальной (фолликулярной) дифференцировки. Не исключено, что определение аномалий генов *c-MYC*, *BCL6* и *BCL2*, а также количественных параметров

экспрессии кодируемых ими белков позволит с высокой вероятностью выделять группы риска для подбора режимов терапии [4, 5]. При ДВККЛ перестройка гена *c-MYC* встречается приблизительно в 5–14 % случаев [1, 6]. Как было показано, реаранжировка гена *c-MYC* обуславливает агрессивное течение заболевания и меньшую выживаемость больных ДВККЛ. В большинстве случаев ДВККЛ с перестройкой *c-MYC* манифестирует экстранодальными поражениями, поздней стадией заболевания (III–IV стадиями по классификации Ann Arbor). Опухолевые клетки характеризуются высоким пролиферативным индексом Ki-67 (>80 %). Больные имеют низкую общую выживаемость (ОВ), худший ответ на терапию по схеме R-CHOP по сравнению со случаями без перестройки *c-MYC*. ДВККЛ из активированных В-клеток (тип ABC) сопровождается транслокацией с вовлечением гена *BCL6*, а в части случаев – инактивацией *p53*. В исследованиях S. Ну и соавт. показано, что при обнаружении aberrаций гена *c-MYC* и белка *BCL2* у больных ДВККЛ прогноз существенно хуже, чем в случаях без указанных иммуногенетических аномалий [7].

T.M. Green и соавт. в исследовании с участием 193 больных ДВККЛ показали, что коэкспрессия *c-MYC/BCL2* коррелировала с неблагоприятным прогнозом заболевания при применении режима R-CHOP, тогда как при использовании интенсивных режимов терапии ОВ больных была существенно выше: 3-летняя ОВ 43 % против 86 %; выживаемость без прогрессирования 39 % против 75 % [8]. В группе с коэкспрессией *c-MYC/BCL2* 54 % пациентов имели генетические аномалии соответствующих генов согласно результатам флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH). Прогностический эффект коэкспрессии *c-MYC/BCL2* был статистически значимым при учете других факторов (например, Международного прогностического индекса (IPI), принадлежности к типу GCB/ABC, присутствия перестроек *c-MYC/BCL2*) [1, 6].

Большинство опубликованных данных характеризует группу больных ДВККЛ с коэкспрессией *c-MYC/BCL2* как плохо поддающуюся стандартному лечению по схеме R-CHOP-21 в связи с первичной резистентностью опухоли (прогрессирование заболевания или рецидив). Тем не менее клинические особенности ДВККЛ, сопровождающейся коэкспрессией *c-MYC/BCL2*, остаются недостаточно изученными. Некоторые исследователи считают, что коэкспрессия *c-MYC/BCL2* ассоциирована с отрицательными клиническими характеристиками лимфомы [9].

K.J. Savage и соавт. показали, что у больных ДВККЛ с коэкспрессией *c-MYC/BCL2* достоверно выше риск развития рецидивов с поражением центральной нервной системы при лечении по схеме R-CHOP-21, чем у больных без коэкспрессии. Так, риск развития рецидива с поражением центральной нервной системы в течение 2 лет составил 9,4 % у больных с DE (double expressor) ДВККЛ по сравнению с 2,4 % без DE ДВККЛ ( $p = 0,001$ ) [10].

Результаты лечения больных ДВККЛ с коэкспрессией *c-MYC/BCL2* по схеме CHOP-21 ± R остаются неудовлетворительными. Возможно, применение интенсивных режимов полихимиотерапии (ПХТ) с включением анти-CD20-моноклонального антитела ритуксимаба (R + Hyper-CVAD) позволит увеличить выживаемость больных с данным неблагоприятным вариантом ДВККЛ.

**Цель исследования** – изучить частоту встречаемости aberrаций протоонкогена *c-MYC* и экспрессию *BCL2* у больных ДВККЛ, а также определить эффективность интенсивного режима терапии R + Hyper-CVAD в этой группе пациентов.

