

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Гительзон Екатерина Сергеевна

**СТРАТЕГИЯ ТЕРАПИИ НОДАЛЬНОЙ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИКО-МОРФОИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ  
И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК**

3.1.28. Гематология и переливание крови

3.3.2. Патологическая анатомия

Диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук

Звонков Евгений Евгеньевич;

доктор биологических наук, профессор

Ковригина Алла Михайловна

Москва, 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ. . . . .	6
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. . . . .	21
1.1 Фолликулярная лимфома: история, эпидемиология. . . . .	21
1.2 Гетерогенность фолликулярной лимфомы. . . . .	22
1.2.1 Патогенетическая гетерогенность. . . . .	24
1.2.2 Молекулярная гетерогенность. . . . .	30
1.2.3 Эпигенетические механизмы развития фолликулярной лимфомы. . . . .	38
1.2.4 Модели клональной эволюции как основа опухолевой трансформации	40
1.2.5 Сопоставление классификации фолликулярной лимфомы в редакции	
4-го издания классификации Всемирной организации здравоохранения	
(2017) и 5-го издания Всемирной организации здравоохранения (2024) . . . . .	44
1.2.6 Клинико-морфологическая гетерогенность. . . . .	46
1.3 Прогностические индексы и их роль в идентификации больных из	
группы высокого риска. . . . .	52
1.4 Терапевтические подходы к лечению фолликулярной лимфомы. . . . .	58
1.5 Инструментальные методы исследования. . . . .	70
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. . . . .	76
2.1 Дизайн исследования и характеристика больных. . . . .	76
2.2 Алгоритм обследования больных. . . . .	78
2.3 Морфологическое и иммуногистохимическое исследование опухоли. . . . .	85
2.4 Цитогенетические и молекулярные исследования опухоли. . . . .	89
2.5 Протоколы иммунохимиотерапии. . . . .	90
2.6 Сопроводительная терапия. . . . .	94
2.7 Статистическая обработка данных. . . . .	96
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.	
ИССЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ В	
ОБЩЕЙ ГРУППЕ. I ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ . . . . .	98
3.1 Характеристика больных . . . . .	98

3.2 Клинико-лабораторные и морфологические предиктивные факторы, обнаруженные в ходе исследования. . . . .	105
3.3 Предикторы раннего прогрессирования. . . . .	111
3.4 Инструментальные предиктивные факторы. . . . .	120
3.4.1 Анализ данных ПЭТ/КТ, сопоставление с морфо-биологическими и клинико-лабораторными характеристиками. . . . .	120
3.4.2 Сопоставление гистологического и молекулярного исследований костного мозга с ПЭТ/КТ в детекции поражения костного мозга при фолликулярной лимфоме. . . . .	129
3.4.3 Гомогенное и гетерогенное накопление радиофармпрепарата при фолликулярной лимфоме. . . . .	130
3.5 Результаты молекулярно-генетического анализа. . . . .	141
3.5.1 Прогностическая значимость <i>del17p13/mutTP53</i> . . . . .	141
3.5.2 Прогностическая значимость мутаций <i>EZH2</i> . . . . .	152
3.5.3 Прогностическая значимость реаранжировки <i>BCL2 (BCL2-R)</i> . II этап исследования. . . . .	159
ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. ДВЕ ГРУППЫ БОЛЬНЫХ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ: С НАЛИЧИЕМ/ОТСУТСТВИЕМ РЕАРАНЖИРОВКИ ГЕНА <i>BCL2</i> . . . . .	
4.1 Клинико-лабораторная и морфологическая характеристика случаев, сопоставление групп <i>BCL2-R+/-</i> фолликулярной лимфомы. . . . .	164
4.2 Эффективность применяемых протоколов лечения, идентификация случаев высокого риска раннего прогрессирования, сопоставление групп <i>BCL2-R+/-</i> фолликулярной лимфомы. . . . .	166
4.3 Роль РРiЗ в риск-адаптированном подходе к лечению групп <i>BCL2-R+/-</i> фолликулярной лимфомы. . . . .	171
4.4 Оценка метаболической активности опухоли, сопоставление групп <i>BCL2-R+/-</i> фолликулярной лимфомы. . . . .	173
4.5 Молекулярная характеристика случаев, сопоставление групп <i>BCL2-R+/-</i> фолликулярной лимфомы. . . . .	176

4.5.1 Влияние del17p13/ <i>mutTP53</i> на эффективность терапии. . . . .	176
4.5.2 Влияние мутаций в <i>EZH2</i> на эффективность терапии . . . . .	178
ГЛАВА 5 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. ГРУППА БОЛЬНЫХ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ БЕЗ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОГО/FISH ИССЛЕДОВАНИЯ. . . . .	181
5.1 Клинико-лабораторная и морфологическая характеристика. . . . .	181
5.2 Результаты терапии на применяемых протоколах лечения и риски POD24. . . . .	182
ГЛАВА 6 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. СТРАТЕГИЯ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ С УЧЕТОМ ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА. III ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ . . . . .	186
6.1 Протокол дифференцированной терапии больных нодальной фолликулярной лимфомой с учетом факторов риска («FL-2022»). Дизайн исследования. . . . .	186
6.2 Характеристика больных и оценка эффективности терапии. . . . .	192
ГЛАВА 7 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗЫ СЛУЧАЕВ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ С УЧЕТОМ НОВОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ГЕМАТОЛИМФОИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ (2024). . . . .	200
7.1 Морфологический и иммуногистохимический анализ исследуемых случаев. . . . .	200
7.2 Исследование транскрипционных факторов. . . . .	210
ЗАКЛЮЧЕНИЕ. . . . .	220
ВЫВОДЫ. . . . .	230
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. . . . .	233
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ. . . . .	235
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ. . . . .	238
ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное) Протоколы терапии первичных больных	283

нодальной фолликулярной лимфомой 1-3А цитологического типа  
(2001–2022 гг.) .....

ПРИЛОЖЕНИЕ Б (справочное) Схемы курсов иммунохимиотерапии,  
входящих в протокол «FL-2022»..... 286

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность избранной темы

Фолликулярная лимфома (ФЛ) является второй наиболее часто встречающейся В-клеточной лимфомой в европейских странах, США и России. На ее долю приходится 25–35 % от всех неходжкинских лимфом (НХЛ) и 70 % индолентных лимфом [3, 402, 403]. Заболеваемость составляет 3–4 случая на 100 000 человек в год [142]. За последние десятилетия были достигнуты значительные успехи в лечении больных ФЛ: улучшились бессобытийная выживаемость (БСВ), выживаемость без прогрессии (БПВ) и общая выживаемость (ОВ) больных. Эти улучшения, в первую очередь связаны с появлением ритуксимаба. В соответствии с данными MD Anderson Cancer Center, ритуксимаб в сочетании с полихимиотерапией (ПХТ) позволил увеличить 12-летнюю ОВ больных ФЛ в 6 раз – с 17 % до 72 % [143]. По данным Шведского регистра лимфом, 10-летняя ОВ в период с 2003 по 2010 год составила 92 %, 83 %, 78 % и 64 % в возрастных группах 18–49, 50–59, 60–69 и  $\geq 70$  лет соответственно [142]. Тем не менее прогрессирование опухоли, особенно в стадии гистологической трансформации, остается основной причиной смертности у 20 % больных [219].

Фолликулярная лимфома крайне гетерогенна, охватывает множество различных клинических, морфологических, иммунофенотипических и генетических вариантов, отличных по прогнозу. У 80 % больных заболевание имеет медленно прогрессирующий характер. Стабилизация заболевания без лечения в течение долгих лет жизни может наблюдаться у 5–10 % больных, и к ним применима тактика «наблюдай и жди» [389]. В большинстве случаев при прогрессировании опухоли показано проведение системной иммунохимиотерапии, которая у 60 % больных позволяет достигать ремиссии заболевания [309]. Большинство случаев высокочувствительны к терапии первой линии, но в 30 % продолжают рецидивировать в течение 5 лет от начала лечения. Каждая последующая линия терапии приводит к постепенному сокращению

периодов без рецидива, за которыми в конечном итоге следует развитие химиорезистентности, гистологической трансформации или смерти от токсичности, связанной с терапией. В то же время у 20 % больных уже в дебюте наблюдаются агрессивное течение ФЛ (быстрое увеличение размеров опухоли, признаки интоксикации, В-симптомы) и быстрое прогрессирование опухоли, несмотря на проведение адекватных схем терапии, что является основной причиной смертности [306]. Эти случаи рефрактерны к анти-CD20 моноклональным антителам и алкилирующим препаратам («двойная рефрактерность»), морфологически чаще соответствуют 3А или 3В цитологическому типу или трансформации в диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВКЛ) [70, 223]. Пятилетняя ОВ таких больных не более 35–50 % [193]. Наряду с этим известны случаи ФЛ, при которых наблюдаются длительные полные ремиссии 10 лет и более, что может считаться «излеченностью» больного (больными с продолжительными полными ремиссиями, *very long responders* – VLR) [191, 317]. Представляется крайне важным и актуальным дифференцировать больных ФЛ на группы риска, и с учетом этого формировать варианты терапевтических опций, направленных на достижение длительных полных ремиссий. Для формирования групп риска и, особенно, идентификации больных из группы высокого риска, предложено множество прогностических параметров как отдельно, так и в различных сочетаниях (наличие больших опухолевых конгломератов, наличие В-симптомов, распространенность опухоли, характер опухолевого роста (вовлечение мягких тканей, «каменистая» плотность лимфатических узлов, прорастание опухолью лимфатических коллекторов с нарушением лимфооттока), прогностические индексы FLIPI, FLIPI-2, m7-FLIPI, PRIMA и др.) [41, 144, 209, 221, 307].

Продолжительность первой ремиссии и сроки развития рецидива – важные временные интервалы, на которые сегодня ориентированы современные исследования и разработка прогностических моделей. С 2016 года в качестве прогностического ориентира эффективности лечения применяется параметр POD24 (*progression of disease*) – прогрессирование заболевания в течение

24 месяцев от начала терапии, раннее прогрессирование. Прогрессирование ФЛ в течение 24 месяцев от окончания терапии первой линии ассоциировано с низкой ОБ: 5-летняя ОБ случаев с ранними рецидивами/прогрессией составляет 50 % по сравнению с 90 % без ранних прогрессий [109]. Крайне неблагоприятную группу ФЛ представляют собой случаи с POD24 и признаками гистологической трансформации в биоптате опухоли в рецидиве/прогрессии: 3-летняя ОБ больных с сочетанием POD24 и гистологической трансформацией составляет 55 %, с POD24 и без признаков трансформации опухоли – 85 % [271]. Наглядные различия ОБ и БСВ между группами ФЛ с POD24 и без POD24 свидетельствуют о необходимости поиска высокочувствительных предикторов, которые позволят идентифицировать больных с высоким риском раннего прогрессирования на этапе установления диагноза и определения терапевтической тактики. Оптимизация режимов иммунохимиотерапии с учетом факторов прогноза позволит снизить риски раннего прогрессирования ФЛ и летальность больных [238].

Сегодня в онкогематологии терапевтической задачей при ФЛ являются не только увеличение сроков жизни больного, но и достижение метаболической (по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ/КТ) и МОБ-негативной (МОБ – минимальная остаточная болезнь) ремиссий, и особенно важно – в первой линии терапии. Известно, что больные в полной ремиссии заболевания после первой линии терапии имеют более высокие шансы на сохранение полной ремиссии в течение многих лет, чем в частичной ремиссии (77 % против 65 %,  $p = 0,001$ ) [315]. Достижение первой полной ремиссии заболевания удлиняет безрецидивный период, а это напрямую влияет на качество жизни пациента [381]. Широкий диапазон клинико-биологических форм ФЛ значительно затрудняет принятие решения о том, когда начинать лечить и как лечить пациента, особенно – из группы высокого риска. В настоящее время не сформированы критерии выбора терапии первой линии и отсутствует дифференцированный подход терапии в зависимости от факторов риска.

Развитие ранних рецидивов/прогрессий среди индолентных случаев указывает на биологическую гетерогенность ФЛ. С 2022 года согласно

5-му изданию классификации ВОЗ гематолимфоидных опухолей [6, 367], предложено разделять ФЛ на классический (кФЛ, нодальная) и неклассический варианты. Согласно новой классификации ВОЗ 2024 г., к классическому варианту ФЛ следует относить 1-3А цитологический тип, к неклассическому – ФЛ преимущественно с диффузным ростом, фолликулярную крупноклеточную В-клеточную лимфому (3В *de novo*) и ФЛ с нетипичными морфологическими признаками. Генетический маркер – наличие реаранжировки гена *BCL2* – диагностируется в 60–90 % случаев при классическом варианте ФЛ, что приводит к гиперэкспрессии гена *BCL2* и антиапоптотического белка BCL2 [403]. По данным Kridel R. с соавторами, в 10–15 % случаев ФЛ реаранжировка гена *BCL2* отсутствует [223]. Обращают на себя внимание сообщения, указывающие на патогенетические особенности группы ФЛ с отсутствием реаранжировки *BCL2* и имеющиеся специфические биологические феномены, характерные только для этой группы [155, 223, 276, 333, 375]. В единичных публикациях представлены противоречивые результаты по оценке клинических характеристик ФЛ в группах с наличием и отсутствием реаранжировки *BCL2* [148, 222, 230, 276]. В настоящее время отсутствуют данные, посвященные анализу результатов лечения на стандартных и интенсивных протоколах противоопухолевой терапии в группах нодальной ФЛ с наличием или отсутствием реаранжировки *BCL2*, применяемых в общей клинической практике.

Клиническая и молекулярно-биологическая гетерогенность ФЛ, отсутствие дифференцированных подходов к терапии с учетом факторов риска раннего прогрессирования, различные молекулярно-генетические механизмы патогенеза ФЛ с наличием и отсутствием реаранжировки *BCL2* привели к необходимости выполнения данной работы. В настоящее время не определено влияние реаранжировки *BCL2* на прогноз ФЛ и не проведена оценка эффективности применяемых стандартных и интенсивных протоколов лечения в зависимости от наличия/отсутствия реаранжировки *BCL2*. Исходя из вышесказанного, представляются крайне актуальным поиск прогностических факторов (клинико-морфоиммуногистохимических, молекулярно-генетических,

инструментальных), ассоциированных с неблагоприятным прогнозом и ранним прогрессированием ФЛ, и разработка протокола дифференцированной терапии больных нодальной ФЛ с учетом выявленных факторов. Дифференцированная терапия и оптимизация лечения за счет внедрения новых препаратов в протокол терапии больных ФЛ позволят снизить долю больных с POD24 и улучшить результаты терапии.

### **Степень разработанности темы диссертации**

Настоящее диссертационное исследование посвящено изучению проблем гетерогенности нодальной фолликулярной лимфомы [306, 309, 389] и идентификации больных с высоким риском раннего рецидива/прогрессии [109]. До настоящего времени в группах низкого/среднего риска согласно применяющимся прогностическим моделям/индексам при фолликулярной лимфоме продолжают случаться ранние неблагоприятные события, связанные с прогрессированием опухоли [32, 44, 201] и ряд моделей/индексов потерял свою актуальность после утверждения новой классификации гематолимфоидных опухолей ВОЗ, 2024 (5-е издание) [6]. В диссертационной работе определены факторы неблагоприятного прогноза клинического исхода больных нодальной фолликулярной лимфомой, получивших лечение по современным протоколам терапии, и идентифицированы группы больных с высоким риском раннего рецидива/прогрессии опухоли.

Российских и международных исследований по терапии нодальной фолликулярной лимфомы, учитывающих результаты клинико-морфологического и молекулярно-генетического анализа опухоли, до настоящего момента нет. Наиболее применяемыми режимами в терапии первичных больных были и остаются стандартные режимы – R-B и R-CHOP [57, 59, 309]. До настоящего времени критерии выбора терапии первой линии не сформированы. Единичные исследования, в которых предпринимаются попытки интенсификации терапии первой линии, не решили проблему раннего прогрессирования заболевания [44, 200, 208, 235, 275, 319].

В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2009 года применяется протокол последовательной интенсификации терапии первой линии больных фолликулярной лимфомой с учетом факторов риска, основанный на промежуточной оценке противоопухолевой терапии после 4 курсов [1, 5, 14, 16, 17]. До настоящего времени влияние ранней интенсификации терапии первой линии на развитие раннего рецидива/прогрессирования не исследовано.

Многообразие патогенетических, клинических, морфо-иммуногистохимических, молекулярно-генетических вариантов фолликулярной лимфомы диктует необходимость разработки протокола дифференцированной терапии больных с учетом факторов прогноза, направленный на улучшение результатов лечения.

### **Цель исследования**

Разработать стратегию дифференцированной терапии больных нодальной фолликулярной лимфомой с учетом клинико-морфоиммуногистохимических и молекулярно-генетических факторов прогноза.

### **Задачи исследования:**

1. Провести анализ клинико-морфоиммуногистохимических и молекулярно-генетических признаков в общей группе нодальной фолликулярной лимфомы и определить факторы неблагоприятного прогноза клинического исхода больных, получивших лечение по современным протоколам терапии.
2. Определить прогностическую значимость метаболической активности по данным ПЭТ/КТ при нодальной фолликулярной лимфоме, сопоставить с эффективностью применяемых режимов терапии.
3. Оценить клинико-морфоиммуногистохимические и молекулярно-генетические особенности в двух группах больных нодальной фолликулярной лимфомой: с наличием и отсутствием реаранжировки *BCL2*.
4. Провести анализ эффективности стандартных схем терапии и интенсивных режимов терапии ± трансплантации аутологичных гемопоэтических

стволовых клеток крови в группах нодальной фолликулярной лимфомой с наличием и отсутствием реаранжировки *BCL2*, идентифицировать больных с высоким риском раннего прогрессирования (POD24) и определить для них наиболее эффективный режим терапии.

5. Разработать стратифицированный протокол дифференцированной терапии больных нодальной фолликулярной лимфомой, позволяющий снизить долю больных с POD24 и улучшить результаты лечения с учетом клинико-морфоиммуногистохимических и молекулярно-генетических факторов прогноза.

6. С учетом современных морфологических критериев диагностики дифференцировать варианты фолликулярной лимфомы *de novo* и с признаками гистологической трансформации, изучить роль транскрипционных факторов (EZH2, IRF8, CREBBP) и регуляторов транскрипции (с-Myc), сопоставить с клинико-биологическими характеристиками опухоли.

### **Научная новизна исследования**

Впервые в России в рамках одного Национального медицинского исследовательского центра проанализирован клинико-биологический материал первичных случаев нодальной ФЛ (362 больных) и в исследуемой группе, определены клинико-морфоиммуногистохимические, инструментальные и молекулярно-генетические факторы прогноза. Описан феномен временной гетерогенности когорты больных ФЛ. Выделены два этапа болезни: ранние неблагоприятные события (до 2 лет) и поздние, отличающиеся по интенсивности и факторам риска.

В рамках исследуемой когорты больных впервые определена прогностическая значимость реаранжировки *BCL2*, сформированы две группы: с наличием и отсутствием реаранжировки *BCL2* (*BCL2-R+/-*), и в выделенных группах проведен анализ клинико-морфоиммуногистохимических, молекулярно-генетических параметров и метаболической активности опухоли.

Впервые проведен анализ эффективности стандартных протоколов лечения

и протокола первичной интенсификации индукционной терапии ± аутоТСКК в группах *BCL2-R+/-* нодальной ФЛ. Достоверно показано, что эффективность режимов терапии R-B и R-CHOP выше в лечении *BCL2-R+* ФЛ, по сравнению с *BCL2-R-* ФЛ. Убедительно доказана высокая эффективность программы последовательной высокодозной химиотерапии ± аутоТСКК в лечении больных *BCL2-R+* ФЛ и необходимость применения данной программы в лечении больных с факторами неблагоприятного прогноза. С учетом полученных результатов разработан новый оригинальный стратифицированный протокол дифференцированной терапии больных нодальной ФЛ, учитывающий клиничко-морфоиммуногистохимические и генетические факторы прогноза («FL-2022»). Протокол обладает высокой эффективностью и позволяет в обеих группах *BCL2-R+/-* ФЛ снизить риски раннего прогрессирования.

Впервые с учетом современных критериев диагностики в рамках первичных случаев нодальной ФЛ 1-3А цитологического типа дифференцированы случаи *de novo* и с признаками гистологической трансформации, изучена роль транскрипционных факторов и регуляторов транскрипции (EZH2, IRF8, CREBBP, c-Мус), результаты сопоставлены с клиничко-морфоиммуногистохимическими характеристиками опухоли.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

С учетом анализа клиничко-биологического материала первичных случаев нодальной ФЛ определены клиничко-морфоиммуногистохимические и молекулярно-генетические факторы прогноза, определяющие стратификацию больных на группы риска, а также определены факторы риска раннего прогрессирования и ранней летальности (POD12, POD24).

Определено пороговое значение SUV равное 13,0 у больных нодальной ФЛ, влияющее на ОБ и БСВ больных, а также представлена клиничко-морфоиммуногистохимическая характеристика случаев со значениями  $SUV < 13,0$  и  $SUV \geq 13,0$ . Определена прогностическая значимость гомогенного/гетерогенного накопления радиофармпрепарата, результаты

сопоставлены с клинико-морфоиммуногистохимическими характеристиками опухоли и эффективностью применяемых режимов терапии.

Выявлена прогностическая значимость реаранжировки *BCL2* при нодальной ФЛ, сформированы две группы больных, отличные по биологическим характеристикам, клиническому течению и прогнозу – с наличием или отсутствием реаранжировки *BCL2* (*BCL-R+/-* ФЛ).

Оценена эффективность стандартных протоколов лечения и протокола первичной интенсификации индукционной терапии ± аутоТСКК в группах *BCL-R+/-* нодальной ФЛ, идентифицированы больные с высоким риском раннего прогрессирования в каждой группе больных и разработан новый оригинальный протокол дифференцированной терапии больных ФЛ с учетом выявленных прогностических факторов («FL-2022»), позволивший в обеих группах больных (*BCL-R+/-* ФЛ) снизить риски раннего прогрессирования и существенно улучшить результаты лечения. Протокол используется в практической работе гематологических отделений ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, клиниках г. Москвы, региональных клиниках Российской Федерации.

С целью дифференциальной диагностики классического варианта ФЛ с другими вариантами ФЛ в диагностический алгоритм обследования больных в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, в том числе в российские клинические рекомендации (2024), включено определение реаранжировки *BCL2* в качестве основного критерия установления диагноза. В случаях подозрения на трансформацию ФЛ в диагностический алгоритм обследования больных в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России и региональных клиниках включено исследование биоптата опухоли на наличие *del17p13* и определение мутаций в 2–11 экзонах гена *TP53*.

Соискатель диссертационной работы является соавтором обновленных российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению ФЛ для клиницистов России, опубликованных в 2024 году, а также главным исследователем рандомизированного, многоцентрового, проспективного исследования по оценке эффективности и токсичности протокола

дифференцированной терапии больных нодальной ФЛ с учетом факторов риска («FL-2022»), направленного на улучшение результатов лечения больных; в 2017 году – главным исследователем рандомизированного, контролируемого (сравнительного) открытого, проспективного исследования по оценке эффективности программ R-EPOCH-21, R-CHOP-21 и трансплантации аутологичных стволовых клеток крови у больных ФЛ из группы высокого риска; в 2013 году – главным исследователем проспективного многоцентрового исследования комбинированной терапии первой линии препаратами бендамустин и ритуксимаб с последующей поддерживающей терапией ритуксимабом у больных ФЛ.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

В ретроспективно-проспективное исследование, проведенное в период с 2001 г. по 2025 г. в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России («НМИЦ гематологии», Москва, Россия), включено 433 больных с впервые диагностированной ФЛ 1-2 и 3А цитологического типа.

Материал представлен собственными проспективными данными и ретроспективно обработанным архивным материалом (n = 43). Архивный материал был представлен медицинскими стационарными и амбулаторными картами больных, а также биопсийным материалом биоптатов опухолевых лимфатических узлов до начала лечения (парафиновые блоки, гистологические и иммуногистохимические препараты).

Исследование состояло из трех этапов.

На I этапе исследования включено 362 больных. На данном этапе проведен анализ демографических, клинико-лабораторных, морфо-иммуногистохимических признаков с целью определения их прогностической значимости.

На II этапе исследования на той же когорте больных (n = 362) проведен новый анализ с включением признаков: инструментальных (метаболическая активность опухоли по данным ПЭТ/КТ, n = 70), молекулярных

(наличие/отсутствие *del17p13/mutTP53* (n = 29) и наличие/отсутствие мутаций в *EZH2* (n = 80), генетических (наличие/отсутствие реаранжировки *BCL2*, n = 265) с целью определения их прогностической значимости.

В результате проведенного анализа сформированы и охарактеризованы 3 группы больных: с наличием реаранжировки *BCL2* (n=196), с отсутствием реаранжировки *BCL2* (n = 69), группа больных без цитогенетического/FISH анализа (n = 97).

В заключении второго этапа исследования разработан новый оригинальный протокол дифференцированной терапии больных нодальной ФЛ с учетом факторов риска («FL-2022»).

На III этапе исследования на новой когорте первичных больных нодальной ФЛ 1-3А типа (n = 71) проведена оценка эффективности протокола дифференцированной терапии больных нодальной ФЛ с учетом факторов риска («FL-2022»). Протокол «FL-2022» разработан на основании полученных результатов I и II этапов исследования.

С учетом новой классификации гематолимфоидных опухолей ВОЗ (2024), в отдельной главе представлены результаты дополнительного морфологического и иммуногистохимического анализа случаев ФЛ (n = 120). Дополнительный анализ выполнен на биопсийном материале больных (парафиновые блоки, гистологические и иммуногистохимические препараты).

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Индекс пролиферативной активности Ki-67 > 35 %, 3А цитологический тип, наличие bulky (размеры опухоли > 6 см), короткий анамнез заболевания менее 7 месяцев, объединенные в прогностическую модель РРІЗ, и отсутствие реаранжировки *BCL2* являются независимыми прогностическими факторами риска для общей выживаемости и бессобытийной выживаемости (события: прогрессия, рецидив, смерть) больных фолликулярной лимфомой и достоверными предикторами раннего прогрессирования опухоли.

2. Нодальная фолликулярная лимфома представляет собой гетерогенную

опухоль, объединяющую фолликулярные лимфомы с наличием и отсутствием реаранжировки *BCL2* (*BCL2-R+/-* фолликулярные лимфомы), отличные по патогенетическим, клинико-морфоиммуногистохимическим, молекулярно-генетическим и метаболическим характеристикам, противоопухолевому ответу на терапию и прогнозу.

3. При фолликулярной лимфоме с наличием реаранжировки *BCL2* (составляет 74 % от всех нодальных фолликулярных лимфом) программы R-B и R-СНОР высоко эффективны и позволяют достичь 97 % и 90 % 2-летней общей выживаемости ( $p = 0,1$ ), 80 % и 87 % – 2-летней бессобытийной выживаемости ( $p = 0,04$ ). При фолликулярной лимфоме с отсутствием реаранжировки *BCL2* (составляет 26 % от всех нодальных фолликулярных лимфом) эффективность программ R-B и R-СНОР значительно ниже: 2-летняя общая выживаемость составляет 75 % и 79 % ( $p = 0,9$ ), 2-летняя бессобытийная выживаемость составляет 30 % и 65 % ( $p = 0,006$ ). Высокодозная химиотерапия ± трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови в первой линии высокоэффективна в терапии больных *BCL2-R+* фолликулярной лимфомой и позволяет достичь 100 % 2-летней общей выживаемости ( $p = 0,1$ ), 90 % и 98 % 2-летней бессобытийной выживаемости ( $p = 0,04$ ). Эффективность программы снижается в терапии больных *BCL2-R-* фолликулярной лимфомой: 2-летняя общая выживаемость составляет 60 % и 90 % ( $p = 0,09$ ), 2-летняя бессобытийная выживаемость – 40 % и 75 % ( $p = 0,006$ ).

4. Разработанный оригинальный стратифицированный протокол дифференцированной терапии больных нодальной фолликулярной лимфомой, включающий клинико-морфоиммуногистохимические и генетические факторы прогноза («FL-2022»), обладает высокой результативностью и позволяет в обеих группах – *BCL2-R+/-* фолликулярной лимфомы – снизить риски раннего прогрессирования.

### **Степень достоверности**

Достоверность полученных результатов определяется репрезентативностью

выборки – в исследование включено 433 больных нодальной ФЛ 1-3А цитологического типа до начала терапии, а также адекватным статистическим анализом. Научные положения и выводы диссертационной работы подтверждаются фактическим материалом.

### **Апробация работы**

Основные положения работы доложены на международных конференциях: The European Hematology Association (Вена, Австрия, 2015; Копенгаген, Дания, 2016; Мадрид, Испания, 2017; Стокгольм, Швеция, 2018; Амстердам, Нидерланды, 2019, 2021 (виртуальный конгресс); Вена, Австрия, 2023 (виртуальный конгресс), Мадрид, Испания, 2024); American Society of Hematology (Атланта, США, 2012; Сан-Франциско, США, 2014; Сан-Диего, США, 2015; Орlando, США, 2019; Атланта, США, 2021); Society of Hematologic Oncology (Хьюстон, США, 2016; Хьюстон, США, 2024).

Основные положения работы доложены на ежегодных российских конференциях и конгрессах гематологов России и конгрессах трансфузиологов России и конференциях «Лейкозы и лимфомы. Терапия и фундаментальные исследования» (Москва; 2022, 2023, 2024); на международных российских конференциях «Злокачественные лимфомы» (Москва; 2021, 2022, 2023, 2024), на интерактивных форумах экспертов «Лимфорум» (Калининград, 2017; Уфа, 2018; Москва, 2019, 2020, 2021, 2022).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Фундаментальные и клинические исследования в гематологии; проблемы клинической и производственной трансфузиологии» ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (протокол № 10 от 07.07.2025).

Диссертационная работа выполнена в рамках прикладных научных исследований в соответствии с Государственным заданием ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Работа выполнена согласно плану научно-исследовательских работ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России («Изучение молекулярно-генетических, иммуноморфологических основ

клональных заболеваний системы крови с целью улучшения диагностики и выявления прогностических факторов для оптимизации дифференциальной терапии», номер государственной регистрации РК АААА-А21-121011290078-8).

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты диссертационной работы используются в практической работе отделений ФГБУ «НМИЦ Гематологии» Минздрава России, московских и региональных клиниках России. Полученные результаты включены в «Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний» 2013–2024 гг. (под ред. д-ра мед. наук, профессора, академика РАН И. В. Поддубной; д-ра мед. наук, профессора Е. Н. Паровичниковой; д-ра мед. наук, профессора, академика РАН В. Г. Савченко; Российское общество онкогематологов, Национальное гематологическое общество, Ассоциация онкологов России).

Материалы диссертации используются в лекциях и на практических занятиях для постдипломной подготовки гематологов на кафедре гематологии и трансфузиологии имени академиков И. А. Кассирского и А. И. Воробьева ФГБУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России.

### **Публикации**

Всего по теме диссертации опубликовано 60 научных работ, в том числе 19 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 19 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus, WoS). Результаты работы также представлены в 5 монографиях и в 1 статье в международном журнале. Полученные результаты представлены в виде устных и стендовых докладов, тезисов на конгрессах, съездах и конференциях, включая постерные доклады и

устные выступления.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 288 страницах машинописного текста и состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Список литературы представлен 406 источниками, из которых 387 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 30 таблиц и 82 рисунков.

### **Личный вклад автора**

Диссертационное исследование, систематизация и обработка полученных результатов, определение тактики лечения и курации больных выполнены лично автором. Автор определил задачи работы, план и дизайн исследования, проанализировал отечественные и зарубежные литературные источники, принимал непосредственное участие в формировании критериев выбора терапии первой линии больных нодальной фолликулярной лимфомой и разработал оригинальный стратифицированный протокол дифференцированной терапии больных нодальной ФЛ с учетом факторов прогноза, обладающего высокой эффективностью. Автор сформулировал выводы и практические рекомендации.

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Фолликулярная лимфома: история, эпидемиология

Фолликулярная лимфома (ФЛ) является второй наиболее часто встречающейся В-клеточной опухолью с выраженной клиничко-патоморфологической и молекулярно-генетической гетерогенностью [403]. Устаревшими названиями ФЛ являются болезнь Брилла – Симмерса (гигантофолликулярная лимфома), узловая лимфосаркома (согласно классификации Раппапорта), центробластная/центроцитарная лимфома (согласно кильской классификации) и лимфома из фолликулярного центра (согласно классификации Revised European-American Classification of lymphoid Neoplasms, REAL) [31, 64, 289]. Уже в 1901 году Becker E. описал клинический случай, который при последующем анализе с большой вероятностью соответствовал ФЛ [55]. В 1925 году Brill E., Baehr G. и Rosenthal N. сообщили о существовании генерализованной гигантской лимфатической фолликулярной гиперплазии с поражением лимфатических узлов и селезенки [64]. В своих отчетах исследователи описывали заболевание лимфатических узлов как доброкачественную опухоль, но в последующих публикациях, изданных двумя годами позже, представив шесть изученных клинических случаев, пришли к выводу, что это заболевание носит злокачественный характер. В том же году Symmers D. [357] описал еще 3 случая, сделав вывод о доброкачественности заболевания «с точки зрения прогноза».

Морфологическая картина опухоли была охарактеризована как «значительное увеличение лимфоидных фолликулов, один из которых может заполнить микроскопическое поле при слабом увеличении; фолликулы напоминают огромные зародышевые центры, состоящие из лимфобластов с часто встречающимися фигурами митоза; периферия каждого крупного фолликула окружена узкой зоной лимфоцитов малого размера, ядра которых окрашены в более темный цвет» (Рисунок 1.1).

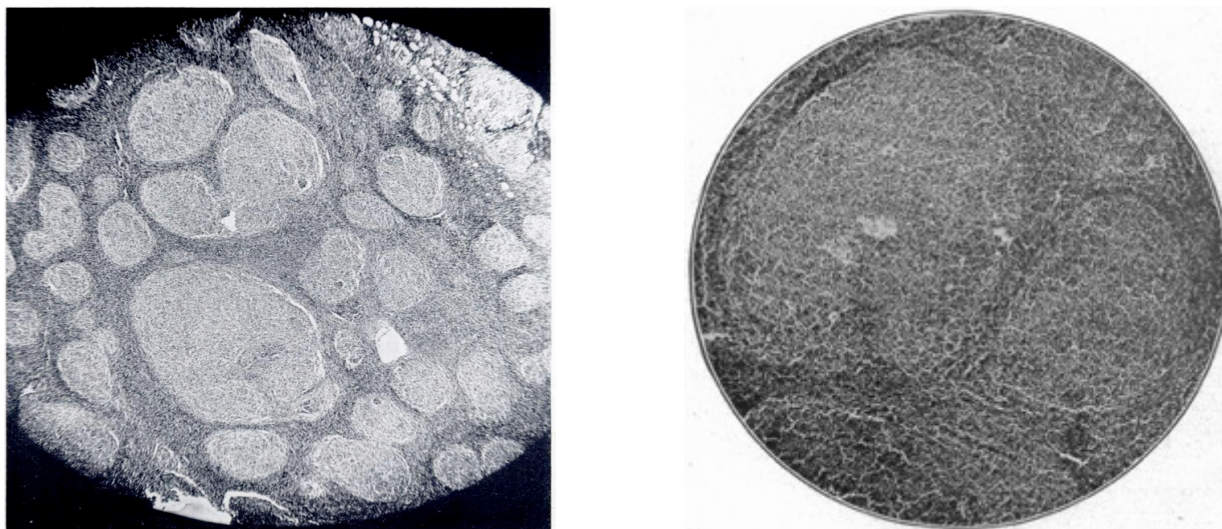


Рисунок 1.1 – Гистологические препараты лимфатического узла (об.× 60): гигантское увеличение лимфатических фолликулов (фото 1925 года) [64]

Морфологические характеристики клеточного состава опухоли легли в основу термина ФЛ, указанного в классификации ВОЗ – опухоль, развивающаяся из В-клеток герминативного центра (ГЦ) с наличием как минимум одного опухолевого фолликула/нодуля [403].

Фолликулярная лимфома на сегодняшний день является наиболее распространенным вариантом неходжкинских лимфом (НХЛ) в западных странах и США (20–40 %) [403], реже – в России (11–23 %) [3, 4]. В Восточной Европе, Азии и развивающихся странах заболевание встречается значительно реже (4–7 %) [71]. Заболеваемость в среднем составляет 5–7 случаев на 100 тысяч населения, медиана возраста – 60 лет, соотношение мужчин и женщин 1,0 : 1,7 [96].

## 1.2 Гетерогенность фолликулярной лимфомы

Фолликулярная лимфома крайне гетерогенна, охватывает спектр различных генетических, морфологических, молекулярных и клинических вариантов, отличных по прогнозу. Заболевание характеризуется рецидивирующим течением с укорачиванием продолжительности каждой последующей ремиссии [337]. Так,

наблюдается четырехкратная разница между длительностью первой ремиссии и ремиссией после первого рецидива. Учитывая рецидивирующее и, в большинстве случаев, индолетное течение ФЛ, к 5–10 % больных без В-симптомов с низкой опухолевой нагрузкой и стабилизацией опухоли применима выжидательная тактика без проведения иммунохимиотерапии [281]. Пациентам с высокой опухолевой нагрузкой, а также наличием показаний к началу терапии согласно критериям GELF (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaire) показано проведение системной иммунохимиотерапии, которая у 60 % больных позволяет достигать полной ремиссии заболевания в первой линии терапии [32, 86, 356, 406]. В тоже время у 20 % больных наблюдается агрессивное течение ФЛ: быстрое увеличение размеров опухоли, признаки интоксикации, наличие В-симптомов. Для этих случаев характерно раннее прогрессирование заболевания (POD24) [67, 109], которое в большинстве случаев сочетается с гистологической трансформацией (ГТ) опухоли в ДВКЛ [293, 338]. Эти случаи рефрактерны к анти-CD20 моноклональным антителам и алкилирующим препаратам («двойная рефрактерность») [220, 234]. Пятилетняя ОВ таких больных не превышает 35–50 % [193]. В случае развития раннего прогрессирования вторую линию терапии получают 69 % больных, третью – 24 %, четвертую – 6 % и пятую – лишь 1 %. Эти цифры указывают на низкую химиочувствительность опухоли в 3-й и последующих линиях терапии, а также подчеркивают прогрессивное увеличение случаев летальности с каждой последующей линией терапии [220].

Идентификация больных из группы высокого риска раннего прогрессирования – основная задача исследователей, направленная на снижение рисков гистологической трансформации, удлинение продолжительности жизни и бессобытийного периода, от чего зависит качество жизни больного.

В последние годы молекулярный анализ расширил знания о мутационном ландшафте ФЛ, подчеркнув важность биологических механизмов, лежащих в основе гетерогенности ФЛ, что остается приоритетом исследований.

### 1.2.1 Патогенетическая гетерогенность

Генетическим маркером ФЛ является транслокация  $t(14; 18)(q32; q21)$  ( $t(14; 18)$ ), которая диагностируется у 60–90 % больных [223, 403]. В 10–15 % случаев  $t(14; 18)$  отсутствует [313]. Рearанжировка (rearrangement, *R*) гена *BCL2*, лежащая в основе  $t(14; 18)$ , возникает на уровне про- или пре-В клеток костного мозга. В результате реаранжировки *BCL2* участок хромосомы с антиапоптотическим геном *BCL2* с 18-й хромосомы перестраивается на 14-ю хромосому (реаранжировка *BCL2*) и попадает под стимулирующее действие энхансеров генов тяжелой цепи иммуноглобулинов (*Ig*) (*BCL2:IGH*). Это приводит к угнетению апоптоза, что позволяет опухолевым клеткам накапливать вторичные генетические aberrации. Рearанжировка *BCL2* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) обнаруживается в В-клетках периферической крови 50 % здоровых людей [299]. Наличие клеток, несущих данное генетическое событие, не всегда приводит к развитию ФЛ. Это указывает на то, что одной только реаранжировки *BCL2* недостаточно для онкогенеза. Ряд исследований когорт здоровых людей выявили циркуляцию В-клеток с реаранжировкой *BCL2* в крови в течение многих лет [152, 236, 299]. Количество таких клеток увеличивается в старшей возрастной группе и вследствие длительно персистирующего инфекционного процесса (например, инфицирование вирусом гепатита С) [111]. Клетки с реаранжировкой *BCL2*, определяемые как «ФЛ-подобные клетки», представляют собой клональную популяцию атипичных В-клеток памяти, имеют фенотип клеток ГЦ и более одной точки разрыва *BCL2:IGH*, аналогичной той, что наблюдается при ФЛ [137].

Для развития опухоли необходимо сочетание двух событий в проекции 14-й хромосомы: возникновение реаранжировки *BCL2* и V(D)J-рекомбинаций [89]. Первое событие происходит вследствие разрыва локусов в участке 18q21 хромосомы 18 и чаще происходит в области основной точки разрыва (MBR, major breakpoint region), расположенной наиболее близко к гену *BCL2* [89, 187, 262] (Рисунок 1.2А). Точки разрыва, расположенные в области промежуточного

кластера (ICR, intermediate cluster region) и в области малого кластера (MCR, minor cluster region), находятся дальше от гена *BCL2* и встречаются значительно реже. Точка разрыва в локусе *IGH* (14q32) 14-й хромосомы чаще происходят в сегментах *J* и *D* [187, 192] (Рисунок 1.2 В).

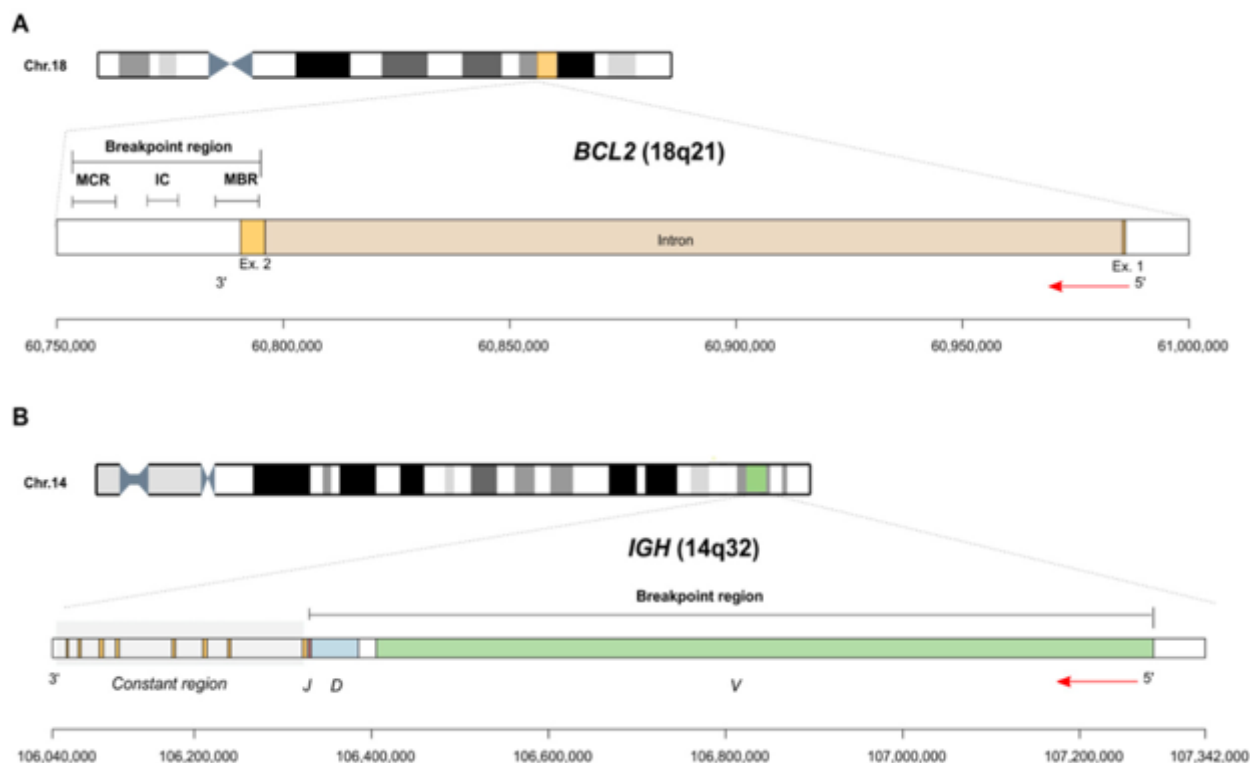


Рисунок 1.2. – Схематическое изображение реаранжировки *BCL2:IGH* при ФЛ (t (14; 18)(q32; q21) [262]

Кроме реаранжировки *BCL2*, ген *BCL2* может подвергаться мутагенезу. Возникновение мутаций в *BCL2* и в других генах *MYC*, *PAX5*, *SOCS1*, *BCL6*, *RHOH* индуцирует гиперэкспрессия цитидиндезаминазы (activation-induced cytidine deaminase, AID), которая возникает за счет гиперэкспрессии *BCL2* в ГЦ [72, 91, 118, 167, 190, 272, 294].

Согласно большинству международных данных, отсутствие реаранжировки *BCL2* (группа *BCL2-R+* ФЛ) наблюдается в 10 % случаев при ФЛ 1–2 цитологического типа, в 30–40 % – при 3А типе, и в 70–85 % – при 3В [24, 97,

313]. Ранее исследователями Weinberg O. с соавторами и Horsman D. с соавторами на небольших выборках ( $n = 41$ ) было показано, что отсутствие реаранжировки гена *BCL2*, наоборот, чаще встречается при 1–2 цитологическом типе, чем при 3 типе [148, 255]. В работе Leich E. с соавторами, посвященной изучению морфологических особенностей ФЛ в группах с наличием или отсутствием реаранжировки гена *BCL2*, различий не выявлено [232]. Таким образом, неоднозначность данных свидетельствует о целесообразности изучения взаимосвязи морфологических характеристик и цитогенетических нарушений при ФЛ.

Обращают на себя внимание сообщения, в которых освещаются патогенетические особенности ФЛ без  $t(14; 18)$  (группа *BCL2-R-* ФЛ). В группе нодальной *BCL2-R-* ФЛ происходит несколько ключевых событий, приводящих к развитию заболевания: мутации в *STAT6*, активация факторов транскрипции отдельно или одновременно и реаранжировка *BCL6* [74, 75, 368]. Возникновение мутаций *STAT6* при ФЛ коррелирует с гиперэкспрессией CD23 опосредованно через ИЛ-4, тем самым усиливая взаимодействие опухолевых В-клеток с сетью ФДК в ГЦ и препятствуя дальнейшей дифференцировке В-клеток [75, 148, 276].

Следующая роль в патогенезе *BCL2-R-* ФЛ отведена абберациям в локусе 3q27 гена *BCL6* [287]. Механизм нарушения регуляции экспрессии *BCL6* происходит аналогично нарушениям, вызванным реаранжировкой *BCL2*: участок гена *BCL6* перемещается под контроль гетерогенных промоторов партнерских хромосом, что приводит к нарушению регуляции экспрессии *BCL6*. Реаранжировка *BCL6* встречается чаще при 3 цитологическом типе ФЛ (44 %) как и при ДВКЛ, реже – при 1–2 типе (22 %) [141, 359]. Ген *BCL6*, участвующий в альтернативном пути патогенеза ФЛ, вызывает репрессию генов, которые контролируют клеточный цикл и апоптоз (*TP53*, *CDKN1A*, *ATR*, *CHEK1*), репрессию генов-супрессоров (*CDKN1B*, *CDKN2A*, *CDKN2B*, *PTEN*), регулирует гены, участвующие в передаче сигналов от В-клеток к Т-клеткам, препятствуя созреванию аффинности В-клеток (*CD69*, *CD44*, *CD23b* и *NF-KB1*), подавляет

гены, которые обеспечивают терминальную дифференцировку В-клеток (*PRDM1*, *IRF4*) [218].

Биологическими феноменами, определяющими особенности группы *BCL2-R*-ФЛ, являются способность В-клеток памяти к рециркуляции в ГЦ, где происходят дополнительные соматические мутации, а также различия в структуре белков, отвечающих за N-гликозилирование [155, 276, 364]. Таким образом, сочетание двух событий – способность опухолевых В-клеток возвращаться в ГЦ, где они постоянно подвергаются соматическим мутациям, и гиперэкспрессия *BCL6* – индуцирует лимфомагенез.

Определено, что в группах *BCL2-R*+/- ФЛ наблюдаются различия в стадиях дифференцировки опухолевых В-клеток [254, 359]. На это указывают результаты исследований, посвященных изучению профиля экспрессии генов в этих группах. При ФЛ с наличием реаранжировки *BCL2* преимущественно наблюдается гиперэкспрессия генов, регулирующих герминативные этапы фолликулярной дифференцировки В-клеток. При отсутствии реаранжировки *BCL2* отмечается гиперэкспрессия генов, ответственных за постфолликулярные (постгерминативные) этапы дифференцировки В-клеток [254]. Несмотря на такое распределение, в клетках *BCL2-R*- ФЛ обнаруживаются соматические мутации, характерные для GCB-клеток. На этом основании исследователями высказано предположение о том, что опухолевые В-клетки ФЛ без реаранжировки *BCL2* имеют иммунофенотип клеток GCB-типа, которые находятся уже на завершающей ее стадии дифференцировки [287].