### Материалы и методы

В исследование были включены 80 пациентов с диагнозом ДВККЛ, подтвержденным гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями. Методом FISH определялась aberrация *c-MYC*, иммуногистохимически проводился анализ экспрессии белка *BCL2* и пролиферативного индекса Ki-67. У больных зафиксированы II–IV стадии заболевания по классификации Ann Arbor и сумма баллов не более 3 по шкале ECOG.

Пациентам с aberrацией гена *c-MYC* проводили 8 курсов терапии R + Hyper-CVAD с последующей высокодозной химиотерапией по протоколу BFR и аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). При отсутствии aberrаций *c-MYC* применяли схему R-CHOP-21.

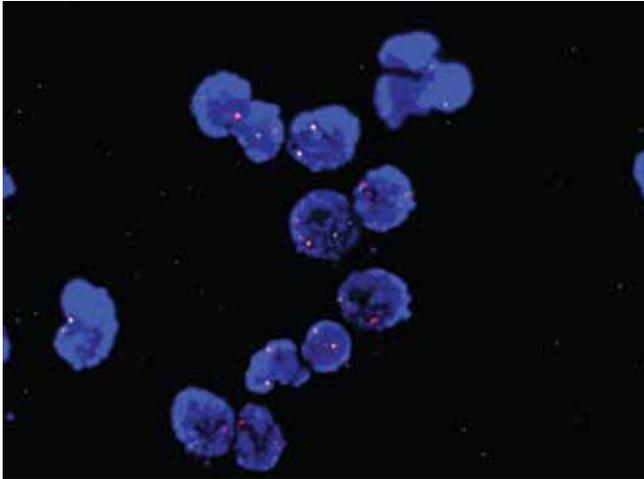
Оценка эффективности терапии включала клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением уровней лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы,  $\beta_2$ -микроглобулина, ультразвуковое исследование, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, позитронно-эмиссионную томографию.

Основные конечные точки исследования включали ОВ, бессобытийную выживаемость (БСВ), частоту достижения полной ремиссии (ПР), частичной ремиссии (ЧР).

Вторичные конечные точки оценивались после окончания 4-го и 8-го курсов терапии и включали размер и степень регрессии первичной опухоли по данным лучевых методов исследования (компьютерной томографии органов брюшной полости и грудной клетки, магнитно-резонансной томографии органов малого таза), а также результаты ультразвукового исследования периферических и забрюшинных лимфатических узлов, общего анализа крови, биохимического анализа крови (уровни лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы).

### Результаты

С 2018 по 2020 г. в исследование были включены 80 пациентов (34 (42,5 %) мужчины и 46 (57,5 %) женщин) с впервые установленным диагнозом ДВККЛ.



Исследование флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) на наличие aberrаций *c-MYC* у пациента О. 1952 года рождения. Установлен диагноз: диффузная В-крупноклеточная лимфома, *c-MYC*-положительная  
 Fluorescent in situ hybridization (FISH) for the presence of *c-MYC* aberrations in patient O. born in 1952. Diagnosis: diffuse large B-cell lymphoma, *c-MYC*-positive

Диагностику и лечение проводили в Центре гематологии и трансплантации костного мозга Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии. Средний возраст больных составил 42 (27–58) года.

Согласно классификации Ann Arbor II стадия заболевания установлена у 21 (26,3 %), III стадия – у 46 (57,4 %), IV – у 13 (16,3 %) пациентов.

Во всех случаях диагноз ДВККЛ был подтвержден морфологически и иммунологически.

По данным молекулярно-генетического исследования у 9 (11,25 %) из 80 пациентов в ткани опухоли выявлена перестройка в гене *c-MYC* (см. рисунок), а также иммуногистохимически обнаружен белок BCL2. У всех 9 больных уровень Ki-67 был высоким и варьировал от 70 до 90 % (в среднем  $83,0 \pm 4,6$  %). Эти пациенты получили лечение по схеме R + Нурег-CVAD с последующим проведением ауто-ТГСК.

У 71 (88,7 %) из 80 пациентов ген *c-MYC* не обнаружен, эти больные были отнесены к группе промежуточной и низкой степени злокачественности. У 37 (46,25 %) из 71 пациента по данным иммуногистохимического исследования выявлен белок BCL2, пролиферативная активность по маркеру Ki-67 составила 60–76 %.

В 34 (42,5 %) случаях белок BCL2 не определялся, показатели Ki-67 у этих больных колебались в пределах 35–57 % (см. таблицу).

У 6 (66,7 %) из 9 больных ДВККЛ с aberrациями *c-MYC* к окончанию 8-го курса ПХТ по схеме R + Нурег-CVAD была констатирована ПР. У остальных 3 (33,3 %) зарегистрирована ЧР, а именно уменьшение размера опухоли по данным компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии на 75–80 % от первичного размера. Всем пациентам проведена ауто-ТГСК с применением режима кондиционирования BFR. Через 3 мес после ауто-ТГСК у всех 9 паци-

ентов установлен отрицательный статус заболевания по данным позитронно-эмиссионной томографии.

Показатели пролиферативного индекса Ki-67 и белка BCL2 у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой

*Ki-67 proliferative index and protein BCL2 in patients with diffuse large B-cell lymphoma*

Пороговое значение Ki-67, % Threshold value of Ki-67, %	Экспрессия белка BCL2 BCL2 protein expression
70–100 (высокое) 70–100 (high)	Положительная Positive
60–76 (среднее) 60–76 (intermediate)	Положительная Positive
35–57 (низкое) 35–57 (low)	Отрицательная Negative

Нежелательные явления на фоне ПХТ проявились в виде глубокой цитопении, фебрильной нейтропении и эметического синдрома, которые были контролируемы и купировались сопроводительной терапией.

На момент окончания исследования 8 (88,9 %) из 9 пациентов сохраняют ПР по данным позитронно-эмиссионной томографии, 1 (11,1 %) больной умер в результате инкурабельного рецидива заболевания с поражением центральной нервной системы через 9 мес после ауто-ТГСК. Таким образом, ОВ составила 88,9 %. Медиана БСВ на момент завершения исследования – 28,3 мес.

В группе больных ( $n = 71$ ) без aberrаций гена *c-MYC* с экспрессией белка BCL2 и высоким уровнем Ki-67 терапию проводили по схеме R-CHOP-21 (8 курсов), ПР получена у 26 (70,3 %) больных, ЧР – у 11 (29,7 %), прогрессирование заболевания отмечено в 3 (8,1 %) случаях. Ранний рецидив (в течение 8–14 мес после завершения терапии) констатирован у 3 (8,1 %) больных. Пациенты с прогрессированием и рецидивами заболевания получили терапию 2-й линии. Летальных исходов в данной группе не зафиксировано. ОВ составила 100 %, медиана БСВ – 26,9 мес.

В группе больных ( $n = 34$ ) без aberrаций гена *c-MYC* с низким уровнем Ki-67 и отсутствием экспрессии BCL2 в качестве терапии 1-й линии было проведено 8 курсов ПХТ по схеме R-CHOP-21. ПР получена у 29 (85,3 %) пациентов, ЧР – у 8 (14,7 %). Случаев рефрактерного течения ДВККЛ не выявлено. Рецидив заболевания зафиксирован у 2 (5,9 %) пациентов через 10 и 12 мес от начала лечения соответственно, в связи с чем им назначена 2-я линия терапии. В настоящий момент все пациенты живы. ОВ в данной группе пациентов составила 100 %, медиана БСВ – 28,6 мес.

Эффективность иммунохимиотерапии с включением ритуксимаба при лечении пациентов с ДВККЛ, характеризующейся отсутствием генетических и иммунохимических маркеров неблагоприятного прогноза,

была выше, чем у пациентов с наличием этих признаков.