Участки белков, обеспечивающих N-гликозилирование в генах иммуноглобулинов (NANGS), выполняют лектин-опосредованное взаимодействие опухолевых клеток ФЛ и компонентов их микроокружения (макрофагов M2 типа, субпопуляций Т-лимфоцитов, дендритных клеток). Исследователями выявлено, что в группе *BCL2-R*- ФЛ активных участков гликозилирования значительно меньше, чем в группе *BCL2-R*+ ФЛ, что приводит к снижению взаимодействия между клетками ФЛ и компонентами микроокружения (17 % против 80–100 %). Особенно различия прослеживаются на

поздних стадиях заболевания (III–IV). По мнению ряда исследователей, снижение влияния реактивного микроокружения на опухоль при ФЛ ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [155, 223, 276]. С другой стороны, лектины, экспрессируемые макрофагами и дендритными клетками, способны стимулировать В-клеточный рецептор (B-cell receptor (BCR)), а это напрямую ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [155, 223, 333].

Отличительной молекулярной особенностью группы *BCL2-R-* ФЛ от *BCL2-R+* ФЛ является наличие мутаций в *IGHV4-34*, отвечающего за продукцию аутоантител (холодовые агглютинины, ревматоидный фактор, анти-ДНК-антитела), которые связываются со структурно различными ауто- и аллогенными антигенами [155, 344]. Это свидетельствует о том, что в патогенезе *BCL2-R-* ФЛ принимает участие в том числе и стимуляция опухоли аутоантигенами. Исследователями обнаружено, что мутации в гене *IGHV4-34* в рецидиве ФЛ отсутствуют. Это открытие может свидетельствовать о том, что случаи с мутированным вариантом гена *IGHV4-34* имеют тенденцию к трансформации, протекают подобно ДВКЛ и редко рецидивируют [355]. Молекулярные различия двух групп – *BCL2-R+* ФЛ и *BCL2-R-* ФЛ – представлены на Рисунке 1.3.

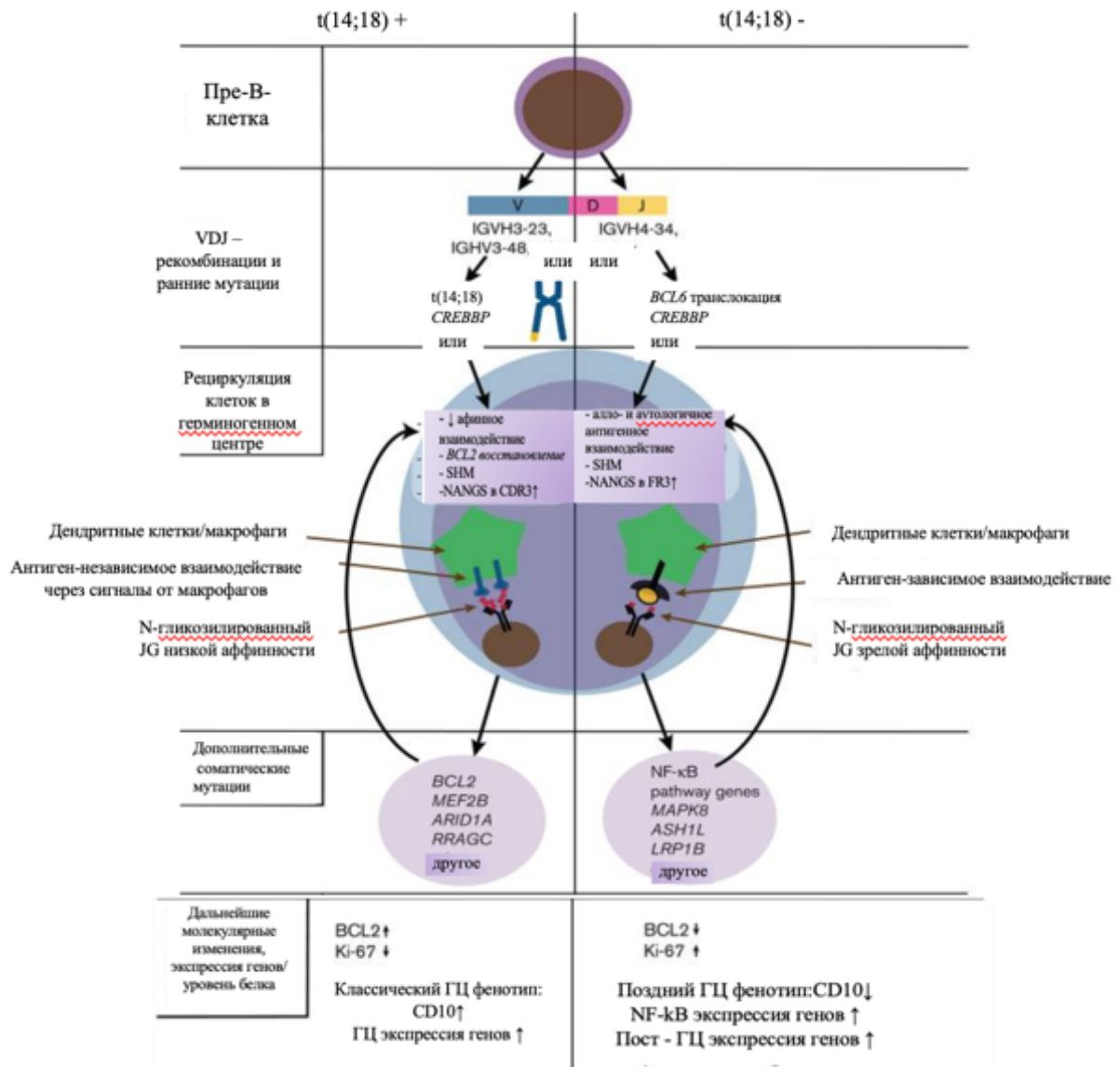


Рисунок 1.3 – Модель ФЛ, отражающая молекулярные различия *BCL2-R+* ФЛ и *BCL2-R-* ФЛ [155]

С одной стороны, большинство исследователей утверждают, что *BCL2-R-* ФЛ протекает подобно ДВКЛ [148, 222, 230]. В то же время работа Nann D. с соавторами [276] противоречит этим данным: *BCL2-R-* ФЛ чаще встречается у женщин, обычно диагностируется на ранних клинических стадиях при установлении диагноза, в 60 % характеризуется нодулярным характером роста опухоли и имеет благоприятный прогноз. В международной и отечественной литературе отсутствуют данные, посвященные анализу клинических и

морфологических характеристик в группах *BCL2-R+/-* ФЛ, а также оценке результатов лечения на различных протоколах противоопухолевой терапии, применяемых в общей клинической практике.

Вариантные транслокации в общей группе ФЛ –  $t(2; 18)(p12; q21)$  и  $t(18; 22)(q21; q11)$  – встречаются значительно реже (2 %) и характеризуются вовлечением *BCL2* и локусов легких цепей иммуноглобулинов. В этих вариантах точки разрыва расположены на 5'-конце локуса *BCL2* [187]. Это приводит к более высокой экспрессии *BCL2* по сравнению со случаями классической  $t(14; 18)$  [179].

Помимо  $t(14; 18)$  ФЛ имеет характерный генетический профиль с делецией 1p (15–20 %), 6q (20–30 %), 10q (20 %) и 13q (15 %), приростом 1q (25 %), 2p (25 %), 8q (10 %), 12q (20 %) и 18q (30 %), а также трисомией 7 (20 %), 18 (20–30 %) и хромосомы X (20 %). Кроме того, молекулярно были идентифицированы повторяющиеся потери гетерозиготности (CN-LOH), включающие 1p (30 %), 6p (20 %) и 16p (20–25 %) [164, 165, 259].

### 1.2.2 Молекулярная гетерогенность

Исследования полногеномного секвенирования (NGS, Next generation sequencing) выявили вторичные геномные изменения при ФЛ, в основном затрагивающие гены, участвующие в эпигенетической и транскрипционной регуляции передачи сигналов и дифференцировке, пролиферации и апоптозе В-клеток (Рисунок 1.4).

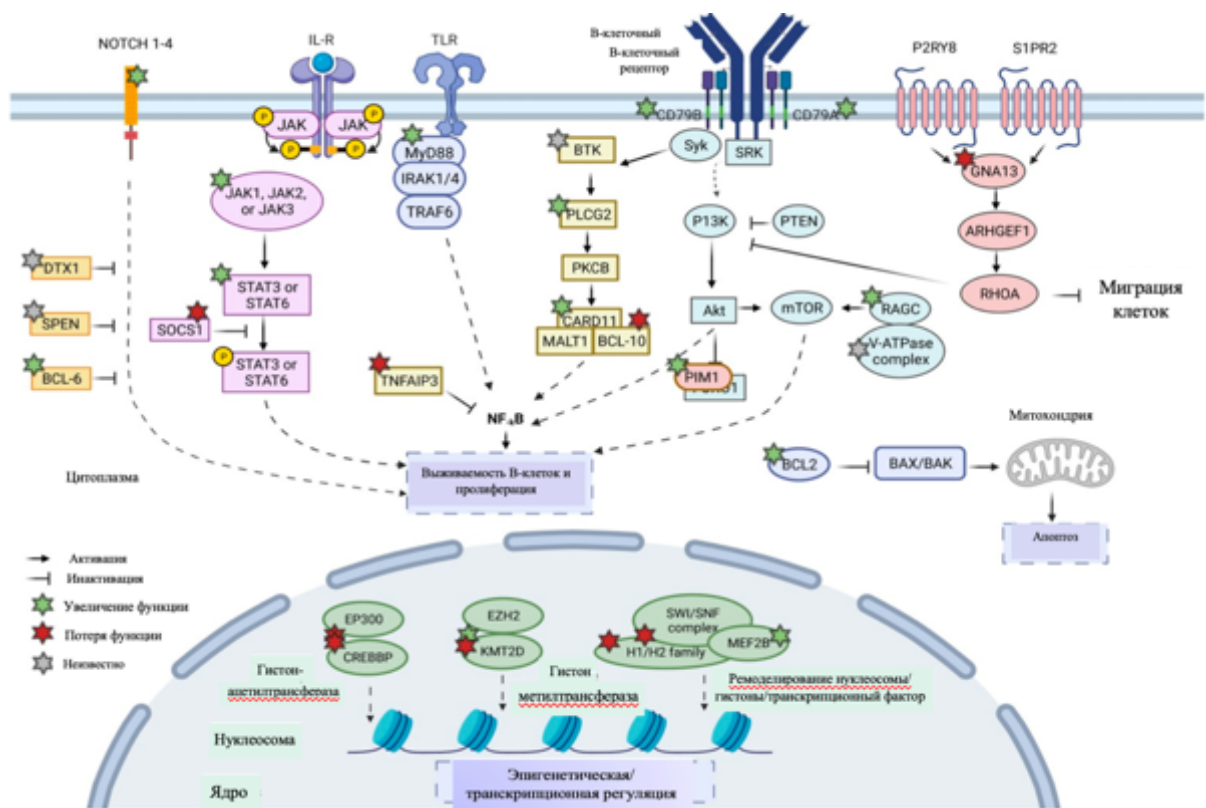


Рисунок 1.4 – Молекулярные пути, участвующие в патогенезе фолликулярной лимфомы. На рисунке представлены изменения на уровне вариантных сигнальных путей: изменения, связанные с активацией функции, отмечены зеленой звездочкой, утрата функции – красной звездочкой, неизвестные функции – серой звездочкой [262]

При ФЛ встречаются следующие генетические события, возникающие на разных этапах созревания опухолевой клетки [137, 174, 261, 283]:

- эпигенетическая регуляция и модификация хроматина (*KMT2D*, *EZH2*, *CREBBP*, *ARID1A*, *MEF2B*, *EP300*): инактивирующие мутации генов *KMT2D*, *CREBBP*, *ARID1A*, *MEF2B* и *EP300* и мутации в гене *EZH2*, усиливающие его функции;
- передача сигналов через В-клеточный рецептор (гены *CARD11*, *IGHV*, *IGLV*, *TNFRSF14*, *CTSS*): инактивирующая мутация в гене *TNFRSF14* и мутации в генах *CARD11*, *IGHV*, *IGLV*, *CTSS*, усиливающие их функции;

- регуляция клеточного цикла (гены *RB1*, *CDK4*, *CDKN2A/B*): инактивирующая мутация в гене *RB1* и мутации усиления функции в генах *CDK4*, *CDKN2A/B*;
- факторы транскрипции (гены *FOXO1*, *MEF2B*, *BCL6*, *TP53*, *IRF8*): инактивирующая мутация в гене *MEF2B* и мутации усиления функции в генах *FOXO1* и *BCL6*;
- супрессоры опухоли (гены *EPHA7*, *TNRSF14*, *CREBBP*): инактивирующие мутации в генах *EPHA7*, *TNRSF14* и *CREBBP*;
- активация передачи сигналов JAK-STAT (ген *STAT6*): мутация усиления функции в гене *STAT6*;
- регуляция апоптоза: мутации в гене *BCL2*, приводящие к усилению его функции.

Рассмотрим наиболее значимые генетические aberrации при ФЛ.

Исследователями определено, что склонность ФЛ к рецидивированию (рецидивирующие/ремиттирующие циклы) частично обусловлена наличием клеток-предшественниц, имеющих драйверные мутации в генах, отвечающих за ремоделирование хроматина и модификацию гистонов (мутации в эпигенетических регуляторах, эпимутации). Эта «родоначальная» популяция ФЛ, взаимодействуя с компонентами опухолевого микроокружения, склонна к трансформации, пролиферации и уклонению от апоптоза [212]. Результаты NGS выявили, что одна или несколько мутаций, участвующих в эпигенетической регуляции, выявляются в 90 % случаев классической ФЛ. Наиболее значимыми генами, вовлекающимися в этот процесс, являются ген гистон-лизин-*N*-метилтрансферазы 2D (*KMT2D*), ген, участвующий в связывании одноименного белка с cAMP – чувствительным элементом (*CREBBP*), SET-домен гистон-метилтрансферазы (*EZH2*) и ген, отвечающий за связывание белка E1A (*EP300*) [126, 159, 163, 212, 268].

Формирование хроматина происходит за счет следующих механизмов: метилирование/деметилирование, ацетилирование/деацетилирование,

убиквитинирование лизина, фосфолирование серина. Мутации в соответствующих генах приводят к нарушению данных механизмов [159, 267].

Ген *KMT2D* (H3-лизин-N-метилтрансфераза 2D, также известный как *MLL2*) кодирует лизин-специфическую метилтрансферазу, содержащую домен SET, и катализирует метилирование лизина 4 гистона 3 (H3K4me1) [102, 159, 180, 267]. Мутированный вариант *KMT2D* встречается примерно у 60–80 % пациентов с ФЛ, носит инактивирующий характер, что приводит к подавлению экспрессии одноименного белка. Мутации в *KMT2D* приводят к снижению метилирования H3K4, способствуя блокированию механизмов дифференцировки в опухолевой клетке на уровне ГЦ [102]. Наглядно это продемонстрировано в исследовании Ortega-Molina A с соавторами: уровни экспрессии *KMT2D* были одинаковыми в наивных В-лимфоцитах, центробластах, центроцитах и В-клетках памяти с последующим значимым снижением экспрессии в В-клетках, циркулирующих в плазме, что указывает на функциональную роль *KMT2D* в терминальной дифференцировке В-клеток [181, 369].

Ген *CREBBP* (ген CREB Binding Protein) входит в состав прогностической модели m7-FLIP1, кодирует лизин-ацетилтрансферазу, которая усиливает ацетилирование лизина 18 гистона 3 (H3K18Ac) и 27 (H3K27Ac) [65, 102, 217]. Мутации *CREBBP* встречаются в 65 % случаев классической ФЛ [95]. Известно, что мутации в *CREBBP* способны подавлять ацетилирование негистоновых белков BCL6 и p53 [163]. Мутированный вариант *CREBBP* сочетается со сниженной опухолевой экспрессией генов, участвующих в презентации антигена МНС класса II, а также со снижением передачи сигналов от BCR и интерферона. Эти изменения сопровождаются снижением взаимодействия опухолевых клеток с опухоль-ассоциированными Т-клетками микроокружения [94, 369]. Поскольку снижение презентации опухолевых антигенов компонентами опухолевого микроокружения способствует инвазии и прогрессированию опухоли, эти данные свидетельствуют о том, что мутации *CREBBP* напрямую способствуют прогрессированию заболевания [94]. На примере ДВКЛ было продемонстрировано, что случаи с более высокой экспрессией белка CREBBP в

биоптате опухоли (большая интенсивность наблюдалась у пациентов с ABC-типом ДВКЛ) имели худшую ВП и ОВ при однофакторном анализе.

Онкоген *EZH2* (Enhancer of zeste homolog 2), входящий в состав m7-FLIP1, представляет собой каталитический компонент поликомб-репрессивного комплекса 2 (Polycomb-repressor complexes, PRCs) [41, 119, 125, 350]. Основной особенностью одноименного белка этого гена является способность ремоделировать хроматин. В результате ремоделирования хроматина происходит эпигенетическая репрессия транскрипции путем метилирования гистонов и негистоновых белков. Белок *EZH2* является метилтрансферазой, который катализирует моно-, ди- и триметилирование лизина 27 гистона H3 (H3K27me1, H3K27me2 и H3K27me3), в результате чего происходит подавление транскрипции и дальнейшей дифференцировки клетки [351]. Соматические мутации в *EZH2* в основном происходят в кодоне Y646, идентифицированы до 25 % случаях при ФЛ и приводят к усилению триметилирования гистона H3K27 [125, 212]. Поскольку мутации в *EZH2* регулируют триметилирование на уровне ГЦ, вызывая гиперактивность AID и предотвращая терминальную дифференцировку В-клеток, обнаружено, что изменения, связанные с конститутивно активным геном *EZH2*, способствуют лимфомагенезу [168]. Данные литературы по изучению прогностической значимости мутаций в *EZH2* и экспрессии белка *EZH2* при ФЛ мало изучены, опубликованные данные крайне противоречивы [118, 193, 223].

Ген *MYC* является протоонкогеном, регулирует факторы транскрипции, расположен на хромосоме 8q24. Ген *MYC* контролирует множество клеточных функций, включая пролиферацию и рост клеток, репликацию ДНК, трансляцию, функционирование митохондрий [282]. Мутации в *MYC* способствуют трансформации опухолевой клетки посредством нерегулируемой сверхэкспрессии интактного белка с-Мус, вызывают гиперэкспрессию генов – регуляторов транскрипции в этой же клетке [82, 387]. *MYC* не связывается с промоторами «молчащих» генов и, следовательно, действует как активатор ранее запущенной программы транскрипции. При трансформации ФЛ в В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности/«*double-hit*» лимфому/бластоидный вариант

ФЛ/ДВКЛ) реаранжировка гена *MYC* встречается в 25 % случаев, амплификация – в 33,3 %, мутации – 50 % случаев [70, 158, 163, 180, 252]. Случаи ФЛ без морфологических признаков трансформации с сочетанием реаранжировок генов *MYC* и *BCL2* («*double-hit*» лимфома), встречаются редко и описаны в виде отдельных случаев [105, 249]. Большинство пациентов с такими генетическими нарушениями имеют более агрессивное клиническое течение и умирают в течение двух лет от установления диагноза [83]. Мiao Y. с соавторами [105] в своей работе описали 7 случаев «*double-hit*» ФЛ, большинство из которых имели зрелоклеточную морфологию (1-3А цитологический тип) с индексом пролиферативной активности Ki67 до 50 %. Режимы R-EPOCH (этопозид, преднизолон, винкристин, циклофосфамид, доксорубин, ритуксимаб), основанные на круглосуточном введении препаратов и направленные на полную эрадикацию опухоли, в том числе покоящихся клеток, позволили достичь полной ремиссии трансформированных случаев ФЛ. Из-за малого количества зарегистрированных случаев отсутствуют данные о возможной корреляции между клиническим течением и прогнозом заболевания с цитогенетическими нарушениями и значениями Ki67. Три случая ФЛ с реаранжировкой *MYC*, описанные Christie L. с соавторами, имели комплексный кариотип и продемонстрировали различное клиническое течение заболевания: 2 случая имели индолентное течение, 1 случай соответствовал течению ДВКЛ с последующим летальным исходом [83]. Экспрессия белка с-Myc по данным ИГХ исследования наблюдается в 1–25 % клеток в 60–70 % случаев ФЛ и редко – в более 25 % клеток [117]. В дополнение к реаранжировкам *BCL2* и *MYC*, реаранжировка *BCL6*, которая также может происходить во время трансформации, характеризует лимфому типа *triple-hit* (сочетание реаранжировок *MYC/BCL2/BCL6*) и ассоциирована с крайне неблагоприятным прогнозом [179].

Ген-супрессор опухоли TP53, локализованный в хромосоме 17p13.1, регулирует клеточный цикл и транскрипцию, предотвращая чрезмерную клеточную активацию и деление опухолевой клетки [108, 292]. Несмотря на активное изучение прогностической значимости мутацией в гене *TP53* при

В-клеточных неходжкинских лимфомах и имеющиеся многочисленные публикации с результатами исследований, аберрации гена *TP53* в виде мутаций или делеций очень редки в случаях ФЛ 1-2 цитологического типа, и их прогностическое значение недостаточно изучено (Рисунок 1.5). Хотя *TP53* является наиболее часто мутирующим геном при онкологических заболеваниях, мутации в гене *TP53* наблюдаются в < 5 % образцов ФЛ 1-3А цитологического типа до лечения [67, 109]. В трансформированных и/или рецидивирующих случаях ФЛ этот процент увеличивается до 20 % [219]. Согласно литературным данным, прогностическая роль мутаций в *TP53* (*mutTP53*) в основном изучена при солидных опухолях и лимфомах (ДВКЛ, В-клеточный хронический лимфолейкоз, лимфома из клеток мантии): *mutTP53* вариант ассоциирован с неблагоприятным прогнозом [63, 266, 271, 385]. Исследовательская группа в составе Bellido M. с соавторами представили следующие результаты прогностической значимости мутаций в гене *TP53* у больных ФЛ: на небольшой выборке пациентов (n = 43) были проанализированы случаи с наличием/отсутствием мутаций в генах *BCL6*, *TP53*, *BCL2*. Авторы не обнаружили различий в выживаемости в группах ФЛ с наличием/отсутствием мутаций в гене *BCL6*. В то же время наличие мутаций в гене *TP53* оказалось независимым прогностически значимым фактором, снижающим ОВ больных (p = 0,002) [53]. В другом более крупном исследовании (n = 185) было продемонстрировано, что наличие мутаций в *TP53* у больных ФЛ (обнаружены у 6 % больных) статистически значимо приводит к снижению ОВ и БПВ (p < 0,001) по сравнению с больными, не имеющими мутаций в данном гене [374]. Мутации в гене *TP53* классифицируются как патогенные и непатогенные согласно биоинформационной базе данных ClinVar (National Library of Medicine). В одной из отечественных работ на примере ДВКЛ продемонстрировано, что мутации *p.L130F*, *p.T155I*, *p.R196Q*, *p.G244S*, *p.V272E* и *p.A276V* (приводящие к появлению функционально неактивного белка) классифицируются как патогенные. Напротив, мутации *p.W146R* и *p.G293R* (незначительно снижающие активность гена *TP53*) и мутация *p.R156C* (приводящая к гиперэкспрессии гена *TP53*) расцениваются как непатогенные [79].

При ФЛ мутации преимущественно происходят в 5–8 экзонах гена *TP53*. В исследовательской работе по изучению прогностической значимости патогенных/непатогенных мутаций (147 образцов биоптатов опухоли от 37 пациентов с ФЛ) в гене *TP53* определено, что наличие патогенных мутаций в гене *TP53* при ФЛ нивелируется проведением курсов R-СНОР по сравнению с СНОР + радиоиммунотерапия. Беспрогрессивная выживаемость была значимо выше в группе ФЛ без мутаций в гене *TP53* по сравнению со случаями ФЛ с наличием мутаций без оценки патогенности мутаций [327, 354].

Ген *IRF8* (IFN regulatory factor 8) представляет собой фактор транскрипции, который регулирует дифференцировку и функцию В-лимфоцитов, макрофагов, гранулоцитов и дендритных клеток посредством активации или подавления генов-мишеней. Исследование профиля экспрессии генов В-клеток при В-клеточных лимфомах показало, что гиперэкспрессия *IRF8* наблюдалась в центробластах при ДВКЛ [40]. *IRF8* участвует в регуляции транскрипции В-клеток ГЦ через прямое воздействие на *AID* и *BCL6*. Активируя *BCL6*, *IRF8* предотвращает дифференцировку В-клеток ГЦ в плазматические клетки. Поскольку *IRF8* является транскрипционным фактором, его дисфункция в зрелых В-клетках может проявляться положительной регуляцией онкогенов *BCL6* и *AID* и отрицательной регуляцией опухоль-супрессивного гена *PRDM1* [262]. В отечественной и зарубежной литературе отсутствуют данные по изучению прогностической значимости транскрипционного фактора *IRF8* при 1-3А типе ФЛ.

Таким образом, множество генетических aberrаций, возникающих одновременно при ФЛ, формируют морфологическую и клиническую гетерогенность ФЛ, с которыми сталкиваются гематолог и патоморфолог при установлении диагноза. Это приводит к проблеме выбора терапии. Последние годы фокус противоопухолевой терапии при ФЛ смещается в сторону применения новых таргетных препаратов, в том числе эпигенетической терапии. Изучение патогенетических механизмов развития ФЛ, что является крайне перспективным направлением, позволит разрабатывать персонализированные подходы к лечению, направленные на улучшение результатов терапии, которые будут

учитывать клиничко-морфологические и биологические характеристики опухоли.

### 1.2.3 Эпигенетические механизмы развития фолликулярной лимфомы

Регуляция дифференцировки В-клеток и межклеточных взаимодействий посредством эпигенетических механизмов включает в себя добавление/удаление химических групп ДНК (метилирование/ацетилирование/убиквитинирование, фосфолирование) или модификацию гистонов. Ключевыми регуляторами данных механизмов являются гены *CREBBP*, *KMT2D* и *EZH2* и связанные с ними катализаторы-ферменты (Рисунок 1.5).

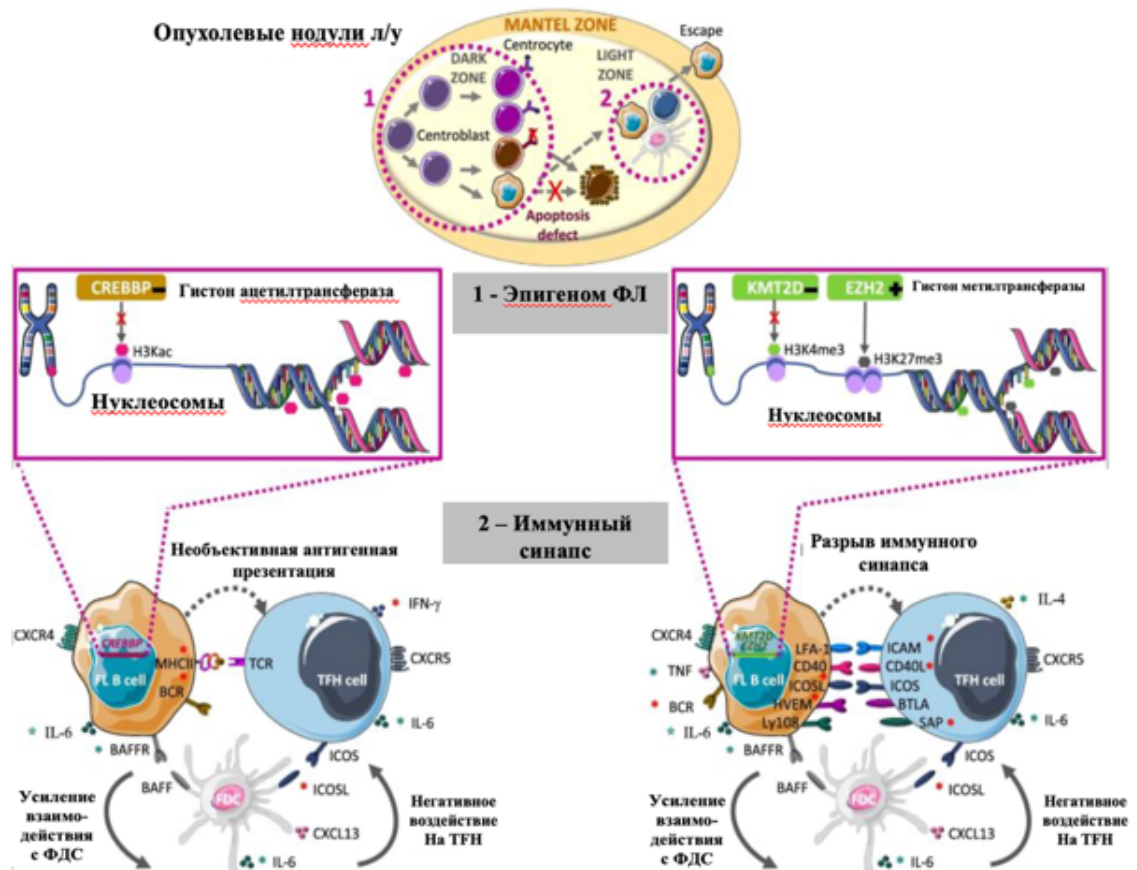


Рисунок 1.5 – Эпигенетическая регуляция патогенетических механизмов дифференцировки опухолевых клеток ФЛ [40]

Эпигеномные мутации в *CREBBP*, *KMT2D* и *EZH2* возникают на ранних этапах дифференцировки клеток ФЛ, в большинстве случаев происходят одновременно, формируя эпигеном ФЛ, и приводят к аномальной репрессии транскрипции. Эпигеномные мутации преимущественно возникают на уровне гистон-метилтрансферазы (*KMT2D* (90%), *EZH2* (25%), и на уровне гистон-ацетилтрансферазы (*CREBBP* (30–60%), преимущественно оказывают инактивирующее действие, за исключением *EZH2* [40, 159, 163]. Мутации в *KMT2D* и *EZH2* приводят к нарушению метилирования двух ключевых остатков лизина – гистона 3 лизиновая позиция 4 (H3K4; *KMT2D*; угнетение функции) и гистона 3 лизиновая позиция 27 (H3K27; *EZH2*; усиление функции). Мутации в *CREBBP* приводят к угнетению ацетилирования гистона 3 лизиновая позиция 27 (H3K27) (Рисунок 1.6). Эти aberrации сочетаются с соматическими мутациями генов линкеров и базовых гистонов, что приводит к снижению связывающей способности хроматина, и мутациями комплекса ремоделирования хроматина, которые увеличивают геномную нестабильность. Следствием этих генетических нарушений является «эпигенетический хаос», приводящий к прогрессии и трансформации ФЛ [212, 270].

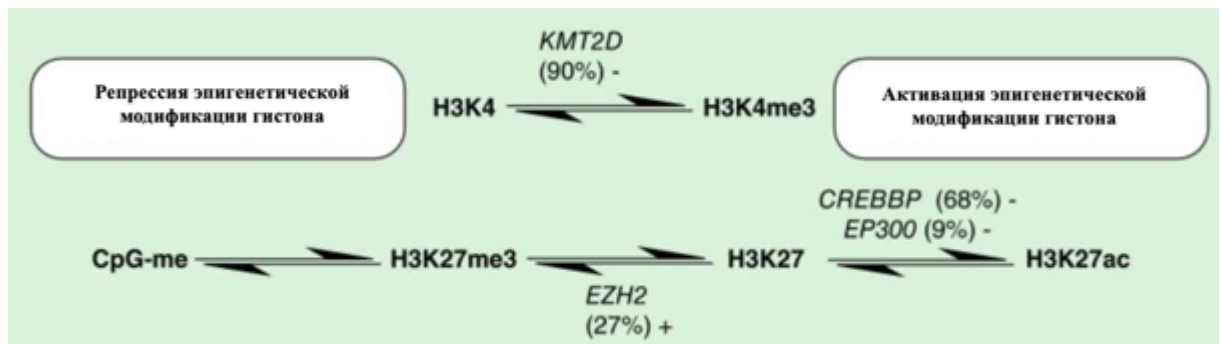


Рисунок 1.6– Эпигенетическая регуляция метилирования и ацетилирования ДНК

Мутации *CREBBP*, *KMT2D* и *EZH2* нарушают взаимодействие между опухолевыми клетками, фолликулярными Т-хелперами (ТФН) и фолликулярными дендритными клетками (сеть ФДК) (Рисунок 6). Изменения этого перекрестного

взаимодействия приводят к ингибированию образования иммунного синапса TFH и презентации антигена, а также к увеличению взаимодействия ФДК. Так, например, мутации *CREBBP* коррелируют со снижением экспрессии генов, участвующих в презентации антигена МНС класса II, активности В-клеточного рецептора (BCR) и синтезе интерферона. Данные aberrации приводят к снижению пролиферации Т-клеток, инфильтрирующих опухоль [397], что способствует прогрессированию ФЛ.

Мутации *EZH2* и *KMT2D* приводят к нарушению иммунного синапса [60, 163, 213, 244, 350, 397]. Ген *EZH2* является одним из основных регуляторов фенотипа ГЦ. Мутации *EZH2* приводят к «задержке» опухолевых клеток в светлой зоне ГЦ, подавляя терминальную дифференцировку В-клеток. Накопление H3K27me3 снижает взаимодействие опухолевых клеток с TFH и подавление экспрессии CD40/CD40L на TFH. Подавление экспрессии CD40/CD40L на TFH приводит к aberrантной гиперэкспрессии генов, участвующих во взаимодействии с сетью ФДК (*TNFRSF13c* – рецептор BAFF, *LTB* – предшественник ФДК) [358]. Проявлением этого является наличие атипично более плотной сети ФДК внутри фолликулов при ФЛ с наличием мутаций в *EZH2*.

Мутации в *KMT2D* приводят к нарушению сигнального каскада, вызванного взаимодействием HVEM (Herpesvirus entry mediator) с его ингибирующим рецептором BTLA (B- and T-lymphocyte attenuator). Нарушение взаимодействия HVEM/BTLA вызывает гиперактивность BCR и инфильтрацию опухоли TFH, которые секретируют избыточное количество цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-4 и лимфотоксина a1b2 [244].

#### **1.2.4 Модели клональной эволюции как основа опухолевой трансформации**

Попытки выявить патогенетические закономерности, объясняющие гетерогенность ФЛ, описаны во множественных отечественных и зарубежных

исследовательских работах. Феномен спонтанной регрессии ФЛ при отсутствии лечения может объясняться наличием доминантного клона, объем которого меняется под селективным воздействием соматических мутаций и связанным с ним микроокружением [222]. Случаи клинической/гистологической трансформации ФЛ в ДВКЛ наблюдаются у 20 % пациентов, а скорость трансформации составляет 2–3 % случаев в год [161, 291, 339, 392]. В литературе представлены результаты сопоставления генетического ландшафта исходных образцов биопсии в дебюте заболевания и случаев ФЛ в рецидиве/прогрессии. Исследователями выявлено, что тФЛ возникает в основном в результате линейной или дивергентной эволюции [24, 147, 225, 269]. В основе первого (линейного) пути лежит эволюция опухолевой клетки из единой незрелой клетки-предшественницы (common precursor cells, CPC, стволовая опухолевая клетка, СОК) с последовательным накоплением соматических мутаций [245]. В основе второго (дивергентного) патогенетического пути лежит развитие одновременно из СОК множества независимых опухолевых клонов. Вне зависимости от пути эволюции, СОК остается в «нишах» костного мозга во время лечения и «ускользает» от химиотерапевтического воздействия, где приобретает дополнительные соматические мутации (Рисунок 1.7) [294, 375, 389, 392].

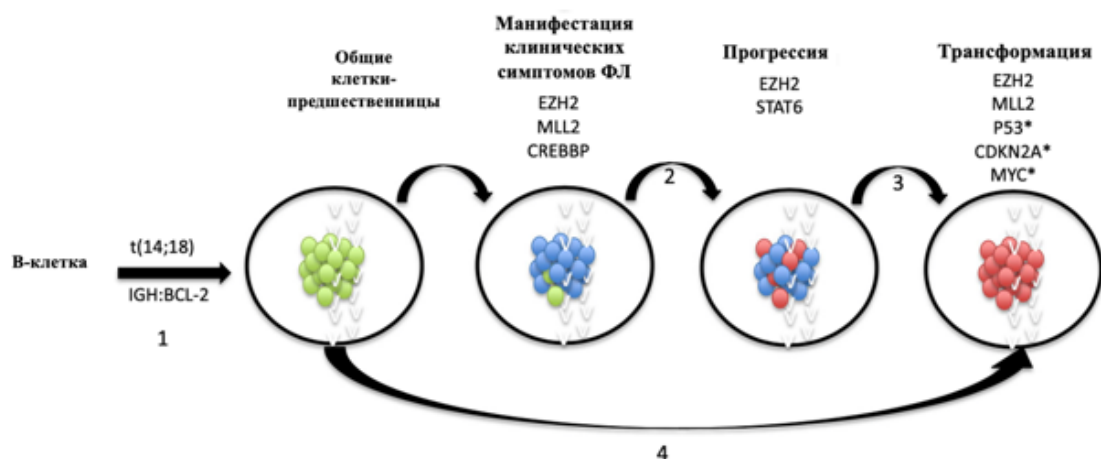


Рисунок 1.7 – Пути эволюции опухолевой клетки ФЛ: 1 – возникновение  $t(14;18)$ , 1-2-3 – линейный путь эволюции, 1-4 – дивергентный путь эволюции [392]

Важно подчеркнуть, что тФЛ предполагает наличие клональной связи между исходной ФЛ и последующим агрессивным подтипом [219]. Общие клетки-предшественницы ответственны за персистенцию, резистентность и трансформацию лимфомы [128, 246]. Важной концепцией является то, что трансформация – это чаще всего не «линейный» процесс. Дивергентная трансформация скорее является правилом, чем исключением [67, 109]. Несмотря на существование этих механизмов, они не исключают друг друга и могут независимо активироваться у одного и того же пациента или в одном и том же лимфатическом узле (Рисунок 1.8) [389, 392]. Генетические события, общие для ФЛ и тФЛ, свидетельствуют об этом клональном родстве [294, 389].

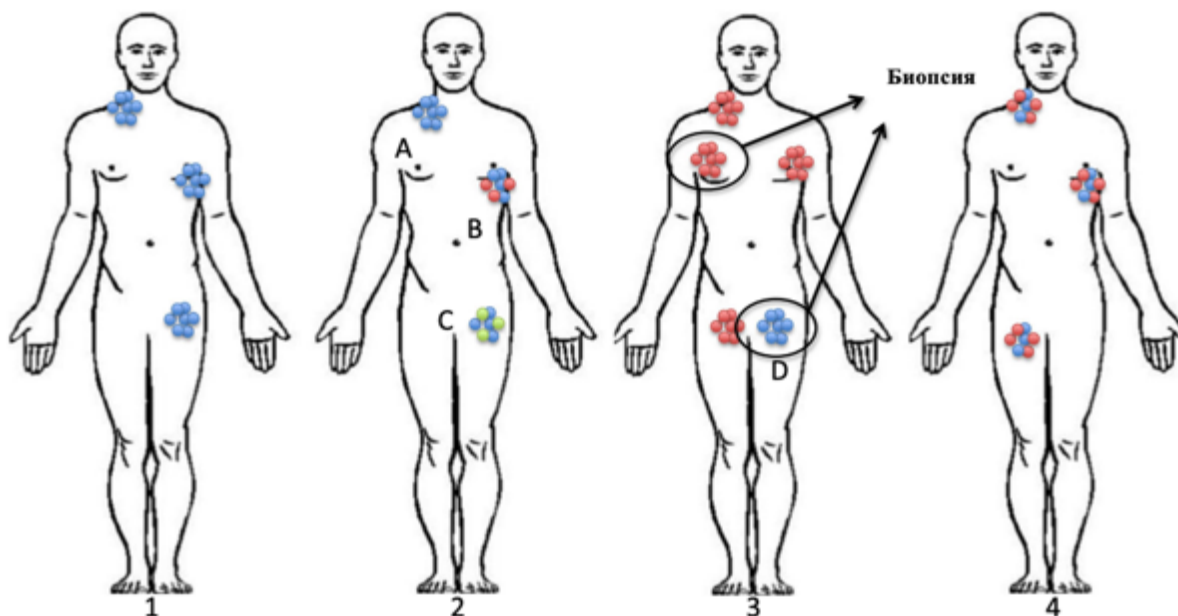


Рисунок 1.8 – Патогенетическая гетерогенность ФЛ: 1 – классический гомогенный вариант; 2 – классический вариант с субклонами А – гомогенными, В – гетерогенными, С – с субклонами, имеющими разные драйверные мутации, в одном и том же лимфатическом узле; 3 – трансформация ФЛ с участками индолентной ФЛ в различных опухолевых очагах D – рефрактерный субклон ФЛ после ПХТ; 4 – «композитная» гистология [392]

Исследовательские работы, посвященные изучению генетических нарушений в опухоли, направлены на выявление причин трансформации. Причина последовательных генетических событий или одновременных изменений, вызывающих агрессивный фенотип, остается неясной [375]. В зависимости от того, по какому пути эволюционирует опухолевая клетка ФЛ, в биоптате опухоли обнаруживаются определенные генетические нарушения (Рисунок 1.9).



Рисунок 1.9 – Онкогенез трансформации ФЛ. Первичными патогенетическими событиями при ФЛ являются реаранжировка гена *BCL2*, гиперэкспрессия цитидиндезаминазы (AID) и запуск эпигенетических механизмов посредством генов *CREBBP*, *MLL*, *EZH2*, *N3K4* и других. Гистологическая трансформация связана с более поздними событиями: нарушения в генах *CDK2A/B*, *TP53* и *MYC* [392]

Самым ранним событием линейного пути трансформации ФЛ является возникновение реаранжировки *BCL2*. Последующие онкогенные нарушения, возникающие в ходе линейного пути эволюции ФЛ, связаны с гиперактивацией AID и с генетическими aberrациями в генах – эпигенетических регуляторах. Дивергентный путь эволюции связан с aberrациями в *CDK2A/B*, *TP53* и *MYC* [163, 180, 203, 346].

Поскольку клинических и морфологических характеристик на этапе диагностики недостаточно для надежного прогнозирования ФЛ, идентификация патогенетических предикторов трансформации остается особенно актуальной.

Данные литературы по изучению патогенетических предикторов противоречивы в некоторых аспектах [118, 190, 193, 213, 242], что требует их дальнейшего изучения. Выявление пациентов с высоким риском трансформации ФЛ позволит обеспечить не только надлежащий мониторинг опухолевого процесса (мониторинг минимальной резидуальной/остаточной болезни, МОБ), но и разработать потенциально новые риск-адаптивные терапевтические подходы, которые позволят обеспечить наиболее эффективное лечение больных.

### **1.2.5 Сопоставление классификации фолликулярной лимфомы в редакции 4-го издания классификации Всемирной организации здравоохранения (2017) и 5-го издания Всемирной организации здравоохранения (2024)**

В 4-м издании классификации ВОЗ [403] ФЛ включала следующие варианты:

- фолликулярная неоплазия *in situ*;
- ФЛ дуоденального типа;
- ФЛ тестикулярного типа;
- диффузный вариант ФЛ

Отдельно классифицированы первичная кожная ФЛ, крупноклеточная В-клеточная лимфома с реаранжировкой *IRF4*, ФЛ педиатрического типа.

Согласно 5-му изданию классификации гематолимфоидных опухолей ВОЗ [6, 367], представлены следующие варианты ФЛ:

- фолликулярная В-клеточная неоплазия *in situ*;
- фолликулярная лимфома:
  - классическая ФЛ;
  - ФЛ с нетипичными цитологическими признаками;
  - ФЛ преимущественно с диффузным ростом;
  - фолликулярная крупноклеточная В-клеточная лимфома;
- фолликулярная лимфома педиатрического типа;

- фолликулярная лимфома дуоденального типа.

Первичной кожной фолликулярной лимфоме посвящен отдельный раздел.

Разделы 5-го издания классификации гематолимфоидных опухолей ВОЗ 2024 г. и международной консенсусной классификации миелоидных и лимфоидных опухолей [6, 367] базируются на Кильской классификации: в основе лежит детализация морфологической картины опухоли с оценкой опухолевого субстрата и его микроокружения [131]. По сравнению с 4-м изданием концептуальное описание ФЛ в 5-м издании претерпело значительный пересмотр. Так, 85 % случаев ФЛ с фолликулярным/нодулярно-диффузным типом роста, где субстрат опухоли представлен centrocytami и centroblastami, с патогномоничной реаранжировкой гена *BCL2*, теперь называются классическим вариантом ФЛ (кФЛ). В отличие от 4-го издания классификации ВОЗ (2017) в новом варианте в подтип «классической фолликулярной лимфомы» предложено объединить 1-3А цитологические типы. В основу объединения легли сложности морфологической дифференцировки centrocytami/centroblastami и определения их соотношения, а также единые протоколы терапии с отсутствием различий в их эффективности у больных ФЛ 1-2 и 3А цитологического типа [191, 198, 224]. В ICC 2022 г. сохранено разделение на 1, 2 и 3А цитологические типы.

В 5-м издании классификации ВОЗ (2024) появляется подгруппа ФЛ с нетипичными цитологическими признаками (unusual). Эти редкие варианты включают ФЛ с бластоидной морфологией, и лимфому из крупных centrocytoid-like клеток [136, 141, 186].

Фолликулярную лимфому с преимущественно диффузным ростом в 5-м издании классификации ВОЗ (2024) рассматривают как вариант кФЛ из-за его цитологического состава [166, 276]. В основе молекулярного патогенеза этого подварианта лежат следующие генетические нарушения: *del1p36*, *mut CREBBP*, *STAT6*, *TNFSRF14*. В ICC 2022 г. ФЛ с преимущественно диффузным ростом вынесена в отдельный независимый вариант ФЛ и звучит как *BCL2-R*-негативная, CD23-позитивная ФЛ.

Фолликулярная крупноклеточная В-клеточная лимфома в 5-м издании

классификации ВОЗ (2024) – это название ФЛ 3В цитологического типа в соответствии с определением, данным в 4-м издании классификации ВОЗ (2017), которое несет в себе историческую связь с классификацией Леннерта 1974 г. [232]. И, хотя фолликулярную крупноклеточную В-клеточную лимфому все еще рассматривают как вариант ФЛ, с патобиологической точки зрения она относится к единому спектру с ДВКЛ с общим молекулярным профилем экспрессии генов. Концептуально в 5-м издании классификации «приблизилась» к ДВКЛ.

Фолликулярная лимфома педиатрического типа, первичная кожная ФЛ и ФЛ с поражением ДПК по-прежнему остаются отдельными вариантами ФЛ в обеих классификациях ИСС и ВОЗ 2024 г. В ИСС 2024 г., в отличие от 5-го издания классификации ВОЗ 2024 г., выделена в отдельный вариант ФЛ яичек, которая встречается у детей и имеет общие морфо-биологические признаки с ФЛ педиатрического типа.

Ниже дана характеристика вариантов ФЛ, представленных в 5-м издании классификации гематолимфоидных опухолей ВОЗ [6, 367].

### **1.2.6 Клинико-морфологическая гетерогенность**

Клиническая гетерогенность ФЛ объединяет не только различия клинического течения заболевания (индолентное/агрессивное), но различные типы ФЛ.

#### Фолликулярная В-клеточная неоплазия *in situ*

Фолликулярная В-клеточная неоплазия *in situ* представляет собой моноклональную пролиферацию BCL2-позитивных В-клеток, ограниченную ГЦ и отличающуюся от ФЛ с частичным поражением лимфатического узла [403]. Заболевание выявляют преимущественно у взрослых, в 2–3 % биоптатов реактивных лимфатических узлов с помощью ИГХ скрининга на экспрессию белка BCL2 [204, 403]. При данном варианте ФЛ случайно обнаруживаются фокусы фолликулярной неоплазии *in situ* поражения в лимфатических узлах, миндалинах, селезенке или органах и тканях (экстранодальные очаги). Опухолевый субстрат представлен центроцитами, которые интенсивно

экспрессируют BCL2, CD10, слабо экспрессируют BCL6 и интактны к CD20, CD19, CD79a, PAX5. Индекс пролиферативной активности Ki67 в среднем 10 %. Опухолевые клетки диагностируют в нескольких ГЦ, при этом архитектура лимфатических узлов сохранена. В опухолевых клетках обнаруживают t(14;18)(q32;q21), часто – мутации в *CREBBP*, реже – мутации в генах *EZH2*, *KMT2D*, *TNFRSF14*, *EP300* [93, 207]. Учитывая отсутствие клинических проявлений, при случайном обнаружении опухоли при данном варианте ФЛ лечение не показано.

#### Фолликулярная лимфома. Первый вариант – классическая ФЛ

Фолликулярная лимфома объединяет множество морфологических картин, которые относятся к кФЛ:

- 1) опухолевая инфильтрация распространяется за пределы капсулы лимфатического узла, инфильтрирует стенку кровеносных сосудов, сочетается с фиброзом/склерозирование тканей;
- 2) ФЛ с ходжкиноподобными клетками;
- 3) ФЛ с морфологическими чертами болезни Кастлемана (гиалиноз и регрессия фолликулов);
- 4) «цветущий» вариант ФЛ – опухолевые фолликулоподобные структуры частично сливаются, формируют крупные структуры с неправильными границами, напоминающими лепестки цветка, и окруженные мантийной зоной;
- 5) ФЛ с перстневидными клетками (клетками Мотта) – вариант, при котором опухолевые клетки имеют прозрачную вакуолизированную цитоплазму и эксцентричное ядро подобно клеткам перстневидноклеточной карциномы.

Опухолевые клетки кФЛ экспрессируют В-клеточные антигены CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, поверхностные иммуноглобулины (sIgM+/-, sIgD > IgG > IgA), CD10+, BCL2+ в центре фолликула. Маркер Ki67 определяет пролиферирующий клеточный пул. Процент пролиферативной активности, как правило, низкий – до 20 % пролиферирующих клеток. При ФЛ 3А цитологического типа может отсутствовать экспрессия CD10, но преобладает экспрессия MUM1 в крупных лимфоидных клетках при отсутствии или слабой экспрессии BCL2.

При цитогенетическом исследовании материала (биоптата опухоли/пунктата костного мозга/крови или любой другой биологической жидкости)  $t(14; 18)(q32; q21)$  выявляется в 85–90 % случаев. Вариантные транслокации  $t(2; 18)(p12; q21)$  и  $t(18; 22)(q21; q11)$  встречаются редко (2 % случаев) [187, 366].

Классический вариант ФЛ в большинстве случаев характеризуется бессимптомной прогрессирующей лимфаденопатией, которая часто наблюдается в течение длительного периода времени до установления диагноза. Заболевание у 80 % больных носит генерализованный характер, поражение костного мозга (в виде паратрабекулярной инфильтрации) диагностируется в 70–85 % случаев [364, 403]. При поражении костного мозга у 10 % больных выявляется анемия, а лейкопения/тромбоцитопения наблюдается редко [47, 112]. Несмотря на то, что диагноз устанавливается, как правило, при генерализации процесса, менее трети пациентов имеют В-симптомы, симптоматическое макроскопическое экстранодальное поражение встречается редко. Лейкемизация ФЛ выявляется у 5 % больных [296], повышение активности ЛДГ и  $\beta 2$ -микроглобулинов – у 15 % больных [201].

Субстратом опухоли являются В-лимфоидные клетки центра фолликула (герминативного центра) – центроциты и центробласты, имеющие хотя бы частично тенденцию к фолликулярному росту (классификация ВОЗ (2017)). В классификации ВОЗ 2017 года выделяют фолликулярный (> 75 % образца представлены фолликулоподобными структурами/нодулями), фолликулярно-диффузный (25–75 % образца имеет фолликулярный рисунок), преимущественно диффузный (< 25 % образца имеет фолликулярный рисунок) и диффузный (отсутствие фолликулярных областей) характеры роста опухоли.

Классификация ВОЗ 2017 года использовала систему оценок 1-2 и 3 (3А/3В) цитологических типов, основанную на увеличении количества центробластов, подсчитанных в полях зрения при большом увеличении:

- 1-2 цитологический тип – менее 150 центробластов на площади среза, равной  $1,6 \text{ мм}^2$  (10 полей зрения большого увеличения площадью  $0,159 \text{ мм}^2$ );
- 3 цитологический тип – более 150 центробластов на площади среза,

равной 1,6 мм<sup>2</sup>;

- 3А – встречаются зрелые клетки (центроциты);
- 3В – центробласты образуют пласты.

Исследователям было важно подчеркнуть отличия 3А от 3В типа, поскольку ряд работ подтверждает молекулярно-генетическое сходство 3В типа с ДВКЛ [140, 141].

В новом издании классификации гематолимфоидных опухолей ВОЗ (5-е издание, 2024 г.) 1-2 и 3А тип объединены, поскольку не отличаются по клиническому течению и прогнозу [6, 81, 198, 367]. Пациентов с ФЛ 1-3А цитологического типа лечат в настоящее время по единым терапевтическим протоколам.

Фолликулярную лимфому 3А цитологического типа с участками или обширными зонами диффузного роста согласно новой классификации ВОЗ следует относить к кФЛ [6].

Фолликулярная лимфома. Второй вариант – ФЛ с нетипичными (unusual) признаками (нФЛ)

Впервые в 5-м издании классификации ВОЗ выделен новый вариант ФЛ – ФЛ с нетипичными признаками, – включающий два варианта: бластоидный и крупноклеточный с цетроцитоподобными ядрами.

Бластоидный вариант ФЛ (БЛФЛ) встречается крайне редко – в 2,7 % случаев от всех случаев ФЛ, имеет морфологические признаки лимфомы высокой степени злокачественности и не соответствует ни одному диагностическому критерию ФЛ (ни для ФЛ 3А, ни для ФЛ 3В типа). В опухолевом биоптате визуализируется фолликулярный/нодулярный тип роста ФЛ, субстрат представлен крупными лимфоидными клетками с ядром, имеющим тонкодисперсный хроматин, и узким ободком цитоплазмы. Клетки морфологически напоминают лимфобласты. По сравнению с ФЛ 3А типа БЛФЛ характеризуется более высокой экспрессией MUM1 и Ki67, отсутствием реаранжировок гена *MYC*, низкой частотой реаранжировки гена *BCL2* и высокой частотой встречаемости реаранжировки гена *BCL6*. При БЛФЛ реже диагностируют мутации в генах *BCL2*, *KMT2D*, *KMT2B* и *CREBBP*, чем при ФЛ

3А типа. Мутации в генах *MYC* и *BCL2* встречаются реже, чем при ФЛ 3В типе. В терапии БЛФЛ режимы R-CHOP менее эффективны, чем при ФЛ 1-2 цитологического типа с аналогичной группой риска по FLIP1 [186].

Крупноклеточный вариант ФЛ с цетроцитоподобными ядрами характеризуется преобладанием в опухолевом субстрате крупных «расщепленных» клеток по типу центроцитов и малым количеством центробластов. При малом увеличении в гистологическом препарате визуализируется фолликулярный/нодулярно-диффузный характер роста и часто – фолликулярный и/или межфолликулярный фиброз. При микроскопии опухолевые клетки представляют собой крупные расщепленные клетки с конденсированным хроматином и бледной цитоплазмой, ядрышки, как правило, отсутствуют. Средний диаметр ядра крупных расщепленных клеток составлял 10,1 мкм, что, примерно, в два раза больше нормальных лимфоцитов, и аналогично центробластам. Реаранжировка гена *BCL2* встречается реже, чем при кФЛ [186]. Иммуногистохимически наблюдается высокая экспрессия белков *BCL2*, *BCL6*, *MUM*, низкая экспрессия *CD10*. Индекс пролиферативной активности Ki67, как правило, высокий (в среднем не менее 80 %). Согласно опубликованным немногочисленным данным, наиболее эффективным режимом терапии является курс R-CHOP [136, 145].

#### Фолликулярная лимфома. Третий вариант – ФЛ преимущественно с диффузным ростом

При ФЛ с преимущественно диффузным характером роста наблюдается диффузная инфильтрация опухолевыми клетками по типу центроцитов и единичными клетками по типу центробластов, где центроциты имеют более округлые контуры ядер по сравнению с опухолевыми клетками при классической ФЛ. В большинстве случаев при данном варианте диагностируют поражение паховых лимфатических узлов, что чаще всего соответствует I-II стадии по классификации Ann Arbor. Морфологически обращает на себя внимание высокая экспрессия маркеров *CD23* (что является суррогатным ИГХ-маркером активации *STAT6*) и *BCL2*, переменная экспрессия *CD10* (+/-), индекс пролиферативной активности высокий. Реаранжировка гена *BCL2*

отсутствует. В 50–90 % случаев обнаруживаются делеция 1p36, делеция 16p13, мутации в генах *STAT6*, *CREBBP* и *TNFRSF14* [24, 276, 368].

Фолликулярная лимфома. Четвертый вариант – фолликулярная крупноклеточная В-клеточная лимфома

Фолликулярная лимфома 3В цитологического типа, она же фолликулярная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ФКВЛ) – редкий подвариант ФЛ. Определение фолликулярной крупноклеточной В-клеточной лимфомы основано исключительно на гистологических особенностях: прекращении дифференцировки опухолевых клеток в ГЦ на уровне центробластов, что приводит к отсутствию centroцитов при фолликулярном росте опухоли. Последнее является единственной особенностью, отличающей ФКВЛ от ДВКЛ. При ФКВЛ с экспрессией MUM1 могут визуализироваться участки крупноклеточной лимфомы (трансформация в ДВКЛ GCSB/non-GCSB-типа). Данный подвариант ФЛ представляет сложности для дифференциальной диагностики с ДВКЛ, так как при морфологическом анализе определяются крупные фолликулоподобные структуры без четких границ, серпентовидные участки роста, визуализируемые только при ИГХ-исследовании, напоминающие диффузные участки ДВКЛ [6, 367]. Рearанжировка гена *BCL2* при этом варианте наблюдается менее чем в 10 % случаев, а частота транслокаций с участием гена *BCL6* ниже, чем при кФЛ и ДВКЛ. Транслокации с участием гена *MYC* отмечены примерно в 20 % случаев [141]. Профиль экспрессии генов ФКВЛ с компонентом ДВКЛ сопоставим с ДВКЛ [162].

Данные, касаемые особенностей клинического течения ФКВЛ, противоречивы. Так, вариант ФКВЛ с учетом результатов ряда клинических исследований в отличие от ФЛ 1-3А типа характеризуется более агрессивным течением и требует терапии подобно ДВКЛ [173]. В более ранних работах (n = 505) было продемонстрировано, что ФКВЛ протекает клинически подобно ДВКЛ, но имеет благоприятный прогноз [81].

В классификации ВОЗ (2024) выделены особые варианты ФЛ по локализации – ФЛ педиатрического типа, ФЛ дуоденального типа, первичная кожная ФЛ, крупноклеточная В-клеточная лимфома с реаранжировкой *IRF4*, – встречаются редко, характеризуются рядом клинико-морфологических особенностей и прогнозом

[6, 13, 76, 106, 209, 295, 307, 311, 349, 365, 367, 371, 403].

### 1.3 Прогностические индексы и их роль в идентификации больных из группы высокого риска

Для идентификации больных из группы высокого риска исследователями предложено множество прогностических параметров как отдельно, так и в различных сочетаниях. Первый международный прогностический индекс для ФЛ – FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index), который включает в себя пять прогностических факторов: возраст, стадию, количество зон поражения, активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови и концентрацию гемоглобина, был получен при анализе базы данных более чем 4 000 пациентов с ФЛ [41]. Показатели 10-летней ОВ в зависимости от групп риска составили 71 % (низкий риск), 51 % (средний риск) и 36 % (высокий риск) (Рисунок 1.10.) [41, 146].

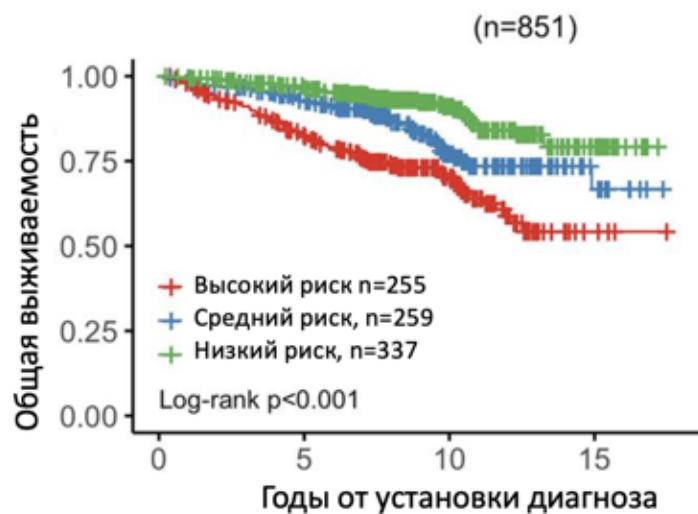


Рисунок 1.10 – Общая выживаемость больных ФЛ в зависимости от группы риска по FLIPI: низкий, средний, высокий [146]

Поскольку FLIPI был разработан с использованием ретроспективных данных от пациентов, получавших лечение в эпоху до ритуксимаба, были предприняты усилия по разработке более современного индекса.

Модифицированная версия FLIP1 – индекс FLIP12, разработанный в эпоху ритуксимаб-химиотерапии [144], также вычисляется на основе пяти параметров, частично совпадающих с FLIP1: концентрации бета-2-микроглобулина, поражения костного мозга, возраста, концентрации гемоглобина и максимального диаметра наибольшего лимфатического узла. Преимущества FLIP12 по сравнению с исходным FLIP1 остаются спорными, и FLIP1 продолжает оставаться на сегодняшний день самым применяемым прогностическим индексом (Таблица 1.1.) [114].

Таблица 1.1 – Индексы FLIP1 и FLIP1-2: стратификация больных ФЛ на группы риска

Факторы риска	Группа риска	Количество факторов	Ответ, %	
			5-летняя ОВ	10-летняя ОВ
<b>FLIP1</b>	низкий	0-1	91	71
Возраст $\geq 60$ лет				
Стадия III/IV				
Концентрация гемоглобина < 120 г/л	промежуточный	2	78	51
Активность ЛДГ выше нормы				
Количество зон поражения более 4	высокий	3-5	53	36
Факторы риска	Группа риска	Количество факторов	3-летняя БПВ	5-летняя БПВ
<b>FLIP1-2</b>	низкий	0	91	80
Возраст $\geq 60$ лет				
Концентрация сывороточного бета- 2-микроглобулина выше нормы	промежуточный	1-2	69	51
Концентрация гемоглобина < 120 г/л				

*Продолжение Таблицы 1.1*

Факторы риска	Группа риска	Количество факторов	Ответ, %	
			3-летняя БПВ	5-летняя БПВ
Поражение костного мозга	высокий	3-5	51	19
максимальный диаметр наибольшего лимфатического узла > 6 см				

Продолжительность первой ремиссии и сроки развития рецидива легли в основу прогностического параметра POD24 (progression of disease), на который в настоящее время ориентированы основные клинические исследования. Исследователями было установлено, что прогрессирование заболевания/ранний рецидив в течение 24 месяцев от окончания терапии первой линии (применялись режимы R-CHOP) ассоциировано с низкой ОБ: 5-летняя ОБ пациентов с POD24 составила 41 % по сравнению с 91 % без POD24. Чувствительность FLIP1 к идентификации случаев с высоким риском POD24 составляет 78 %. Крайне неблагоприятная группа больных – это больные с POD24 и признаками гистологической трансформации опухоли в биоптате рецидива [67, 109].

В 2018 году был предложен «экономный вариант» прогностической модели – PRIMA-PI, который включал с себя поражение костного мозга и концентрацию сывороточного бета-2-микроглобулина [221, 356]. В анализ были включены данные пациентов из рандомизированного исследования PRIMA, которые получали системную химиотерапию с последующей поддерживающей терапией ритуксимабом и без нее. Пациенты из группы высокого риска имели концентрацию сывороточного бета-2-микроглобулина более 3 мг/л и 5-летнюю БПВ 37 %. Другие исследовательские группы подтвердили ценность PRIMA-PI и при использовании иммунотерапии с леналидомидом (исследование RELEVANCE) [361] и ритуксимабом в сочетании с интерфероном (исследование Nordic Lymphoma Group) [221].

Прогностический индекс FLEX был разработан с учетом данных пациентов,

проходивших лечение 3-й фазы исследования GALLIUM с применением обинутузумаба в сочетании с химиотерапией у первичных больных ФЛ [139]. Индекс учитывает девять клинических факторов: мужской пол, сумму произведений перпендикулярных диаметров опухолевых очагов, 3А цитологический тип, более 2 экстранодальных очагов, ECOG > 1, концентрацию гемоглобина менее 120 г/л, повышенную концентрацию сывороточного бета-2-микроглобулина, повышенную активность ЛДГ, абсолютное количество естественных клеток-киллеров < 100/мл. Модель прошла валидацию в исследовании SABRINA – сравнительное рандомизированное исследование подкожной и внутривенной формы ритуксимаба. Пациенты из группы низкого риска имели 0–2 фактора, высокого риска – 3–9 факторов. 3-летняя БПВ составила 86 % для группы низкого риска, 68 % – для группы высокого риска. Чувствительность FLEX для оценки высокого риска POD24 составила 60 %, для FLIPI и FLIPI-2 – 53 %, для PRIMA-PI – 69 %. Специфичность для POD24 с использованием FLEX составила 68 %, с использованием FLIPI и FLIPI-2 – 59 %, с использованием PRIMA-PI – 47 %. По сравнению с другими часто используемыми прогностическими моделями FLEX оказался наиболее точным для прогнозирования POD24 при применении иммунотерапии, и это первая прогностическая модель, разработанная на основе данных пациентов, получивших обинутузумаб- и бендамустин-содержащие режимы.

В 2004 году впервые Dave S. S. с соавторами [301] предложили в качестве прогностического маркера учитывать компоненты опухолевого микроокружения. Работа исследователей основывалась на результатах оценки профилей экспрессии генов компонентов микроокружения (Т-клетки, макрофаги, фолликулярно-дендритическая сеть) в образцах биоптатов опухоли. Получены следующие данные: наличие дендритных клеток в биоптате ассоциировано с неблагоприятным прогнозом ФЛ. В последующем Kridel R. с соавторами [223] сообщили о том, что повышенная экспрессия генов, ассоциированных с Т-клетками и CD163+ макрофагами, ассоциирована с благоприятным

прогнозом. Этот вывод касался лишь тех случаев, в которых пациенты получили терапию R-CVP, но не R-CHOP. Аналогичным образом другие исследования, оценивающие влияние количества и распределения ассоциированных с опухолью макрофагов и Т-клеток, пришли к противоречивым выводам о прогнозе ФЛ вследствие различий в проводимой терапии. Tobin с соавторами [316], используя методику геномного секвенирования, сделали следующий вывод: низкая экспрессия PDL-2, TNF- $\alpha$ , CD4 и CD68 ассоциирована с плохим прогнозом; наиболее специфическим маркером с высокой чувствительностью оказался PD-L2. Недавно разработанная прогностическая модель, получившая название Bio-FLIP1 и учитывающая интрафолликулярную экспрессию CD4 в сочетании с FLIP1, была создана для дифференцировки пациентов ФЛ с высоким риском ранней интенсификации терапии. Mondello P. с соавторами [214], исследовав 495 биоптатов ФЛ, обнаружили, что отсутствие интрафолликулярной экспрессии CD4 ассоциировано с неблагоприятным прогнозом.

В 2014 году тремя крупными исследовательскими группами [315] оценена дискриминационная способность позитронно-эмиссионной томографии с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) и в качестве прогностического маркера при ФЛ предложена оценка метаболического ответа после индукционной терапии: отсутствие полного метаболического ответа по окончании терапии является неблагоприятным прогностическим маркером. В этом анализе 246 пациентам, получившим ритуксимаб-содержащие режимы, после окончания индукционной терапии была выполнена ПЭТ/КТ: у 17 % больных не был достигнут полный метаболический ответ. 4-летняя ВБП составила 23 % для пациентов с наличием активного накопления радиофармпрепарата (РФП) по сравнению с 63 % для пациентов с отсутствием накопления РФП ( $p < 0,0001$ ), тогда как 4-летняя ОВ составила 87 % и 97 % соответственно ( $p < 0,0001$ ). Дифференциальный подход к терапии, основанный на оценке опухолевой нагрузки на момент начала лечения, был первоначально определен французской исследовательской группой (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires, GELF) [86] Критерии GELF позволили дифференцировать пациентов, нуждающихся в

немедленном проведении системной терапии, и тех, кому показано динамическое наблюдение. Общий метаболический объем опухоли (total metabolic tumor volume, TMTV) представляет собой оценку метаболизма опухолевой ткани с расчетами ее объема. Международное сообщество, объединив данные трех проспективных многоцентровых исследований и оценив прогностическую ценность TMTV [50], определили оптимальное пороговое значение для TMTV – 510 см<sup>3</sup>, при этом 29 % пациентов определены к группе с высоким TMTV. При сопоставлении высокого и низкого TMTV 5-летняя БПВ составила 33 % против 65 % ( $p < 0,01$ ), 5-летняя ОВ составила 85 % против 95 % ( $p = 0,01$ ) соответственно.

Определение биологических маркеров, лежащих в основе гетерогенности, продолжается уже много лет и остается сложной задачей. Недавнее международное исследование с участием нескольких исследовательских групп создало модель клинико-генетического риска, которая объединяет мутационный статус 7 генов (*EZH2*, *ARID1A*, *MEF2B*, *EP300*, *FOXO1*, *CREBBP* и *CARD11*) с FLIPI и носит название m7-FLIPI [213]. На тестовой выборке с использованием m7-FLIPI была выявлена группа пациентов высокого риска (22 % от общей когорты) с 5-летней БПВ равной 25 %. Напротив, 5-летняя БПВ группы высокого риска, идентифицированная с помощью FLIPI, составила 46 %, что указывает на преимущество m7-FLIPI для таких пациентов. M7-FLIPI представляет собой пример интегрированной модели риска, однако, требует высокотехнологичного лабораторного оснащения клиники для ее определения.

На сегодняшний день исследователями предложено множество прогностических параметров как отдельно, так и в различных сочетаниях. Идентификация прогностических факторов, которые будут высоко достоверны и применимы в рутинной практике, является сложной задачей. Многообразие и противоречивость результатов исследований делают эту задачу еще более трудной, чем при других нозологиях. Несмотря на успехи терапии в общей группе больных ФЛ, для некоторых пациентов прогноз остается крайне неблагоприятным. Нерешенными являются следующие проблемы: необходимость идентификации пациентов с высоким риском раннего прогрессирования/рецидива

(POD24), поиск биологических предикторов для возможного воздействия таргетных препаратов и снижение риска трансформации ФЛ в ДВКЛ.

#### **1.4 Терапевтические подходы к лечению фолликулярной лимфомы в первой линии**

При лечении ФЛ применяют лучевую терапию (ЛТ), монотерапию ритуксимабом, полихимиотерапию (ПХТ), высокодозную терапию с поддержкой аутологичными стволовыми кроветворными клетками (ВХТ с аутоТСКК) и трансплантацию аллогенных стволовых кроветворных клеток/костного мозга (аллоТСКК/аллоТКМ). В связи с вариабельностью течения ФЛ и отсутствием надежных прогностических критериев однозначных стандартов лечения нет. Окончательный выбор тактики терапии в каждом конкретном случае делает врач, учитывая рекомендации, основанные на опыте и результатах международных исследований [13, 277, 247].

Менее 10–30 % пациентов с ФЛ имеют I/II стадию заболевания [211]. Лучевая терапия, как правило, является методом выбора при локальном процессе и приводит к 10-летней ОВ 60–80 % с медианой наблюдения 12 лет [239]. Доза 24 Гр является высокоэффективной в случае индолентной ФЛ, 30 Гр – в случаях трансформации, при этом более высокие дозы не дают преимуществ [331]. В 2014 году Hoskin P. J. с соавторами продемонстрировали, что ФЛ является высокочувствительной опухолью к ЛТ и определили оптимальную дозу – 24 Гр [22]. В крупном исследовании с включением более 6 000 пациентов с ФЛ I или II стадии, диагностированных в период с 1973 по 2004 год, 34 % из которых первично получали ЛТ, получены следующие показатели ОВ по сравнению с ОВ без ЛТ: 5-летняя ОВ 90 % против 81 %, 10-летняя ОВ 79 % против 66 %, 15-летняя ОВ 68 % против 57 % и 20-летняя ОВ 63 % против 51 % [202]. Ретроспективное исследование, которое включало проведение только ЛТ в сравнении с сочетанием ЛТ и ПХТ продемонстрировало увеличение ВВП при применении системной терапии в сочетании с ЛТ по сравнению с ЛТ (в

монорежиме): 10-летняя ВВП 59 % и 41 % соответственно при сопоставимой ОВ [324].

Отдельную группу больных на ранней стадии можно наблюдать без проведения ЛТ и системной ПХТ – тактика «наблюдай и жди», которой придерживались и продолжают придерживаться традиционно долгие годы [30, 38, 65, 337, 383, 406]. Тактика динамического наблюдения случаев ФЛ при 1-2 стадии выбрана не случайно: у 30 % больных наблюдается феномен спонтанной регрессии опухоли без проведения терапии. Медиана выживаемости больных ФЛ при 1-2 стадии без ПХТ ( $n = 83$ ) составляет 11 лет, при этом 80 % больных живы при максимальном сроке наблюдения 17 лет. Медиана времени до начала терапии – 48 месяцев. Десятилетняя ОВ равна 85 %, не отличаясь от ОВ пациентов, получивших ПХТ [38]. Согласно результатам многофакторного анализа, проведенного французской группой по изучению ФЛ, независимыми предикторами укорочения периода наблюдения оказались повышенный уровень ЛДГ (отношение рисков  $[HR] = 2,2$ ;  $p = 0,02$ ), поражение более 4 нодальных зон поражения ( $HR = 1,7$ ;  $p = 0,02$ ) и наличие более 1 экстранодального очага ( $HR = 2,7$ ;  $p = 0,01$ ) [337]. В тоже время результаты рандомизированных исследований, проведенных последние годы, призывают в случае ФЛ 1-3А стадии к раннему началу монотерапии ритуксимабом ( $n = 463$ ) [233]. В исследовании Northend M. с соавторами проведено сравнение эффективности трех тактических схем: «наблюдай и жди», 4 введения ритуксимаба (1 раз в неделю № 4) и 4 введения ритуксимаба + поддерживающая терапия ритуксимабом (12 введений). Медиана времени до начала второй линии терапии составила 2,7 года (95 % доверительный интервал (ДИ) 2,2–4,0) для группы «наблюдай и жди», 9,9 года (5,7 – не достигнуто) для группы, получившей 4 введения ритуксимаба, и не была достигнута для группы ритуксимаб + поддерживающая терапия ритуксимабом. Через 10 лет 28,8 % (22,1–35,8 %) пациентов в группе динамического наблюдения не начали следующую терапию по сравнению с 49,4 % (37,4–60,3 %) в группе больных, получивших 4 введения ритуксимаба ( $p < 0,0001$ ), и 64,5 % (56,7–71,2 %) в группе больных, получивших ритуксимаб + поддерживающую

терапию ритуксимабом ( $p < 0,0001$ ). Скорость прогрессирования заболевания к 25 месяцам составила 57,8 % в 1-й группе, 36,9 % – во 2-й группе, и 15,1 % – в 3-й группе. У 35 пациентов в группе 1 (18,7 %) была подтверждена спонтанная ремиссия на любом этапе наблюдения со средним временем до спонтанного полного выздоровления 1,6 года (1,2–1,8). Таким образом, раннее начало лечения ритуксимабом увеличивает БПВ в сравнении с тактикой «наблюдай и жди». Данных об улучшении ОВ и снижении частоты случаев гистологической трансформации на сегодняшний день нет [110].

В случае хирургического удаления всего новообразования (измененных лимфоузлов) при локальном поражении начало системной терапии можно отложить до появления новых очагов.

Большинство пациентов с ФЛ на момент установления диагноза имеют показания к началу терапии согласно критериям французской группы по изучению ФЛ (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaire – GELF) – GELF [52, 86, 280]:

- поражение  $\geq 3$  лимфатических зон с размерами лимфатических узлов  $\geq 3$  см в диаметре;
- любые нодальные или экстранодальные вовлечения более 7 см в диаметре (bulky);
- наличие В-симптомов;
- спленомегалия;
- плеврит и/или асцит;
- цитопения (лейкоциты  $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$  и/или тромбоциты  $< 100 \times 10^9/\text{л}$ );
- лейкоэмический состав крови (опухолевые клетки  $> 5,0 \times 10^9/\text{л}$ )

В случаях, при которых показано начало терапии согласно критериям GELF, ритуксимаб в монорежиме увеличивает частоту общего ответа до 70 % и частоту полного ответа более 30 % [318]. В следующем исследовании SAAK (швейцарская исследовательская группа, занимающаяся клиническими исследованиями в онкологии (SAKK) 202 пациента с ФЛ преимущественно с 3-4 стадией заболевания по Ann Arbor (86 %), получали 4 дозы ритуксимаба в

неделю. Далее пациенты со стабилизацией опухолевого процесса или частичной/полной ремиссией были рандомизированы на две ветви: наблюдение или введение 4 доз поддерживающей терапии ритуксимабом с последующим режимом введения 1 раз каждые 2 месяца (12 введений). При медиане наблюдения 35 месяцев у больных, получавших поддерживающую терапию ритуксимабом, было двукратное увеличение БСВ (23 месяца против 12). В течение 8 лет 35 % ответивших на лечение больных без поддерживающей терапии ритуксимабом остаются в ремиссии заболевания и 45 % больных в ремиссии заболевания с добавлением поддерживающей терапии. Удлинение периода поддерживающей терапии ритуксимабом до 5 лет не имеет преимуществ [122]. Согласно результатам исследования RESORT, повторное четырехнедельное лечение ритуксимабом в случае прогрессирования ФЛ является одинаково эффективной опцией в сравнении с повторно проведенной поддерживающей терапией ритуксимабом. Отмечалась разница во времени до начала цитотоксической терапии в пользу группы больных, получающих поддерживающую терапию ритуксимабом, нежели импульсной терапии ритуксимабом [238].

Сочетание ритуксимаба с химиопрепаратами/иммуномодуляторами (хлорамбуцил, циклофосфамид, интерферон) возможно в тех случаях, когда более интенсивное лечение сопряжено с высоким риском жизнеугрожающих осложнений (низкий статус ECOG) [65, 86, 140, 237].

При генерализованном поражении и прогрессировании заболевания пациентам с большой опухолевой нагрузкой в качестве индукционной терапии согласно российским и международным клиническим рекомендациям в большинстве случаев показано проведение режимов R/G-CHOP или R/G-B, в случае противопоказаний к введению антрациклинов или при наличии сопутствующей патологии, ограничивающей назначение данных режимов (сердечно-сосудистой патологии, эндокринных заболеваний в стадии декомпенсации и др.) – проведение курсов R/G-CVP [13, 277].

Применение курсов R-CHOP и R-B в зависимости от различных

цитологических типов ФЛ, а также клинических и лабораторных характеристик, остается дискуссионным. В исследовании STiL-1, посвященном терапии первой линии больных с индолентными неходжкинскими лимфомами (НХЛ) (ФЛ 1-3А цитологического типа, лимфома из клеток мантии, лимфома из клеток маргинальной зоны, лимфоплазмацитома, В-ХЛЛ), режимы R-B улучшили БПВ без улучшения ОВ. По переносимости курс R-B по сравнению с курсом R-СНОР оказался менее токсичным [57].

В рандомизированном многоцентровом исследовании Mondello P. с соавторами [59] по изучению сравнительной эффективности и токсичности режимов терапии R-B и R-СНОР в лечении ФЛ 3А цитологического типа у 132 больных (ретроспективные данные) показано, что терапия R-B менее токсична и позволяет достичь такого же процента полных ремиссий, как и при терапии R-СНОР (97 % против 96 %,  $p = 0,30$ ). В этом исследовании группы пациентов на терапии R-B и R-СНОР были сопоставимы по наличию В-симптомов, экстранодальных очагов, фактора bulky и величине FLIP1; у 10 (16 %) пациентов развился рецидив после курсов по схеме R-B, у 29 (41 %) – после курсов R-СНОР ( $p = 0,001$ ), медиана БСВ составила 15,0 лет (на курсе R-B) против 11,7 лет (на курсе R-СНОР) ( $p = 0,03$ ) (медиана ОВ в обеих группах не была достигнута). Таким образом, в этой работе продемонстрировано преимущество курса R-B в терапии 3А цитологического типа ФЛ.

В качестве индукционной ПХТ режим R-B применяют (вне зависимости от морфологии опухоли, высокого индекса FLIP1 и активности ЛДГ) в США и Европе [173]. В Японии курс R-СНОР занимает первое место в индукционной терапии больных ФЛ с такими факторами риска, как вовлечение костного мозга и повышение концентрации сывороточного  $\beta 2$ -микроглобулина [394]. В США (согласно результатам ретроспективного анализа с применением базы данных Humedica, включающей 1 346 пациентов с ФЛ) [395] использование в клинической практике режима R-B стоит на первом месте (44 % случаев), на втором месте находится курс R-СНОР (26 % случаев), другие курсы применяются реже. Согласно этому исследованию, курс R-B оказался более эффективным

(анализ проводился без учета клинических и лабораторных характеристик): частота ранних рецидивов после терапии R-B ( $n = 362$ ) составила 23 %, после терапии R-CHOP ( $n = 211$ ) – 30 %. Исследование BRIGHТ показало, что R-B не уступает R-CHOP и R-CVP, при этом R-B имеет аналогичный процент общего и полного противоопухолевого ответа [323]. Беспрогрессивная выживаемость была выше в группе R-B, ОВ была одинаковой в сравниваемых группах. В группе больных на терапии R-B наблюдалось больше вторичных злокачественных новообразований по сравнению с контрольными группами [133]. При продемонстрированной высокой эффективности R-B обзор базы данных Medicare отметил высокую смертность больных (3/63 (5 %) во время поддерживающей терапией ритуксимабом после схем R-B у пациентов старше 60 лет с низкой опухолевой нагрузкой [251]. Исследователи делают акцент на гипогаммаглобулинемии тяжелой степени, которая развивается у пациентов вовремя/после терапии R-B и предупреждают о возможных осложнениях у пациентов старшей возрастной группы. В работе Baron K. с соавторами впервые опубликованы данные о том, что схема R-B эффективнее в терапии ФЛ 1-2 типа по сравнению с 3А типом, при этом частота трансформации ФЛ, особенно при ФЛ 3А типа, после терапии R-B значимо выше, чем после терапии R-CHOP (71 % против 44 %) [88].

В 2013 году был опубликован первичный анализ исследования FOLL05 с медианой наблюдения 34 месяца, показывающий превосходство режимов R-CHOP и R-FM над R-CVP с точки зрения времени до неэффективности лечения и БПВ [326]. Именно эти данные легли в основу рекомендации режима R-CHOP в качестве стандартной ПХТ для лечения больных ФЛ с генерализованным поражением. В 2017 году были опубликованы долгосрочные результаты данного исследования: при медиане наблюдения 8 лет три группы сравнения (R-CVP, R-CHOP, R-FM) имели одинаковую ОВ (85 %, 83 %, 81 %), но разный профиль токсичности. Пациенты, получавшие R-CVP, имели более высокий риск прогрессирования ФЛ по сравнению с теми, кто получал R-CHOP и R-FM, а также более высокий риск необходимости проведения дополнительной ПХТ. Высокие

риски развития выраженной гипоплазии костного мозга после флударабин-содержащих режимов, рецидивирующее течение ФЛ, а также риски развития вторичных опухолей ограничивают применение курсов с флударабином в первой линии терапии [160, 378].

Эффективность нового анти-CD20 моноклонального антитела, обинутузумаба, который включен в российские и международные клинические рекомендации в качестве терапии первой линии, была оценена в исследовании GALLIUM III фазы. В исследовании сравнили сочетание химиотерапии с обинутузумабом или ритуксимабом у ранее не леченных пациентов с ФЛ [286]. Вариантами химиотерапии были бендамустин, СНОР или СVP с последующей 2-летней поддерживающей терапией либо обинутузумабом, либо ритуксимабом. Частота ответа и ОВ были одинаковыми как при применении обинутузумаба, так и при применении ритуксимаба, однако БПВ заболевания была выше у пациентов, получавших обинутузумаб. У пациентов с наличием больших опухолевых конгломератов размерами более 7 см (bulky) отмечено снижение риска прогрессирования и рецидива на 35 % в группе G-ХТ по сравнению с группой R-ХТ ( $p = 0,65$ ). Полученные выводы легли в основу коррекции российских рекомендаций, в которых рекомендована пациентам из группы высокого риска терапия обинутузумабом в первой линии [13]. Аналогичное преимущество обинутузумаба наблюдалось при всех трех режимах химиотерапии в исследовании Hiddemann W. с соавторами. Различия в ОВ между группами с ритуксимабом и обинутузумабом не отмечены. В индукции наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) 3–5 степени были нейтропения (у 37,1 % пациентов в группе обинутузумаба и у 34,0 % пациентов в группе ритуксимаба), гранулоцитопения (у 7,7 % и 8,0 % соответственно) и инфузионные реакции (6,6 % и 3,5 %). Наиболее частыми серьезными нежелательными явлениями (СНЯ) были инфузионные реакции (у 4,4 % пациентов в группе обинутузумаба и у 1,8 % пациентов в группе ритуксимаба), гранулоцитопения (у 2,9 % и 3,2 % соответственно), фебрильная нейтропения (ФН)(3,0 % и 2,2 %) и лихорадка (2,5 % и 2,7 %). Нежелательные явления и СНЯ реже встречались во время

поддерживающей терапии. Среди трех схем химиотерапии в сочетании с анти-CD20 моноклональными антителами лечение бендамустином было связано с более высокой частотой инфекционных осложнений 3–5 степени и вторичных опухолей, тогда как СНОР был связан с большей частотой гранулоцитопении 3–5 степени. Летальные исходы чаще наблюдались в группе больных, получавших бендамустин [191]. С учетом имеющихся данных, комбинация G-V является эффективной схемой терапии в лечении первичных случаев ФЛ, но перед ее применением следует тщательно взвесить возможные риски осложнений [80, 98, 113, 120, 171, 320].

Высокодозная химиотерапия (ВХТ) с аутоТСКК в терапии ФЛ, согласно российским и международным клиническим рекомендациям, показана в качестве консолидации второй ремиссии или в случае неэффективности индукционной терапии. Многими исследователями продемонстрирована эффективность ВХТ с аутоТСКК или аллоТКМ в случаях прогностически неблагоприятных форм ФЛ (3 цитологический тип, прогрессирующее течение опухоли в короткие сроки, наличие bulky, FLIP1 высокий риск, раннее прогрессирование опухоли, *mutTP53*) в период 2-й и последующих ремиссиях заболевания. Опыт проведения аутоТСКК в 1-й ремиссии заболевания в России и за рубежом минимальный (Таблица 1.2).

Таблица 1.2 – Опыт применения аутоТСКК при ФЛ

Исследования	Терапия	Число больных	Медиана наблюдения	Общий ответ/ полный ответ	БПВ	ОВ
1	2	3	4	5	6	7
Stefan Alig, 2020	R-CHOP+HDT +аутоТСКК/R-CHOP+ поддерживающая терапия интерфероном	216/215	11,2 года	—	10-летняя БПВ 62 % против 56 %	10-летняя ОВ 80 % против 85 %

## Продолжение Таблицы 1.2

1	2	3	4	5	6	7
Bruna R, 2019	R-HDS/ R-CHOP	—	13 лет	ПР 86,7 % против 59,1 %, молекулярный ответ 80 % против 44 %	13-летняя БПВ 65,3 % против 47,1 %	13-летняя ОВ составила 64,5 % против 68,5 %
Jiménez- Ubieto A., 2017	оценка эффективности аутоТСКК в первой, второй и последующих линиях терапии	655	12 лет	—	12-летняя БПВ 74 % в CR1, 51 % в CR2/3	12-летняя ОВ 78,5 % CR1, 66 % в CR2/3
Gyan E., 2008 GOELAMS	VCAP-HDT + аутоТСКК/CHVP	80/86	9 лет	—	9-летняя БПВ 64 % против 39 %	9-летняя ОВ 76 % против 80 %
Sebban C., 2006 GELF-94	CHOP-HDT + аутоТСКК + ЛТ/CHVP-I	209/192	7,5 лет	ОО 79% и 78 %	7-летняя БСВ 38 % против 28%	7-летняя ОВ 76 % против 71 %
Georg Lenz, 2004	CHOP-like + HDT +аутоТСКК/CHOP-like + поддерживающая терапия интерфероном	114/126	4,2 года	—	5-летняя БПВ составила 64,7% против 33,3 %	5-летняя ОВ в общей группе (все пациенты) 84,3%

Результаты международных исследований, касаемых проведения аутоТСКК в лечении больных ФЛ, демонстрируют, что аутоТСКК в первой и последующих линиях терапии, в том числе у пациентов из группы высокого риска, не увеличивает ОВ, но приводит к глубоким молекулярным ремиссиям и увеличивает БПВ. Например, преимущество аутоТСКК по ОВ у первичных больных ФЛ продемонстрировано в работе Metzner В. с соавторами. Исследователи показали, что проведение аутоТСКК в первой ремиссии у больных ФЛ с факторами неблагоприятного прогноза (FLIP1 высокий риск, стадия по Ann Arbor III-IV)(n = 18) в сравнении с результатами терапии после аутоТСКК во второй ремиссии в 1,5 раза улучшает ОВ и БПВ: ОВ составляет 79 % и 41 % соответственно, БПВ – 57 % и 35 % соответственно. Даже у тех пациентов, кому

аутоТСКК выполнена в качестве второй линии терапии, в 47 % случаев была достигнута устойчивая длительная клиническая и молекулярная ремиссия при периоде наблюдения 17,5 лет, что свидетельствует об высокой эффективности данного вида терапии [235]. В более крупной работе итальянских коллег М. Ladetto и соавт. (n = 134) сравнительное рандомизированное исследование продемонстрировало увеличение только БРВ пациентов при выполнении аутоТСКК в первой линии терапии (большинство больных имели факторы неблагоприятного прогноза FLIPI-1 III-IV – 58 % случаев, IV стадия по Ann Arbor – 88 % случаев): первая группа больных после индукционных режимов по схеме R-СНОР получила терапию по той же схеме (суммарно проведено 6 курсов R-СНОР), вторая группа пациентов после терапии R-СНОР получила ВХТ (2 курса по схеме ДНАР, курс с высокими дозами этопозида, курс с высокими дозами циклофосфида) с последующей аутоТСКК. Четырехлетняя ОВ больных двух сравниваемых групп составила 80 % и 81 % соответственно, 4-летняя БРВ составила 28 % и 61 % соответственно. Данное исследование указывает на значимое увеличение БРВ больных ФЛ с факторами неблагоприятного прогноза (почти в 2 раза) без преимуществ по ОВ [319]. В этом же году французской исследовательской группой были опубликованы результаты более крупного рандомизированного исследования: включен 401 пациент ФЛ с факторами неблагоприятного прогноза (FLIPI высокий риск – 70 % пациентов). Первая группа больных получила индукционную терапию по программе СНОР (без ритуксимаба), далее – ВХТ с последующей аутоТСКК; второй группе после индукционных режимов СНОР проведены курсы СНVP с интерфероном. Семилетняя ОВ больных в данном клиническом исследовании составила 76 % и 71 % соответственно. Четырехлетняя БРВ составила 40 % и 29 % соответственно [200]. В работе испанских коллег [43] на когорте из 655 больных при медиане 17,9 лет продемонстрирована высокая эффективность аутоТСКК в первой ремиссии больных ФЛ с факторами неблагоприятного прогноза по сравнению со второй и третьей. Таким образом, данные работы демонстрируют, что аутоТСКК в первой ремиссии значительно увеличивает БРВ у пациентов ФЛ с факторами

неблагоприятного прогноза, но нет четких доказательств улучшения ОВ. Большинство ранних исследований проведено без терапии ритуксимабом. Сравнение эффективности аутоТСКК в 1, 2, 3 и последующих ремиссиях указывает на то, что чем раньше выполняется аутоТСКК у пациентов высокого риска рецидива/прогрессии, тем эффективность терапии выше. В одной из первых сравнительных работ по изучению эффективности аутоТСКК в разных рецидивах ФЛ продемонстрировано, что 12-летняя ОВ при выполнении аутоТСКК при первом рецидиве составляет 65 %, при втором – 50 %, при последующих – менее 30 % [208, 275]. В 2017 году были опубликованы результаты первого крупнейшего исследования Jiménez-Ubieto A. с соавторами, где представлен подробный сравнительный анализ эффективности аутоТСКК на разных этапах лечения больных с различной полнотой противоопухолевого ответа. АутоТСКК была выполнена 655 больным с ФЛ. Двести три пациента получили аутоТСКК в первой полной ремиссии (CR1), 174 – во второй полной ремиссии (CR2), 28 – в третьей полной ремиссии (CR3), 140 – при первой частичной ремиссии (PR1), 81 – при последующих частичных ремиссиях и 29 – при резистентном/рефрактерном течении ФЛ. При медиане наблюдения 12 лет после аутоТСКК медиана БПВ и ОВ составила 9,7 и 21,3 года соответственно. Двенадцатилетняя БПВ и ОВ составили 63 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 58 %–68 %) и 73 % (95 % ДИ 68 %–78 %) соответственно для пациентов с CR1, 25 % (95 % ДИ 19 %–28 %) и 49 % (95 % ДИ 42 %–56 %) соответственно для пациентов в PR и 23 % (95 % ДИ 8 %–48 %) и 28 % (95 % ДИ 9 %–45 %) соответственно для пациентов с резистентным/рефрактерным течением заболеванием ( $p < 0,001$ ). Кумулятивная частота вторичных злокачественных опухолей составила 6,7 % через 5 лет и 12,8 % через 10 лет [43]. Этот анализ убедительно свидетельствует о том, что аутоТСКК является высокоэффективным вариантом терапии больных ФЛ из группы высокого риска, что позволяет добиваться продолжительных полных ремиссий. Высокая токсичность аутоТСКК и развитие вторичных опухолей являются серьезными аргументами против широкого проведения данной терапии. Необходимо придерживаться строгих показаний к проведению аутоТСКК и

взвешивать все риски возможных осложнений после аутоТСКК.

Независимым фактором неблагоприятного прогноза является время развития рецидива после терапии первой линии (POD24). Kornacker M. и соавт. доказали: чем ранее случается рецидив после индукционных режимов, тем хуже прогноз [73]. Эти данные легли в основу идеи последовательной интенсификации терапии 1-й линии прогностически неблагоприятных вариантов ФЛ, не дожидаясь рецидива [5, 14, 16, 17]. В первой ремиссии данный вид терапии применяется в рамках исследовательских протоколов и впервые осуществлен в России в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (г. Москва) [14].

Варианты режимов ВХТ перед аутоТСКК различны: применяют курсы НАМ, Деха-ВЕАМ, ESHAP, ДНАР, ТВ1 и другие режимы в сочетании с моноклональными анти-CD20 антителами [39, 178, 182, 183]. Программа ДНАР широко используется в качестве консолидирующего режима, обладающего хорошим противоопухолевым эффектом, а также является курсом, позволяющим выполнить мобилизацию CD34+ клеток периферической крови [183]. Применение препаратов платины обеспечивает блокирование ряда механизмов лекарственной устойчивости, поэтому платиносодержащие курсы широко используются в качестве второй линии химиотерапии лимфом. Два курса R-ДНАР позволяют оценить химиочувствительность опухоли, которая является важным прогнозирующим фактором, а также позволяет значительно сократить объем опухолевой массы. С каждым интенсивным режимом курсом терапии вероятность успешной мобилизации стволовых клеток снижается, поэтому первая попытка мобилизации CD34+ клеток проводится после 1 курса R-ДНАР [256].

Зарубежными авторами активно обсуждается вопрос о возможной контаминации аутотрансплантата опухолевыми клетками, в первую очередь, при сохранении поражения костного мозга. Единичные наблюдения свидетельствуют о том, что неполная санация костного мозга при ДВКЛ и ФЛ не влияет на ОВ и БРВ пациентов [112, 210].

Режимы кондиционирования ВЕАМ и ВеАМ обладает высокой эффективностью (2-летняя ОВ – 74 %, 2-летняя БРВ – 69 %) [54, 56].

Комбинирование режимов высокодозной химиотерапии с ритуксимабом позволяет повысить эффективность терапии [352].

### **1.5 Инструментальные методы исследования**

Фолликулярная лимфома в большинстве случаев характеризуется генерализованным поражением – наличием нодальных и экстранодальных очагов. Определение стадии опухолевого заболевания является важнейшим диагностическим этапом, определяющим противоопухолевую терапию. Стадирование лимфатических опухолей при ФЛ проводится по системе Ann Arbor, основанной на оценке числа вовлеченных в опухолевый процесс зон, а модификация Cotswolds определяет (в качестве дополнительного прогностического фактора) объем опухолевого поражения [328, 333]. Для исходной оценки опухолевой массы и последующего мониторинга результатов лечения рассчитывается сумма произведений перпендикулярных размеров 6 наиболее крупных очагов в различных областях поражения [328]. Определение зон опухолевого поражения и оценка опухолевой нагрузки возможны с применением различных методов визуализации: компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и позитронно-эмиссионной томографии с КТ (ПЭТ/КТ). Согласно рекомендациям, принятым на экспертном совете российских и международных экспертов [13, 277, 328], КТ и ПЭТ/КТ с использованием радиофармпрепарата (РФП) 2-фтор-[18F]-2-дезоксид-Д-глюкозой (ФДГ) являются основными методами визуализации при диагностике и стадировании лимфом. ПЭТ/КТ по сравнению с КТ является более информативным методом, позволяющим выявлять нодальные и экстранодальные очаги, а также оценивать метаболическую активность опухолевой ткани [48, 151, 196, 299, 399]. Диагностическая точность ПЭТ/КТ с ФДГ зависит от способности опухолевых клеток к накоплению радиофармпрепарата, при этом чувствительность, специфичность и точность ПЭТ/КТ при ФЛ составляют не менее 95 % [20]. В исследовании Le Dorz L. с соавторами больным ФЛ (n = 45)

последовательно выполняли КТ и ПЭТ/КТ с целью стадирования: ПЭТ/КТ позволила выявить большее количество нодальных (+ 51 %) и экстранодальных (+ 89 %) очагов поражений, чем КТ; у 11 % больных с ранней стадией (I/II) согласно КТ была увеличена стадия до III/IV согласно ПЭТ/КТ [99]. Диагностическая точность ПЭТ/КТ и КТ составила 97 % и 64 % соответственно. Наиболее часто выявляемыми экстранодальными участками по данным ПЭТ/КТ по сравнению с КТ были костный мозг (13 против 2) и селезенка (11 против 6). В следующем исследовании ПЭТ/КТ изменила группу риска по FLIP1 в 25 % случаев, увеличив этот показатель у 18 % больных в общей группе и у 62 % больных, которым была выполнена первично только КТ. ПЭТ/КТ позволила обнаружить в 43 % случаев поражение костного мозга при отсутствии гистологического поражения [378]. На небольших когортах определено, что диагностическая точность ПЭТ/КТ при ФЛ в сочетании с гистологическим исследованием костного мозга составляет 68 % [20, 32, 85, 132, 313, 378, 379, 356, 400]. Повысить точность диагностики поражения костного мозга при индолентных лимфомах можно, используя комбинированный метод. Так, например, Nakajima R. с соавторами в своей работе показали, что только ПЭТ/КТ позволила диагностировать поражение костного мозга у 29,9 % больных, только гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга – у 31,0 %, а сочетание этих методов – у 43,3 %. В однофакторном анализе FLIP1 высокий риск, очаги поражения костного мозга, выявленные с помощью ПЭТ/КТ и по данным гистологического исследования, коррелировали с более короткой БПВ ( $p \leq 0,03$ ), а FLIP1 высокий риск, выявленные очаги поражения костного мозга комбинированным методом, – с более короткой ОВ ( $p \leq 0,01$ ). В многофакторном анализе поражение костного мозга, диагностированное с помощью ПЭТ/КТ, оказалось единственным независимым прогностическим фактором для БПВ ( $p \leq 0,03$ ) [49].