### Заключение

Полученные данные позволили установить прямую зависимость эффективности лечения больных ДВККЛ как локальных, так и генерализованных стадий от иммуногенетических особенностей опухолевого субстрата — аберрации *c-MYC* и экспрессии белка *BCL2*. В зависимости от выявления гена *c-MYC* и белка *BCL2* в опухоли больные были разделены на группы с неблагоприятным и промежуточным/благоприятным прогнозом.

В 9 (11,25 %) из 80 случаев ДВККЛ выявлены аберрация гена *c-MYC* и экспрессия белка *BCL2*, эти пациенты были отнесены к группе неблагоприятного прогноза. Терапию в данной группе пациентов проводили по схеме R + Нурег-CVAD (8 курсов) с последующей ауто-ТГСК. Частота ПР составила 66,7 %, а после ауто-ТГСК — 100 %. ОВ — 88,9 %, медиана БСВ — 28,3 мес. Результаты, полученные при лечении больных этой группы, сопоставимы с таковыми при терапии пациентов групп более благоприятного прогноза (без аберраций гена *c-MYC*).

Пациентам группы промежуточного прогноза с экспрессией белка *BCL2* и высоким уровнем Ki-67,

но без аберрации гена *c-MYC* проведено 8 курсов по схеме R-CHOP-21. Это позволило достичь ПР у 70,3 % пациентов, ЧР — у 29,7 %. Прогрессирование заболевания зафиксировано в 8,1 % наблюдений, рецидив — в 8,1 %. На момент окончания исследования все пациенты живы (ОВ — 100 %), медиана БСВ — 26,9 мес.

У пациентов группы наиболее благоприятного прогноза без аберраций гена *c-MYC* с низким уровнем Ki-67 и отсутствием экспрессии *BCL2* была достигнута ПР в 85,3 % наблюдений, ЧР — в 14,7 %. Рецидив заболевания зарегистрирован у 2 (5,9 %) больных. ОВ составила 100 %, медиана БСВ — 28,6 мес.

Проведение риск-адаптированной терапии ДВККЛ с учетом реаранжировок протоонкогена *c-MYC*, экспрессии *BCL2* и пролиферативной активности является оправданным и позволяет увеличить выживаемость в прогностически неблагоприятной группе больных.

Таким образом, персонифицированный подход с использованием молекулярно-генетического, иммуногистохимического методов диагностики и применением интенсивных режимов ПХТ позволяет повысить эффективность лечения в группе пациентов с ДВККЛ и достичь сопоставимых результатов с терапией у пациентов группы благоприятного прогноза.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мисюрин А.Е., Мисюрин В.А., Барях Е.А. и др. Роль экспрессии генов *c-MYC*, *BCL2* и *BCL6* в патогенезе диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Клиническая онкогематология 2014;7(4):512–21. [Misyurina A.E., Misyurin V.A., Baryakh E.A. et al. Role of *c-MYC*, *BCL2*, and *BCL6* expression in pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncogematology 2014;7(4):512–21. (In Russ.)].
2. Montes-Moreno S., Martinez N., Sanchez-Espiridión B. et al. miRNA expression in diffuse large B-cells lymphoma treated with chemo-immunotherapy. Blood 2011;118(4):1034–40. DOI: 10.1182/blood-2010-11-321554.
3. Коркина Ю.С., Валиев Т.Т. Современные тенденции в лечении агрессивных В-клеточных лимфом у детей. Онкогематология 2021;16(2):21–7. [Korkina Yu.S., Valiev T.T. Current trends in pediatric aggressive B-cell lymphomas treatment. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(2):21–7. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-21-27.
4. Левашов А.С., Валиев Т.Т., Ковригина А.М. и др. Современные возможности диагностики и лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы у детей и взрослых (обзор литературы). Современная онкология 2015;17(3):30–41. [Levashov A.S., Valiev T.T., Kovrigina A.M. et al. Diagnosis and treatment of diffuse large B cell lymphoma in children and adults (review of literature). Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology 2015;17(3):30–41. (In Russ.)].
5. Левашов А.С., Ковригина А.М., Валиев Т.Т. и др. Современные возможности диагностики и лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы у детей и подростков: результаты НИИ детской онкологии и гематологии, международный опыт. Современная онкология 2015;17(4):34–44. [Levashov A.S., Kovrigina A.M., Valiev T.T. et al. Current possibilities in diagnosis and treatment of diffuse large B cell lymphoma in children and adolescents: results of Pediatric Hematology and Oncology Research Institute of N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center, international experience. Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology 2015;17(4):34–44. (In Russ.)].
6. Johnson N.A., Slack G.W., Savage K.J. et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. J Clin Oncol 2012;30(28):3452–9. DOI: 10.1200/JCO.2011.41.0985.
7. Hu S., Xu-Monette Z.Y., Tzankov A. et al. MYC/BCL2 protein co-expression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. Blood 2013;121(20):4021–31. DOI: 10.1182/blood-2012-10-460063.
8. Green T.M., Nielsen O., de Stricker K. et al. High levels of nuclear MYC protein predict the presence of MYC rearrangement in diffuse large B-cell lymphoma. Am J Surg Pathol 2012;36(4):612–9. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318244e2ba.
9. Кравченко С.К., Мисюрин А.В., Обухова Т.Н. и др. Экспрессия белков MYC и BCL2 у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Клиническая онкогематология 2015;8(1):44–53. [Misyurina A.E.,