Количественные параметры оценки ПЭТ/КТ имеют прогностическую ценность в прогнозировании раннего рецидива/прогрессии у больных ФЛ. В ретроспективном исследовании, включавшем 45 пациентов, получавших терапию

по схеме R-CHOP, Le Dorz с соавторами продемонстрировали зависимость исхода лечения от исходных показателей оценки ПЭТ/КТ. Оценка проводилась по балльной системе, где за каждый из следующих параметров было присвоено по 1 баллу: 1 балл – за костно-медуллярное накопление ФДГ; 1 балл – за  $SUV_{max} \geq 15$  (standardized uptake value, стандартизированный уровень захвата), 1 балл – за наличие экстранодального очага, кроме костного мозга; 1 балл – за наибольший диаметр опухолевого очага  $\geq 7$  см; 1 балл – за количество опухолевых очагов  $\geq 6$ . Прогностическая значимость ПЭТ/КТ была сопоставлена с прогностической значимостью индекса FLIPi с использованием ROC-анализа (receiver operating characteristic) для определения их чувствительности и специфичности. По результатам ROC-анализа чувствительности ПЭТ/КТ  $\geq 2$  и FLIPi в прогнозировании неудач лечения составили 0,856 (95 % ДИ [0,745–0,967]) и 0,594 (95 % ДИ [0,387–0,801]) со значимым преимуществом перед только ПЭТ/КТ ( $p < 0,0001$ ) [99].

На сегодняшний день при ФЛ наибольшую прогностическую значимость имеют следующие количественные характеристики: метаболически активный объем опухоли (MTV, metabolically active tumour volume), общий гликолиз поражения (TLG, total lesion glycolysis) и авидность ФДГ (что отражается на значениях  $SUV_{max}$ ) [46]. Исследователи Meignan с соавторами в своей работе определили, что MTV, рассчитанный в дебюте ФЛ с пороговым значением  $510 \text{ см}^3$ , идентифицирует пациентов с плохим ответом на терапию, с 5-летней БПВ 33 % по сравнению с 65 % для низких и высоких значений MTV соответственно ( $p < 0,001$ ) [50].

Особый интерес функциональной визуализации при ФЛ представляет авидность ФДГ. Раннее обнаружение трансформации ФЛ в ДВКЛ проявляется высокими значениями SUV. Трансформированные случаи ФЛ имеют агрессивное клиническое течение, исход лечения, как правило, неблагоприятный, медиана ОВ после трансформации составляет 1,2 года. Таким образом, необходима быстрая идентификация тФЛ, поскольку в таких случаях рассматривается возможность выполнения интенсивных режимов химиотерапии с последующей аутоТСКК. В

ряде исследований проведено сопоставление морфологических характеристик ФЛ с интенсивностью поглощения ФДГ при ПЭТ/КТ. Фолликулярная лимфома без признаков трансформации имеет значения накопления РФП – SUV не более 10,0–14,5 [21, 215, 264]. Случаи тФЛ имеют более высокие значения SUV, сравнимые с ДВКЛ [372]. В исследовании Kharat с соавторами не выявлено существенных различий в степени поглощения ФДГ при классическом варианте ФЛ без признаков трансформации (1-3А цитологический тип): среднее значение  $SUV_{max}$  составляет  $5,8 \pm 2,6$  для 1-го цитологического типа,  $8,1 \pm 4,8$  – для 2-го типа,  $7,9 \pm 1,3$  – для 3-го типа ( $p = 0,1$ ). Напротив, между случаями ФЛ без признаков трансформации и с признаками трансформации была зарегистрирована значительная разница:  $7,66 \pm 4,59$  против  $13,9 \pm 10,2$  ( $p < 0,01$ ) [341]. Novelli с соавторами в своей работе ( $n = 21$ ) также продемонстрировали корреляцию между морфологией ФЛ и  $SUV_{max}$ , определяемым в биопсийном материале. Максимальные значения SUV составили 6,7 (3,0–14,6) для 1-го цитологического типа; 9,3 – для 2-го типа (4,3–13,3); 12,7 (5,0–24,0) – для 3А типа и 13,55 (3,0–40,0) – для 3В/трансформации в ДВКЛ. В исследовании выявлена прямая корреляция между Ki-67, цитологическим типом ФЛ и  $SUV_{max}$  ( $p < 0,01$ ): по мере увеличения одного из этих параметров значения другого увеличиваются [297]. Подобные результаты представлены в работе Rossi С. с соавторами: исходные значения  $SUV_{max} > 14,5$  были связаны с более низкой ВБП, чем исходный  $SUV_{max} \leq 14,5$  (HR = 0,28;  $p = 0,00046$ ), и с повышенными значениями Ki-67  $\geq 10\%$  ( $p = 0,007$ ). Ни инфильтрация опухолевого биоптата Т-клетками, ни экспрессия генов иммунных контрольных точек не продемонстрировали зависимости с исходными значениями  $SUV_{max}$  [236].

ПЭТ/КТ включена в число обязательных методов мониторинга противоопухолевого ответа при ФЛ [13, 277, 328]. Еще тремя годами ранее, после публикации результатов трех крупных исследований LYSA PRIMA, GOELAM и FIL Foll-05, направленных на оценку эффективности иммунохимиотерапии при ФЛ, интерес клиницистов сосредоточился на роли ПЭТ/КТ-сканирования по окончании терапии для оценки противоопухолевого ответа [197, 300, 315]. В этих

исследованиях сообщалось о впечатляюще сопоставимых результатах, касающихся: а) процента пациентов с положительным ПЭТ-сканированием по окончании терапии – 26 %, 22 % и 24 % соответственно; б) результатов лечения ПЭТ/КТ-позитивных против ПЭТ/КТ-негативных случаев – 3-летняя БПВ составила 33 % против 71 %, 2-летняя БПВ составила 51 % против 87 % и 3-летняя БПВ составила 35 % и 66 % соответственно; в) прогностической роли ПЭТ/КТ-сканирования по окончании терапии, которое оказалось единственным независимым фактором в многофакторном анализе, влияющим на общую выживаемость больных. В ретроспективном анализе данных 439 пациентов, включенных в три исследования, Trotman с соавторами подтвердили независимую прогностическую ценность ПЭТ/КТ-сканирования по окончании терапии. Пациенты с оценкой 4 балла и более по шкале Deauville по сравнению с пациентами, имеющими 3 или менее баллов, имели 4-летнюю БПВ 22,3 % против 63,4 % ( $p < 0,0001$ ) [315]. В крупном исследовании китайских коллег ( $n = 219$ ) была выполнена оценка взаимосвязи значений SUV в дебюте, в промежутке лечения, по окончании лечения и рисков гистологической трансформации ФЛ. Оказалось, что значения SUV в дебюте и SUV по окончании терапии были значимыми предикторами гистологической трансформации, в то время как промежуточные значения SUV не имеют для этого прогностической ценности. Многомерный анализ, включающий индекс FLIPI2, показал, что исходные значения SUV (HR 1,065, 95 % ДИ [1,020–1,111]) и SUV по окончании терапии (HR 1,261, 95 % ДИ [1,076–1,478]) остаются значимыми предикторами, независимо от оценки FLIPI2. Согласно пороговому значению, определенному на основе анализа ROC, значения SUV в дебюте заболевания более 14,3 и высокие значения SUV по окончании терапии (7,3) напрямую ассоциированы с рисками трансформации ФЛ и плохим прогнозом [247].

Таким образом, имеется множество доказательств того, что выполнение ПЭТ/КТ в дебюте заболевания позволяет косвенно дифференцировать трансформированные варианты ФЛ, когда морфологическое исследование биоптата опухоли это не фиксирует. Причиной этому является выполнение

биопсии не наиболее метаболически активного опухолевого очага, а наиболее доступного. Пороговые значения SUV при ФЛ, влияющие на ОБ и БСВ, различны. Выполнение ПЭТ/КТ с морфологическим исследованием костного мозга позволяет увеличить диагностическую точность в идентификации опухолевого поражения. Анализ метаболической активности опухоли в дебюте заболевания и сопоставление с клинико-морфоиммуногистохимическими характеристиками, а также сопоставление с морфологическим исследованием костного мозга являются актуальными научными направлениями, результаты которых в перспективе будут применены для разработки риск-адаптированных подходов к лечению больных.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1 Дизайн исследования и характеристика больных

В ретроспективно-проспективное исследование, проведённое в период с 2001 г. по 2025 г. в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России), включено 433 больных с впервые диагностированной ФЛ 1-2 и 3А цитологического типа.

Материал представлен собственными проспективными данными и ретроспективно обработанным архивным материалом ( $n = 43/433$  (10 %)). Архивный материал был представлен медицинскими стационарными и амбулаторными картами больных, а также биопсийным материалом биоптатов опухолевых лимфатических узлов до начала лечения (парафиновые блоки, гистологические и иммуногистохимические препараты).

В анализ включены пациенты с наличием гистологического материала для верификации диагноза в соответствие с классификацией ВОЗ 2008, 2017 гг. [402, 403], а также доступного репрезентативного материала для выполнения иммуногистохимического (ИГХ) и цитогенетического/FISH исследований.

Диагноз устанавливали в соответствии с классификацией опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2008 года и пересматривали с учетом редакции четвертого издания классификации ВОЗ 2017 года [340, 341].

Всем пациентам была показана терапия в соответствии с критериями Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF).

Исследование состояло из трех этапов.

На I этапе исследования включено 362 больных: 225 (62 %) женщин и 137 (38 %) мужчин в возрасте от 21 до 83 лет (медиана возраста 52 года). Медиана наблюдения за больными составила 92 (1–251) месяца. На данном этапе проведен анализ демографических, клинико-лабораторных, морфо-иммуногистохимических

признаков с целью определения их прогностической значимости.

На II этапе исследования на той же когорте больных (n = 362) проведен новый анализ с включением признаков:

- инструментальных (метаболическая активность опухоли по данным ПЭТ/КТ, n = 70);
- молекулярных (наличие/отсутствие *del17p13/mutTP53* (n = 29) и наличие/отсутствие мутаций в *EZH2* (n = 80);
- генетических (наличие/отсутствие реаранжировки *BCL2*, n = 265) с целью определения их прогностической значимости.

В результате проведенного анализа сформированы и охарактеризованы 3 группы больных: с наличием реаранжировки *BCL2* (n = 196), с отсутствием реаранжировки *BCL2* (n = 69), группа больных без цитогенетического/FISH анализа (n = 97).

В заключении второго этапа исследования разработан новый оригинальный протокол дифференцированной терапии больных нодальной ФЛ с учетом факторов риска («FL-2022»).

На III этапе исследования на новой когорте первичных больных нодальной ФЛ 1-3А типа (n = 71, классический вариант) проведена оценка эффективности протокола дифференцированной терапии больных нодальной ФЛ с учетом факторов риска («FL-2022»). Протокол «FL-2022» разработан на основании полученных результатов I и II этапов исследования. Дизайн протокола, характеристика больных, схемы терапии, оценка эффективности будут подробно представлены в главе 6.

В главе 7, с учетом новой классификации гематолимфоидных опухолей ВОЗ 2024 г., представлены результаты дополнительного морфологического и иммуногистохимического анализа случаев ФЛ (n = 120). Дополнительный анализ выполнен на биопсийном материале больных (парафиновые блоки, гистологические и иммуногистохимические препараты).

Схема этапов исследования и групп пациентов, включенных в него, представлена на Рисунке 2.1.

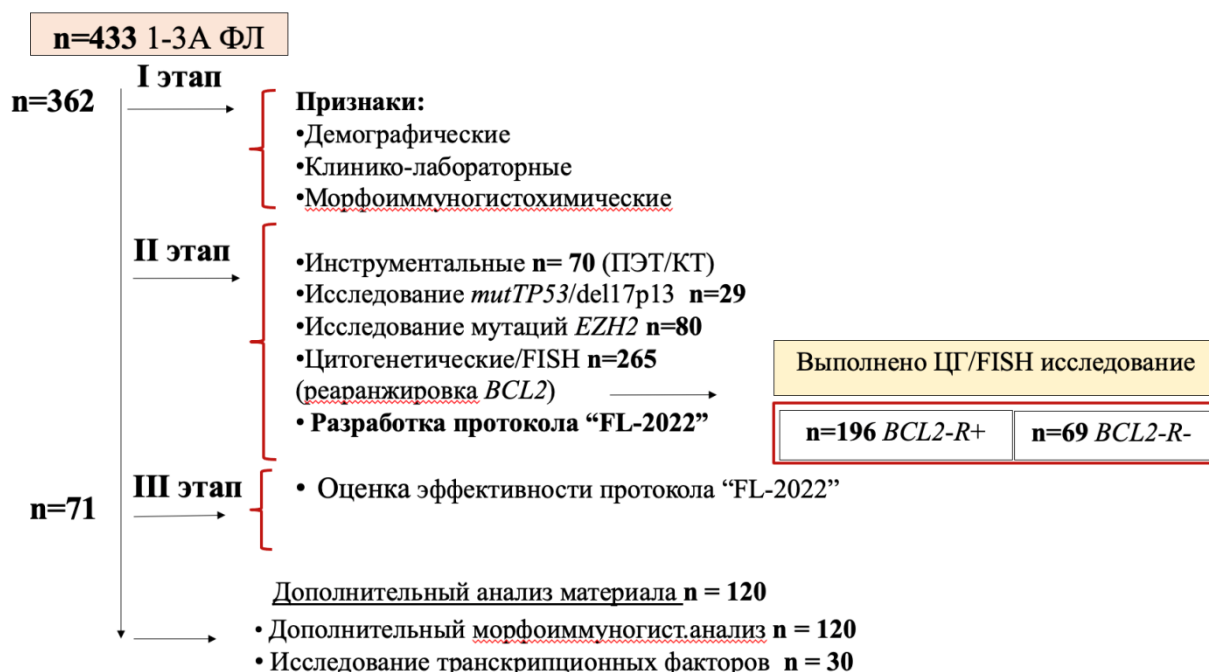


Рисунок 2.1 – Схема разделов исследования и включенные группы пациентов

## 2.2 Алгоритм обследования больных

Перед началом лечения пациенты обследованы согласно российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению лимфопролиферативных (ЛПЗ) заболеваний и клиническим рекомендациям Национальной всеобщей раковой сети США (NCCN) [12, 277]. При обработке архивного материала (ретроспективное исследование, 43/362 (12 %) оценивали имеющиеся данные. Во всех случаях диагноз устанавливали на основании совокупности данных: клинических, морфологических, ИГХ и ЦГ.

### Протокол обследования больного

#### Клиническое обследование

1) Сбор анамнеза (в том числе продолжительность заболевания (период от появления первых симптомов до установления диагноза и начала ПХТ), наличие в анамнезе заболевания хирургических вмешательств, семейный онкологический анамнез).

2) Физикальный осмотр, в том числе пальпация всех групп

периферических лимфатических узлов, печени, селезенки, осмотр миндалин и полости рта.

3) Определение наличия В-симптомов.

4) Определение соматического статуса ECOG:

0. полностью активен, способен переносить нагрузки в том же объеме, что и до начала заболевания;

1. ограничен в выполнении интенсивных физических нагрузок, но свободно передвигается и может выполнять легкую или сидячую работу – легкую работу по дому, работу в офисе;

2. свободно передвигается и в состоянии себя обслуживать, но не может выполнять какую-либо работу. Проводит в постели меньше половины светлого времени суток;

3. возможность себя обслуживать ограничена. Проводит в постели большую часть светлого времени суток;

4. не в состоянии себя обслуживать. Прикован к постели или креслу.

#### Лабораторные методы исследования:

- развернутый клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества ретикулоцитов;

- пациентам с верифицированной ФЛ с абсолютным лимфоцитозом в крови при первичном обследовании выполнялось иммунофенотипирование биологического материала (крови) для дифференциальной диагностики с реактивным лимфоцитозом;

- общий анализ мочи;

- биохимический анализ крови (ЛДГ, мочевая кислота, мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, электролиты, калий, кальций);

- коагулограмма;

- иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи (в том числе концентрация сывороточного бета-2-микроглобулина);

- определение группы крови, резус-фактора;
- определение маркеров вирусных гепатитов В и С, ВИЧ;
- цитологическое, гистологическое и молекулярное (методом ПЦР определение В-клеточной клональности генов тяжелых цепей иммуноглобулинов) исследование костного мозга;
- биопсия лимфоузла (опухоли) с гистологическим, иммуногистохимическим и цитогенетическим исследованиями;
- при наличии общемозговой или очаговой симптоматики – выполнение люмбальной пункции для исключения нейролейкемии.

Инструментальные методы диагностики:

- ПЭТ/КТ всего тела с ФДГ или КТ грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза (при вовлечении паренхиматозных органов – с внутривенным контрастированием);
- УЗИ органов брюшной полости (печень, селезенка, поджелудочная железа, желчный пузырь, лимфатические узлы, почки, при необходимости – мягкие ткани), периферических лимфоузлов, щитовидной железы (при наличии жалоб или отягощенного анамнеза), у мужчин – предстательной железы (при наличии жалоб или отягощенного анамнеза), у женщин – органов малого таза;
- КТ/МРТ головного мозга (при наличии показаний);
- ЭКГ и Эхо-КГ;
- эндоскопическое исследование желудка и толстой кишки с биопсией (при наличии показаний).

Оценку противоопухолевого ответа осуществляли после 2, 4 и 6 курсов химиотерапии вне зависимости от программы лечения: ПЭТ/КТ или КТ грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза, УЗИ всех групп периферических лимфатических узлов; трепанобиопсия при поражении костного мозга в дебюте заболевания, после 4 курсов терапии (если планировалась смена терапии на ВХТ) и по окончании лечения. Определение эффективности лечения проводили в соответствие с российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ЛПЗ и руководством

национальной онкологической сети США (NCCN) [12, 277].

Эффективность лечения оценивалась по шести категориям ответа: полная ремиссия, полная неподтвержденная ремиссия, частичная ремиссия, стабилизация, прогрессия, рецидив [328, 342].

#### Полная ремиссия

1) Полное исчезновение всех проявлений болезни и связанных с ней симптомов, нормализация всех биохимических показателей (например, ЛДГ).

2) Все измеряемые очаги опухоли должны уменьшиться до нормальных размеров (менее  $(1,5 \times 1,0)$  см). Оцениваемые очаги болезни регистрируются визуально и характеризуются описательно.

3) Если селезенка была увеличена вследствие опухолевого поражения или в ней определялись опухолевые очаги при нормальном размере органа до начала терапии, то при констатации полной ремиссии она должна быть физиологических размеров без признаков опухолевого поражения по КТ и/или УЗИ и при физикальном обследовании (если изменения в селезенке не связаны с другими причинами, например, применением ГКСФ, анатомическими особенностями, повышением объема циркулирующей крови и другими причинами не связанными с фолликулярной лимфомой). По тем же критериям оценивается полная ремиссия при поражении печени и почек. Эти органы должны уменьшаться до физиологических размеров. Экстранодальные очаги должны полностью регрессировать. Должно отсутствовать поражение костного мозга по морфологическому исследованию, если костный мозг был поражен исходно. Для уточнения полной регрессии опухоли в костном мозге дополнительно может быть использовано иммуногистохимическое исследование, проточная цитофлуориметрия, определение В-клеточной клональности методом ПЦР по реаранжировкам генов тяжелых цепей иммуноглобулинов.

4) По данным ПЭТ/КТ отсутствие накопления РФП без ограничения по размеру.

#### Полная неподтвержденная ремиссия

К этой категории относятся пациенты, удовлетворяющие одному из трех

условий:

1) Наличие остаточного очага, максимальный диаметр которого превышает 1,5 см, при условии, что данный очаг уменьшился более, чем на 75 %. Остаточная опухоль в оцениваемых и неизмеряемых очагах характеризуется описательно. Отсутствие васкуляризации в остаточном образовании.

2) Если опухолевый конгломерат распадается на 2 и более лимфатического узла и максимальный диаметр одного из них превышает 1,5 см, при условии, что сумма наибольших диаметров отдельных лимфатических узлов в области конгломерата уменьшилась более чем на 75 %.

3) Неопределенные результаты трепанобиопсии костного мозга и ИГХ исследований.

#### Частичная ремиссия

1) Уменьшение более чем на 50 % наибольших размеров, по крайней мере, 6 очагов, выбранных при исходной оценке эффекта.

2) Если очагов меньше 6, то сокращение более чем на 50 % суммы наибольших размеров всех измеряемых очагов.

3) Ни один из имевшихся при исходной оценке измеряемых и неизмеряемых очагов не должен увеличиться в размерах.

4) Отсутствие новых очагов опухоли.

5) Если костный мозг исходно поражен, то при наличии других очагов, он не имеет значения.

6) Накопление РФП в очагах поражения.

#### Стабилизация заболевания

1) Ответ на лечение не укладывается в критерии полной, частичной ремиссии или прогрессии опухоли.

2) Отсутствие увеличения размеров существующих очагов поражения.

3) Накопление РФП в имеющихся очагах поражения и отсутствие новых очагов поражения.

#### Прогрессирование заболевания:

1) увеличение более чем на 50 % размеров любого очага опухоли или

увеличение размера очага более чем на 0,5 см;

- 2) увеличение более чем на 50 % размеров любого экстранодального очага;
- 3) увеличение более чем на 50 % размеров любого из неизмеряемых очагов;
- 4) появление новых измеряемых или неизмеряемых очагов опухоли;
- 5) появление плеврального выпота, асцита, очагов в костях;
- 4) наличие новых очагов поражения, накапливающих РФП.

Пятибальная шкала Deauville для оценки эффективности терапии по данным ПЭТ/КТ:

- 1 балл – отсутствие поглощения ФДГ выше референсных значений;
  - 2 балла – поглощение ФДГ ниже уровня пула крови (средостения);
  - 3 балла – поглощение ФДГ выше уровня пула крови, но ниже или равно поглощению ФДГ в печени;
  - 4 балла – поглощение ФДГ умеренно выше, чем в печени;
  - 5 баллов – поглощение ФДГ значительно выше уровня в печени и/или появления новых очагов поражения;
- X – новые зоны поглощения ФДГ не относятся к опухоли.

Минимальная остаточная болезнь (МОБ) при поражении костного мозга – постоянно определяемая остаточная популяция опухолевых клеток, выявить которую можно лишь с помощью новых высокочувствительных молекулярногенетических методов: определение В-клеточной клональности методом ПЦР и определение t (14; 18).

Остаточное (резидуальное) образование – постоянно определяемое остаточное образование, не сокращающееся в размерах от курса к курсу, не накапливающее РФП по данным ПЭТ/КТ или не накапливающее контрастное вещество при проведении КТ, аваскулярное по данным УЗИ.

Основной метод оценки полноты достижения ремиссии – ПЭТ/КТ. В случае отсутствия возможности выполнения ПЭТ/КТ – КТ.

Распространенность опухолевого процесса у больных ФЛ оценивали на

основании классификации Ann Arbor в модификации Costwold (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Классификация лимфом Ann Arbor, модификация Cotswold

Стадия I	<p>Поражение одной лимфатической зоны или структуры</p> <p>Локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани в пределах одного сегмента</p>
Стадия II	<p>Поражение двух или более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы</p> <p>Локализованное в пределах одного сегмента поражение одного экстралимфатического органа или ткани и его регионарных лимфатических узлов с или без поражения других лимфатических областей по ту же сторону диафрагмы</p>
Стадия III	<p>Поражение лимфатических узлов или структур по обе стороны диафрагмы</p> <p>Локализованное в пределах одного сегмента поражение одного экстралимфатического органа или ткани и его регионарных лимфатических узлов с поражением других лимфатических областей по обе стороны диафрагмы</p>
Стадия IV	<p>Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов, с или без поражения лимфатических узлов</p> <p>Изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов</p> <p>Поражение печени и/или костного мозга</p>

Для оценки индивидуального риска раннего прогрессирования использовали в качестве прогностической модели международный прогностический индекс для ФЛ FLIPI (Таблица 2.2) [143, 144].

Таблица 2.2 – Прогностический индекс FLIPI

Факторы риска	Параметры
FLIPI	<ul style="list-style-type: none"> <li>- возраст старше 60 лет;</li> <li>- III, IV стадии по классификации Ann Arbor;</li> <li>- уровень гемоглобина менее 120 г/л;</li> <li>- число вовлеченных нодальных областей более четырех;</li> <li>- повышение уровня ЛДГ.</li> </ul>

По количеству неблагоприятных признаков формируются три прогностические группы: низкого риска (0—1 признак неблагоприятного прогноза), промежуточного риска (2 признака), высокого риска (3 и более признака). Наиболее прогностически неблагоприятную группу составляют больные ФЛ с прогностическим индексом более 4.

### 2.3 Морфологическое и иммуногистохимическое исследование опухоли

Гистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование биоптатов опухолевых лимфатических узлов выполнены в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Морфологическое и ИГХ исследования выполнены на биоптатах лимфатических узлов, взятых до начала терапии, и проведены всем больным, включенным в анализ (n = 433). Для проведения морфологического исследования применяли окрашивание гематоксилином и эозином. У всех больных оценивали принадлежность к 1-му, 2-му или 3-му цитологическому типу опухоли и характер опухолевого роста (нодулярный, нодулярно-диффузный, диффузный) согласно классификации гематолимфоидных опухолей ВОЗ 2008, 2017 гг.

Иммуногистохимическое исследование проведено с использованием иммуноштейнера Leica Bond-Max, реакций с антителами к CD19, CD20, CD23, CD3, CD10, BCL2, HGAL, BCL6, CD5, Ki-67, MUM1, cyclin D1.

Характеристика антител представлена в Таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Характеристика антител, примененных в исследовании

Антитело	Клон	Разведение	Производитель	Характерная визуализация
CD19	LE-CD19	1 : 50	Leica	мембранное окрашивание
CD20	L-26	1 : 400	Dako	мембранное окрашивание
CD23	NCL-L-CD23- 1B12	1 : 50	Leica	мембранное окрашивание
CD3	SP7 LN10	1 : 100	Leica	мембранное/цитоплазматическое окрашивание
CD10	56c6	1 : 50	Dako	мембранное окрашивание
BCL2	124	1 : 80	Leica	цитоплазматическое окрашивание
HGAL	MRQ-49	1 : 200	Cell Marque	цитоплазматическое окрашивание
BCL6	PG-B6p	1 : 20	Dako	ядерное окрашивание
CD5	NCL-L-CD23- 1B12	1 : 100	Leica	мембранное окрашивание
Ki-67	MIB-1	1 : 50	Leica	ядерное окрашивание
MUM1	MUM1p	1 : 300	Leica	ядерное окрашивание
cyclin D1	SP4	1 : 40	Leica	ядерное окрашивание

Для оценки экспрессии маркеров CD10, MUM1, BCL6 использовали общепринятые критерии:  $\geq 30\%$ ,  $\geq 30\%$ ,  $\geq 30\%$  соответственно. Уровень пролиферативной активности определялся на основе экспрессии маркера Ki-67 опухолевыми клетками (в %).

В 30 случаях (отобраны методом «случайных чисел») проведено ИГХ исследование с антителами EZH2, IRF8, CREBBP, c-Мyc.

Характеристика антител представлена в Таблице 2.4.

Таблица 2.4 – Характеристика антител, примененных в исследовании

Антитело	Клон	Разведение	Производитель	Характерная визуализация
EZH2	EPR9307(2)	1 : 200	Abcam, Cambridge, UK	ядерное окрашивание
IRF8	E-9	1 : 1000	Santa Cruz Biotechnology	ядерное окрашивание
CREBBP	CBP51001	1 : 10	Abcam, Cambridge, UK	ядерное окрашивание
c-Мyc	EP121	1 : 30	Epitomics	ядерное окрашивание

Критерии оценки реакции с антителами к EZH2: количество позитивных опухолевых клеток в процентах при исследовании 10 полей зрения (ув.  $\times 200$ ) вне зависимости от интенсивности ядерной экспрессии. Пороговое значение экспрессии EZH2 в опухолевых клетках при наличии позитивной экспрессии составило 40 %. Результат считали положительным при пороговом значении экспрессии EZH2  $\geq 40$  %, результат считали отрицательным при экспрессии EZH2  $< 40$  % [390]. «Внешним» позитивным контролем служили биоптаты миндалина (экспрессия EZH2 – 100 %) (Рисунок 2.2).

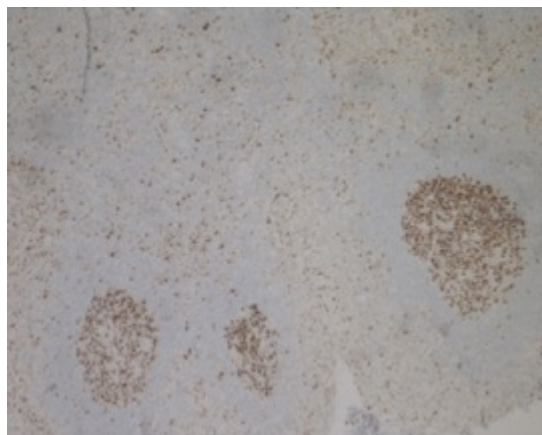


Рисунок 2.2 – Биоптат миндалина,  $\times 100$ . Иммуноферментный метод. Окраска с антителом к EZH2, высокая экспрессия в клетках герминативного центра вторичного лимфоидного фолликула 100 %

Критерий оценки реакции с антителами к с-Мус – количество позитивных опухолевых клеток в процентах при исследовании 10 полей зрения (ув.  $\times 200$ ) вне зависимости от интенсивности ядерной экспрессии. Результат считали положительным при пороговом значении экспрессии с-Мус  $\geq 40$  %, результат считали отрицательным при экспрессии с-Мус  $< 40$  % [273]. «Внешним» позитивным контролем служили опухолевые лимфоузлы 3 больных с диагнозом лимфомы Беркитта (экспрессия с-Мус – 100 %).

Критерии оценки реакции с антителом IRF8: оценка иммунореактивности основывалась на доле позитивно окрашенных клеток и интенсивности

окрашивания. Подсчитывали количество положительно окрашенных клеток в 10 случайных полях зрения (ув.  $\times 200$ ). Положительный результат оценивался по балльной системе: 0 – отсутствие положительных клеток; 1 –  $< 25\%$  положительных клеток; 2 –  $25\text{--}50\%$  положительных клеток; 3 –  $50\text{--}75\%$  положительных клеток; 4 –  $> 75\%$  положительных клеток. Интенсивность окрашивания IRF8-позитивных клеток оценивалась как 0, 1, 2 и 3 при отсутствии окрашивания, слабого окрашивания, умеренного окрашивания и интенсивного окрашивания соответственно. Окончательный балл рассчитывали путем умножения баллов позитивности и интенсивности для каждого образца опухоли. Уровни белка IRF8 в каждом образце далее классифицировались как низкие (конечный балл  $<$  медианного уровня) или высокие (конечный балл  $\geq$  медианного значения) [108, 360].

Критерии оценки реакции с антителом CREBBP: оценка иммунореактивности основывалась на доле позитивно окрашенных клеток и интенсивности окрашивания. Подсчитывали количество положительно окрашенных клеток в 10 случайных полях зрения (ув.  $\times 200$ ). При анализе литературных данных пороговое значение экспрессии CREBBP в опухолевых клетках при ФЛ не определено, поэтому при наличии позитивной экспрессии нами были выбраны методы оценки аналогичные методам оценки экспрессии IRF8 [362]. Положительный результат оценивался по балльной системе: 0 – отсутствие положительных клеток; 1 –  $< 25\%$  положительных клеток; 2 –  $25\text{--}50\%$  положительных клеток; 3 –  $50\text{--}75\%$  положительных клеток; 4 –  $> 75\%$  положительных клеток. Интенсивность окрашивания CREBBP-позитивных клеток оценивалась как 0, 1, 2 и 3 при отсутствии окрашивания, слабого окрашивания, среднего окрашивания и интенсивного окрашивания соответственно. Окончательный балл рассчитывали путем умножения баллов позитивности и интенсивности для каждого образца опухоли. Уровни белка CREBBP в каждом образце далее классифицировались как низкие (конечный балл  $<$  медианного уровня) или высокие (конечный балл  $\geq$  медианного значения).

### Стандартный протокол окраски в иммуностейнере

С помощью микротомы с парафиновых блоков выполнены срезы толщиной 3 мкм и монтированы на предметные положительно заряженные стекла Leica Bond Plus Slides.

Стекла высушены при температуре 37 °С в течение 12 часов, затем при температуре 60 °С в течение 30–60 мин.

Окрашивание проводилось на иммуностейнере Leica Bond-Max по стандартной методике «IHC protocol F» с применением готовой системы детекции. Титр наносимых антител и pH буфера для демаскировки антигенов были определены опытным путем. Заключительная проводка включала в себя поэтапное инкубирование срезов в этаноле и ксилоле.

Заключение срезов под покровные стекла проводилось с использованием специальной среды Surgipath Sub-X Leica с помощью аппарата Leica CV5030.

## **2.4 Цитогенетические и молекулярные исследования опухоли**

Цитогенетическое исследование проведено в научно-клинической лаборатории кариологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (заведующий лабораторией – канд. мед. наук Т. Н. Обухова). Цитогенетическое исследование выполнено в 336 (78 %) случаях. Согласно классификациям ВОЗ 2008 и 2016 гг., а также российским клиническим рекомендациям до 2022 года, диагноз фолликулярной лимфомы основывался на результатах гистологического и ИГХ-исследований. Исследование реаранжировки гена *BCL2* не было включено в обязательный алгоритм установления диагноза, поэтому в 97 (22 %) случаях данные цитогенетического исследования/FISH исследований отсутствовали. Реаранжировку гена *BCL2* определяли методом кариотипирования (стандартное цитогенетическое исследование – СЦИ, G-дифференциальная окраска хромосом) или с помощью флуоресцентной гибридизации in situ (fluorescence in-situ hybridization, FISH) с использованием зонда Vysis LSI BCL2 Dual color, Breakapart Probe (Aquarius® CYTOCELL).

Стандартное цитогенетическое исследование выполнено 25 (7 %) больным. Во всех случаях исследовали клетки лимфоузлов. В 22 случаях реаранжировка гена *BCL2* обнаружена методом СЦИ. При отсутствии делящихся клеток для выполнения СЦИ ( $n = 3$ ), а также для получения дополнительной информации о наличии реаранжировки гена *BCL2*, выполняли генетическое исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH): во всех случаях при отсутствии митозов ( $n = 3$ ) методом FISH выявлена реаранжировка гена *BCL2*. Исследование FISH выполнено 314 больным. В 3 случаях в качестве материала использовали суспензию опухолевых клеток, в 39 – отпечатки опухоли, в 272 – срезы с парафиновых блоков биоптатов опухолевых лимфатических узлов.

В 29 (7 %) случаях выполнено исследование наличия любого из событий: *del17p13/TP53* и/или мутации в гене *TP53*. На 25 биоптатах выполнено исследование *del17p13/TP53* методом FISH с использованием зонда P53/CEP17 chromosome and gene anomaly detection probe (Wuhan HealthCare Biotechnology) и в 14 случаях проведен скрининг образцов кДНК (экзоны 2–11) на наличие мутаций *TP53* путем прямого секвенирования (next generation sequencing, NGS).

Поводом для проведения данных исследований послужило наличие двух или более симптомов у пациентов, не характерных для индолентной ФЛ: наличие В-симптомов, быстрый рост опухоли (1–3 месяца), активность ЛДГ выше нормы. Исследование выполнено при наличии доступного для исследования материала (отпечатки, ДНК). Полученные результаты с соблюдением «ослепленности» сопоставлены с результатами проводимой терапии.

В 80 (18 %) случаях, которые были отобраны случайным способом (методом «случайных чисел»), исследован мутационный статус экзона 16 и интронный полиморфизм *rs\_2072407* гена *EZH2* методом секвенирования по Сэнгеру.

## **2.5 Протоколы иммунохимиотерапии**

В исследование включено 433 больных. Часть больных ( $n = 390$ ) являлись

участниками пяти клинических исследовательских протоколов терапии [1, 5, 9, 14, 16, 17]:

- 2009–2022 гг. – протокол лечения ФЛ у больных из группы высокого риска (n = 167);
- 2017–2020 гг. – оценка эффективности программ R-EPH-21, R-CHOP-21 и трансплантации аутологичных стволовых клеток крови (аутоТСКК) у больных ФЛ из группы высокого риска (n = 46);
- 2013–2019 гг. – комбинированная терапия первой линии препаратами R-B с последующей поддерживающей терапией ритуксимабом у больных ФЛ (протокол FL-RUS-2013) (n = 80);
- 2015–2022 гг. – исследовательский протокол «ФЛ-2015» для терапии первой линии ФЛ у пациентов до 60 лет (n = 26);
- 2022–2025 гг. – протокол дифференцированной терапии больных нодальной ФЛ с учетом факторов риска («FL-2022») (n = 71). Протокол «FL-2022» разработан на основании полученных результатов данной исследовательской работы, поэтому дизайн протокола, схемы терапии, оценка эффективности протокола будут подробно представлены в главе 6.

Ниже представлены схемы терапии 362 больных ФЛ, которые были включены на I этапе данной исследовательской работы.

В первой линии 80 больных получали иммунохимиотерапию (ХТ) по схеме R-B (ритуксимаб + бендамустин), 189 – R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон), 28 – протокол последовательной интенсификации терапии первой линии R-CHOP-R-DHAP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон, далее в случае отсутствия ремиссии заболевания проводилась интенсификация терапии – ритуксимаб, цисплатин, цитарабин, дексаметазон), 65 – протокол последовательной интенсификации терапии первой линии с выполнением аутоТСКК, R-CHOP-R-DHAP-аутоТСКК (Рисунок 2.3).

Программы ПХТ и алгоритм их применения приведены в Приложении А.

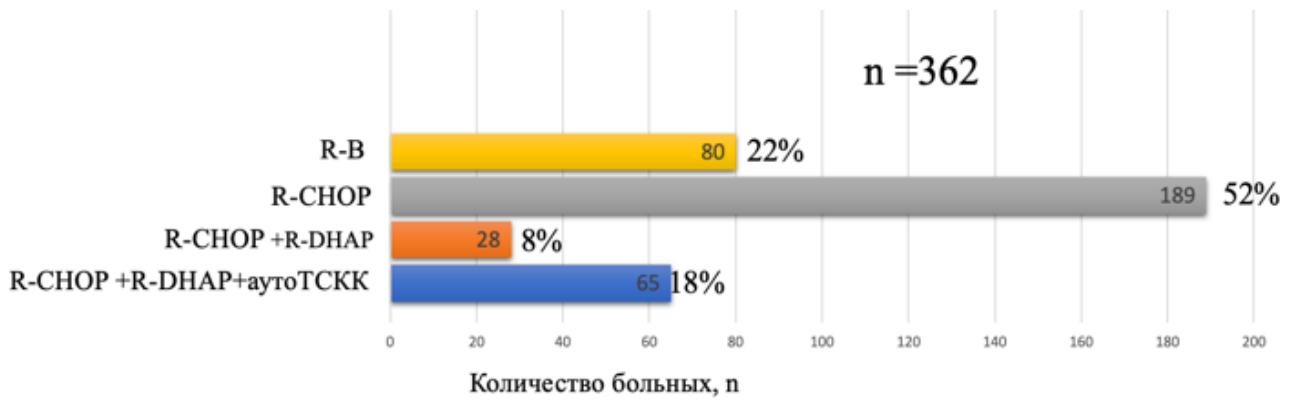
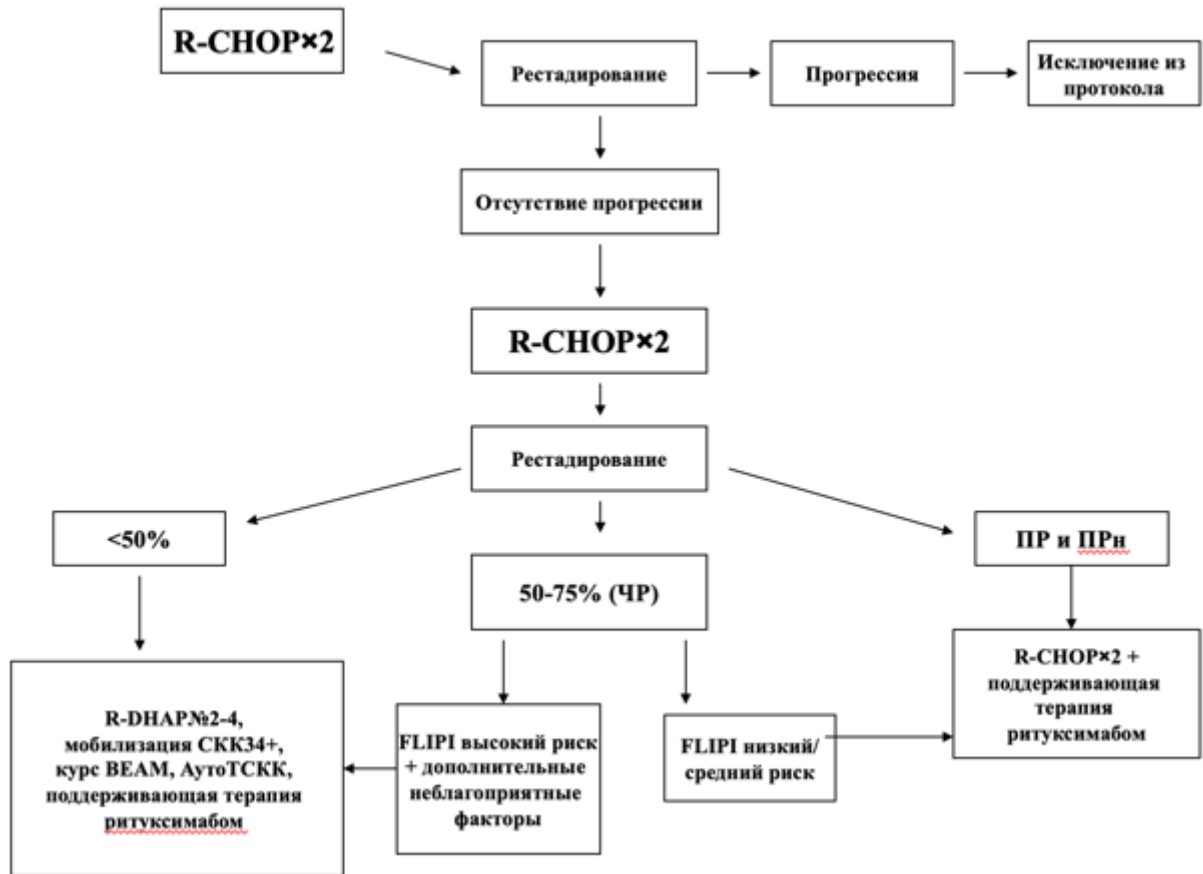


Рисунок 2.3 – Проводимые схемы терапии ФЛ (n = 362)

Результаты терапии по схеме R-B требуют уточнения, что связано с селекцией случаев. Критериями включения в протокол были: отсутствие bulky, индолентное клиническое течение, 1-2 цитологический тип ФЛ, приоритетно старшая возрастная группа (возраст старше 60 лет). Данная схема – наиболее применяемая схема в терапии больных старшей возрастной группы с наличием сопутствующих патологий, ограничивающих проведение режимов R-CHOP (сахарный диабет в стадии декомпенсации, сердечно-сосудистая патология и др.).

В 2009 году в «НМИЦ гематологии» был разработан протокол терапии больных ФЛ из группы высокого риска [1, 5, 14, 16, 17]. Основой целью данного протокола было проведение высокодозной химиотерапии (ВХТ) с последующей аутоТСКК в первой линии терапии. В качестве факторов, определяющих показания к интенсификации химиотерапии, были: быстрое, от недели к неделе, увеличение объема опухоли; группа высокого риска по FLIPI; наличие В-симптомов (лихорадка, потливость, обусловленные опухолью, снижение массы тела в короткий период времени); повышение активности лактатдегидрогеназы и  $\beta$ 2-микроглобулина в сыворотке крови; морфологические признаки трансформации (преобладание центробластов в биоптате опухоли, участки диффузного роста, высокий индекс Ki67); отсутствие частичной/полной ремиссии после 4 курсов индукционной терапии (недостаточная эффективность инициальной терапии по программе R-CHOP).

Протокол представлен на Рисунке 2.4.



Примечание: ЧР – частичная ремиссия; ПР – полная ремиссия; ПРН – неподтверждённая полная ремиссия.

Рисунок 2.4 – Протокол последовательной интенсификации терапии первой линии больных ФЛ из группы высокого риска

Группа больных, которым проведен протокол последовательной интенсификации терапии первой линии R-CHOP-R-DHAP, была сформирована в связи с невозможностью выполнения аутоТСКК. Выполнение аутоТСКК не удалось осуществить по ряду причин: неудачная мобилизация CD34+ клеток (n = 4), тяжелая сопутствующая патология в стадии декомпенсации (n = 24).

Больные, которым выполнена аутоТСКК, участвовали в двух исследовательских протоколах: 2009–2022 гг. – в протоколе лечения фолликулярной лимфомы у больных из группы высокого риска; 2015–2022 гг. – в

исследовательском протоколе «ФЛ-2015» для терапии первой линии ФЛ у пациентов до 60 лет.

В первом протоколе последовательная интенсификация терапии первой линии и аутоТСКК проводились с учетом факторов прогноза и промежуточных результатов лечения ( $n = 167$ ). В 128 случаях терапия ограничилась проведением 6 курсов по программе R-СНОР с последующей поддерживающей терапией ритуксимабом. В 39 случаях выполнена интенсификация терапии первой линии с аутоТСКК [1, 5, 14, 16, 17].

Во втором протоколе всем молодым больным с распространенной стадией ФЛ, вне зависимости от факторов риска и промежуточных результатов эффективности лечения, проведена последовательная интенсификация терапии первой линии с аутоТСКК ( $n = 26$ ) [9].

## **2.6 Сопроводительная терапия**

Для уменьшения побочного действия цитостатиков, а также для профилактики осложнений ПХТ пациентам проводилась сопроводительная терапия [12]. Для профилактики синдрома массивного лизиса опухоли (СОЛ) в случае большого объема опухоли лечение начинали с предфазы (циклофосфамид  $200 \text{ мг/м}^2$  внутривенно капельно в 1–5 дни, дексаметазон  $10 \text{ мг/м}^2$  внутривенно капельно в 1–5 дни), проводили гипергидратацию из расчета  $3\ 000 \text{ мл/м}^2/\text{сутки}$  под контролем веса пациента, ЦВД (центрального венозного давления), диуреза и водного баланса. При недостаточном диурезе проводилась стимуляция фуросемидом в дозе  $1\text{--}10 \text{ мг/кг}$ , при гипоальбуминемии – коррекция уровня альбумина. Перед началом терапии обязательной процедурой являлось взвешивание пациента, как и перед началом каждого курса. С целью профилактики гиперурикемии назначался аллопуринол. Аллопуринол тормозит распад ксантина и гипоксантина до мочевой кислоты, ингибируя ксантиноксидазу и снижая образование уратов в сыворотке крови. Аллопуринол назначался внутрь в дозе  $300\text{--}600 \text{ мг}$  в сутки за 1–3 дня до начала ПХТ и в течение 5 дней

химиотерапии на каждом курсе. Контроль электролитов (особенно калия и кальция), креатинина, мочевины, мочевой кислоты, общего белка, концентрации альбуминов, фосфатов, рН мочи проводился до начала ПХТ и на второй день после нее. При специфическом поражении почек и отсутствии тяжелой гиперкалиемии ПХТ начинали с предфазы. С целью предупреждения тромботических осложнений назначали круглосуточную инфузию гепарина со стартовой дозой 700 ЕД/час под контролем коагулограммы или низкомолекулярные гепарины или пероральные антикоагулянты из группы прямых ингибиторов фактора Ха (ривароксабан 15–20 мг/сутки/апиксабан 2,5 мг 2 раза/сутки в непрерывном режиме на весь период ПХТ). С целью профилактики ulcerогенного действия глюкокортикоидов (преднизолон/дексаметазон) на весь период терапии глюкокортикоидами назначали перорально ингибиторы протонного насоса (омепразол, 20 мг 2 раза/сутки или эзомепразол, 40 мг 1 раз/сутки, или рабепразол, 20 мг 1 раз/сутки), а также антациды (маалокс, по 5–10 мл 3 раза/сутки, или алмагель, по 5–10 мл 3 раза/сутки, или фосфалюгель, по 5–10 мл 3 раза/сутки). При доказанном специфическом поражении желудка, а также при наличии в анамнезе осложненной язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки (кровотечение, перфорация, пенетрация) проводили внутривенное введение преднизолона. В этом случае вместе с ГКС выполняли внутривенное введение ингибиторов протонного насоса (омепразол, 20 мг в/в струйно). В случае повышения уровня глюкозы крови во время приема глюкокортикоидов проводился ежедневный контроль уровня глюкозы (гликемический профиль), пациент был консультирован эндокринологом, выполнялось введение гипогликемических препаратов (инсулин короткого и/или пролонгированного действия). С антиэметической целью за 30 минут до начала введения цитостатиков назначали в/в инфузию или пероральный прием противорвотных препаратов (ондансетрон, гранисетрон). В случае необходимости проводили повторное введение этих препаратов. С целью овариопротекции женщинам детородного возраста при допустимом соматическом статусе и индолентном течении опухолевого процесса перед началом ПХТ выполняли

криоконсервацию яйцеклеток или ткани яичника. Пациентам мужского пола, желающим иметь детей после окончания лечения, перед началом химиотерапии рекомендовали криоконсервацию спермы. С первого дня ПХТ пациентам проводили профилактику заболеваний ЖКТ, пневмоцистной пневмонии (триметоприм/сульфаметоксазол, по 960 мг 2 раза в неделю/480 мг в сутки ежедневно) на протяжении всех курсов ПХТ. С целью сокращения периода миелотоксического агранулоцитоза вводили препараты ГКСФ короткого или пролонгированного действия (филграстим, эмпэгфилграстим). Трансфузии компонентов крови осуществляли по клиническим показаниям.

## **2.7 Статистический анализ данных**

Статистический анализ проведен при участии отдела биостатистики ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (заведующий лабораторией – канд. техн. наук С. М. Куликов). Категориальные признаки представлены частотой и процентами, количественные – медианой (min–max). Для сравнения частотных характеристик использовался в зависимости от объема группы и размерности таблицы сопряженности критерий хи-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера. Для анализа количественных признаков использованы методы общей линейной модели. Однофакторный анализ выживаемости пациентов проводили с использованием оценок Каплана – Мейера и логрангового критерия. Многофакторный событийный анализ проводили с помощью регрессионной модели Кокса. Для определения пороговых значений числовых признаков для получения категориальных значений факторов риска, оптимизирующих соотношение чувствительности и специфичности исследуемых показателей, применяли ROC-анализ и логистическую регрессию в случае бинарной целевой переменной. Когда целевым признаком являлось событие (смерть, рецидив), применялся ROC-Surv анализ, генерируемый процедурами модели Кокса. Для изучения ранних/поздних событий использовались Епанечниковские оценки риска и ландмарк анализ (контрольная точка 2 года).

Общую выживаемость определяли как время от начала терапии до смерти от любой причины. Бессобытийную выживаемость определяли как время от начала терапии до прогрессирования, рецидива или смерти от любой причины или начала второй линии терапии. Для построения кривых выживаемости с различиями, оцененными с помощью логарифмического рангового критерия, применялся метод Каплана – Мейера.

Для анализа данных использовался статистический пакет SAS V9.4. Результаты считали статистически значимыми при значении  $p < 0,05$ .

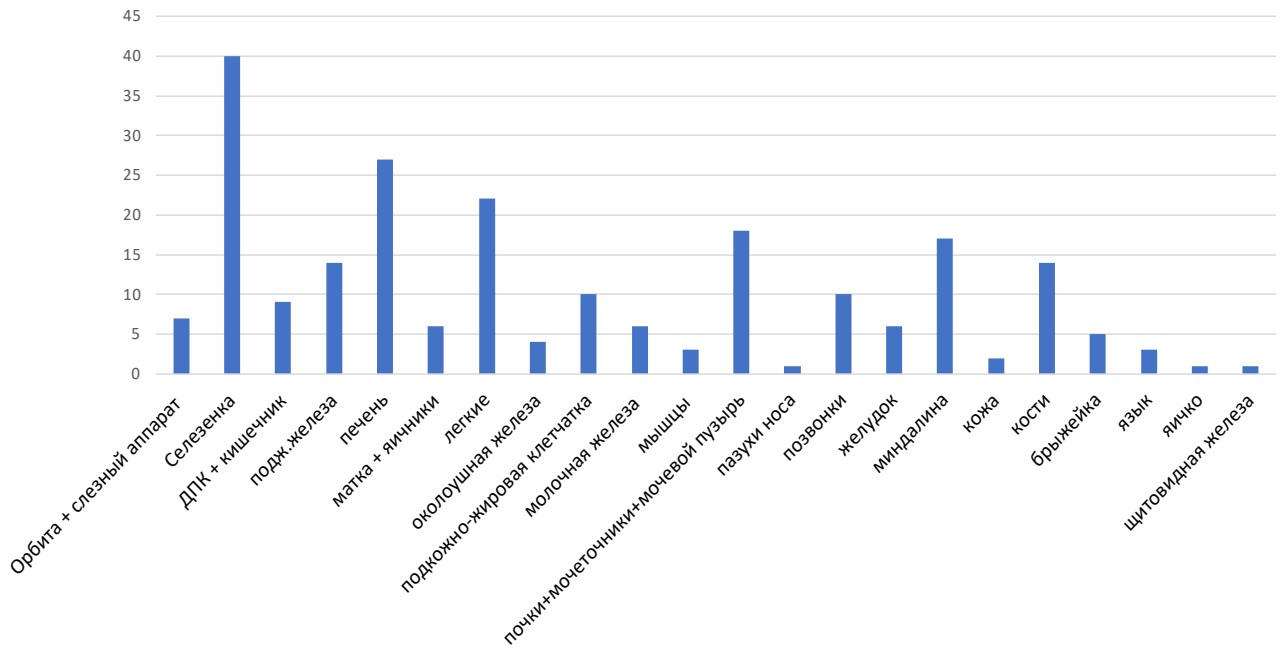
## ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. ИССЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ В ОБЩЕЙ ГРУППЕ. I ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Характеристика больных

Медиана возраста 362 больных ФЛ, включенных в исследование, составила 52 года (21–83), большинство из них – женщины (225 (62 %) с III–IV стадией заболевания по Ann Arbor (I стадия – 18 (5 %), II – 35 (10 %), III – 90 (25 %), IV – 219 (60 %), и поражением костного мозга (190 (52 %)). Пациентов в возрасте до 30 лет было 12 (3 %), от 31–40 – 69 (19 %), старшей возрастной группы (60 лет и старше) – 100 (28 %).

Наличие больших опухолевых конгломератов размерами более 6 см (bulky) обнаружено у половины пациентов (175 (48 %)). Локализация bulky была следующей: преимущественно внутрибрюшная/забрюшинная (132 (75 %), реже пахово-бедренная – 33 (19 %), еще реже шейно-надключичная 6 (3 %) и аксиллярная 5 (3 %).

Помимо нодальных зон поражения наличие экстранодальных очагов (вследствие прорастания из опухолевых лимфатических узлов) выявлено у 161 (44 %) больного: чаще встречались спленомегалия (40 (24 %), гепатомегалия (27 (16 %) и поражение легочной ткани (22 (13 %), реже – поражение органов мочевыделительной системы (почки + мочеточники + мочевого пузыря) (18 (11 %), миндалин (17 (10 %), костей (14 (9 %), поджелудочной железы (14 (9 %), позвонков (10 (6 %), кожи и подкожно-жировой клетчатки (10 (6 %) (Рисунки 3.1, 3.2 и 3.3).



Примечание: ДПК – двенадцатиперстная кишка.

Рисунок 3.1 – Экстранодальные очаги поражения при ФЛ (n = 362)

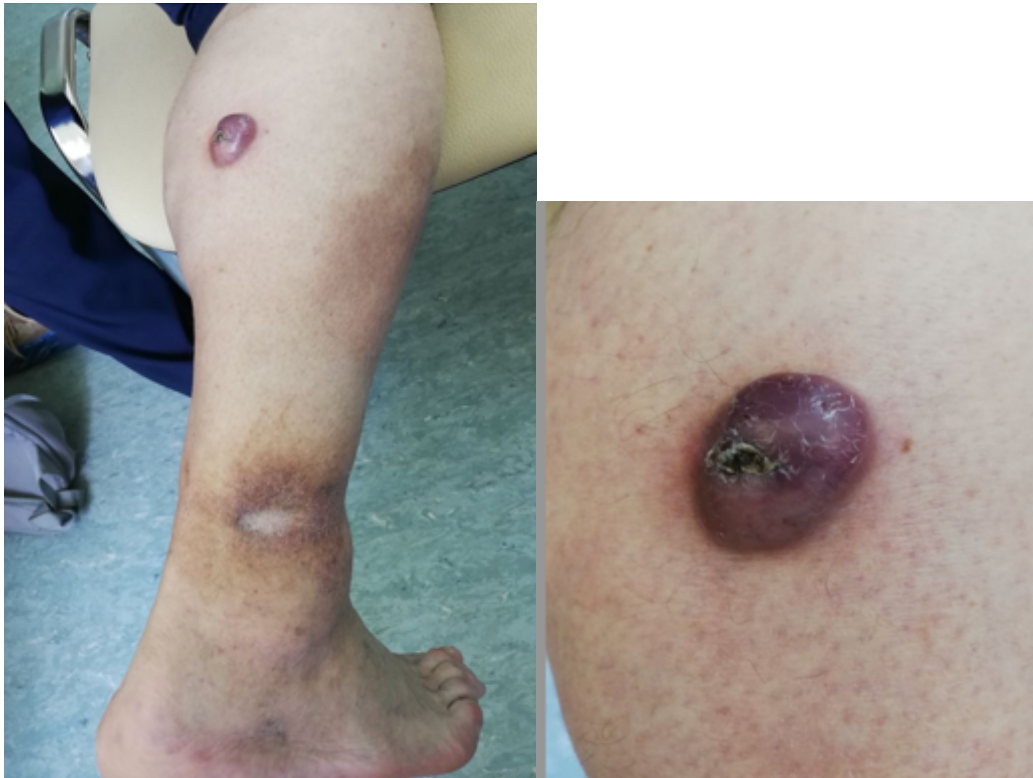


Рисунок 3.2 – Вторичное поражение кожи и подкожно-жировой клетчатки при ФЛ

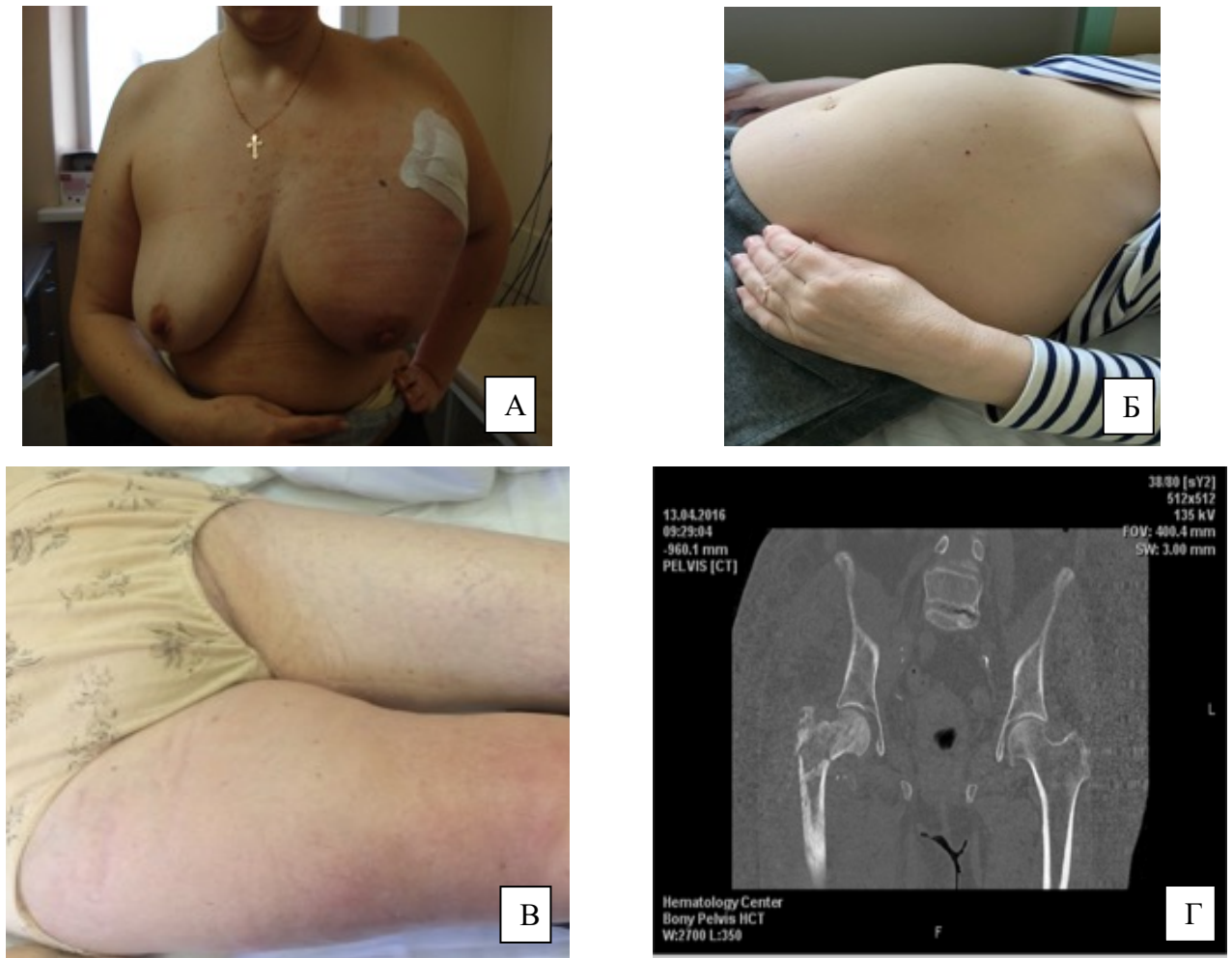


Рисунок 3.3 – Вторичное поражение молочной железы (А), внутрибрюшной конгломерат лимфатических узлов (Б), бедренной кости с инфильтрацией мягких тканей при ФЛ (В, Г)

Морфологически преобладал 1-2 цитологический тип ФЛ (227 (63 %)). По характеру опухолевого роста чаще встречались нодулярный (134 (37 %) и нодулярно-диффузный вариант 180 (50 %). Медиана индекса пролиферативной активности Ki67 составила 20 (1–95 %). Медиана активности ЛДГ составила 378 (133–1 509) Е/л, при этом ЛДГ выше нормальных значений была у 118 (33 %) больных. Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи выполнено в 221 случае (61 %). Концентрация сывороточного  $\beta$ 2-микроглобулина выше нормальных значений отмечена у 111 (50 %) пациентов. По индексу FLIP1 распределение больных на группы риска было следующим:

низкий риск – 76 (21 %), средний – 92 (25 %), высокий – 194 (54 %).

Впервые при ФЛ проанализирован новый параметр – длительность анамнеза заболевания (период времени от появления первых симптомов, связанных с болезнью, побудивших пациента обратить внимание на свое состояние/обратиться в клинику, до начала ПХТ). Симптомами болезни считались следующие: боль, связанная с наличием опухоли, потеря веса более чем на 10 % от исходной массы тела в сроки 6 мес., ночные профузные поты, длительная лихорадка без признаков инфекции, пальпируемая опухоль или впервые диагностированный опухолевый очаг. При обращении внимания на данный параметр и проведя ROC-анализ (receiver operating characteristic) определено, что интервал времени равный 7 месяцам (cut off), являлся прогностически значимым параметром, влияющим на ОБ и БСВ ( $p = 0,05$ ). Медиана анамнеза заболевания составила 12 (1–203) месяцев. У 114 (31 %) больных анамнез был меньше 7 месяцев (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Характеристика больных ( $n = 362$ )

Параметры	$n = 362$
М/Ж	137 (38 %): 225 (62 %)
Возраст, медиана (min–max), годы	52 (21–83)
Стадия по Ann Arbor	
I стадия	18 (5 %)
II стадия	35 (10 %)
III стадия	90 (25 %)
IV стадия	219 (60 %)
Поражение костного мозга	190 (52 %)
Экстранодальные очаги	161 (44 %)
1-2 цитологический тип	227 (63 %)

Продолжение таблицы 3.1

Параметры	n = 362
3А цитологический тип	135 (37 %)
Характер опухолевого роста: фолликулярный/нодулярный	134 (37 %)
нодулярно-диффузный	180 (50 %)
диффузный	48 (13 %)
Ki67, медиана (min–max), %	20 (1–95)
Bulky (размеры опухоли более 6 см)	175 (48 %)
ЛДГ, медиана (min–max), Е/л	378 (133–1 509)
ЛДГ выше нормы	118 (33 %)
Гемоглобин, медиана (min–max), г/л	131 (51–178)
Концентрация гемоглобина ниже 120 г/л	110 (30 %)
Поражение нодальных зон более 4	244 (67 %)
Анамнез заболевания, медиана (min–max), месяцы	12 (1–203)
Концентрация сывороточного $\beta$ 2-микроглобулина, медиана (min–max), мг/л	2,45 (1,4–22,7)
Концентрация сывороточного $\beta$ 2 – микроглобулина выше нормы (n = 221)	111 (50 %)
Наличие В-симптомов	217 (60 %)
FLIP1 высокий риск	194 (54 %)

Двухлетняя, 5-летняя и 10-летняя ОВ 362 больных нодальной ФЛ 1-3А типа на всех линиях терапии составила 95 %, 88 %, 76 % соответственно. Двухлетняя, 5-летняя и 10-летняя БСВ 362 больных ФЛ на всех линиях терапии составила 83 %, 68 %, 45 % соответственно. Медиана наблюдения 92 (1–251) месяца (Рисунки 3.4 и 3.5). У 52 (14 %) больных произошли летальные исходы: у 39 (75 %) – вследствие прогрессии ФЛ, у 13 (25 %) – от других причин. Другими причинами были

инфекции, связанные с проведенной ПХТ (в том числе COVID-19, больные находились в полной ремиссии,  $n = 8$ ), и вторичные опухоли ( $n = 5$ ).

При проведении риск-адаптированной терапии больных ФЛ, которой придерживались в период 2009–2022 гг., с учетом клинико-морфологических признаков у 20 % больных происходит ранний рецидив/прогрессия опухоли.

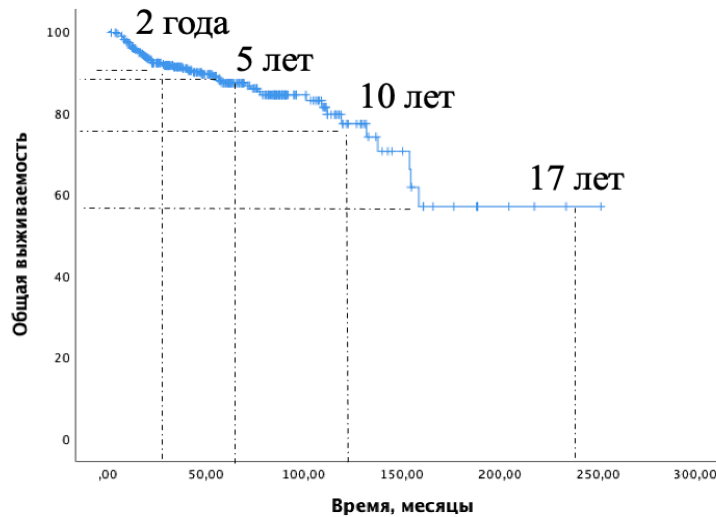


Рисунок 3.4 – ОВ больных ФЛ ( $n = 362$ )

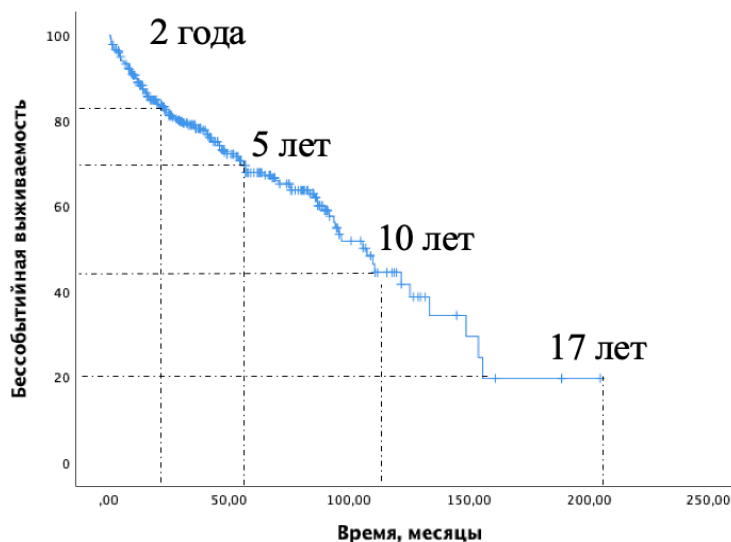


Рисунок 3.5 – БСВ больных ФЛ ( $n = 362$ )

Результаты терапии больных нодальной ФЛ в зависимости от

цитологических типов оказались следующими: 2-летняя ОВ больных ФЛ 1 цитологического типа на всех линиях терапии составила 98 %, 2 цитологического типа – 97 %, 3 цитологического типа – 84 % ( $p = 0,0001$ ). Двухлетняя БСВ больных ФЛ 1 цитологического типа составила 93 %, 2 цитологического типа – 90 %, 3 цитологического типа – 75 % ( $p = 0,0001$ ) (Рисунки 3.6 и 3.7).

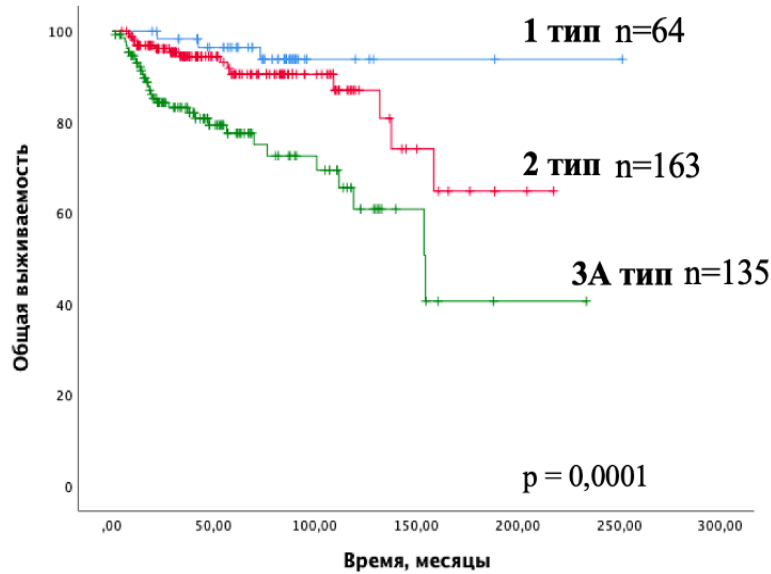


Рисунок 3.6 – ОВ больных ФЛ ( $n = 362$ ) в зависимости от цитологического типа

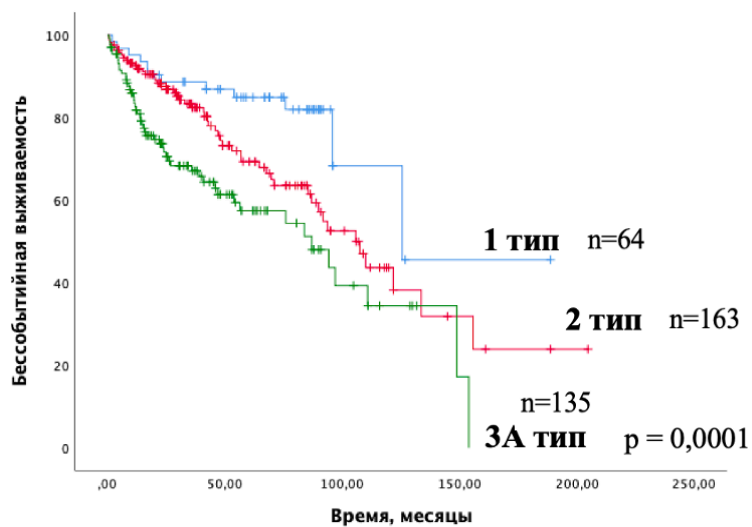


Рисунок 3.7 – БСВ больных ФЛ ( $n = 362$ ) в зависимости от цитологического типа

Таким образом, интенсивность неблагоприятных событий, связанных с опухолью, существенно зависит от цитологического типа. Далее в данной диссертационной работе освещено влияние демографических, клинико-лабораторных, морфоиммуногистохимических факторов и биологических факторов, которые могут оказывать влияние на прогноз ФЛ.

### **3.2 Клинико-лабораторные и морфологические предиктивные факторы, обнаруженные в ходе исследования**

При проведении однофакторного парного анализа для обнаружения факторов неблагоприятного прогноза в качестве исследуемых параметров проанализированы (27 параметров): возраст, пол, соматический статус ECOG, стадия заболевания, концентрация гемоглобина, количество тромбоцитов, количество лейкоцитов, ЛДГ, поражение костного мозга, В-симптомы, более 4 нодальных зон в дебюте, лейкоемизация, спленомегалия, СОЭ, концентрация сывороточного  $\beta$ 2-микроглобулина, концентрация альбумина, характер опухолевого роста, цитологический тип, FLIP1, наличие экстранодальных очагов, снижение концентрации иммуноглобулинов M/G, наличие вирусного гепатита В/С, повышение концентрация креатинина/мочевины, схемы терапии, анамнез < 7 месяцев, bulky, Ki67 > 35 %.

Проведенный нами ROC-анализ позволил определить пороговые значения (точки отсечения, cut off) для двух параметров, впервые включенных в анализ при ФЛ и ранее не исследованных в прогностических моделях:

- для анамнеза заболевания пороговое значение оказалось равным 7 месяцам (< 7 месяцев и  $\geq$  7 месяцев);
- для Ki-67 – 35 % (Ki-67 > 35 % и Ki-67  $\leq$  35 %).

В ходе анализа данных получены следующие статистически значимые факторы риска для долгосрочных ОВ и БСВ (события: прогрессия, рецидив, смерть):

- индекс пролиферативной активности Ki-67 > 35 % против

Ki-67  $\leq$  35 % ( $p = 0,008$ , HR 1,6);

- 3А цитологический тип против 1-2 типа ( $p = 0,001$ , HR 3,1);
- наличие/отсутствие bulky (размеры опухоли  $> 6$  см) ( $p = 0,005$ , HR 2,4);
- короткий анамнез заболевания  $< 7$  месяцев против длительного  $\geq 7$  месяцев ( $p = 0,1$ , HR 1,2).

Для оценки сочетанного влияния факторов неблагоприятного прогноза у больных ФЛ проведен многофакторный Кокс-регрессионный анализ с пошаговым отбором наиболее значимых признаков. Обнаруженные отобранные признаки оказались независимыми статистически значимыми прогностическими факторами неблагоприятного прогноза, ассоциированные с низкой ОВ и БСВ. Полученные факторы объединены в новую 4-факторную прогностическую модель РРІ для ФЛ (Personalized Predictive Index), которая впервые учитывает морфологию опухоли и новый параметр оценки клинического течения опухоли – анамнез заболевания. РРІ в зависимости от суммирования факторов распределяет пациентов на 3 группы риска: 0-1 – низкий риск, 2 – средний риск, 3-4 – высокий риск [8, 28, 84].

Семилетняя ОВ больных в зависимости от количества факторов оказалась следующей: при отсутствии факторов риска – 92 %, при наличии 1 фактора – 90 %, при наличии 2 факторов – 82 %, при наличии 3 факторов – 75 %, при наличии 4 факторов – 55 % ( $p = 0,0001$ ) (Рисунок 3.8).

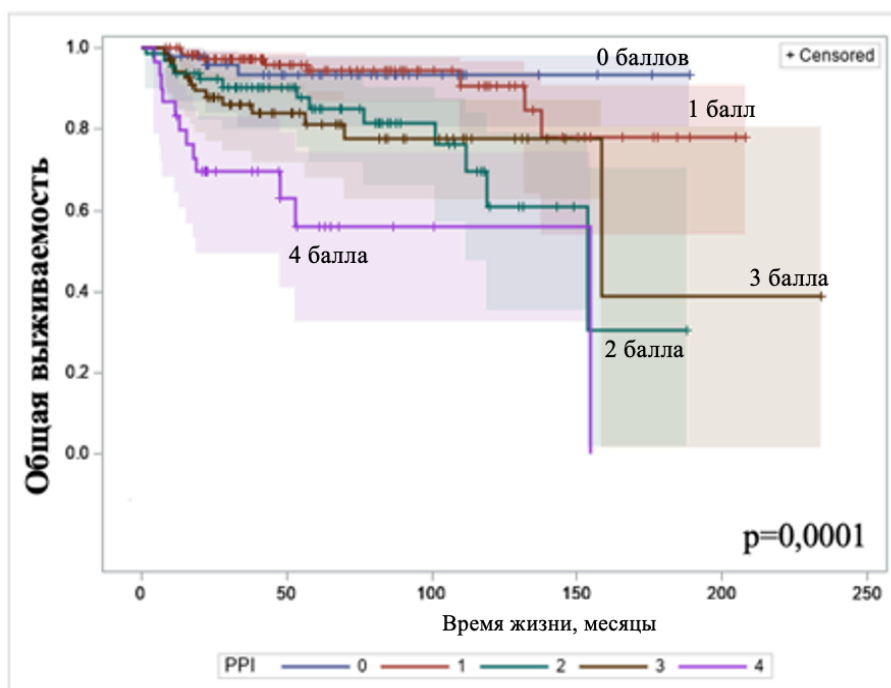


Рисунок 3.8 – ОВ больных ФЛ в зависимости от количества факторов по PPI3

Результующий критерий PPI имеет 5 возможных уровней (по числу факторов). Для практических целей стратификации прогноза и выбора терапии это не очень удобно, и поэтому была сделана попытка объединения групп.

Семилетняя ОВ больных ФЛ для группы низкого риска PPI составила 92 %, для группы среднего риска – 80 %, для группы высокого риска – 55 % ( $p = 0,0001$ ) (Рисунок 3.9).

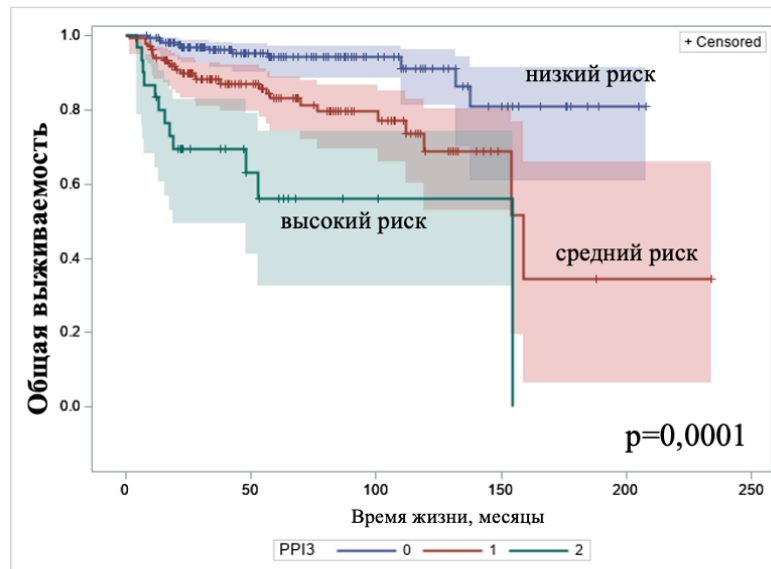


Рисунок 3.9 – ОВ больных ФЛ по группам риска PPI3: 0 – низкий риск (0-1 фактор), 1 – средний риск (2 фактора), 2 – высокий риск (3-4 фактора)

При сопоставлении результатов терапии в общей когорте больных с индексом FLIPI 7-летняя ОВ больных ФЛ для группы низкого риска по FLIPI составила 95 %, для группы среднего риска – 86 %, для группы высокого риска – 77 % ( $p = 0,0041$ ) (Рисунок 3.10).

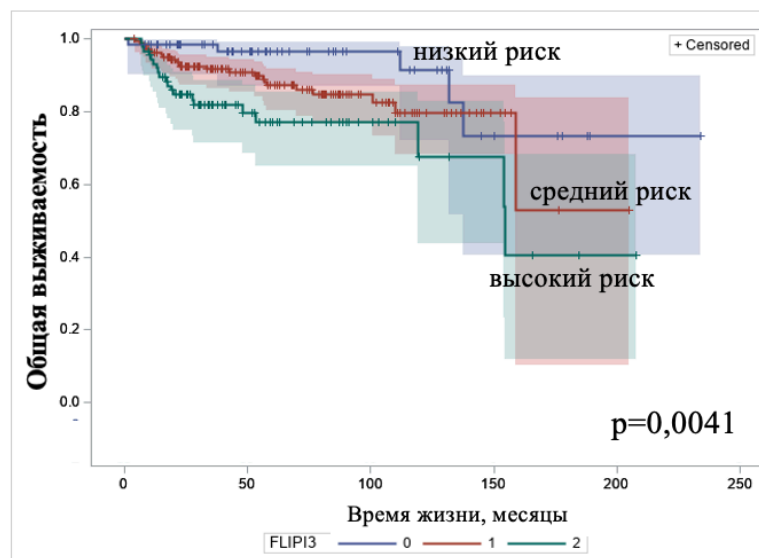


Рисунок 3.10 – ОВ больных ФЛ по группам риска FLIPI: 0 – низкий риск (0-1 фактор), 1 – средний риск (2 фактора), 2 – высокий риск (3-5 факторов)

По сравнению с FLIP1 прогностическая модель PPI3 более контрастно стратифицирует больных на группы риска и более точно идентифицирует больных из группы высокого риска смерти/прогрессии/рецидива ( $p = 0,004$  для FLIP1,  $p = 0,0001$  для PPI3) в исследуемой когорте больных.

Обсуждение. Таким образом, нодальная ФЛ 1-3А в дебюте заболевания характеризуется преимущественно индолентным клиническим течением (медиана анамнеза 12 месяцев (1–203), в 44 % случаев сочетается с экстранодальным поражением и в 52 % – с поражением костного мозга. Большинство пациентов имеют генерализованные стадии заболевания (3-4 стадия 85 %) с образованием bulky (48 %) преимущественно внутрибрюшной и забрюшинной локализации (75 %) с наличием В-симптомов (60 %) и повышением активности ЛДГ (33 %). При анализе биопсийного материала у больных преобладает 1-2 цитологический тип опухоли (63 %) с нодулярным (37 %) и нодулярно-диффузным характером роста (50 %) с преобладанием низкой пролиферативной активности (медиана Ki67 20 (1–95 %)). В общей когорте 88 % процентов больных живут в течение 5 лет от начала терапии, при этом у 68 % из них не случаются неблагоприятные события, связанные с опухолью. В тоже время у 20 % пациентов развиваются ранние прогрессии/рецидивы, что совпадает с мировыми данными [67, 109]. Неблагоприятные события, связанные с опухолью, достоверно чаще встречаются в группе ФЛ 3А типа ( $p = 0,0001$ ) по сравнению с 1-2 цитологическим типом.

В данной работе впервые вводится новый параметр – длительность анамнеза заболевания (период времени от появления первых симптомов, связанных с болезнью, побудивших пациента обратиться на свое состояние/обратиться в клинику, до начала ПХТ). В международной литературе мы встретили лишь публикации, посвященные изучению прогностической значимости различных временных интервалов в онкологии. Так, например, в работе Sánchez J. A. с соавторами [382] оценивали следующие временные интервалы у 202 онкологических больных: время от появления симптомов до обращения к врачу, время от появления симптомов до осмотра онколога, время от консультации онколога до биопсии, время от биопсии до начала терапии. В

работе определено, что удлинение времени от появления симптомов до начала терапии (ПХТ, лучевой терапии, хирургического вмешательства и химиолучевой терапии) приводит к увеличению стадии заболевания, а это в свою очередь, снижает вероятность излечения и увеличивает смертность. В другой работе [288] исследователями изучалась взаимосвязь между временем от установления диагноза до начала химиотерапии и влиянием этого временного интервала на ОВ при агрессивных лимфомах (ДВКЛ, лимфоме Беркита, лимфоме из клеток мантии, периферической Т-клеточной лимфоме;  $n = 130\ 549$ ). В работе были сопоставлены следующие временные интервалы: 0–7 дней от установления диагноза до начала химиотерапии, 8–14 дней, 15–30 дней и > 30 дней. Исследователями определено, что пациенты, которым терапия была начата в течение 7 дней от установления диагноза, имели больше неблагоприятных факторов, связанных с заболеванием (продвинутая стадия, В-симптомы, высокий IPI), чем в группе с более поздним началом терапии. Общая выживаемость постепенно улучшалась для пациентов, которые начали лечение в более поздние сроки от установления диагноза по всем исследуемым нозологиям. Трехлетние оценки ОВ между группами, получавшими лечение в течение 0–7 дней или > 30 дней с момента установления диагноза, различались на 18 % для ДВКЛ, 14 % для лимфомы Беркитта, 30 % для лимфомы из клеток мантии и 17 % для периферической Т-клеточной лимфомы. Таким образом, прогностическая значимость анамнеза заболевания ранее исследована при солидных опухолях и при агрессивных лимфомах. При индолентных лимфомах и, в частности, при ФЛ данный параметр исследуется впервые. Нами обнаружено, что пороговое значение интервала времени от появления симптомов, связанных с болезнью, до начала терапии, равное 7 месяцам, является прогностически значимым признаком, влияющим на ОВ и БСВ.

В статистический анализ нашего исследования включены индекс пролиферативной активной активности и цитологический тип ФЛ. Включение данных параметров было не случайным. Цитологический тип опухоли был нами включен в анализ по двум причинам: с одной стороны интерес представляли

различия в клиническом течении ФЛ 1-2 и 3 цитологического типов [156, 157, 277], с другой стороны мы не исключали возможность существования в рамках 3А типа трансформированных случаев, что отражается на клиническом течении ФЛ. Ранее цитологический тип был включен в анализ при разработке индекса FLIPI [41], однако, не продемонстрировал своей прогностической значимости. Индекс Ki-67 в данном исследовании проанализирован впервые. Определено, что пороговое значение Ki-67, равное 35 %, влияет на ОВ и БСВ.

В ходе исследования последовательно проведенные однофакторный и многофакторный анализы, включающие 27 параметров в когорте 362 первичных больных нодальной ФЛ, выявили статистически значимые факторы, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом: Ki-67 > 35 % ( $p = 0,008$ , HR 1,6), 3А цитологический тип ( $p = 0,001$ , HR 3,1), наличие bulky ( $p = 0,005$ , HR 2,4), короткий анамнез заболевания < 7 месяцев ( $p = 0,1$ , HR 1,2). При сопоставлении с международными данными в нашей работе проведен анализ, включающий большее количество параметров (27) по сравнению с другими крупными исследованиями (FLIPI – 17 параметров, FLIPI 2 – 15 параметров) [41, 144]. Полученные факторы объединены в новую 4-факторную прогностическую модель, которая впервые учитывает морфологию опухоли и анамнез заболевания. Данная модель продемонстрировала высокую стратификационную способность в исследуемой когорте больных, свою высокую чувствительность (80 %) и специфичность (97 %).

### **3.3 Предикторы раннего прогрессирования**

Применение новой прогностической модели на практике показало, что в каждой группе риска по RPI3 случились ранние неблагоприятные события, связанные с прогрессированием ФЛ (Рисунок 3.11). В группе низкого риска по RPI3 раннее прогрессирование опухоли (POD24) произошло в 13 % (22/174) случаев, в группе среднего риска – в 21 % (21/89), высокого риска – в 33 % (33/99). Анализ сроков возникновения неблагоприятных событий

позволил обратить внимание на то, что из случаев POD24 основная часть неблагоприятных событий произошла в первые 12 месяцев (POD12): в группе низкого риска доля случаев POD12 составила 77 % (17/22), среднего риска – 81 % (17/21), в группе высокого риска – 52 % (17/33). Таким образом, в группе низкого риска по PPI3 неблагоприятные события происходили преимущественно в первые 12 месяцев POD12, поэтому этот срок представляет наибольший интерес.

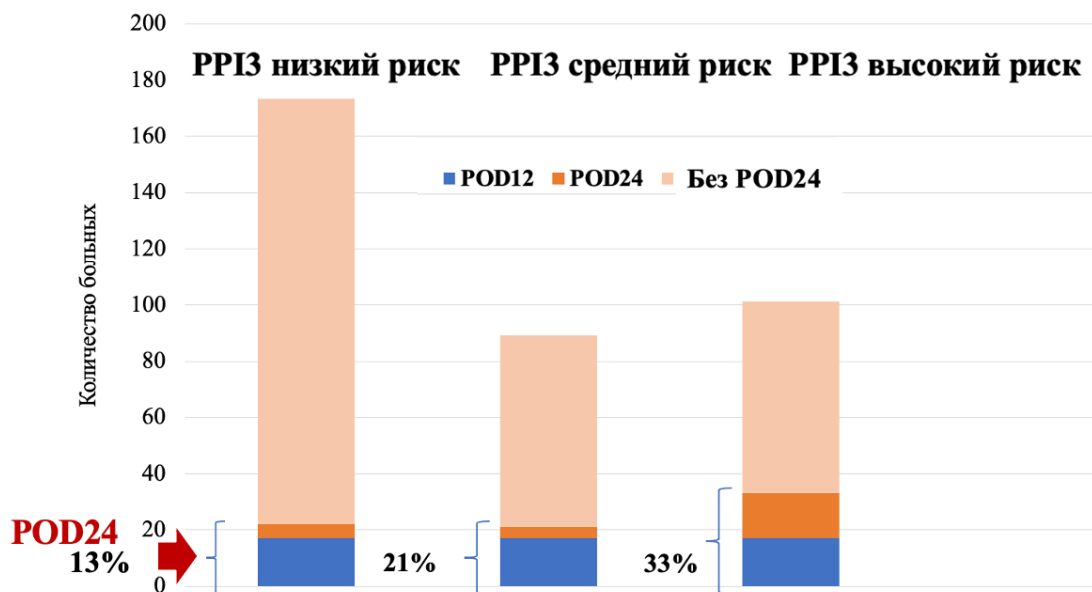


Рисунок 3.11 – Доля случаев раннего прогрессирования ФЛ (POD24) в группах риска по PPI3

PPI3 – модель, оценивающая долгосрочные риски, связанные с прогрессированием ФЛ. Ранние неблагоприятные события, связанные с прогрессированием заболевания во всех группах риска по PPI3, явились поводом к дальнейшему поиску возможных предиктивных факторов, ориентированных на интересующие нас ранние события: прогнозирование POD12 и, особенно, POD24.

Для этого был проведен событийный анализ на раннем интервале наблюдения (0–24 месяца). Поиск предиктивных факторов заключался в повторном многофакторном анализе с помощью пошаговой модели Кокса. В исходный набор признаков были включены демографические,

клинико-лабораторные, морфо-иммуногистохимические признаки.

Пошаговая процедура отобрала следующие три наиболее значимые признака:

- РРІЗ (средний/высокий риск) ( $p = 0,0001$ , HR 0,33);
- активность ЛДГ  $\geq 500$  Е/л ( $p = 0,0003$ , HR 0,41);
- концентрация гемоглобина Hb  $< 110$  г/л ( $p = 0,0013$ , HR 2,56).

На первом этапе исследования при разработке РРІЗ применялись референсные значения параметров, установленных международными индексами FLIP1 и FLIP2. Активность лактатдегидрогеназы и концентрация гемоглобина при разработке РРІЗ не продемонстрировали своей значимости по отношению к долгосрочной ОВ и БСВ, но оказались статистически достоверны в прогнозировании ранних неблагоприятных событий, связанных с ФЛ. Одной из возможных причин того, что на первом этапе исследования не было обнаружено влияния этих признаков, было то, что использовались относительно «мягкие» общепринятые пороговые значения для ЛДГ и гемоглобина. Для уточнения пороговых значений был проведен ROC-Surv анализ.

В результате ROC-анализа были получены совершенно новые пороговые значения для активности ЛДГ и концентрации гемоглобина, которые достоверно более точно прогнозировали раннюю летальность и другие неблагоприятные события в интервале до 2 лет.

Чувствительность и специфичность ЛДГ  $\geq 500$  Е/л по отношению к прогнозу ОВ в контрольной временной точке 18 месяцев составили 60 % и 73 % соответственно (Рисунки 3.12 и 3.13). Чувствительность и специфичность Hb  $< 110$  г/л по отношению к прогнозу ОВ в контрольной временной точке 18 месяцев составили 48 % и 86 % соответственно (Рисунки 3.14 и 3.15).

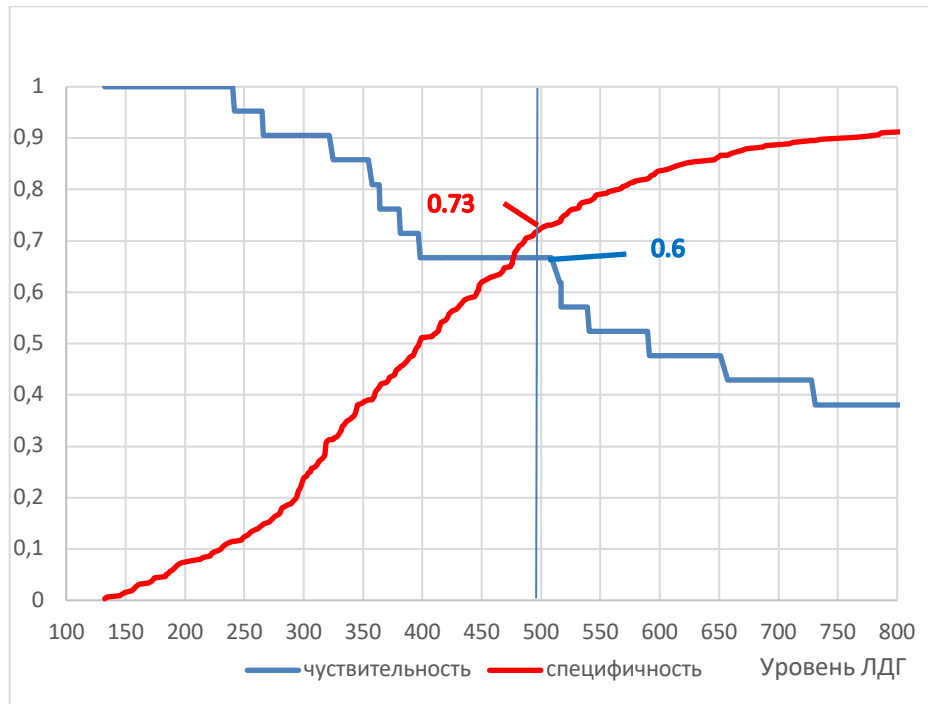


Рисунок 3.12 – ROC-Surv анализ: чувствительность и специфичность в зависимости от порогового значения активности ЛДГ  $\geq 500$  Е/л в контрольной временной точке 18 мес.

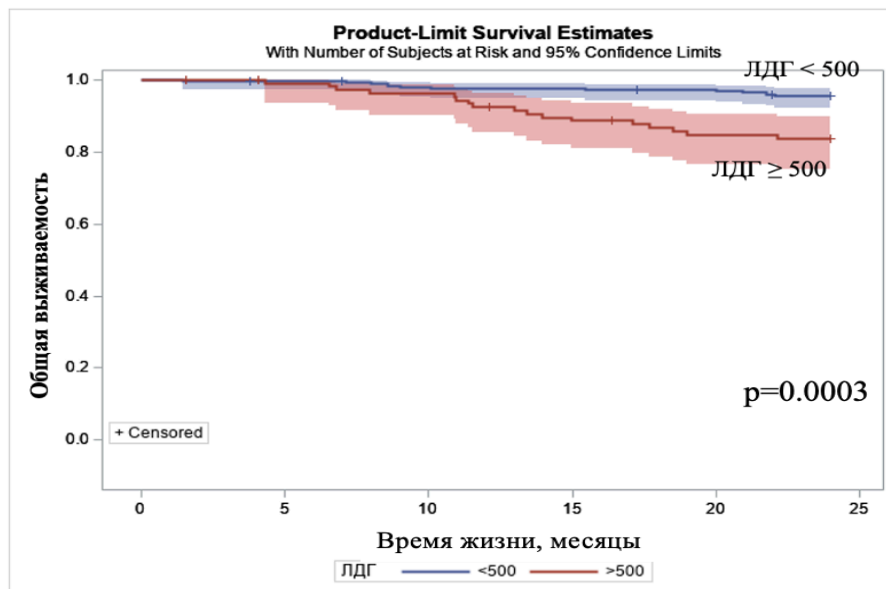


Рисунок 3.13 – ОВ больных на ранних сроках наблюдений в группах больных в соответствии с дебютным значением активности  $500 \text{ Е/л} < \text{ЛДГ} \leq 500 \text{ Е/л}$

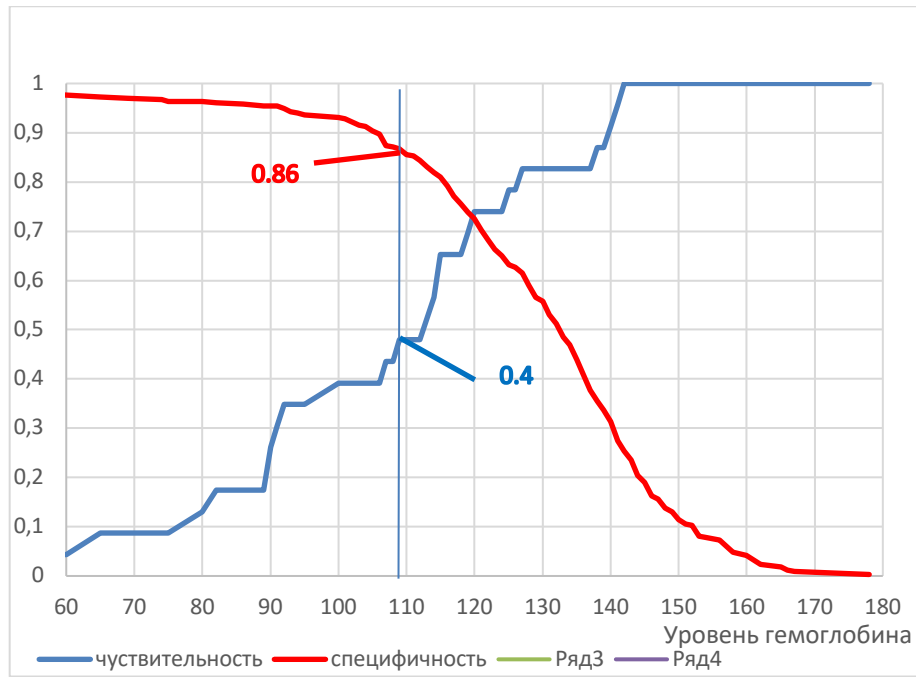


Рисунок 3.14 – ROC-Surv анализ: чувствительность и специфичность в зависимости от порогового значения концентрации гемоглобина  $110 \text{ г/л} < \text{Hb} \leq 110 \text{ г/л}$  в контрольной временной точке 18 мес.