Kovrigina A.M., Baryakh E.A. et al. MYC and BCL2 protein expression in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Klinicheskaya onkologematologiya = Clinical*

*Oncogematology* 2015;8(1):44–53. (In Russ.)].  
10. Savage K.J., Johnson N.A., Ben-Neriah S. et al. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis

in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood* 2009;114(17):3533–7. DOI: 10.1182/blood-2009-05-220095.

#### Вклад авторов

Р.К. Каракулов : организация исследования, написание и оформление статьи;  
Д.Р. Кайдарова: организация научного исследования, вопросы финансирования;  
З.Д. Душимова: организация научного исследования;  
С.Т. Габбасова: организация исследования, оформление статьи;  
Г.А. Сагиндыков, Б.А. Насипов, А.С. Джазылтаева, Н.А. Кемельбеков: помощь в проведении исследования.

#### Authors' contributions

R.K. Karakulov : study organization, article writing;  
D.R. Kaydarova: scientific study organization, financing issues;  
Z.D. Dushomiva: scientific study organization;  
S.T. Gabbasova: study organization, article writing;  
G.A. Sagindykov, B.A. Nasipov, A.S. Dzhazyltaeva, N.A. Kemelbekov: research assistance.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Р.К. Каракулов / R.K. Karakulov: <https://orcid.org/0000-0003-0964-5131>  
Д.Р. Кайдарова / D.R. Kaydarova: <https://orcid.org/0000-0002-0969-5983>  
З.Д. Душимова / Z.D. Dushimova: <https://orcid.org/0000-0003-0791-4246>  
С.Т. Габбасова / S.T. Gabbasova: <https://orcid.org/0000-0003-0931-4113>  
Г.А. Сагиндыков / G.A. Sagindykov: <https://orcid.org/0000-0001-9554-8244>  
Б.А. Насипов / B.A. Nasipov: <https://orcid.org/0000-0002-0300-6446>  
А.С. Джазылтаева / A.S. Dzhazyltaeva: <https://orcid.org/0000-0003-3403-9125>  
Н.А. Кемельбеков / N.A. Kemelbekov: <https://orcid.org/0000-0003-2654-6725>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Исследование проведено при поддержке гранта Министерства образования и науки Республики Казахстан.

**Financing.** The study was supported by a grant from the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локально-этическим комитетом АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии». Протокол № 06/17 от 21.09.2017.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

#### Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology. Protocol No. 06/17 dated 21.09.2017.

All patients gave written informed consent to participate in the study.