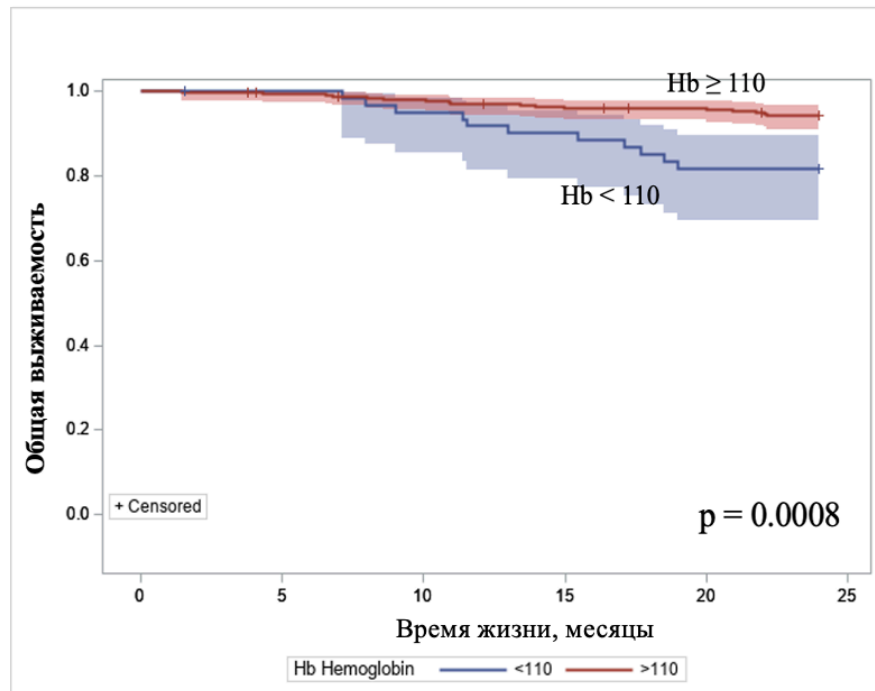


Рисунок 3.15 – ОВ больных на ранних сроках наблюдений в группах больных в соответствии с дебютным значением концентрации гемоглобина  $110 \text{ г/л} < \text{Hb} \leq 110 \text{ г/л}$

Далее было естественным объединить эти два признака в индекс риска ранних неблагоприятных событий.

На Рисунке 3.16 отчетливо видно, что ОВ группы больных, у которых повышена активность ЛДГ и понижена концентрация гемоглобина, существенно отличается от 3 других групп.

Сочетание двух лабораторных признаков – ЛДГ  $\geq 500$  Е/л и Нб  $< 110$  г/л – объединили в новый предиктивный фактор – earlyF, который является достоверным предиктором ранней летальности и прогрессирования ФЛ ( $p = 0,0001$ ) (Рисунок 3.17).

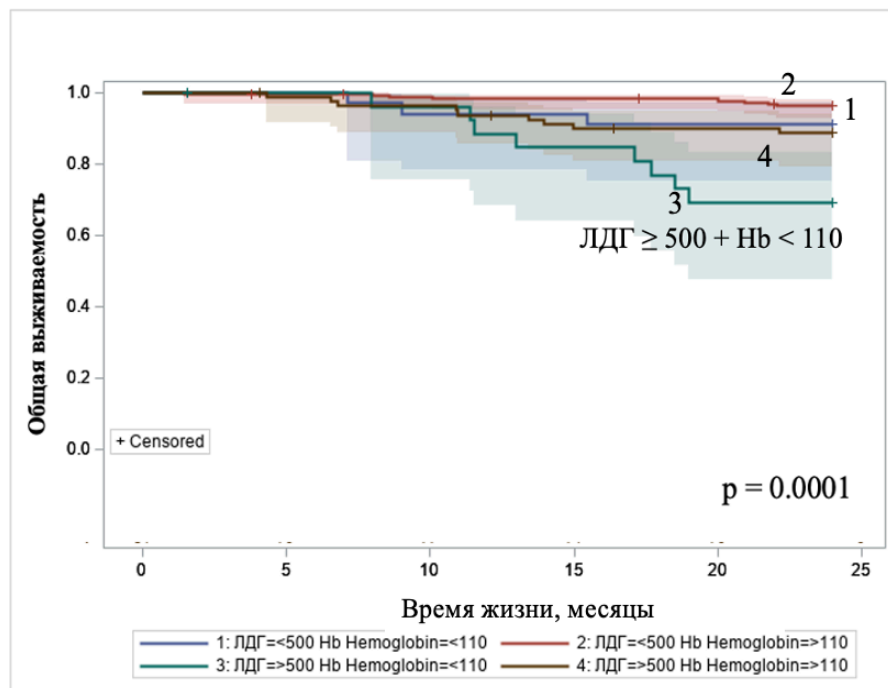


Рисунок 3.16 – ОВ больных в группах с разными сочетаниями  
500 Е/л  $<$  ЛДГ  $\geq 500$  Е/л и 110 г/л  $<$  Нб  $\geq 110$  г/л

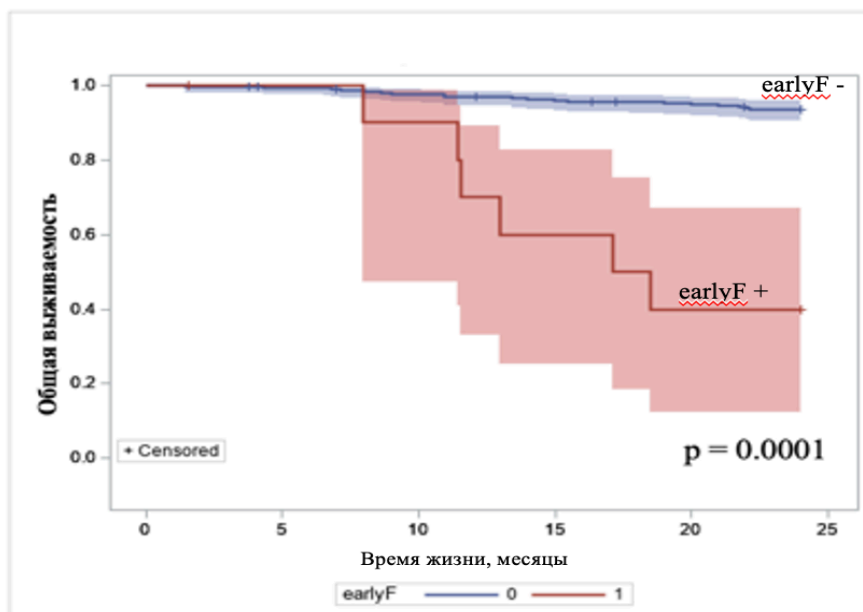


Рисунок 3.17 – ОВ больных в зависимости от наличия фактора риска ранней летальности earlyF (ЛДГ < 500 Е/л и Нв < 110 г/л)

Поведение оценок выживаемости имеет еще одну особенность: в группе риска ранней летальности риск летального исхода ко 2-му году наблюдения резко падает (Рисунок 3.18), т. е. ОВ выходит на «плато». Это значит, что найденный прогностический фактор ранней летальности перестает оказывать свое влияние ко 2–3-му году наблюдения.

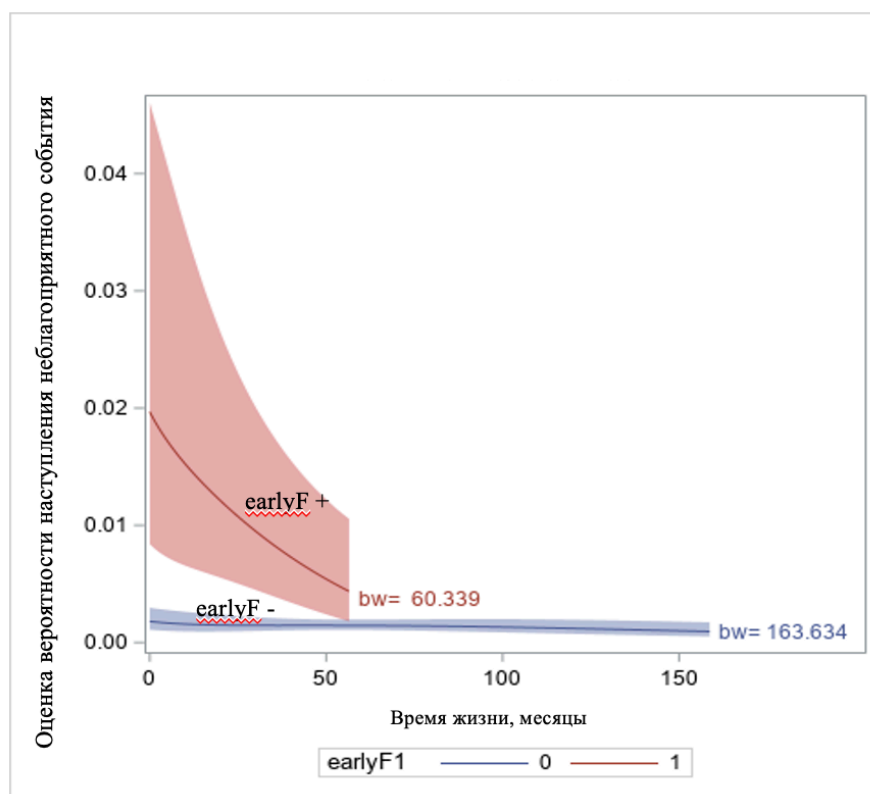


Рисунок 3.18 – Ядерные оценки Епанечникова интенсивности летальных исходов в группах риска

Кроме ассоциации фактора риска ранней летальности *earlyF* с ОВ, данный признак значимо коррелировал с POD12 и POD24 (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Ассоциация нового признака ранней летальности с показателями раннего прогрессирования POD12 и POD24

Признак ранней прогрессии	В группе <i>earlyF</i> = 0	В группе <i>earlyF</i> = 1	ОШ	95 % ДИ	Р Фишера
POD12 = 1	57/345 (17 %)	6/17 (35 %)	2,76	0,98–7,76	0,056
POD24 = 1	69/345 (20 %)	7/17 (41 %)	2,80	1,03–7,62	0,044

Обсуждение. Таким образом, в ходе проведенной исследовательской работы и дважды выполненного статистического анализа обнаружен следующий феномен: с одной стороны, при многофакторном анализе определены признаки,

прогнозирующие неблагоприятные события, по отношению к долгосрочной ОВ и БСВ, с другой стороны, обнаружены совершенно новые прогностические признаки, ориентированные на ранние неблагоприятные события, связанные с опухолью (ранняя летальность и раннее прогрессирование). В ходе первого этапа анализа нами была разработана прогностическая модель РРІЗ, ориентированная на долгосрочные ОВ и БСВ.

Применение РРІЗ в рутинной практике позволило определить, что в каждой группе риска по РРІЗ продолжают случаться ранние неблагоприятные события, связанные с опухолью (POD24). Большая часть ранних неблагоприятных событий, особенно в группе низкого и среднего риска, происходит преимущественно в первые 12 месяцев от начала терапии (POD12), что указывает на гетерогенность группы раннего прогрессирования. В ходе работы обнаружить факторы, формирующие группу риска ранней летальности: низкий гемоглобин ( $< 110$  г/л) повышенный уровень ЛДГ ( $\geq 500$  Е/л). В 2022 году была опубликована работа, в которой исследователи, изучая прогностическую значимость параметров при лимфоме из клеток мантии и обратив внимание на сроки развития прогрессирования опухоли (POD12 и POD24), сделали заключение о том, что POD12 и POD24 одинаково связаны с неудачами лечения и худшей ОВ [396]. Прогностическая значимость двух независимых маркеров ЛДГ и гемоглобина неоднократно подтверждена в прогностических моделях (например, FLIPI, FLIPI-2, FLEX), но чувствительность к прогнозированию ранних событий не достигала более 60 % [139]. Китайскими коллегами в 2025 году на большой когорте больных ( $n = 1\ 938$ ) была разработана прогностическая модель FLIPI-C с помощью 4-этапного статистического анализа, которая включала шесть переменных, связанных с риском POD24 (соотношение лимфоцитов и моноцитов, концентрацию сывороточного  $\beta 2$ -микроглобулина, ЛДГ, концентрацию гемоглобина, зоны поражения лимфатических узлов и SUVmax), где за пороговые значения ЛДГ и гемоглобина принимаются общепринятые пороги. Чувствительность модели для прогнозирования POD24 составила 80,6 % [25]. Нами впервые вводятся новые пороговые значения для активности ЛДГ и

концентрации гемоглобина в отличии от ранее представленных международных работ, в которых исследователи ориентировались на стандартные пороговые значения (в «НМИЦ гематологии» на момент анализа данных пороговое значение активности ЛДГ соответствовало 380 Е/л, для концентрации гемоглобина 120 г/л).

### **3.4 Инструментальные предиктивные факторы**

#### **3.4.1 Анализ данных ПЭТ/КТ, сопоставление с морфо-биологическими и клинико-лабораторными характеристиками**

Основной признак, получаемый при ПЭТ/КТ исследовании, SUV<sub>max</sub> – легкодоступный параметр, используемый для оценки метаболической активности опухоли, который может дать дополнительную информацию о прогнозировании результатов терапии. Повышенные значения SUV<sub>max</sub> при ФЛ при отсутствии гистологических признаков трансформации может косвенно о нем свидетельствовать. В попытке идентифицировать предикторы неудачи терапии нами были проанализированы параметры метаболической активности опухоли в дебюте заболевания. В данный анализ были включены больные, для которых результаты ПЭТ/КТ известны. Процедура до начала терапии выполнена в 70 случаях (70/362 (19 %) в различных диагностических центрах г. Москвы и региональных центрах (на усмотрение лечащего врача). Низкий процент выполнения ПЭТ/КТ, вероятнее всего, связан с тем, что основное включение больных в исследование выполнялось в период с 2009 по 2018 год, а рекомендации по обязательному выполнению ПЭТ/КТ перед началом терапии были внесены в Российские клинические рекомендации впервые лишь 2016 году. Характеристика всех больных ФЛ, имеющих результаты ПЭТ/КТ в дебюте заболевания, представлена в Таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Характеристика больных ФЛ, имеющих результаты ПЭТ/КТ в дебюте заболевания (n = 70)

Параметры	n = 70
М/Ж	31 (44 %): 39 (56 %)
Возраст, медиана (min–max), годы	51 (27–81)
Стадия по Ann Arbor	
I стадия	5 (7 %)
II стадия	3 (4 %)
III стадия	14 (20 %)
IV стадия	48 (69 %)
Поражение костного мозга	36 (51 %)
Экстранодальные очаги	30 (43 %)
1-2 цитологический тип	48(69%)
3А цитологический тип	22 (31 %)
Характер опухолевого роста:	
фолликулярный/нодулярный	30 (43 %)
нодулярно-диффузный	36 (51 %)
диффузный	4 (6 %)
Vulky (размеры опухоли более 6 см)	37 (53 %)
ЛДГ, медиана (min-max), Е/л	374 (135–1 668)
ЛДГ выше нормы	25 (36 %)
Гемоглобин, медиана (min-max), г/л	131 (56–167)
Концентрация гемоглобина ниже 120 г/л	16 (23 %)
Поражение нодальных зон более 4	45 (64 %)
Анамнез заболевания, медиана (min–max), месяцы	8 (1–90)
Анамнез заболевания менее 7 месяцев	45 (64 %)
Ki67, медиана (min–max),%	20 (5–90)
Концентрация сывороточного $\beta$ 2-микроглобулина, медиана (min–max), мг/л	2,1 (1,4–7,99)

## Продолжение Таблицы 3.3

Параметры	n = 70
Концентрация сывороточного $\beta$ 2-микроглобулина выше нормы	16 (23 %)
Наличие В-симптомов	38 (54 %)
FLPI высокий риск	24 (34 %)
РРІЗ средний риск	23 (33 %)
РРІЗ высокий риск	19 (27 %)

Как будет показано далее, SUV<sub>max</sub> не продемонстрировал значимого влияния на ОБ и БСВ больных. Тем не менее с помощью ROC-SURV анализа нами получено пороговое значение показателя накопления ФДГ – 13,0, позволяющее (с чувствительностью 78 % и специфичностью 95 %) прогнозировать неблагоприятное событие (отношение рисков (ОР) 1,5; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,95–2,30; p = 0,8), связанное с опухолью (смерть от прогрессии, прогрессия, рецидив). Полученные данные о пороговом значении SUV<sub>max</sub> согласуются с результатами ранее опубликованных исследований [21, 215, 325, 340, 341, 372].

В данной работе значения SUV<sub>max</sub> < 13,0 получены у 36 больных, значения SUV<sub>max</sub>  $\geq$  13,0 – у 34 больных. Характеристика больных ФЛ из двух групп представлена в Таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Сравнительная характеристика больных ФЛ в двух группах: ФЛ с SUV<sub>max</sub> < 13,0 и SUV<sub>max</sub>  $\geq$  13,0

Параметры	SUV <sub>max</sub> < 13,0 n = 36	SUV <sub>max</sub> $\geq$ 13,0 n = 34	P
М	12 (33 %)	19 (56 %)	0,06
Ж	24 (67 %)	15 (44 %)	
Возраст, медиана (min–max), годы	51 (29–73)	50 (27–81)	0,7

Продолжение Таблицы 3.4

Параметры	SUVmax < 13,0 n = 36	SUVmax ≥ 13,0 n = 34	P
Стадия по Ann Arbor			
I стадия	2 (6 %)	3 (9 %)	0,84
II стадия	1 (3 %)	2 (6 %)	
III стадия	8 (22 %)	6 (18 %)	
IV стадия	25 (69 %)	23 (67 %)	
Поражение костного мозга	19 (53 %)	17 (50 %)	0,82
Экстранодальные очаги	14 (30 %)	16 (47 %)	0,54
1-2 цитологический тип	25 (69 %)	23 (68 %)	0,87
3A цитологический тип	11 (31 %)	11 (32 %)	0,87
Характер опухолевого роста:			0,45
фолликулярный/нодулярный	14 (39 %)	16 (47 %)	
нодулярно-диффузный	20 (56 %)	16 (47 %)	
диффузный	2 (5 %)	2 (6 %)	
Vulky (размеры опухоли более 6 см)	20(56%)	17(50%)	0,8
ЛДГ, медиана (min–max), Е/л	369 (135–1 126)	416 (146–1 668)	0,28
Гемоглобин, медиана (min–max), г/л	131 (67-167)	124(56-158)	0,5
Поражение нодальных зон более 4	21 (58 %)	24 (71 %)	0,28
Анамнез заболевания, медиана (min–max), мес.	8 (1–90)	8 (1–90)	0,67
Ki67, медиана (min–max),%	20 (5–90)	20 (10–90)	0,67
Ki67 > 35%	13 (36 %)	7 (21 %)	0,15
Концентрация сывороточного β2-микроглобулина, медиана (min–max), мг/л	2,1 (1,40–7,99)	2,2 (1,40–6,31)	0,67
Концентрация сывороточного β2-микроглобулина выше нормы	10 (28 %)	6 (18 %)	0,31
Наличие В-симптомов	20 (56 %)	18 (53 %)	0,83

## Окончание Таблицы 3.4

Параметры	SUV <sub>max</sub> < 13,0 n = 36	SUV <sub>max</sub> ≥ 13,0 n = 34	P
FLIPI высокий риск	7 (20 %)	17 (50 %)	0,01
PPI3 средний риск	14 (39 %)	9 (26 %)	0,27
PPI3 высокий риск	12 (33 %)	7 (21 %)	0,23

Согласно Таблице 3.4 обе группы больных были сопоставимы по демографическим, анамнестическим, клиническим, морфо-иммуногистохимическим характеристикам. В группе ФЛ с SUV<sub>max</sub> < 13,0 в отличие от группы ФЛ с SUV<sub>max</sub> ≥ 13,0 преобладал низкий/средний риск по FLIPI (FLIPI высокий риск 20 % против 50 %; OR 4,143; 95 % ДИ [1,429–12,012], p = 0,01).

Пациенты с ФЛ с SUV<sub>max</sub> < 13,0 получали следующие схемы терапии: R-B (n = 8), R-CHOP (n = 19), R-CHOP-R-DHAP (n = 2), R-CHOP-R-DHAP-аутоТСКК (n = 7). Пациентам с ФЛ с SUV<sub>max</sub> ≥ 13,0 проведены следующие схемы терапии: R-B (n = 6), R-CHOP (n = 15), R-CHOP-R-DHAP (n = 3), R-CHOP-R-DHAP-аутоТСКК (n = 10). Оценив 2-летнюю ОБ и БСВ в двух группах больных ФЛ, сформированных в зависимости от порогового значения SUV, результаты проводимой терапии оказались следующими: 2-летняя ОБ больных ФЛ с SUV<sub>max</sub> < 13,0 составила 90 %, с SUV<sub>max</sub> ≥ 13,0 – 89 % (p = 0,6). Двухлетняя БСВ больных с SUV<sub>max</sub> < 13,0 составила 83 %, с SUV<sub>max</sub> ≥ 13,0 – 77 % (p = 0,8) (Рисунки 3.19 и 3.20). Полученные результаты свидетельствуют о том, что 2-летние ОБ (p = 0,6) и БСВ (p = 0,8) в обеих группах были сопоставимыми, статистически достоверных различий не выявлено.

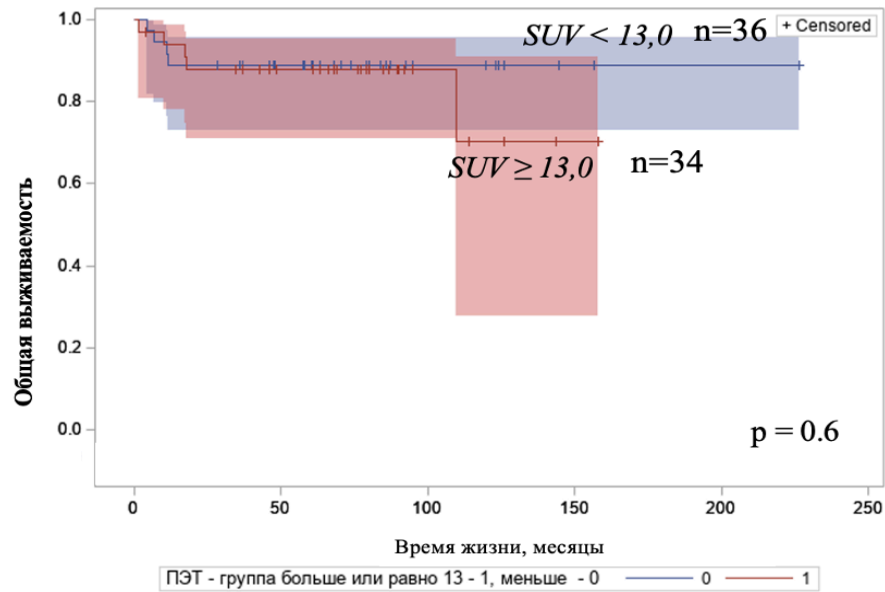


Рисунок 3.19 – ОБ больных ФЛ в зависимости от значений стандартизованного уровня накопления радиофармпрепарата (SUVmax)

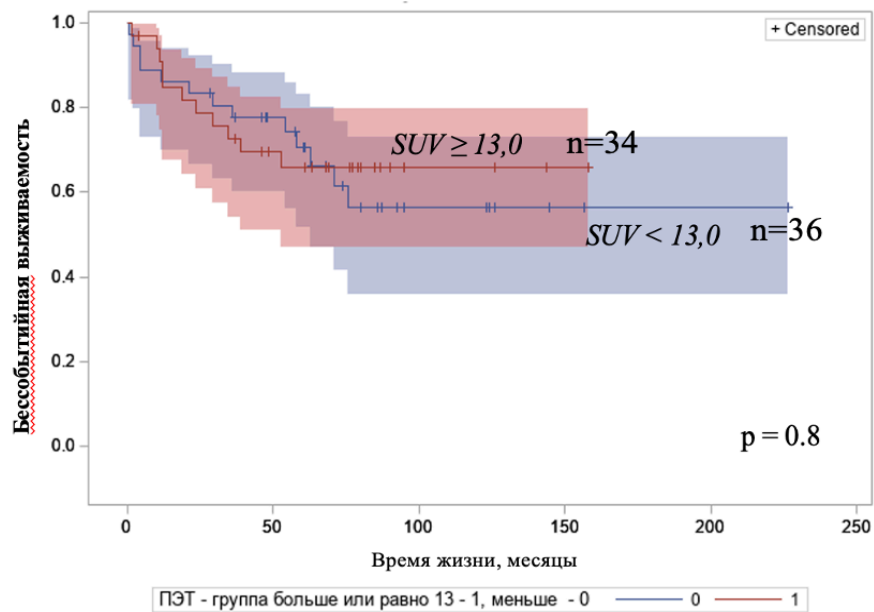


Рисунок 3.20 – БСВ больных ФЛ в зависимости от значений стандартизованного уровня накопления радиофармпрепарата (SUVmax)

Отдельно нами оценена эффективность каждого из применяемых протоколов терапии в сравниваемых группах больных

( $SUV_{max} < 13,0/SUV_{max} \geq 13,0$ ).

В группе ФЛ с  $SUV_{max} < 13,0$  2-летняя ОВ на терапии R-B составила 100 %, на R-CHOP – 83 %, на R-CHOP-R-DHAP – 50 %, R-CHOP-R-DHAP-аутоТСКК – 100 % ( $p = 0,06$ ). В терапии этой группы отмечена высокая эффективность как среднедозных курсов (R-B/R-CHOP), так и ВХТ + аутоТСКК (Рисунок 3.21).

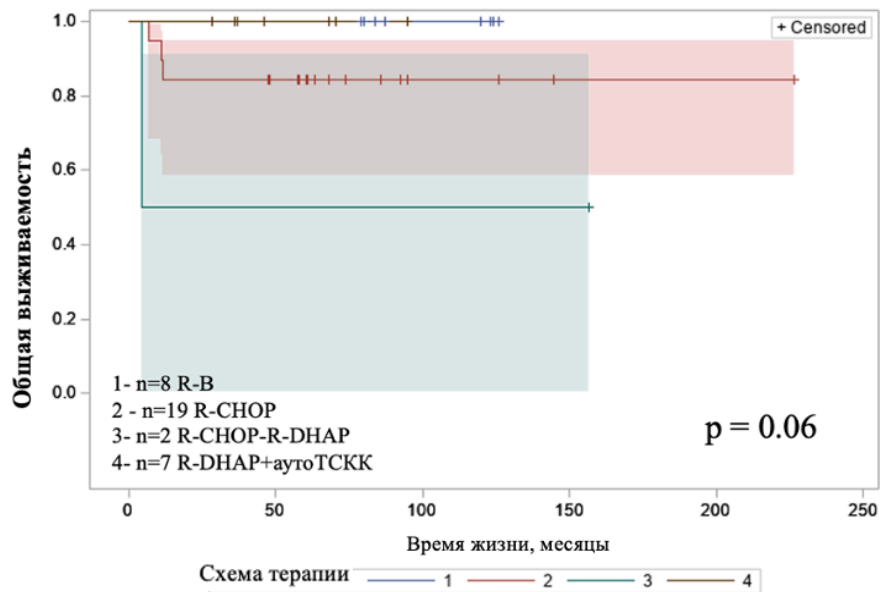


Рисунок 3.21 – ОВ больных ФЛ с  $SUV_{max} < 13,0$

Результаты 2-летней БСВ при применении среднедозных режимов оказались ниже: 2-летняя БСВ на терапии R-B составила 76 %, на R-CHOP – 87 %, на R-CHOP-R-DHAP – 50 %, R-CHOP-R-DHAP-аутоТСКК – 70 % ( $p = 0,7$ ) (Рисунок 3.22).

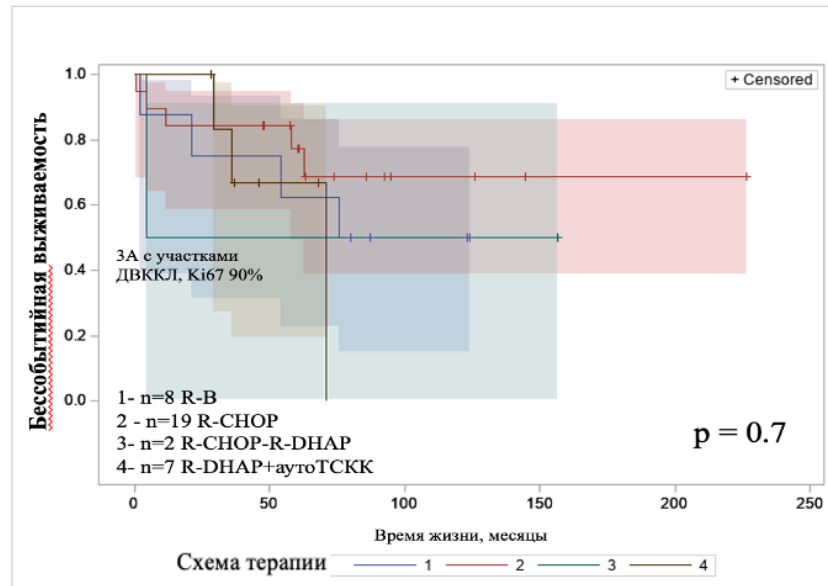
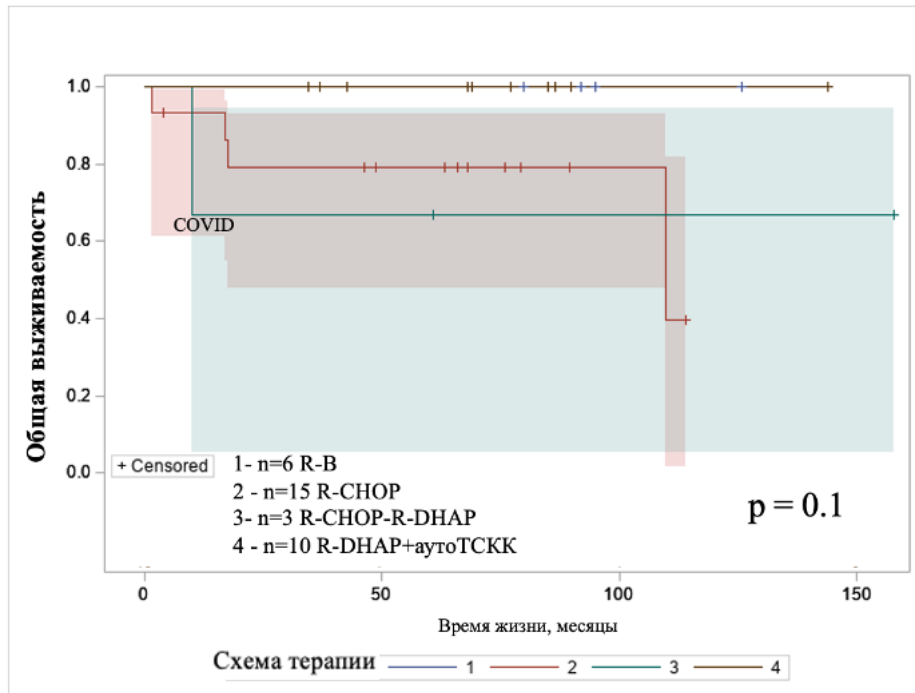
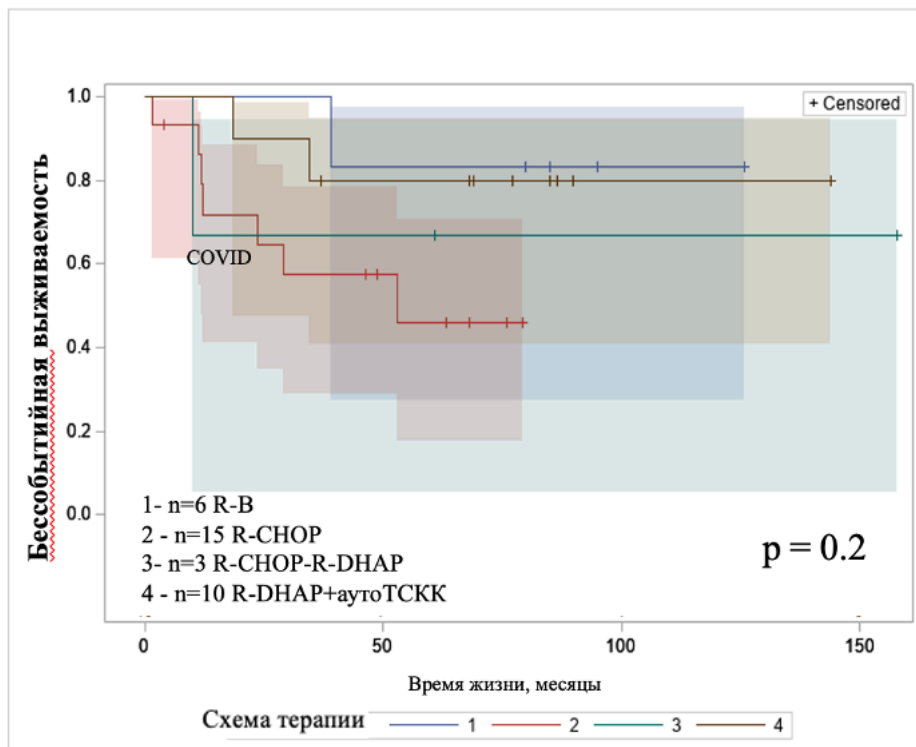


Рисунок 3.22 – БСВ больных ФЛ с  $SUV_{max} < 13,0$

Из анализа видно, что в терапии ФЛ с  $SUV_{max} < 13,0$  стандартные режимы достаточно эффективны: 2-летняя ОВ в пределах 83–100 %, 2-летняя БСВ – 76–87 %. Выполнение аутоТСКК в качестве консолидации позволила улучшить ОВ больных, но не БСВ: 2-летняя ОВ – 100 % ( $p = 0,06$ ), 2-летняя БСВ – 70 % ( $p = 0,7$ ). Оценка ОВ и БСВ на терапии R-CHOP-R-DHAP не корректна, что обусловлено малым количеством пациентов.

В группе ФЛ с  $SUV_{max} \geq 13,0$  2-летняя ОВ больных на терапии R-V и ВХТ-/+ аутоТСКК составила 100 %, на терапии R-CHOP – 80 % ( $p = 0,1$ ) (Рисунок 3.23). Двухлетняя БСВ на терапии R-V составила 100 %, на R-CHOP – 65 %, на R-CHOP-R-DHAP – 65 %, R-CHOP-R-DHAP-аутоТСКК – 90 % ( $p = 0,1$ ) (Рисунок 3.24). Летальные исходы от прогрессии опухоли случились на терапии R-CHOP (25 %), но не на других линиях терапии. Различия по ОВ и БСВ на разных линиях терапии статистически не достоверны, что обусловлено малым объемом выборки. Сопоставление результатов возможно лишь в группах с большим количеством больных – на терапии R-CHOP и R-CHOP-R-DHAP-аутоТСКК.

Рисунок 3.23 – ОВ больных ФЛ с  $SUV_{max} \geq 13,0$ Рисунок 3.24 – БСВ больных ФЛ с  $SUV_{max} \geq 13,0$

Таким образом, в результате анализа данным ПЭТ/КТ и сопоставления эффективности терапии определено, что 2-летние ОВ и БСВ в группах ФЛ с  $SUV_{max} < 13,0$  и с  $SUV_{max} \geq 13,0$  сопоставимы. Протокол последовательной ВХТ с выполнением аутоТСКК в первой линии терапии позволил достичь 2-летней ОВ и БСВ у 100 % больных ФЛ, стирая различия в значениях SUV.

### **3.4.2 Сопоставление гистологического и молекулярного исследований костного мозга с ПЭТ/КТ в детекции поражения костного мозга при ФЛ**

В исследуемой группе больных ФЛ, кому выполнена ПЭТ/КТ ( $n = 70$ ), всем пациентам проведено диагностическое и молекулярное исследование костного мозга (определение В-клеточной клональности по генам тяжелой цепи иммуноглобулина JgH). Поражение костного мозга диагностировано: в 35 (50 %) случаях гистологически, что совпало с результатами молекулярного исследования пунктата костного мозга (в 35/35 случаях методом ПЦР обнаружена В-клеточная клональность по генам тяжелой цепи иммуноглобулина JgH) и результатами ПЭТ/КТ (в 35/35 случаях обнаружена инфильтрация костного мозга). По данным ПЭТ/КТ у 4 (11 %) больных, помимо поражения костного мозга, было диагностировано очаговое поражение костных структур: позвонков, ребер, костей таза. В группе с отсутствием поражения костного мозга (35 (50 %) (подтверждено гистологически) во всех исследуемых случаях отсутствовал опухолевый клон в пунктате, а также не было выявлено опухолевых очагов в костях по данным ПЭТ/КТ.

Обсуждение. На сегодняшний день отсутствуют доказательства того, может ли ПЭТ/КТ заменить гистологическое исследование костного мозга при ФЛ. Небольшое количество исследований посвящено анализу результатов ПЭТ/КТ в детекции поражения костного мозга при ФЛ, большинство из которых имеют состав выборки менее 150 пациентов [37, 99, 314, 378, 379, 380]. Наш анализ показал, что информативность ПЭТ/КТ в диагностике поражения костного мозга у больных нодальной ФЛ высока, сопоставима с информативностью

гистологического и молекулярного исследований. По мнению St-Pierre F. и коллег (на основании проведенного крупного исследования,  $n = 548$ ), если по данным ПЭТ/КТ диагностировано диффузное накопление РФП в костном мозге, то высока вероятность того, что при гистологическом исследовании костного мозга будет обнаружено опухолевое поражение. Сложность для дифференциальной диагностики между опухолевым поражением и реактивными изменениями представляют очаги поражения костей с диффузным накоплением РФП, которые находятся за пределами подвздошных костей. Авторы указывают, что чувствительность ПЭТ/КТ в детекции поражения костного мозга и очагового поражения костей составляет 88 % и 53 % соответственно [135]. В данной работе на небольшой выборке больных ( $n = 70$ ) мы не столкнулись с проблемами диагностики диффузного накопления РФП в костях.

Проведенное сравнение результатов разных методов диагностики в детекции опухоли в костном мозге показывает, что поражение костного мозга детектируют все рассмотренные нами методы. Несмотря на высокую диагностическую информативность ПЭТ/КТ, биопсия костного мозга остаётся стандартной процедурой в диагностике ФЛ [2, 13]. Комбинированная оценка трех методов исследования (гистологического исследования, ПЦР, ПЭТ/КТ) обеспечивает высокую диагностическую точность полученных результатов.

### **3.4.3 Гомогенное и гетерогенное накопление радиофармпрепарата при фолликулярной лимфоме**

Обратив внимание на гетерогенность ФЛ при различных значениях  $SUV_{max}$  ( $SUV_{max} < 13,0$  или  $SUV_{max} \geq 13,0$ ), нами выполнен анализ результатов ПЭТ/КТ в дебюте заболевания и сопоставление их с эффективностью применяемых протоколов лечения. Впервые в данной работе вводятся понятия «гомогенное» и «гетерогенное» накопление РФП. Гомогенными считались все значения  $SUV < 13,0$  (пороговое значение) или  $\geq 13,0$ , а также в пределах (без крайних значений)  $13,0 \pm 4,0$  (среди исследуемых случаев таких значений не

было). Во всех остальных случаях значения SUV рассматриваем как гетерогенные. Классифицируя случаи на две группы – с гомогенным или гетерогенным накоплением РФП, – пациенты были распределены на 2 группы: в группу с гомогенным накоплением включено 36 пациентов, с гетерогенным – 34. Группа с гомогенным накоплением РФП, в свою очередь, разделилась на две подгруппы: с гомогенным накоплением РФП с  $SUV < 13,0$  ( $n = 29$ ), с гомогенным накоплением РФП с  $SUV \geq 13,0$  ( $n = 7$ ). Характеристика случаев представлена в Таблице 3.5.

Внутри группы ФЛ с гомогенным накоплением РФП выявлены следующие различия: в группе ФЛ с  $SUV < 13,0$  в отличие от группы с  $SUV \geq 13,0$  статистически значимо преобладал 3А тип (OR 5,556; 95 % ДИ [0,901–34,247],  $p = 0,05$ ). В этой группе процент ранних прогрессий/рецидивов был выше, чем в группе с  $SUV \geq 13,0$  (OR 10,125; 95 % ДИ [1,272–80,610],  $p = 0,01$ ). На первых этапах анализа были предположения, что ФЛ с гомогенным накоплением РФП с  $SUV < 13,0$  – клинически более благоприятный вариант, однако, полученные результаты этому противоречат. Группа с  $SUV \geq 13,0$  имела более благоприятные клиничко-лабораторные и морфо-диагностические признаки, однако, процент летальных исходов оказался выше. Полученные результаты, вероятнее всего, обусловлены молекулярно-генетическими механизмами, лежащими в основе гетерогенности ФЛ. Они свидетельствуют о потребности изучения биологических механизмов ФЛ и указывают на необходимость комплексного подхода при выборе терапии.

Таблица 3.5 – Сравнительная характеристика случаев ФЛ с гомогенным накоплением РФП:  $SUV_{max} < 13,0$  и  $SUV_{max} \geq 13,0$

Параметры	Гомогенное n = 36		p
	SUV < 13,0 n = 29	SUV ≥ 13,0 n = 7	
Анамнез заболевания менее 7 месяцев	22 (76 %)	4 (57 %)	0,32
3А цитологический тип	9 (31 %)	5 (71 %)	0,05
ЛДГ выше нормы	18 (62 %)	2 (29 %)	0,11
Поражение к/м+	15 (52 %)	4 (57 %)	0,80
bulky	16 (55 %)	2 (29 %)	0,21
Ki67 ≥ 35 %	10 (34 %)	3 (43 %)	0,68
В-симптомы+	17 (59 %)	3 (43 %)	0,45
FLPI высокий риск	19 (66 %)	3 (43 %)	0,27
РРІЗ средний риск	11 (38 %)	2 (29 %)	0,64
РРІЗ высокий риск	9 (31 %)	2 (29 %)	0,67
Проводимая ПХТ:			
R-B	7 (24 %)	0	0,10
R-CHOP	15 (52 %)	6 (86 %)	
R-CHOP-R-DHAP	2 (7 %)	0	
R-CHOP-R-DHAP-аутоТСКК	5 (17 %)	1 (14 %)	
POD24	6 (21 %)	2 (29 %)	0,65
Летальные исходы от прогрессии/рецидива опухоли	2 (7 %)	3 (43 %)	0,01

Примечание: ЛДГ – лактатдегидрогеназа, к/м – костный мозг, POD24 – progression of disease within 24 months – прогрессирование опухоли в течение 24 месяцев от начала терапии.

Случаи ФЛ с гомогенным накоплением РФП (общая группа) отличались от случаев с гетерогенным накоплением следующими характеристиками: в этой

группе преобладал 3А тип ( $p = 0,17$ ) и  $Ki67 \geq 35\%$  ( $p=0,15$ ). Частота ранних прогрессий/рецидивов в обеих группах была одинаковой, при этом процент летальных исходов от прогрессии опухоли в группе с гомогенным накоплением РФП был выше. Различия между группами статистически не достоверны. Объяснением таких различий этому может быть более высокая настороженность врача в отношении терапии ФЛ с гетерогенным накоплением, чем с гомогенным. Предполагая возможность трансформации ФЛ в случае гетерогенного накопления РФП врач, отдавал предпочтение высокодозным режимам терапии (Таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Сравнительная характеристика больных ФЛ с гомогенным и гетерогенным накоплением РФП по данным ПЭТ/КТ

Параметры	Гомогенное n = 36	Гетерогенное n = 34	p
Анамнез заболевания менее 7 месяцев	26 (72 %)	19 (56 %)	0,2
3А цитологический тип	14 (39 %)	8 (24 %)	0,17
ЛДГ выше нормы	20 (56 %)	20 (59 %)	0,78
Поражение к/м+	19 (53 %)	17 (50 %)	0,82
bulky	18 (50 %)	19 (56 %)	0,76
$Ki67 \geq 35\%$	13 (36 %)	7 (21 %)	0,15
В-симптомы+	20 (56 %)	18 (53 %)	0,68
FLPI высокий риск	22 (61 %)	21 (62 %)	0,86
РРІЗ средний риск	13 (36 %)	10 (29 %)	0,73
РРІЗ высокий риск	11 (31 %)	8 (24 %)	0,7
Проводимая ПХТ:			
R-B	7 (19 %)	7 (21 %)	0,87
R-CHOP	21 (58 %)	13 (38 %)	0,4
R-CHOP-R-DHAP	2 (6 %)	3 (9 %)	0,60
R-CHOP-R-DHAP-аутоТСКК	6 (17 %)	11 (32 %)	0,13

## Продолжение Таблицы 3.6

Параметры	Гомогенное n=36	Гетерогенное n=34	p
POD24	8 (22 %)	8 (24 %)	0,86
Летальные исходы от прогрессии/рецидива опухоли	5 (14 %)	2 (6 %)	0,26

Примечание: ЛДГ – лактатдегидрогеназа, к/м – костный мозг, POD24 – progression of disease within 24 months – прогрессирование опухоли в течение 24 месяцев от начала терапии.

Двухлетняя ОВ ( $p=0,6$ ) и БСВ ( $p=0,9$ ) в группах ФЛ с гомогенным и гетерогенным накоплением РФП оказались сопоставимы (Рисунки 3.25 и 3.26).

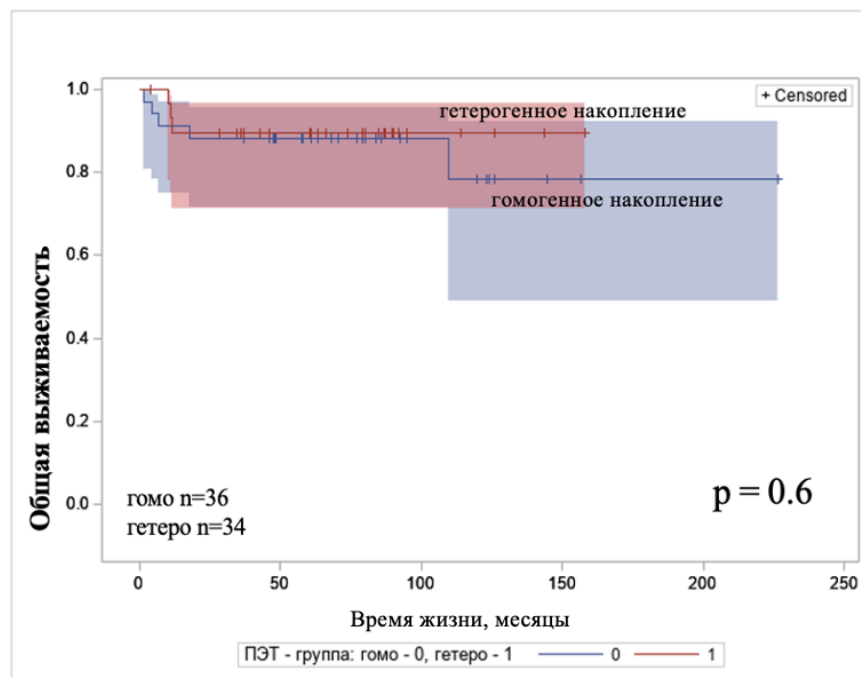


Рисунок 3.25 – ОВ больных ФЛ с  $SUV_{max} \geq 13,0$

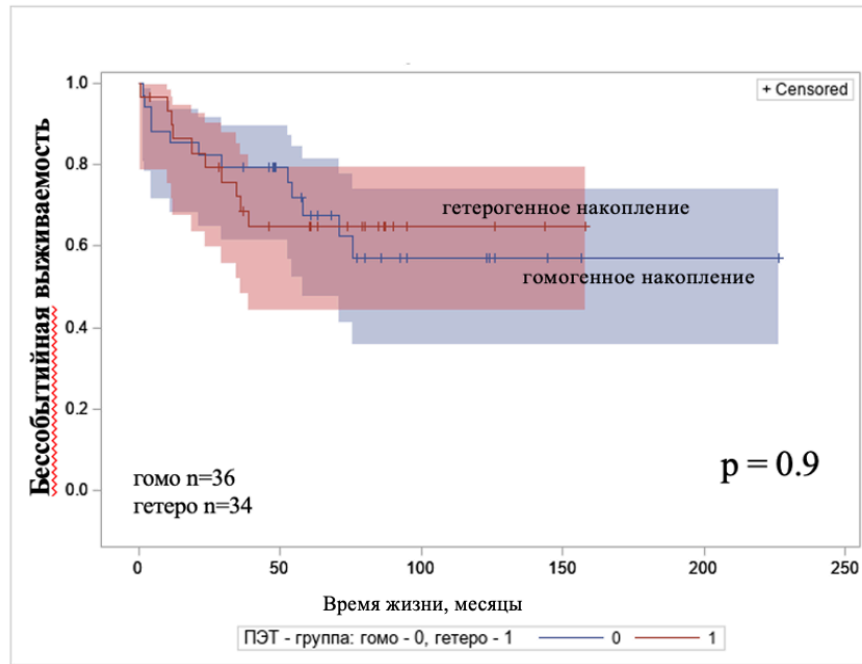


Рисунок 3.26 – БСВ больных ФЛ с  $SUV_{max} \geq 13,0$

Наибольший интерес представляют результаты сравнения случаев с гомогенным и гетерогенным накоплением РФП, где пациенты получили одинаковые режимы терапии. Проведение статистического анализа возможно в группах с наибольшим количеством случаев: получивших терапию по схеме R-СНОР (с гомогенным накоплением РФП 21 (62 %), гетерогенным – 13 (38 %) и по схеме R-СНОР-R-DНАР-аутоТСКК (с гомогенным накоплением РФП – 6 (35 %), гетерогенным – 11 (65 %)).

На терапии R-СНОР случаев РОD24 в группе ФЛ с гомогенным накоплением РФП было 4 (19 %), с гетерогенным накоплением РФП – 5 (38 %) ( $p = 0,21$ ). Летальные исходы от прогрессии заболевания на терапии R-СНОР в группе ФЛ с гомогенным накоплением РФП произошли в 4 (19 %) случаях, с гетерогенным накоплением РФП – в 2 (15 %) ( $p = 0,79$ ). Двухлетняя ОВ для ФЛ с гомогенным/гетерогенным накоплением РФП на терапии R-СНОР составила 85 % и 80 % соответственно ( $p = 0,9$ ), 2-летняя БСВ – 85 % и 50 % соответственно ( $p = 0,2$ ) (Рисунки 3.27 и 3.28). Таким образом, двухлетняя ОВ на терапии R-СНОР оказалась сопоставимой ( $p = 0,9$ ), однако, частота неблагоприятных событий,

связанных с опухолью, в группе с гетерогенным накоплением РФП оказалась выше, чем в группе с гетерогенным накоплением РФП ( $p = 0,2$ ).

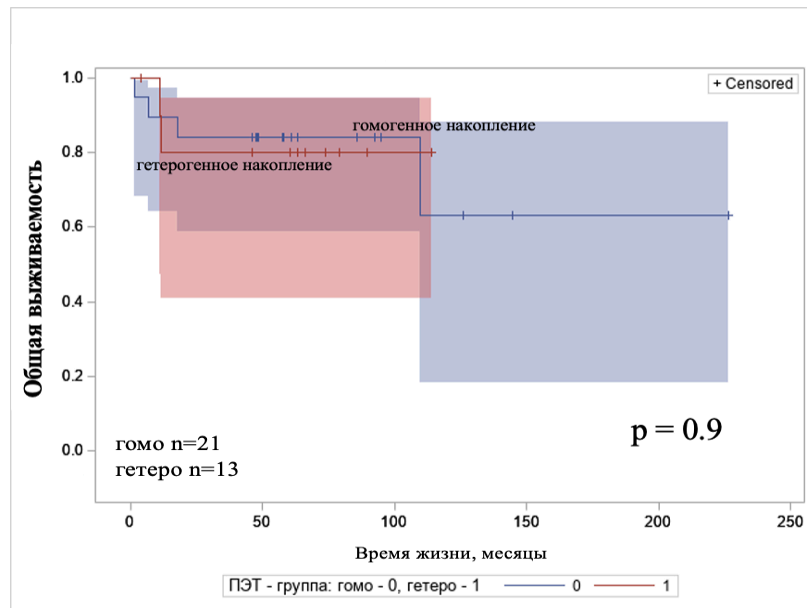


Рисунок 3.27 – ОВ больных ФЛ на терапии R-СНОР в двух группах: с гомогенным/гетерогенным накоплением РФП по данным ПЭТ/КТ

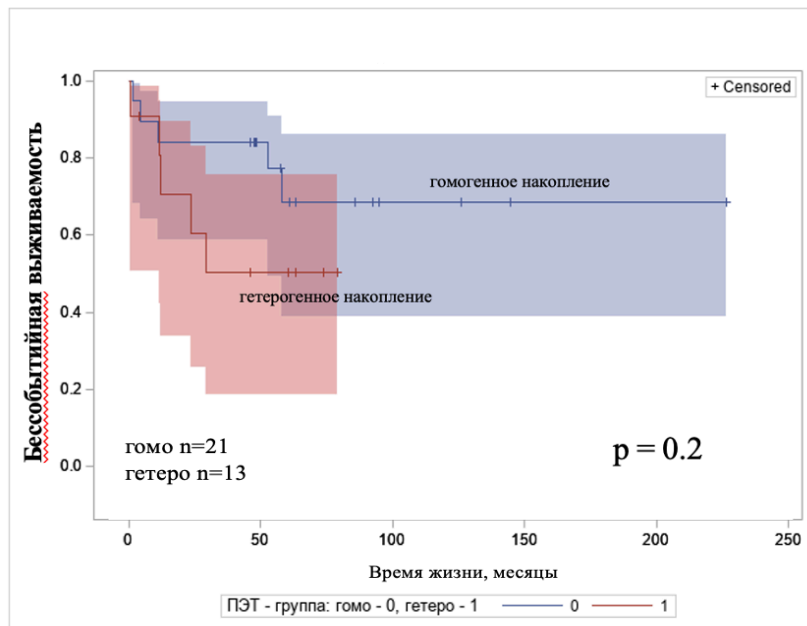


Рисунок 3.28 – БСВ больных ФЛ на терапии R-СНОР в двух группах: с гомогенным/гетерогенным накоплением РФП по данным ПЭТ/КТ ( $n = 34$ )

Протокол последовательной высокодозной ПХТ с аутоТСКК в терапии ФЛ с гомогенным и гетерогенным накоплением РФП позволил улучшить результаты терапии и в 100 % случаев достичь 2-летнюю ОВ вне зависимости от значений SUV. Бессобытийная выживаемость в группах составила 100 % и 90 % соответственно ( $p = 0,8$ ) (Рисунки 3.29 и 3.30).

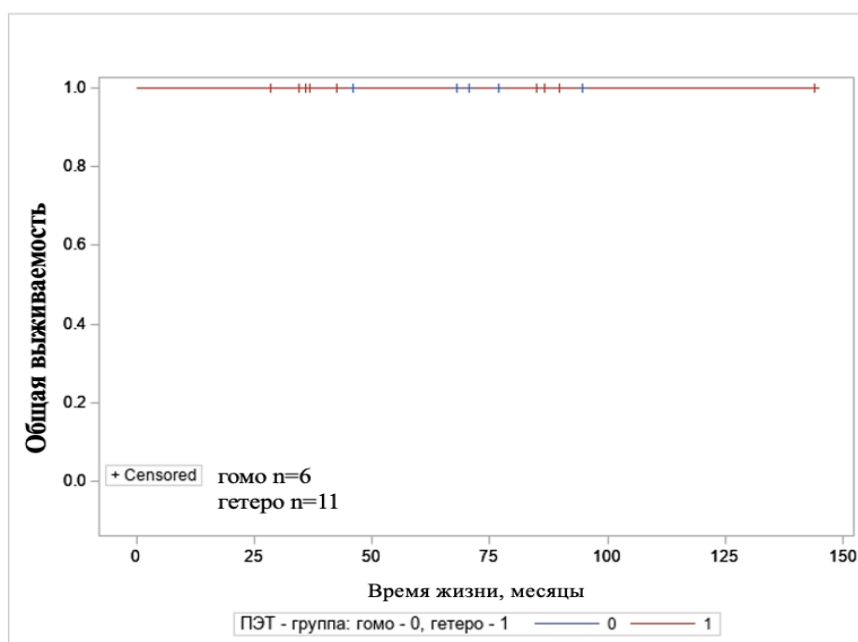


Рисунок 3.29 – ОВ на терапии R-CHOP-R-DHAP-аутоТСКК в двух группах: с гомогенным/гетерогенным накоплением РФП

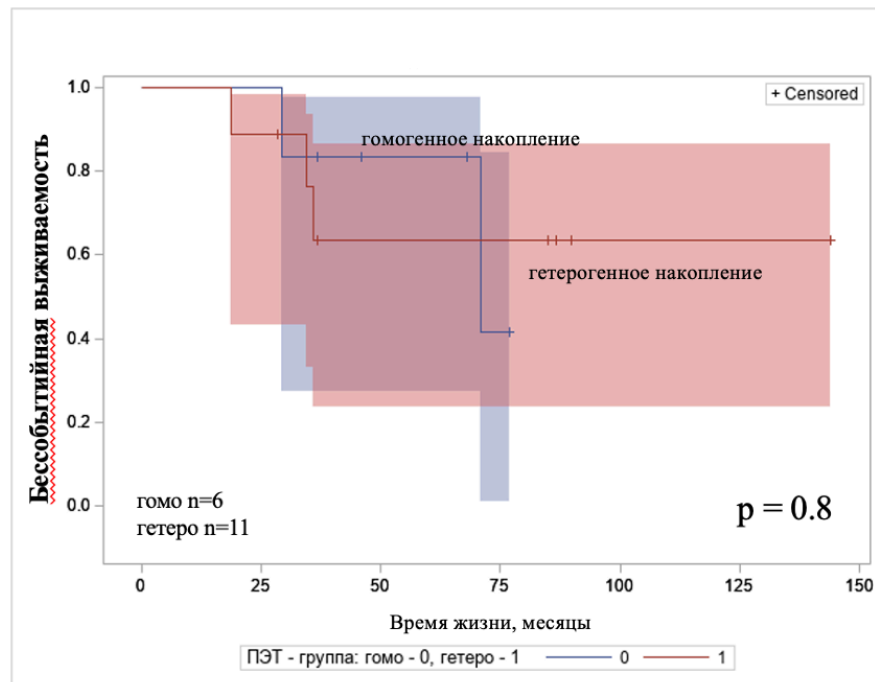


Рисунок 3.30 – БСВ на терапии R-СНОР-R-ДНАР-аутоТСКК в двух группах:  
с гомогенным/гетерогенным накоплением РФП

Обсуждение. Таким образом, нодальная ФЛ – крайне гетерогенная опухоль, при которой гетерогенность проявляется не только в клиническом течении заболевания, но в различиях метаболической активности опухолевых очагов у одного и того же пациента по данным ПЭТ/КТ. Как правило, биопсии подлежат поверхностно расположенные опухолевые очаги и это не всегда совпадает с максимальными значениями SUV. Повышенные значения SUV<sub>max</sub> при отсутствии гистологических признаков трансформации могут отражать биологически более агрессивную опухоль, ассоциированную с худшим прогнозом. Интересно отметить, что в нашем исследовании пороговое значение SUV, равное 13,0, было идентифицировано как клинически значимое, демонстрирующее наибольшее влияние на ОВ и БСВ больных.

Гетерогенность ФЛ может проявляться следующим образом:

- значения SUV в пределах  $< 13,0$  и  $\geq 13,0$  в различных опухолевых очагах;
- гомогенное и гетерогенное накопление РФП согласно установленным

критериям.

Сформированные нами группы ФЛ с  $SUV < 13,0$  и  $\geq 13,0$  были сбалансированы по проведенному лечению. По 2-летним ОВ ( $p = 0,6$ ) и БСВ ( $p = 0,8$ ) различий в группах не выявлено.

В терапии ФЛ с  $SUV_{max} < 13,0$  стандартные режимы оказались достаточно эффективны и позволили у 83 % (R-B) и 100 % (R-СНОР) больных достичь 2-летнюю ОВ, и у 76 % (R-B) и 87 % (R-СНОР) больных достичь 2-летнюю БСВ. Выполнение аутоТСКК в качестве консолидации позволила улучшить ОВ, но не БСВ: 2-летняя ОВ – 100 %, 2-летняя БСВ – 70 %. Согласно международным данным, различия по ОВ и БСВ в группах ФЛ с низкими и высокими значениями SUV (пороговые значения варьируют от 13,0 до 18,0) нивелируются проведением режимов R-СНОР [302, 325]. Продемонстрированная в данной работе высокая эффективность режимов R-СНОР в терапии больных ФЛ с  $SUV_{max} < 13,0$  подтверждает выводы международных коллег: 2-летняя ОВ и БСВ составила 100 % и 87 % соответственно. Антрациклин-содержащие режимы в отличие от курсов с бендамустином учитывают возможность существования трансформированных вариантов ФЛ, например, 1-2 тип с участками 3А, что не всегда подтверждено гистологически и не обнаруживается по данным ПЭТ/КТ, но имеет сравнительно неблагоприятный прогноз. Протокол последовательной высокодозной терапии с аутоТСКК оказался высокоэффективной программой, позволяющей у 100 % больных достичь 2-летнюю ОВ, в 70 % случаев преодолеть POD24 и сохранить полные продолжительные ремиссии (при сроке наблюдения 48 месяцев).

В группе ФЛ с  $SUV_{max} \geq 13,0$  2-летняя ОВ больных на терапии R-B и ВХТ-/+ аутоТСКК составила 100 %, на терапии R-СНОР – 80 % ( $p = 0,1$ ). Двухлетняя БСВ на терапии R-B составила 100 %, на R-СНОР – 65 %, на R-СНОР-R-DНАР – 65 %, на R-СНОР-R-DНАР-аутоТСКК – 90 % ( $p = 0,1$ ).

Сравнительный анализ эффективности различных схем терапии ФЛ с  $SUV < 13,0$  и  $\geq 13$  свидетельствует о том, что в группе с  $SUV \geq 13,0$  события, связанные с опухолью, на терапии R-СНОР случались чаще. Протокол ВХТ с

аутоТСКК оказался наиболее эффективным режимом терапии в обеих группах.

Впервые в данном исследовании вводятся понятия «гомогенного» и «гетерогенного» накопления РФП по данным ПЭТ/КТ при ФЛ. Мы не встретили публикаций, посвященных подобному анализу. Случаи ФЛ с гомогенным накоплением РФП (общая группа) отличались от случаев с гетерогенным накоплением следующими характеристиками: в этой группе преобладал короткий анамнез, 3А тип и Ki67 > 35 %. Частота ранних прогрессий/рецидивов в обеих группах была одинаковой, при этом процент летальных исходов от прогрессии опухоли в группе с гомогенным накоплением РФП оказался выше. Объяснением этому может быть более высокая настороженность врача в отношении терапии ФЛ с гетерогенным накоплением, чем с гомогенным. Предполагая возможность трансформации ФЛ в случае гетерогенного накопления РФП, врач предпочтение отдавал высокодозным режимам терапии.

В группе ФЛ с гомогенным накоплением РФП с SUV < 13,0 в отличие от группы с гомогенным накоплением РФП с SUV ≥ 13,0 преобладал 3А тип (p = 0,05). В этой группе процент ранних прогрессий/рецидивов был выше, чем в группе с SUV ≥ 13,0 (p = 0,01). Эти неожиданные результаты подчеркивают гетерогенность ФЛ и указывают на необходимость комплексного подхода при выборе терапии. Группа с SUV ≥ 13,0 имела более благоприятные клиничко-лабораторные и морфо-диагностические признаки, но процент летальных исходов оказался выше.

Сопоставление эффективности применяемых протоколов лечения и значений SUV не обнаружило статистически достоверных различий между группами ФЛ с гомогенным и гетерогенным накоплением РФП. Протокол последовательной высокодозной ПХТ с аутоТСКК в терапии ФЛ в обеих группах позволил улучшить результаты терапии и увеличить 2-летнюю ОВ до 100 %. Бессобытийная выживаемость в группах при выполнении аутоТСКК составила 100 % и 90 % соответственно.

Полученные нами результаты позволяют сделать следующие заключения:

- ПЭТ-сканирование перед лечением имеет высокую прогностическую

ценность;

- в случае показаний к биопсии необходимо стремиться к биопсии максимально «активного» (по SUV) опухолевого очага;
- в группе с гомогенным накоплением РФП в сравнении с группой с гетерогенным накоплением чаще встречался 3А цитологический тип ( $p = 0,17$ ) и  $Ki67 \geq 35\%$  ( $p = 0,15$ );
- значения  $SUV < 13,0$  и гомогенное накопление РФП не исключают трансформацию ФЛ, что не всегда диагностируется инструментально. Это диктует необходимость придерживаться комплексного диагностического подхода при выборе терапии ФЛ;
- в случае выбора терапии для пациента – кандидата для проведения интенсивных режимов терапии – с генерализованным поражением и наличием прогностически неблагоприятных признаков (3А тип, bulky,  $Ki-67 \geq 35\%$ , короткий анамнез заболевания  $< 7$  месяцев, earlyF) и гетерогенным накоплением РФП необходимо рассмотреть возможность выполнения интенсификации терапии первой линии.

### 3.5 Результаты молекулярно-генетического анализа

Применение полученных прогностических маркеров в реальной клинической практике, а также анализ неудач лечения позволили нам предположить, что на результаты терапии влияют биологические признаки, которые лежат в основе гетерогенности ФЛ и обуславливают развитие POD24. Нами выполнен анализ молекулярно-генетических признаков, которые могут быть ассоциированы с неблагоприятным прогнозом: мутации в гене *TP53*, *del17p/13*, *EZH2*, наличие/отсутствие реаранжировки гена *BCL2*.

#### 3.5.1 Прогностическая значимость мутаций в гене *TP53* и *del17p13*

Исследование на наличие/отсутствие мутаций в гене *TP53* и *del17p13*

выполнено в 29 случаях ФЛ (Таблица 3.7).

Ген *TP53* был исследован в 14 случаях, при этом мутации в 4–9 экзонах гена *TP53* выявлены у 2 больных (2 (14 %)): в первом случае – патогенная мутация в 7-м экзоне, во втором случае – непатогенная в том же экзоне. Оба пациента живы, но опухоль оказалась в обоих случаях рефрактерна к первой, второй и третьей линиям терапии. Пациентке П., 41 года, учитывая наличие bulky и высокий риск по FLIP1, был выполнен протокол последовательной высокодозной терапии без аутоТСКК (с учетом развившейся острой почечной недостаточности) с достижением частичной ремиссии (08/2019 г.). Проведена поддерживающая терапия ритуксимабом в объеме 6 введений и прекращена в связи с крайне тяжелым течением новой коронавирусной инфекции. В декабре 2022 года констатирован первый поздний рецидив, по поводу чего была выполнена блоковая терапия по программе mNHL-BFM-90 (блоки А-В-А) с ритуксимабом и ибрутинибом. При контрольном обследовании отмечена прогрессия заболевания. Пациентке выполнена CAR-T-клеточная терапия с однолинейной направленностью (CD19) в «Республиканском научно-практическом центре онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова» (Республика Беларусь). Достигнута полная ремиссия заболевания, сохраняющаяся 9 месяцев. Пациенту С., 63 лет, с учетом bulky и высокого риска по FLIP1 был также проведен протокол последовательной высокодозной терапии с аутоТСКК (11/2021 г.) с достижением полной ремиссии. Поддерживающей терапии ритуксимабом не выполнялась. В сентябре 2022 года констатирован первый ранний рецидив ФЛ. Пациент получал терапию ингибиторами PI3K без эффекта, далее терапия ритуксимабом в сочетании с леналидомидом с дальнейшим прогрессированием опухоли. Пациенту в том же Республиканском научно-практическом центре (Республика Беларусь) выполнена CAR-T-терапия с применением CAR-T-клеток с однолинейной направленностью (CD19). Достигнута полная ремиссия заболевания, сохраняющаяся 15 месяцев.

В 25 случаях проводилось исследование del17p13: отсутствие констатировано у 12 больных, наличие del17p13 – у 13 больных.

Таблица 3.7 – Исследование биоптатов ФЛ на наличие/отсутствие del17p13/mutTP53

Исследование опухоли на наличие/отсутствие del17p13/mutTP53 n = 29			
исследование мутаций в гене TP53 n = 14		исследование del17p13 n = 25	
mutTP53–	mutTP53+	del17p13–	del17p13+
12 (86 %)	2 (14 %)	12 (48 %)	13 (52 %)

Распределение случаев в зависимости от сочетания генетических нарушений представлено в Таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Количество случаев ФЛ в зависимости от сочетания генетических нарушений

Генетические нарушения	wtTP53	mutTP53	Не исследовали
Del17p13+	n = 3	0	n = 10
Del17p13–	n = 5	n = 2	n = 4
Не исследовали	n = 4	0	

С учетом результатов молекулярно-генетического анализа нами сформировано 6 групп больных, характеристики которых представлены в Таблице 3.9:

- Группа I (n = 3) – wtTP53 и del17p13+;
- Группа II (n = 5) – wtTP53 и del17p13–;
- Группа III (n = 2) – mutTP53 и del17p13–;
- Группа IV (n = 4) – wtTP53 и без исследования del17p13;
- Группа V (n = 10) – del17p13+ и без исследования гена TP53;
- Группа VI (n = 5) – del17p13– и без исследования гена TP53.

Группа I (n = 3) – wtTP53 и del17p13+

В группу включены 1 мужчина : 2 женщины с медианой возраста

34 года (30–38). В 2/3 случаях диагностирован 3А цитологический тип ФЛ, медиана Ki67 – 50 % (15–60 %). У 2/3 больных диагностирована 4 стадия по Ann Arbor, у всех пациентов наблюдалось наличие экстранодальных очагов. Медиана активности ЛДГ составила 522 Е/л (423–868). Терапию по схеме R-CHOP получил 1 пациент – без эффекта, ВХТ с аутоТСКК – 2 пациента, без эффекта. Ранний рецидив/прогрессия случились у всех исследуемых больных с летальным исходом (3/3 (100 %)).

Группа II (n = 5) – *wtTP53* и *del17p13*–

В группу включены 3 мужчины : 2 женщины с медианой возраста 46 лет (35–63). Только в 1/5 случае диагностирован 3А цитологический тип ФЛ. Медиана Ki67 составила 20 % (7–40 %). У 3/5 больных диагностирована 4 стадия по Ann Arbor, у 2/5 пациентов отмечается наличие экстранодальных очагов. Медиана активности ЛДГ 274 Е/л (196–667). Все пациенты получили ВХТ с аутоТСКК, а 4/5 – с достижением полной ремиссии (медиана наблюдения 13 месяцев). У 1 больного случился ранний рецидив.

Группа III (n = 2) – *mutTP53* и *del17p13*–

В группу включены 1 мужчина : 1 женщина в возрасте 41 и 63 года. Случаи соответствовали 1-2 и 3А цитологическому типу ФЛ соответственно, Ki67 – 10 % и 80 % соответственно. Больным установлена 3 и 4 стадия по Ann Arbor, у обоих отмечается наличие экстранодальных очагов. Активность ЛДГ составила 199 и 385 Е/л. У обоих пациентов отмечена кратковременная ремиссия после первой линии терапии, а далее в рецидиве – рефрактерное течение опухоли. Оба пациента получили в первой линии терапии ВХТ, в одном случае – аутоТСКК не выполняли, в другом случае – выполняли. В обоих случаях заболевание продолжало прогрессировать, несмотря на многочисленные попытки проведения ПХТ. В обоих случаях ремиссия заболевания достигнута после CAR-T-терапии с введением CAR-T-клеток с однолинейной направленностью (CD19). Пациенты живы, находятся в ремиссии заболевания (медиана наблюдения 20 месяцев).

Группа IV (n = 4) – *wtTP53* без исследования *del17p13*

В группу включены 2 мужчины : 2 женщины с медианой возраста 45 лет (45–49). У 3/4 больных диагностирован 3А цитологический тип ФЛ,

медиана Ki67 – 55 % (20–80 %). У 2/4 больных диагностирована 4 стадия по Ann Arbor. У 2/4 пациентов отмечено наличие экстранодальных очагов. Медиана активности ЛДГ составила 340 Е/л (148–650). У двоих пациентов, которые получили режимы R-СНОР, случились ранние рецидивы с последующим летальным исходом вследствие прогрессирующего течения ФЛ. У двоих пациентов, которым выполнена ВХТ с аутоТСКК, достигнуты полные ремиссии (медиана наблюдения 21 месяц).

Группа V (n = 10) – del17p13+ без исследования *TP53*

В группу включены 3 мужчин: 7 женщин с медианой возраста 46 лет (31–52). У 6/10 больных диагностирован 3А цитологический тип ФЛ, медиана Ki67 – 25 % (2–95 %). У 7/10 больных диагностирована 4 стадия по Ann Arbor, у 2/10 пациентов отмечается наличие экстранодальных очагов. Медиана ЛДГ 374,5 Е/л (301–7 806). Пятеро пациентов получили режимы R-СНОР, из них у троих случились ранние рецидивы с летальным исходом. Из 5 пациентов, которым выполнена ВХТ с аутоТСКК, у 3 – достигнуты полные ремиссии (медиана наблюдения 40 месяцев), у 2 больных случился ранний рецидив.

Группа VI (n = 5) – del17p13– без исследования *TP53*

В группу включены 1 мужчина : 4 женщины с медианой возраста 40 лет (32–61). У 3/5 больных диагностирован 3А цитологический тип ФЛ, медиана Ki67 – 30 % (20–60 %). У 4/5 больных диагностирована 4 стадия по Ann Arbor, у 2/5 пациентов отмечается наличие экстранодальных очагов. Медиана ЛДГ 675 Е/л (351–1 627). Одна пациентка получила терапию по схеме R-СНОР с последующим летальным исходом вследствие прогрессирующего течения ФЛ. У 4 пациентов, которым выполнена ВХТ с аутоТСКК, достигнуты и сохраняются полные продолжительные ремиссии (медиана наблюдения 43 месяца).

Сформированные группы крайне малы и несопоставимы по количеству пациентов. Мутации в гене *TP53* среди случаев 1-3А ФЛ встречаются редко (2/14 (14 %)), при этом патогенные мутации выявляются еще реже (1/14 (7 %)). В связи с этим оценить влияние *mutTP53* на прогноз ФЛ невозможно, можно лишь указывать тот факт, что наличие мутации в гене *TP53* ассоциировано с рефрактерностью к первой, второй и третьей линиям терапии.

Таблица 3.9 – Характеристика пациентов в группах в зависимости от исследования наличия del17p13/mutTP53

Группа	№	Пол	Возраст	Анамнез, мес.	Стадия	к. м	Экстр.очаги	Цит. тип	Ki67 %	Bulky	ЛДГ, Е/л	В-симптомы	FLPI	PP13	Терапия	POD24
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
<i>wtTP53</i> и del17p13+ n=3 Группа I	1	ж	38	2	4	+	+	2	15	+	868	+	4	2	R-CHOP	да
	2	м	30	3	4	-	+	3A	50	+	522	+	3	3	R-CHOP-R-DHAP+аутоТСКК	да
	3	м	34	2	3	-	+	3A	60	-	423	+	1	2	R-CHOP-R-DHAP+аутоТСКК	да
<i>wtTP53</i> и del17p13- n=5 Группа II	4	ж	35	2	4	+	+	2	15	+	667	+	4	4	R-CHOP-R-DHAP+аутоТСКК	да
	5	м	46	2	3	+	-	2	7	-	196	+	1	1	R-CHOP-R-DHAP+аутоТСКК	нет
	6	м	63	3	4	+	-	3A	40	-	274	+	3	3	R-CHOP-R-DHAP+аутоТСКК	нет
	7	ж	63	2	4	-	+	2	40	+	223	+	3	3	R-CHOP-R-DHAP+аутоТСКК	нет
	8	м	38	2	3	+	-	2	20	+	590	+	1	3	R-CHOP-R-DHAP+аутоТСКК	нет

Продолжение Таблицы 3.9

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
<i>mutTP53</i> и <i>del17p13-</i> n = 2 Группа III	9	ж	41	3	3	+	-	2	10	+	385	+	3	1	R-CHOP-R-DHAP	нет
	10	м	63	2	4	+	+	3A	80	+	199	+	3	4	R-CHOP-R-DHAP+аутоТСКК	да
<i>wtTP53</i> без <i>del17p13</i> n=4 Группа IV	11	м	46	1	4	-	+	3A	40	+	650	+	2	4	R-CHOP	да
	12	ж	49	1	3	-	-	3A	80	-	456	+	3	3	R-CHOP	да
	13	м	45	1	2	-	-	3A	70	+	224	+	0	4	R-CHOP-R-DHAP+аутоТСКК	нет
	14	ж	45	2	4	+	+	2	20	-	148	+	3	1	R-CHOP-R-DHAP+аутоТСКК	нет
<i>del17p13+</i> без <i>TP53</i> n = 10 Группа V	15	ж	49	3	4	+	-	3A	20	+	341	+	3	3	R-CHOP	да
	16	ж	32	3	4	+	-	2	2	+	301	+	4	2	R-CHOP	да
	17	ж	34	2	2	+	-	1	95	-	388	+	1	1	R-CHOP	нет
	18	ж	52	2	3	-	-	3A	90	+	359	+	4	4	R-CHOP	да
	19	м	31	1	4	+	-	3A	20	+	1 690	+	3	4	R-CHOP	нет
	20	м	49	2	4	+	-	2	90	+	175	+	3	1	R-CHOP-R-DHAP+аутоТСКК	нет
	21	м	47	3	4	+	+	3A	20	+	7 806	+	4	4	R-CHOP-R-DHAP+аутоТСКК	да
	22	ж	39	3	3	+	-	2	50	-	361	+	2	0	R-CHOP-R-DHAP+аутоТСКК	нет

Окончание Таблицы 3.9

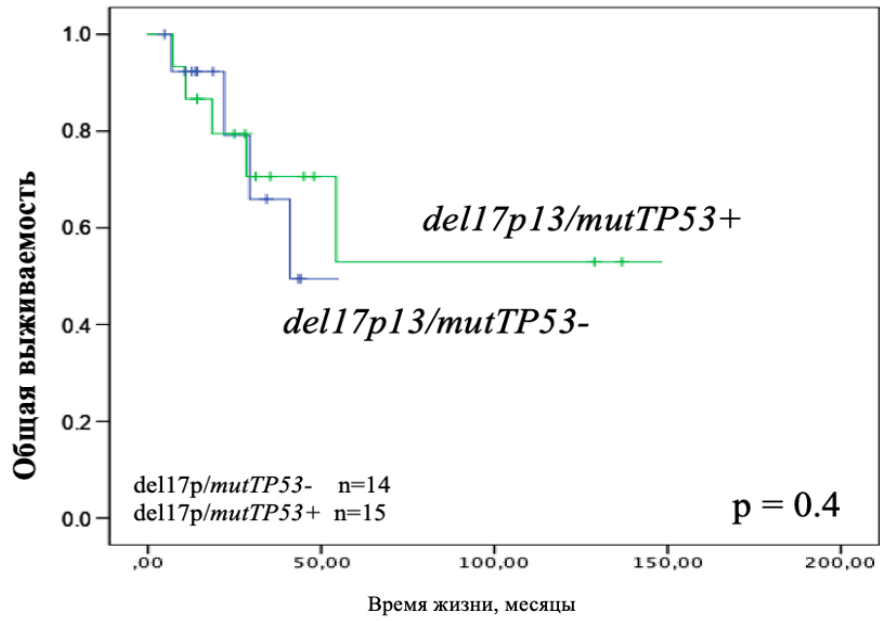
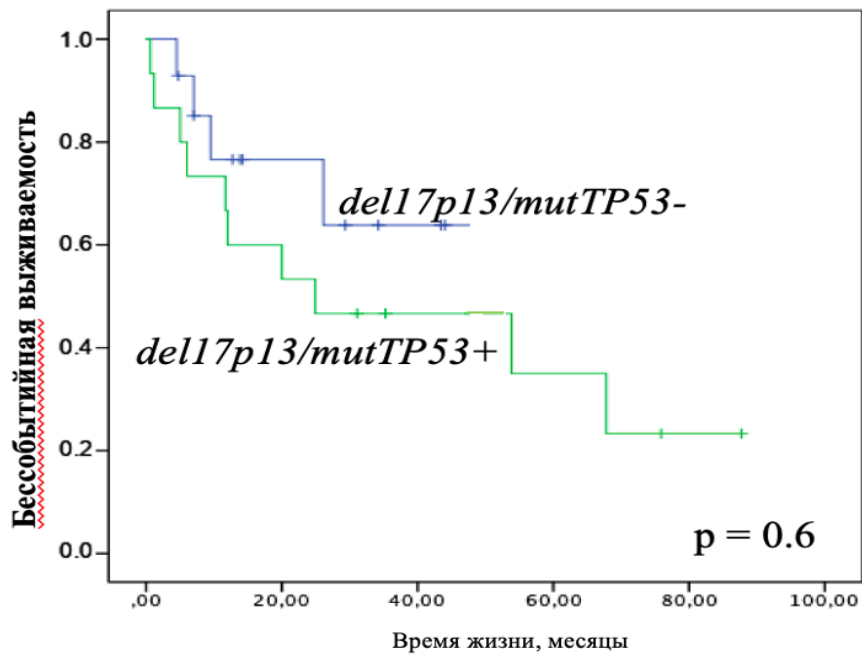
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
del17p13+ без TP53 n = 10 Группа V	23	ж	50	3	4	–	+	3A	30	+	825	+	3	3	R-CHOP-R- DHAP+аутоТСКК	да
	24	ж	45	3	4	+	–	3A	20	+	480	+	4	2	R-CHOP-R- DHAP+аутоТСКК	нет
Del17p13- без TP53 n = 5 Группа VI	25	ж	61	2	4	–	–	3A	60	+	1 627	+	4	1	R-CHOP	да
	26	ж	40	2	3	–	+	3A	40	+	351	+	2	3	R-CHOP-R- DHAP+аутоТСКК	нет
	27	ж	32	2	4	+	+	2	20	–	675	+	4	0	R-CHOP-R- DHAP+аутоТСКК	нет
	28	м	33	3	4	+	–	2	20	–	470	+	4	1	R-CHOP-R- DHAP+аутоТСКК	нет
	29	ж	40	1	4	+	–	3A	30	+	779	+	3	3	R-CHOP-R- DHAP+аутоТСКК	нет

Равноправное негативное влияние *del17p13* и *mutTP53* на течение ФЛ и малое количество больных позволяет объединить пациентов в две группы: с отсутствием ( $n=14$ , группа 1)/наличием ( $n=15$ , группа 2) любого события – *del17p13* или *mutTP53* (Таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Характеристика пациентов в группах с отсутствием/наличием *del17p13/mutTP53*

Параметры	n = 29		p
	<i>del17p/mutTP53</i> – (Группа 1) n = 14	<i>del17p/mutTP53</i> + (Группа 2) n = 15	
Ж/М	8 (57 %)/6 (43 %)	8 (53 %)/7 (47 %)	0,84/0,84
Возраст, медиана (min–max), годы	45 (32–63)	42 (30–63)	0,7
FLPI высокий риск	9 (64 %)	12 (80 %)	0,3
РРЗ средний риск	1 (7 %)	3 (20 %)	0,32
РРЗ высокий риск	10 (71 %)	7 (47 %)	
3А тип	7 (50 %)	7 (47 %)	0,86
R-B	нет	нет	нет
R-CHOP	4 (29 %)	7 (47 %)	0,32
R-CHOP-R-DHAP	1 (7 %)	1 (6 %)	0,96
R-CHOP-R-DHAP-аутоТСКК	9 (64 %)	7 (47 %)	0,34
POD24	4 (29 %)	9 (60 %)	0,09
Летальные исходы вследствие прогрессии	4 (29 %)	5 (33 %)	0,4

Двухлетняя ОВ в группе 1 составила 79 %, в группе 2 – 79 % ( $p=0,4$ ).  
Двухлетняя БСВ в группе 1 составила 76 %, в группе 2 – 60 % ( $p=0,6$ )  
(Рисунки 3.31 и 3.32).

Рисунок 3.31 – ОБ в группах ФЛ с *del17p/mutTP53+/-*Рисунок 3.32 – БСВ в группах ФЛ с *del17p/mutTP53+/-*

Анализ неблагоприятных ранних событий, связанных с опухолью (POD24), продемонстрировал, что доля больных с POD24 в группе без генетического события составила 4 (29 %) случая против 9 (60 %) в группе больных с

генетическим событием ( $p = 0,09$ ).

В группе 1 на терапии R-СНОР ( $n = 4$ ) у двух больных случились ранние рецидивы ФЛ. На терапии R-СНОР-DНАР ± аутоТСКК ( $n = 10$ ) у двух больных отмечено раннее прогрессирование ФЛ.

В группе 2 на терапии R-СНОР ( $n = 7$ ) у 5 больных случились ранние рецидивы. На терапии R-СНОР-DНАР ± аутоТСКК ( $n = 8$ ) у 3 больных отмечено раннее прогрессирование ФЛ.

Таким образом, на терапии R-СНОР частота случаев POD24 оказалась выше в группе с наличием любого из событий  $del17p/mutTP53$ , чем в группе с отсутствием  $del17p/mutTP53$ : 5 (71 %) против 2 (50 %) соответственно ( $p = 0,48$ ). ВХТ ± аутоТСКК позволила улучшить результаты терапии в каждой группе, однако, случаев POD24 в группе с наличием любого из событий  $del17p/mutTP53$  сохранялось выше, чем в группе с отсутствием  $del17p/mutTP53$ : 3 (38 %) против 2 (20 %) соответственно ( $p = 0,41$ ).

Обсуждение. Таким образом, при ФЛ 1-3А цитологического типа сочетание В-симптомов, быстрого роста опухоли (от 1 до 3 месяцев), активности ЛДГ выше нормы, особенно у больных до 40 лет, наблюдается у 8 % больных (29/362), что служит поводом к исследованию  $del17p13$  и мутаций в гене  $TP53$ . В таких случаях  $del17p13$  выявляется у 52 % больных, мутации в гене  $TP53$  – у 14 % больных. Любое из этих событий при наличии соответствующих симптомов выявляется при 1-2 типе в 53 % случаях, при 3А типе – 47 %. Наличие данных генетических событий может быть «прикрыто» спокойной морфологической картиной опухоли, что в рутинной клинической практике обманчиво склоняет к выбору более спокойных режимов терапии. Исследование в региональных клиниках рутинно не выполняется. Проведение генетических анализов возможно в референсных центрах. В случае диагностики первичного больного с сочетанием двух и более признаков – наличием В-симптомов, быстрого роста опухоли (от 1 до 3 месяцев), активности ЛДГ выше нормы – при любой морфологической картине опухоли необходимо исследование биопсийного материала в референсном центре с проведением генетических исследований для установления более точного

диагноза. Наличие мутации в гене *TP53* приводит к рефрактерности к первой, второй и третьей линиям терапии. Зная это, в качестве терапии необходимо рассмотреть возможность выполнения CAR-T терапии в более ранние сроки. Стремление к достижению длительной полной ремиссии заболевания больного ФЛ с del17p13 при отсутствии мутаций в гене *TP53* диктует необходимость выполнения программы последовательной высокодозной терапии с аутоТСКК в первой линии терапии. Небольшое количество случаев пока не позволяет сделать окончательные выводы относительно долгосрочного прогноза в отношении эффективности CAR-T терапии при *mutTP53* и аутоТСКК при del17p13 и требует продолжить наблюдение и набор данных.

### **3.5.2 Прогностическая значимость мутаций в гене *EZH2***

В работе выполнено изучение прогностической значимости драйверных мутаций в гене *EZH2*, как частого генетического события, наблюдающегося при ФЛ 1-3А цитологического типа. Исследование гена *EZH2* выполнено на биоптатах опухолевых лимфатических узлов до начала ПХТ у 80 пациентов с ФЛ. В исследовании приняли участие 34 мужчины и 46 женщин с медианой возраста 53 года (30–81). Короткий анамнез заболевания (менее 7 месяцев) наблюдался у 39/80 (49 %) пациентов. Стадия по Ann Arbor III-IV определена у 67/80 (84 %) больных. Большие опухолевые конгломераты размером более 6 см встречались в половине случаев – 36/80 (45 %). Сниженная концентрация гемоглобина менее 120 г/л диагностирована у 23/80 (29 %) пациентов. Повышенная активность ЛДГ выше нормальных значений (247 Е/л) и наличие В-симптомов наблюдались в 62/80 (78 %) и 41/80 (51 %) случаях соответственно. Поражение костного мозга выявлено у 33/80 (40 %) больных. Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи выполнено в половине случаев (40/80 (50 %)), из них повышение сывороточного  $\beta$ 2-микроглобулина выше нормальных значений диагностировано у 23/40 (58 %). Патологическая секреция парапротеина не была обнаружена ни в одном случае.

Морфологические характеристики случаев оказались следующими: 1-2 цитологический тип диагностирован у 40/80 (50 %) пациентов, и 3А тип – у 40/80 (50 %) пациентов. Нодулярный характер опухолевого роста ФЛ определен в 20/80 (25 %) случаях, нодулярно-диффузный – в 45/80 (56 %), диффузный – в 15/80 (19 %). Медиана Ki-67 составила 33 % (5–90 %). При сопоставлении двух факторов – морфологии опухоли и Ki-67 более 35 % – выявлено, что при 1-2 цитологическом типе Ki-67 более 35 % обнаружен лишь у 5/40 (13 %) пациентов, в то время как при 3А типе эти значения встречаются в 6 раз чаще – у 35/40 (88 %) пациентов.

Пациенты из исследованной когорты получали следующие варианты индукционной терапии: R-СНОР – 59/80 (74 %), R-В – 7/80 (9 %), R-СНОР-R-ДНАР + аутоТСКК – 14/80 (17 %).

Мутации в 16-м экзоне гена *EZH2* (*mutEZH2*) обнаружены у 10/80 (13 %) пациентов. У всех пациентов была выявлена миссенс-мутация в положении p.Y646, у одного пациента было выявлено одновременно 2 мутации: p.K639N и p.Y646N в 16-м экзоне. В группе *mutEZH2* преобладал 3А цитологический тип в 7/10 (70 %) случаях, 1-2 тип – в 3/10 (30 %) случаях.

Дикий тип *EZH2* (*wEZH2*) выявлен соответственно у 70/80 (87 %) пациентов. В этой группе 1-2 цитологический тип ФЛ и 3А тип встречались в равном проценте случаев: в 33/70 (47 %) и 37/70 (53 %) случаях соответственно.

Двухлетняя ОВ в группах *mutEZH2/wEZH2* составила 80 % и 90 % соответственно ( $p = 0,8$ ) (Рисунок 3.33). В группе с *mutEZH2* число случаев POD24 оказалось выше, чем в группе с *wEZH2*: 6 (60 %) против 22 (31 %) ( $p = 0,08$ ).

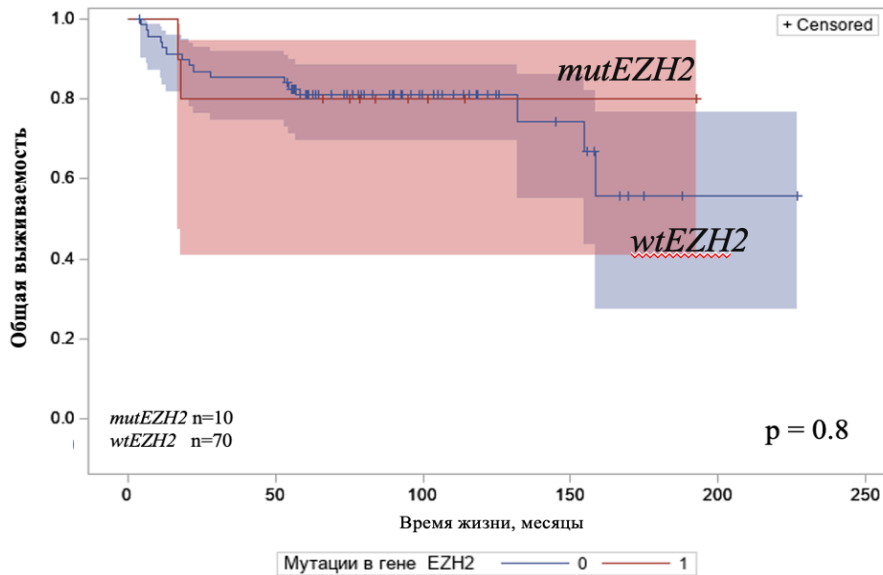


Рисунок 3.33 – ОВ в группах *mutEZH2/wEZH2*

Группы *mutEZH2/wEZH2* были сбалансированы по основным демографическим, клиническим и морфологическим параметрам. Все пациенты с *mutEZH2* получали терапию R-СНОР. При оценке двухлетней ОВ в двух группах *mutEZH2/wEZH2* (группа с *mutEZH2* n = 10, группа *wEZH2* n = 49) на аналогичной терапии (R-СНОР) результаты оказались сопоставимыми: 78 % и 87 % соответственно (p = 0,9) (Рисунок 3.34). Отсутствие различий в ОВ на терапии R-СНОР подтверждает международные данные о том, что схема R-СНОР нивелирует различия в ОВ по сравнению курсами R-В, которая при *mutEZH2* менее эффективна. Так, в исследовании С. Martínez-Laperche с соавторами пациенты с *mutEZH2*, получавшие R-СНОР, по сравнению с теми, кто получил R-В, имеют более низкую частоту рецидивов (в течение 4 лет 10 % против 42 %, p = 0,09), более высокую 4-летнюю БПВ (92 % против 40 %, p = 0,039) и более высокую 4-летнюю ОВ (100 % против 78 %, p = 0,039) [128].

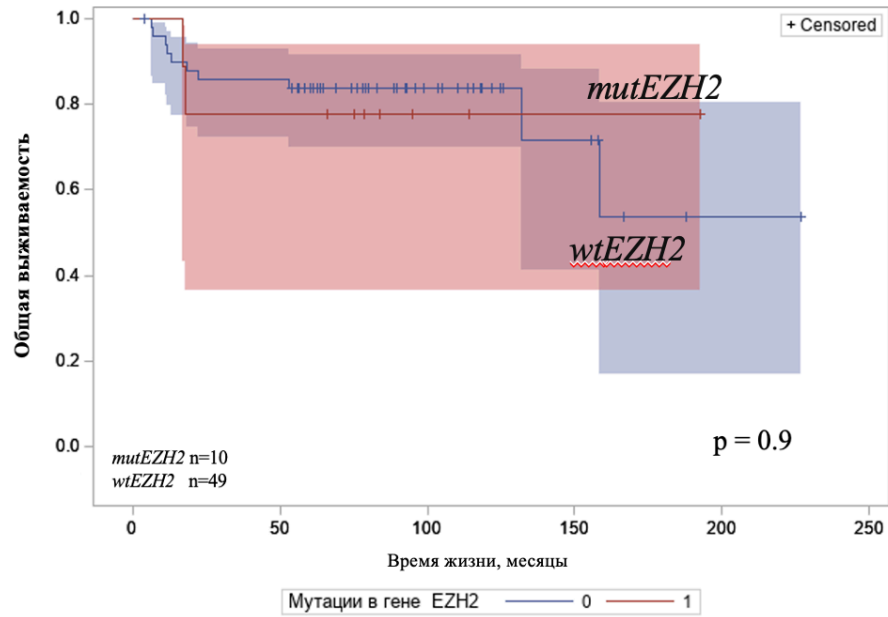


Рисунок 3.34 – ОВ в группах *mutEZH2/wtEZH2* на терапии R-CHOP

Двухлетняя БСВ в группах *mutEZH2/wtEZH2* на терапии R-CHOP составила 55% и 77% соответственно ( $p=0,07$ ) (Рисунок 3.35).

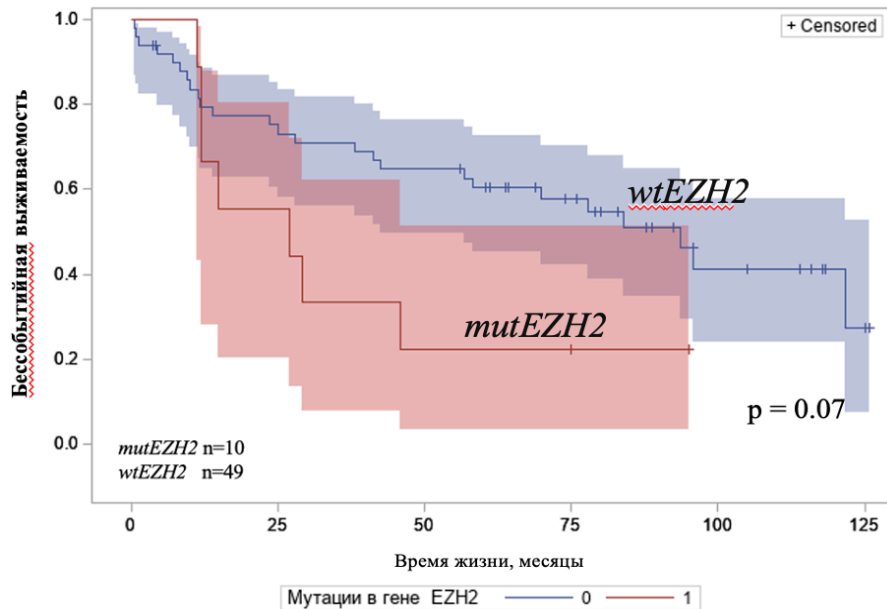


Рисунок 3.35 – БСВ в группах *mutEZH2/wtEZH2* на терапии R-CHOP

Отдельно нами проведено сопоставление результатов экспрессии белка EZH2 в биоптате опухоли и молекулярно-генетических исследований гена *EZH2* (оценка экспрессии белка EZH2 представлена в Главе 7). Исследование экспрессии белка EZH2 выполнено во всех случаях *mutEZH2* (n = 10) и в 20 случаях *wEZH2*. Экспрессия белка EZH2 считалась высокой при наличии  $\geq 40\%$  позитивных клеток в биоптате опухоли. При *mutEZH2* варианте высокая экспрессия белка EZH2 ( $\geq 40\%$ ) наблюдалась в 7/10 (70 %) случаях, при *wEZH2* – 11/20 (55 %) (p = 0,3). Не выявлено корреляции между наличием/отсутствием мутации в гене *EZH2* и высокой экспрессией белка EZH2. В работах Sakhdari A. с соавторами и Voim J с соавторами описаны подобные закономерности. Авторы указали, что, например, при миелодиспластическом синдроме и при колоректальном раке мутированный вариант гена *EZH2* сочетается с отсутствием экспрессии белка EZH2 и экспрессия белка EZH2 продемонстрировала большее прогностическое влияние на ОВ, чем мутационный статус: *mutEZH2* вариант и отсутствие экспрессии белка ассоциированы с плохим прогнозом [126, 194]. Наблюдения исследователей указывают на то, что на гиперактивацию белков Polycomb-группы, в частности белка EZH2, влияет множество генетических событий: мутации в генах *MYC*, *BCL2*, *BCL6* и *TP53*. В последнее время обсуждается важность перекрестных нарушений между генами *MYC* и *TP53* [123, 405], а также *MYC* и *EZH2* [345].

#### Полиморфизм rs\_2072407 гена *EZH2*

Известно, что пять однонуклеотидных полиморфизмов (rs12670401, rs6464926, rs2072407, rs734005 и rs734004) гена *EZH2* достоверно ассоциированы с риском развития солидных опухолей, миелодиспластическим синдромом, хроническим миеломонобластным лейкозом [124, 298, 350, 366]. Прогностическая значимость полиморфизма rs\_2072407 гена *EZH2* при лимфопролиферативных заболеваниях ранее не изучалась. Генотипы rs\_2072407 гена *EZH2* в исследовании распределились следующим образом: AA – 24 % (n = 19), AG – 42 % (n = 34) и GG – 34 % (n = 27). Частота генотипов GG и AA в исследуемой выборке пациентов сопоставима с международными данными, в то время как генотип AG в

исследуемой выборке встречается значительно чаще. Генотипы AA и AG встречаются одинаково часто как в группе *mutEZH2* (4/10 (40 %) и 5/10 (50 %) соответственно), так и в группе *wEZH2* (15/70 (21 %) и 29/70 (41 %) соответственно). Частота неблагоприятных событий и летальных исходов POD24 при генотипах AA и AG как в группе *mutEZH2*, так и в группе *wEZH2* значительно выше, чем при генотипе GG (неблагоприятные события в группе *mutEZH2* при генотипе AA – 3/4 (75 %), при генотипе AG – 3/5 (60 %), при генотипе GG – 0/10 (0 %); неблагоприятные события в группе *wEZH2* при генотипе AA – 6/15 (40 %), при генотипе AG – 12/29 (41 %), при генотипе GG – 4/26 (15 %).

Распределение генотипов rs\_2072407 гена *EZH2* представлено в Таблице 3.11.

Таблица 3.11 – Распределение генотипов полиморфизма rs\_2072407 гена *EZH2* у больных ФЛ; сопоставление с результатами терапии

События, связанные с прогрессированием ФЛ	<i>mutEZH2</i> (n = 10)			<i>wEZH2</i> (n = 70)		
	AA 4/10	AG 5/10	GG 1/10	AA 15/70	AG 29/70	GG 26/70
Неблагоприятные события POD24	3/4	3/5	0/10	6/15	12/29	4/26
Смерть от прогрессии POD24	1/4	1/5	0/10	4/6	7/12	1/4

Генотипы AA и AG в сравнении с генотипом GG вне зависимости от типа гена *EZH2* у больных ФЛ ассоциированы с повышенным риском неблагоприятных событий (OR = 2.9 (95 % ДИ [1,2–10,6]), (p = 0,01). Вариант GG чаще встречается при диком типе гена *EZH2* (1/10 (10 %) против 26/70 (37 %) и ассоциирован с благоприятным прогнозом вне зависимости от типа гена *EZH2* (p = 0,065).

В исследовании впервые изучена прогностическая значимость аллелей гена *EZH2* при лимфопролиферативном заболевании: генотип GG rs2072407 гена *EZH2* в наибольшей степени был ассоциирован с высокой химиочувствительностью опухоли, нежели другие генотипы (p = 0,01). Генотип AA в rs\_207240 при ФЛ

1-2 и 3А цитологического типа в данной работе выявляется в 2 раза чаще, чем при солидных опухолях, что, возможно, ассоциировано с риском развития ФЛ в изученной когорте больных.

Обсуждение. Создание комплексных прогностических моделей для оценки риска POD24 при ФЛ, которые объединяют не только клинико-лабораторные, но и молекулярно-генетические маркеры, является актуальным на этапе диагностики. Подтверждением этому является существующая прогностическая модель m7-FLIPI, базирующаяся лишь на генетических маркерах, которая остается самой точной и высокочувствительной моделью среди предложенных прогностических индексов. В нашей работе на выборке пациентов с ФЛ 1-2 и 3А цитологического типа изучена прогностическая значимость наличия мутаций в гене *EZH2*. Прогностическая значимость мутированного типа гена *EZH2* ранее доказана исследователями [213] на большей группе больных без сопоставления с морфологическими особенностями опухоли. Мутированный тип гена *EZH2* является компонентом модели m7-FLIPI, а на основании продолжающихся исследований, направленных на повышение специфичности, чувствительности и увеличения стратификационных способностей созданной модели, выбран и включен в усовершенствованную модель POD24-PI для прогнозирования раннего прогрессирования ФЛ. Проведенное нами исследование драйверных мутаций в гене *EZH2* обнаружило наличие мутаций в 16-м экзоне гена *EZH2* у 13 % больных, при этом данное генетическое нарушение чаще обнаружено при 3А типе (60 %), чем при 1-2 (40 %). Терапия R-СНОР оказалась одинаково эффективной в группах *mutEZH2/wEZH2* и позволила у 80–90 % больных достичь 2-летнюю ОВ. Согласно мировым данным, режимы R-СНОР в терапии *mutEZH2* сравнительно эффективнее режимов R-В [128]. Основываясь на полученных нами данных и результатах международных исследований, можно сделать следующее заключение: R-СНОР является более эффективной схемой лечения в терапии *mutEZH2*, а R-В – в терапии *wEZH2*.

В представленном нами исследовании впервые изучена прогностическая значимость аллелей гена *EZH2* при лимфопролиферативном заболевании: генотип

GG rs2072407 гена *EZH2* в наибольшей степени был ассоциирован с высокой химиочувствительностью опухоли, нежели другие генотипы.

### 3.5.3 Прогностическая значимость реаранжировки *BCL2* (*BCL2-R*).

#### II этап исследования

С поисковой целью предикторов раннего прогрессирования ФЛ в новый анализ были включены параметры: метаболическая активность опухоли (ПЭТ/КТ), *mutEZH2*, наличие/отсутствие реаранжировки *BCL2* (*BCL2-R+/-*). Признак *mutTP53/del17p13* в новом анализе не участвовал ввиду малого количества данных ( $n = 29$ ). Результаты многофакторного анализа продемонстрировали, что помимо PPI3 и earlyF статистически значимым фактором риска, влияющим на ОВ и БСВ (события: прогрессия, рецидив, смерть) больных, является наличие/отсутствие реаранжировки *BCL2* ( $p = 0,0001$ ) (Таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Новый многофакторный анализ с помощью пошаговой модели Кокса. Включение инструментальных, молекулярно-генетических признаков

Pr > ChiSq	Признаки
0,0003	Ki-67 (>35 %)
0,0056	конгломерат bulky
< 0,0001	цитологический тип (1-2 и 3A)
0,0001	анамнез заболевания менее 7 мес.
0,0001	реаранжировка <i>BCL2</i>
0,07	ПЭТ-группа: гомо/гетеро
0,13	ПЭТ/КТ: SUV < 13,0 или $\geq 13,0$
0,0036	earlyF: ЛДГ $\geq 500$ Е/л и Hb < 110 г/л
0,31	<i>mutEZH2/wEZH2</i>

В группах с наличием/отсутствием реаранжировки *BCL2* получены достоверные отличия в ОВ и БСВ ( $p=0,0001$ ) (Рисунки 3.36 и 3.37).

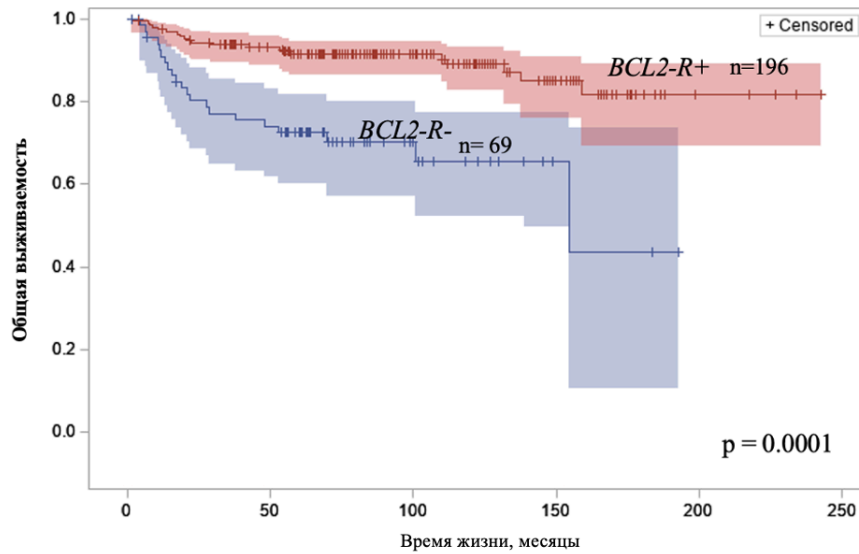


Рисунок 3.36 – ОВ больных в зависимости от наличия/отсутствия реаранжировки *BCL2*

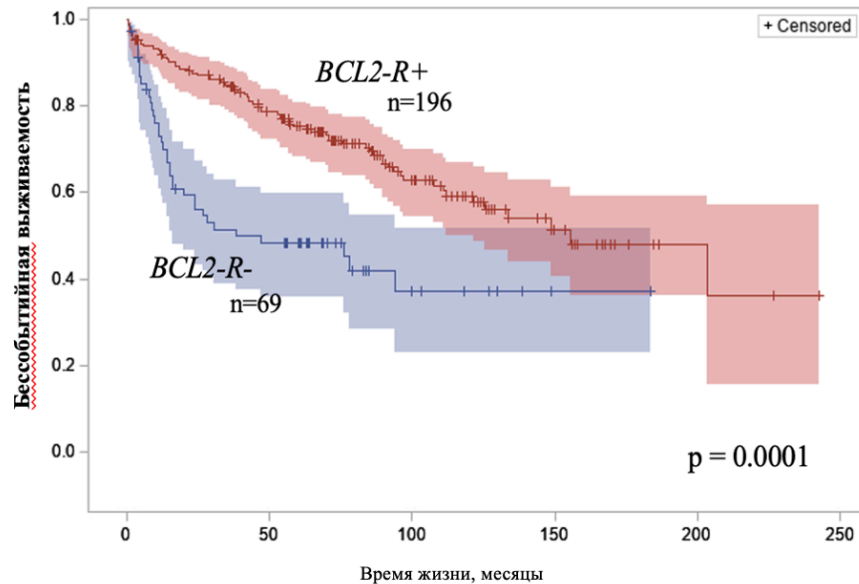


Рисунок 3.37 – БСВ больных в зависимости от наличия/отсутствия реаранжировки *BCL2*

Событийный анализ на раннем интервале наблюдения (0–24 месяца) помимо earlyF (для POD12  $p = 0,056$ , для POD24  $p = 0,044$ ) позволил отобрать признаки, достоверно влияющие на раннее прогрессирование (POD12 и POD24): PPI3 средний/высокий риск, наличие/отсутствие реаранжировки *BCL2* ( $p < 0,0001$ ) (Таблицы 3.13 и 3.14).

Таблица 3.13 – Ассоциация PPI3 средний/высокий риск с показателями раннего прогрессирования POD12 и POD24

Признак ранней прогрессии	В группе PPI3-2/3 = 0	В группе PPI3-2/3 = 1	ОШ	95 % ДИ	p Фишера
POD12 = 1	17/174 (10 %)	46/188 (24 %)	4,15	2,2–7,8	< 0,0001
POD24 = 1	22/174 (13 %)	54/188 (29 %)	4,25	2,20–7,68	< 0,0001

Таблица 3.14 – Ассоциация *BCL2* с показателями раннего прогрессирования POD12 и POD24

Признак ранней прогрессии	В группе <i>BCL2</i> = 0	В группе <i>BCL2</i> = 1	ОШ	95 % ДИ	p Фишера
POD12 = 1	28/69 (41 %)	28/196 (14 %)	4,098	2,193–7,657	< 0,0001
POD24 = 1	32/69 (46 %)	33/196 (17 %)	4,272	2,337–7,809	< 0,0001

Сопоставление прогностической значимости earlyF, PPI3 средний/высокий риск и *BCL2-R+/-* в отношении POD12 и POD24 свидетельствует о приоритетной значимости двух признаков PPI3 средний/высокий риск ( $p < 0,0001$ , HR 4,1) и *BCL2-R+/-* ( $p < 0,0001$ , HR 4,2), что и будет учтено при разработке протокола дифференцированной терапии больных ФЛ.

С учетом проведенного цитогенетического анализа были сформированы три группы больных:

- с наличием реаранжировки *BCL2* (группа *BCL2-R+* ФЛ,  $n = 196$ ),
- с отсутствием реаранжировки *BCL2* (группа *BCL2-R-* ФЛ,  $n = 69$ ),
- группа без цитогенетического/FISH анализа ( $n = 97$ ).

В группе *BCL2-R+* ФЛ ( $n = 196$ ) реаранжировка *BCL2* диагностирована

методом FISH в 171 (87 %) случае, методом СЦИ – в 25 (13 %) случаях.

В группе *BCL2-R-* ФЛ (n = 69) отсутствие реаранжировки *BCL2* во всех случаях подтверждено методом FISH. Далее будут представлены результаты сопоставления групп с наличием/отсутствием реаранжировки *BCL2* и отдельно – характеристика случаев и результатов терапии в группе без генетического исследования.

Обсуждение. Таким образом, проведенные нами событийный анализ на раннем интервале наблюдения (0–24 месяца) и новый многофакторный анализ с помощью пошаговой модели Кокса отобрали следующие два наиболее значимых признака, влияющих на ОВ и БСВ, и достоверно прогнозирующих раннюю летальность/раннее прогрессирование: PPI3 средний/высокий риск ( $p < 0,0001$ , HR 4,1) и *BCL2-R+/-* ( $p < 0,0001$ , HR 4,2). Высокая прогностическая ценность *BCL2-R+/-* свидетельствует о целесообразности включения исследования реаранжировки *BCL2-R* в диагностический протокол первичных больных ФЛ 1–3А цитологического типа. Полученные результаты будут учтены при разработке протокола дифференцированной терапии больных ФЛ. Новая классификация гематолимфатических опухолей ВОЗ (2024) также подчеркивает важность оценки данного параметра. С учетом доказанной прогностической значимости реаранжировки *BCL2* далее в отдельных главах будут охарактеризованы три сформированные нами группы больных: с наличием реаранжировки *BCL2* (n = 196 (74 %)), с отсутствием реаранжировки *BCL2* (n = 69 (26 %)), группа больных без цитогенетического/FISH анализа (n = 97).

Интенсивность метаболической активности опухоли и молекулярно-генетические признаки оказались не значимы согласно данным нового анализа. Признак *mutTP53/del17p13* в анализе не участвовал ввиду малого количества данных (n = 29), однако, требует внимания. Наличие мутаций в *TP53* или *del17p13* диагностируется и выявляется крайне редко у больных ФЛ 1-3А цитологического типа (из 14 исследуемых случаев в 14 % выявлены мутации в *TP53* (2/14), из 25 исследуемых случаев *del17p13* выявлена в 52 % (13/25). В рутинной клинической практике исследование выполняется лишь

в научно-исследовательских центрах, в региональных клиниках данные исследования не проводят в связи с отсутствием показаний с учетом российских клинических рекомендаций. Поводом для направления опухолевого материала в диагностические лаборатории для исследования данных генетических нарушений может явиться возраст до 40 лет, наличие В-симптомов, быстрый рост опухоли (от 1 до 3 месяцев), повышение активности ЛДГ выше нормальных значений.

Полученные результаты терапии в случае выявления *del17p13/mutTP53* свидетельствуют о высоких рисках раннего прогрессирования в данной группе больных ФЛ, что диктует необходимость проведения интенсификации терапии первой линии. Наличие мутаций в *TP53* при ФЛ ассоциировано с рефрактерностью к среднедозным и интенсивным режимам терапии.

**ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.  
ДВЕ ГРУППЫ БОЛЬНЫХ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ:  
С НАЛИЧИЕМ/ОТСУТСТВИЕМ РЕАРАНЖИРОВКИ ГЕНА *BCL2***

**4.1 Клинико-лабораторная и морфологическая характеристика случаев, сопоставление групп *BCL2-R+/-* фолликулярной лимфомы**

Сравнение групп *BCL2-R+/-* ФЛ по основным клинико-лабораторным параметрам приведено в Таблице 4.1.

Группы ФЛ с наличием/отсутствием реаранжировки гена *BCL2* были сопоставимы по основным демографическим и клиническим параметрам, однако, в группе *BCL2-R-* ФЛ достоверно чаще преобладали: 3А цитологический тип (67 % против 31 %, OR 4,533, 95 % ДИ [2,524–8,141],  $p < 0,001$ ), Ki67 > 35 % (64 % против 24 %, OR 5,580, 95 % ДИ [3,092–10,069],  $p < 0,001$ ), высокий риск по РР13 (58 % против 21 %, OR 5,057, 95 % ДИ [2,811–9,099],  $p < 0,001$ ). В тоже время распределение пациентов на группы риска по FLIPI не выявило различий между группами: в группе *BCL2-R-* ФЛ случаи с FLIPI 3–5 встречались в 59 % случаях, в группе *BCL2-R+* ФЛ – 56 % ( $p = 0,63$ ). Поражение костного мозга встречалось достоверно чаще в группе *BCL2-R+* ФЛ, чем при *BCL2-R-* ФЛ: 64 % против 35 % соответственно (OR 3,375, 95% ДИ [1,899–5,999],  $p < 0,001$ ).

Таблица 4.1 – Характеристика групп *BCL2-R+/-* ФЛ

Параметры	<i>BCL2-R+</i> n = 196 (74 %)	<i>BCL2-R-</i> n = 69 (26 %)	p
Ж/М	106 (54 %): 90 (46 %)	41 (59 %): 28 (41 %)	0,44
Возраст, медиана (min–max), годы	52 (30–80)	53 (32–81)	0,87
1-2 ц. тип	136 (69 %)	23 (33 %)	< 0,001
3А ц. тип	60 (31 %)	46 (67 %)	< 0,001

## Продолжение Таблицы 4.1

Параметры	<i>BCL2-R+</i> n = 196 (74 %)	<i>BCL2-R-</i> n = 69 (26 %)	p
Bulky	99 (51 %)	36 (52 %)	0,81
Стадия по Ann Arbor III-IV	173 (88 %)	60 (87 %)	0,77
ЛДГ выше нормальных значений	59 (30 %)	29 (42 %)	0,07
Поражение к/м+	126 (64 %)	24 (35 %)	< 0,001
Короткий анамнез (менее 7 мес.)	48 (24 %)	25 (36 %)	0,06
Ki67 > 35 %	47 (24 %)	44 (64 %)	< 0,001
В-симптомы+	116 (59 %)	38 (55 %)	0,55
РР13 высокий риск	42 (21 %)	40 (58 %)	< 0,001
FLIP1 высокий риск	110 (56 %)	41 (59 %)	0,63
Примечание: ж/м – соотношение женщины : мужчины, ц. тип – цитологический тип, к/м – костный мозг, ЛДГ – лактатдегидрогеназа.			

В классификации ВОЗ (5-е издание) [367] в отдельную группу – ФЛ преимущественно с диффузным ростом – объединены случаи ФЛ, где субстрат опухоли представлен преимущественно центроцитами с экспрессией CD23, имеющий диффузный характер опухолевого роста. Для этих случаев характерно отсутствие реаранжировки *BCL2*. Для этой группы больных характерно поражение паховых лимфатических узлов и благоприятный прогноз ФЛ. Среди исследуемой когорты больных (n = 265) в данной работе выявлено лишь 3 случая (3 (1 %) *BCL2-R-* ФЛ 1-2 цитологического типа с экспрессией CD23 опухолевыми клетками и диффузным ростом. Во всех случаях наблюдалась генерализация опухоли без поражения паховых лимфатических узлов: 1 случай – поражение носовых пазух, 2 – поражение шейных узлов с образованием bulky и поражением аксиллярных лимфатических узлов, 3 – с поражением групп лимфатических узлов выше и ниже диафрагмы, поражением селезенки и костного мозга. Отсутствие локального поражения лимфатических узлов пахово-подвздошной области

подтверждает, что данные случаи относятся к классическому варианту ФЛ. Пациентам проводились различные линии терапии: 1-й случай – терапия по схеме R-B, прогрессирование опухоли с дальнейшим рефрактерным течением и летальным исходом, 2-й случай – R-CHOP – R-DHAP-аутоТСКК, ранний рецидив заболевания с дальнейшим рефрактерным течением и летальным исходом, 3-й случай – 6 курсов R-CHOP с достижением полной ремиссии, которая сохраняется по настоящее время.

#### 4.2 Эффективность применяемых протоколов лечения, идентификация случаев высокого риска POD12/POD24, сопоставление групп *BCL2-R+/-* фолликулярной лимфомы

Режимы терапии, которые проведены в группах *BCL2-R+/-* ФЛ, представлены на Рисунке 4.1. Учитывая, что POD24 при ФЛ ассоциировано с высокой летальностью вследствие прогрессии опухоли и неблагоприятным прогнозом, оценка результатов терапии в группах *BCL2-R+/-* ФЛ будет проведена, ориентируясь на срок 24 месяца от начала лечения.

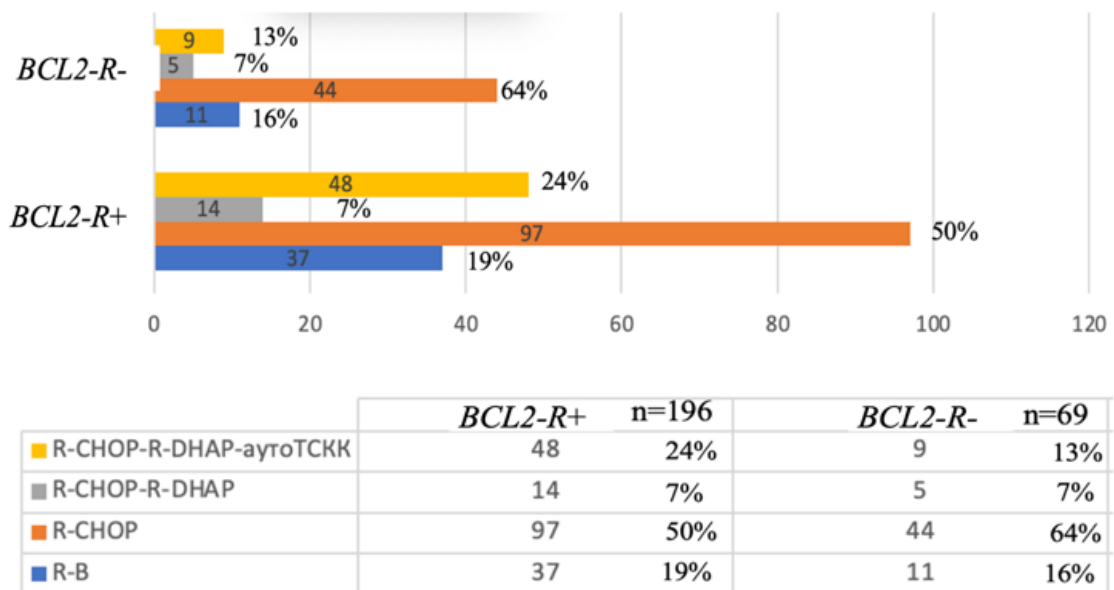


Рисунок 4.1 – Распределение терапии в двух группах *BCL2-R+/-* ФЛ

При проведении оценки эффективности применяемых в клинической практике режимов терапии ФЛ в двух сравниваемых группах получены следующие результаты: в группе *BCL2-R+* ФЛ 2-летняя ОВ на терапии R-B составила 97 %, на R-CHOP – 90 %, на R-CHOP-R-DHAP – 100 %, на R-CHOP-R-DHAP-аутоТСКК – 100 % ( $p = 0,1$ ). Двухлетняя БСВ на терапии R-B составила 80 %, на R-CHOP – 87 %, на R-CHOP-R-DHAP – 90 %, на R-CHOP-R-DHAP-аутоТСКК – 98 % ( $p = 0,04$ ) (Рисунки 4.2 и 4.3).

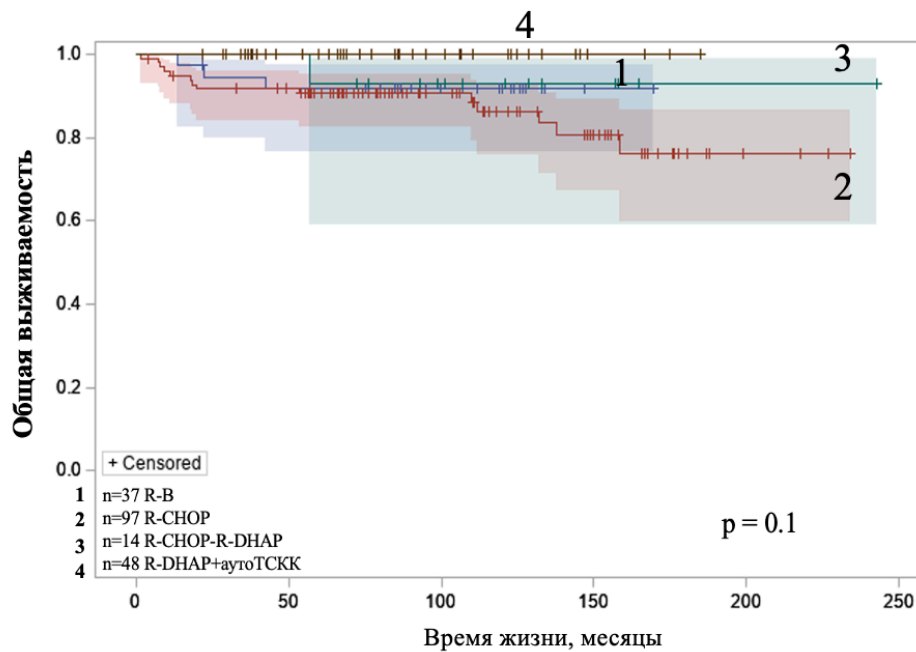


Рисунок 4.2 – ОВ больных ФЛ в группе *BCL2-R+* на разных протоколах терапии

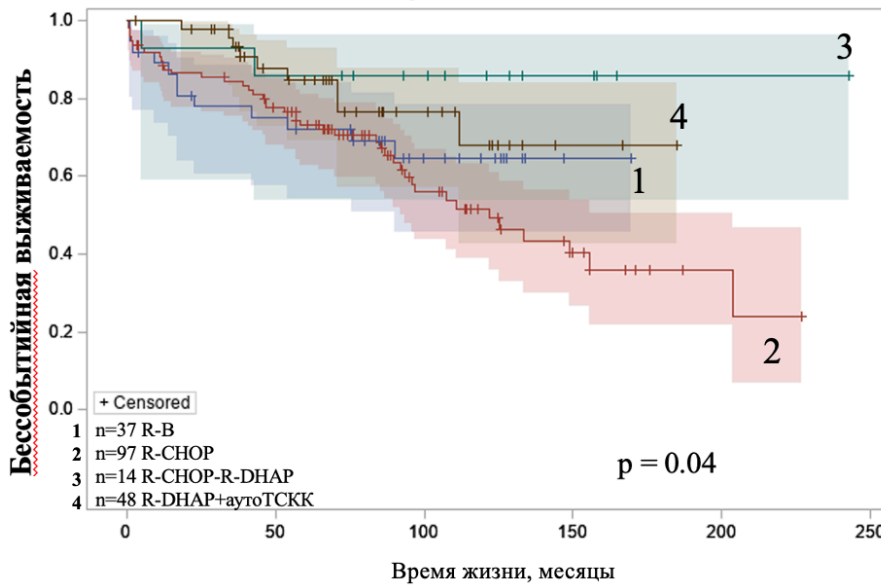


Рисунок 4.3 – БСВ больных ФЛ в группе *BCL2-R+* на разных протоколах терапии

Результаты терапии по схеме R-B в группе *BCL2-R+* ФЛ требуют уточнения: этот режим преимущественно выполняли больным старшей возрастной группы при отсутствии факторов неблагоприятного прогноза. Так, на терапии R-B больных старше 60 лет было 17 (46 %), на терапии R-CHOP – 19 (20 %).

Проведенный нами анализ неблагоприятных событий, связанных с прогрессией/рецидивом опухоли, демонстрирует, в группе *BCL2-R+* стандартные режимы терапии высоко эффективны и позволили достичь 2-летнюю ОВ 97 % и 90 % ( $p = 0,1$ ) соответственно, 2-летнюю БСВ 80 % и 87 % ( $p = 0,04$ ) соответственно. Наиболее эффективным режимом терапии в группе *BCL2-R+* ФЛ является протокол последовательной ВХТ ± аутоТСКК, позволяющий у большинства больных не только преодолевать POD24, но и достигать продолжительные полные ремиссии заболевания (более 10 лет без событий). Из 14 больных, которым выполнена последовательная ВХТ без аутоТСКК, случился 1 (7 %) ранний рецидив с летальным исходом вследствие прогрессии опухоли, 1 (7 %) – поздний рецидив с сохранением химиочувствительности опухоли. Из 48 случаев проведения ВХТ + аутоТСКК случилось 9 (19 %) событий: 5 ранних

событий, 1 из которых – с летальным исходом (у 2 (2/5) больных обнаружена *del17p13* в дебюте заболевания); 4 – поздних с сохранением химиочувствительности опухоли. Таким образом, исключив случаи с *del17p13*, можно заключить, что ВХТ + аутоТСКК у 45 (94 %) больных позволила достичь полной ремиссии в первой линии и преодолеть POD24 (медиана 42 месяца).

В группе *BCL2-R-* ФЛ результаты оказались существенно хуже по ОВ и БСВ по сравнению с *BCL2-R+* ФЛ. Двухлетняя ОВ на терапии по схеме R-B составила 75 %, на R-СНОР – 79 %, на R-СНОР-R-DНАР – 60 %, на R-СНОР-R-DНАР-аутоТСКК – 90 % ( $p = 0,9$ ). Двухлетняя БСВ на терапии R-B составила 30 %, на R-СНОР – 65 %, на R-СНОР-R-DНАР – 40 %, на R-СНОР-R-DНАР-аутоТСКК – 75 % ( $p = 0,006$ ) (Рисунки 4.4 и 4.5).

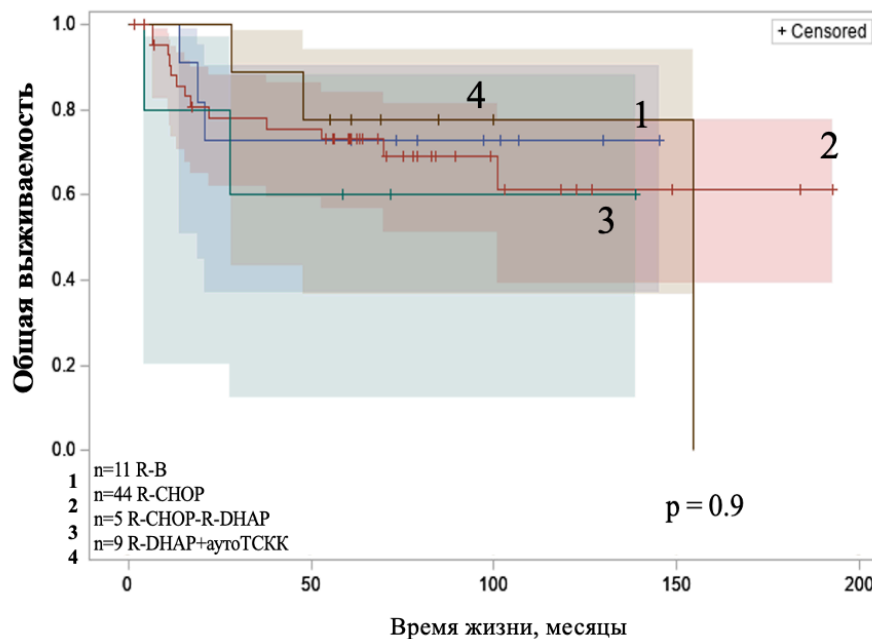


Рисунок 4.4 – ОВ больных ФЛ в группе *BCL2-R-* на разных протоколах терапии

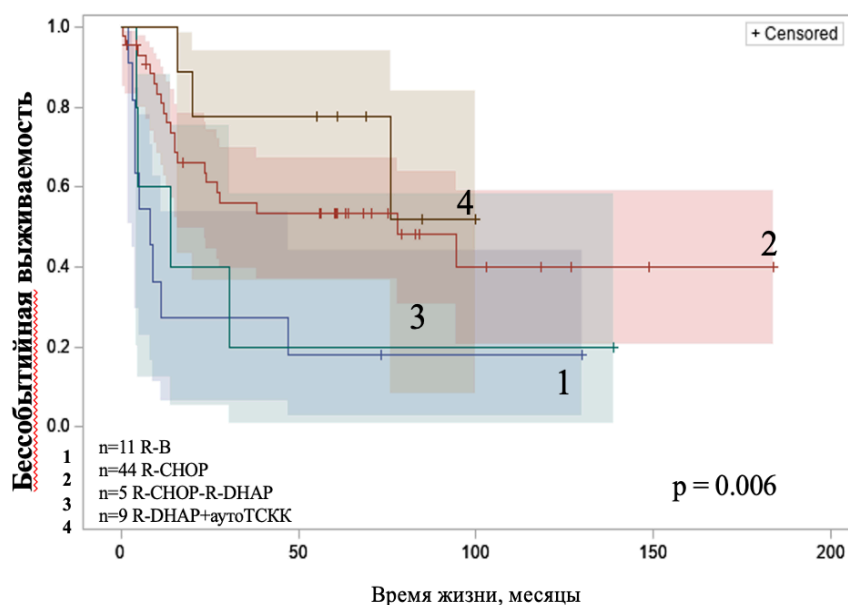


Рисунок 4.5 – БСВ больных ФЛ в группе *BCL2-R-* на разных протоколах терапии

Обсуждение. Известно, что прогрессирование ФЛ может происходить как по пути линейной эволюции с последовательным накоплением определенных генетических событий, так и дивергентно, когда одновременно из одной клетки-предшественницы образуются независимые опухолевые клоны, имеющие отличные генетические aberrации. От 10–40 % случаев ФЛ не имеют характерной реаранжировки гена *BCL2*. В литературе представлены единичные данные, посвященные молекулярно-биологическим особенностям данного варианта ФЛ. В отечественной литературе мы не встретили публикаций, посвященных этому вопросу. В данной работе впервые определена прогностическая значимость реаранжировки *BCL2* и сформированы две группы больных ФЛ, отличных по биологическим характеристикам, клиническому течению и прогнозу: *BCL2-R+/-* ФЛ. Среди 265 больных нодальной ФЛ с проведенным генетическим исследованием ФЛ с наличием реаранжировки *BCL2* составляет 74 % случаев, с отсутствием реаранжировки *BCL2* – 26 %. Обнаружено, что в группе *BCL2-R-* ФЛ в отличие от *BCL2-R+* ФЛ преобладает 3А цитологический тип ( $p < 0,001$ ), высокая пролиферативная активность опухолевых клеток Ki67  $> 35$  % ( $p < 0,001$ ) высокий риск по PPI3 ( $p < 0,001$ ). В группе реже диагностировано поражение

костного мозга ( $p < 0,001$ ). Нами дана сравнительная оценка эффективности стандартных и высокодозных режимов терапии. Обнаружены различия в эффективности применяемых протоколов лечения в исследовательских группах. *BCL2-R+ ФЛ* – прогностически более благоприятный вариант ФЛ по сравнению с *BCL2-R- ФЛ*, при котором эффективность стандартных (R-B, R-CHOP) режимов выше: 2-летняя ОВ составила 97% и 90 % ( $p = 0,1$ ) против 75 % и 79 % ( $p = 0,9$ ) соответственно, 2-летняя БСВ составила 80 % и 87 % ( $p = 0,04$ ) против 30 % и 65 % ( $p = 0,006$ ) соответственно. В группе *BCL2-R+ ФЛ* в отличие от группы *BCL2-R- ФЛ* интенсивные режимы терапии (R-CHOP-VXТ ± аутоТСКК) позволили достигнуть 2-летней ОВ у 100 % больных ( $p = 0,1$ ) против 60 % и 90 % ( $p = 0,9$ ) больных соответственно, 2-летней БСВ у 90 % и 98 % больных ( $p = 0,04$ ) против 40 % и 75 % больных ( $p = 0,006$ ) соответственно. Низкая эффективность стандартных и интенсивных протоколов терапии в группе *BCL2-R- ФЛ* диктует необходимость разработки принципиально новых алгоритмов лечения таких больных. Разработка алгоритмов, основанных на дифференцированном подходе к лечению больных ФЛ с учетом прогностических факторов, является основной задачей клиницистов. И только дифференцированный подход позволит исключить из определения фолликулярной лимфомы понятие «постоянно рецидивирующая», достичь максимального снижения рисков POD24 и рисков трансформации опухоли, добиться полных продолжительных ремиссий, от чего напрямую зависит не только продолжительность, но и качество жизни пациента.

#### **4.3 Роль РРІЗ в риск-адаптированном подходе к лечению группам *BCL2-R +/- фолликулярной лимфомы***

При подведении итогов результатов терапии определено, что в группе *BCL2-R+ ФЛ* наиболее эффективным режимом терапии является протокол последовательной VXТ ± аутоТСКК. Для определения показаний к терапии среднедозными (R-B/R-CHOP) и интенсивными (R-CHOP-R-DHAP ± аутоТСКК) режимами нами выполнено сопоставление предиктивной ценности РРІЗ в

отношении POD24 в группах *BCL2-R+/-* ФЛ на терапии R-СНОР (большее количество случаев для сравнения).

Ранее полученные нами данные продемонстрировали, что РРІЗ по сравнению с FLIP1 более контрастно стратифицирует больных на группы риска ( $p = 0,0001$ ) и достоверно прогнозирует POD12 и POD24 ( $p < 0,0001$ ). Из Таблицы 4.2 видно, что на терапии R-СНОР в группе *BCL2-R+* ФЛ частота событий POD24 ниже, чем в группе *BCL2-R-* ФЛ: 19 (20 %) против 18 (41 %), OR = 2,842, 95 % ДИ [1,299–6,217],  $p = 0,01$ . В группе *BCL2-R+* ФЛ с увеличением риска по РРІЗ увеличивается количество случаев POD24, что не наблюдается в группе *BCL2-R* ФЛ.

Таблица 4.2 – Частота случаев POD24 в двух группах – *BCL2-R+/-* ФЛ – на терапии R-СНОР в зависимости от группы риска РРІЗ

<i>BCL2-R+</i>				<i>BCL2-R-</i>			
группы риска		количество больных	POD24	группы риска		количество больных	POD24
n = 97	РРІЗ-1	48 (49 %)	4 (8 %)	n = 44	РРІЗ-1	9 (20 %)	3 (33 %)
	РРІЗ-2	23 (24 %)	7 (30 %)		РРІЗ-2	8 (18 %)	2 (25 %)
	РРІЗ-3	26 (27 %)	8 (31 %)		РРІЗ-3	27 (61 %)	13 (48 %)

Обсуждение. Таким образом, стандартные режимы терапии наиболее эффективны в группе *BCL2-R+* ФЛ с низким риском POD24 по РРІЗ, и в этой группе оправдан риск адаптированного подхода терапии. В остальных случаях (средний и высокий риск по РРІЗ в группе *BCL2-R+* ФЛ) целесообразно применение протокола последовательной ВХТ ± аутоТСКК. В группе *BCL2-R-* ФЛ стратификация больных на группы риска в зависимости от РРІЗ не эффективна.

#### 4.4 Оценка метаболической активности опухоли, сопоставление групп *BCL2-R+/-* фолликулярной лимфомы

В группе *BCL2-R+* ФЛ ПЭТ/КТ в дебюте заболевания выполнена 40 больным, в группе *BCL2-R-* ФЛ – 11 больным.

В разделе сопоставлена эффективность терапии в группах *BCL2-R+/-* ФЛ в зависимости от порогового значения SUV ( $SUV \leq 13,0$  и  $> 13,0$ ), а также в зависимости от гомогенного/гетерогенного накопления РФП.

Первым этапом проанализирована эффективность терапии в группах *BCL2-R+/-* ФЛ в зависимости от порогового значения SUV ( $SUV \leq 13,0$  и  $> 13,0$ ) (Таблица 4.3).

Группа больных с  $SUV \leq 13,0$ . Количество больных со значениями  $SUV \leq 13,0$  в группе *BCL2-R+* ФЛ составило 20, в группе *BCL2-R-* ФЛ – 5. В группе *BCL2-R+* ФЛ терапия по схеме R-B проведена 4 больным, R-CHOP – 9, R-CHOP-R-DHAP – 1, R-CHOP-R-DHAP-аутоТСКК – 6. В группе *BCL2-R-* ФЛ терапия по схеме R-B проведена 1 больному, R-CHOP – 3, R-CHOP-R-DHAP – 1. Различий между медианами минимальных и максимальных значений SUV в группе *BCL2-R+/-* ФЛ со значениями  $SUV \leq 13,0$  не получено. Доля случаев с 3А цитологическим типом была ниже в группе больных *BCL2-R+* ФЛ: 4 (20 %) против 3 (60 %). Частота случаев ранних прогрессий/рецидивов была достоверно ниже в группе больных *BCL2-R+* ФЛ, чем в группе *BCL2-R-* ФЛ: 3 (15 %) против 4 (80 %), 1 (5 %) против 3 (60 %). Причиной большего процента случаев POD24 в группе *BCL2-R-* ФЛ по сравнению с *BCL2-R+* ФЛ, вероятнее всего, является приоритетное использование среднедозных режимов терапии в этой группе (80 % против 65 %). Случаи POD24 в *BCL2-R+* ФЛ случились у троих больных: у двоих – на терапии R-CHOP (2/9), у одного – на терапии R-CHOP-R-DHAP-аутоТСКК (1/6). Случаи POD24 в *BCL2-R-* ФЛ случились у троих больных: у двоих – на терапии R-CHOP (2/3), у одного – на терапии R-CHOP-R-DHAP (1/1).

Группа больных с  $SUV > 13,0$ . Количество больных со значениями  $SUV > 13,0$  в группе *BCL2-R+* ФЛ составило 20, в группе *BCL2-R-* ФЛ – 6. В

группе *BCL2-R+* ФЛ терапия по схеме R-B проведена 3 больным, R-CHOP – 8, R-CHOP-R-DHAP – 1, R-CHOP-R-DHAP-аутоТСКК – 8. В группе *BCL2-R-* ФЛ терапия по схеме R-CHOP проведена 5 больным, R-CHOP-R-DHAP-аутоТСКК– 1. Различий между медианами минимальных и максимальных значений SUV в группе *BCL2-R+/-* ФЛ со значениями SUV > 13,0 не получено. Доля случаев с 3А цитологическим типом была ниже, чем в группе больных *BCL2-R+* ФЛ: 6 (30 %) против 4 (67 %). Различий в частоте случаев ранних прогрессий/рецидивов в группах не отмечено.

Таблица 4.3 – Сопоставление эффективности терапии в группах *BCL2-R+/-* ФЛ в зависимости от порогового значения SUV

SUV	Признаки	<i>BCL2-R+</i>	<i>BCL2-R-</i>
		n = 20	n = 5
≤ 13,0	SUVmin, медиана (min–max)	3,1 (1,6–9,4)	4,2 (2,06–12,0)
	SUVmax, медиана (min–max)	7,98 (2,69–13,0)	10,07 (5,92–13,0)
	3А тип	4 (20 %)	3 (60 %)
	POD24	3 (15 %)	4 (80 %)
> 13,0	n	n = 20	n = 6
	SUVmin, медиана (min–max)	3,1 (1,47–19,80)	3,3 (1,31–10,40)
	SUVmax, медиана (min–max)	19,39 (13,90–29,02)	21,13 (13,40–36,89)
	3А тип	6 (30 %)	4 (67 %)
	POD24	5 (25 %)	2 (33 %)

Следующим этапом выполнено сопоставление эффективности терапии в группах *BCL2-R+/-* ФЛ в зависимости от гомогенного/гетерогенного накопления РФП (Таблица 4.4).

Количество больных с гомогенным накоплением РФП в группе *BCL2-R+* ФЛ составило 20, в группе *BCL2-R-* ФЛ – 5. В группе *BCL2-R+* ФЛ терапия по схеме

R-B проведена 3 больным, R-СНОР – 11, R-СНОР-R-DHAP – 1, R-СНОР-R-DHAP-аутоТСКК – 5. В группе *BCL2-R-* ФЛ терапия по схеме R-B проведена 1 больному, R-СНОР – 5, R-СНОР-R-DHAP – 1.

В группе с гомогенным накоплением РФП частота случаев ранних прогрессий/рецидивов была ниже в группе больных *BCL2-R+* ФЛ, чем в группе *BCL2-R-* ФЛ: 2 (10 %) против 4 (80 %). Ранние рецидивы/прогрессии в группе *BCL2-R+* ФЛ случились у двоих больных на терапии R-СНОР (2/11 (18 %)). Случаи POD24 в *BCL2-R-* ФЛ случились у четырех больных: у одного – на терапии R-B (1/1), у двоих – на терапии R-СНОР (2/5), у одного – на терапии R-СНОР-R-DHAP (1/1).

Количество больных с гетерогенным накоплением РФП в группе *BCL2-R+* ФЛ составило 20, в группе *BCL2-R-* ФЛ – 6. В группе *BCL2-R+* ФЛ терапия по схеме R-B проведена 4 больным, R-СНОР – 6, R-СНОР-R-DHAP – 1, R-СНОР-R-DHAP-аутоТСКК – 9. В группе *BCL2-R-* ФЛ терапия по схеме R-СНОР проведена 5 больным, R-СНОР-R-DHAP-аутоТСКК – 1.

В группе с гетерогенным накоплением РФП частота случаев ранних прогрессий/рецидивов в группе *BCL2-R+* ФЛ и *BCL2-R-* ФЛ были сопоставимы: 3 (30 %) против 2 (33 %).

Таблица 4.4 – Сопоставление эффективности терапии в группах *BCL2-R+/-* ФЛ в зависимости от гомогенного/гетерогенного накопления РФП

SUV	Признаки	<i>BCL2-R+</i>	<i>BCL2-R-</i>
		n = 20	n = 5
Гомогенное	3A тип	7 (35 %)	3 (60 %)
	POD24	2 (10 %)	4 (80 %)
Гетерогенное	Признаки	n = 20	n = 6
	3A тип	3 (15 %)	4 (67 %)
	POD24	6 (30 %)	2 (33 %)

Обсуждение. Таким образом, при сопоставлении эффективности терапии в группах *BCL2-R+/-* ФЛ в зависимости от порогового значения SUV ( $SUV \leq 13,0$  и  $> 13,0$ ) различия получены в группе с  $SUV \leq 13,0$  и в группе с гомогенным накоплением РФП. Частота случаев ранних прогрессий/рецидивов при  $SUV \leq 13,0$  была ниже в группе больных *BCL2-R+* ФЛ, чем в группе *BCL2-R-* ФЛ. Процент случаев ранних прогрессий в группе *BCL2-R+* оказался низким – 15 %. В большинстве случаев опухоль сохраняла химичувствительность к стандартным режимам терапии (на терапии R-B рецидивов не было, на терапии R-CHOP рецидив случился у 2 (22 %) больных). В группе *BCL2-R-* результаты оказались существенно хуже: процент случаев POD24 составил 80 %. На терапии R-CHOP рецидивы случились у 67 % больных. Сравнение эффективности терапии в группах *BCL2-R+/-* некорректно ввиду малого количества больных, однако, подчеркивает высокую эффективность стандартных режимов в лечении больных *BCL2-R+* ФЛ и низкую эффективность – в лечении больных *BCL2-R-* ФЛ.

Изучение влияния гомогенного/гетерогенного накопления РФП в группах *BCL2-R+/-* ФЛ показало, что различия наблюдаются при гомогенном накоплении РФП. Частота случаев ранних прогрессий/рецидивов была ниже в группе больных *BCL2-R+* ФЛ, чем в группе *BCL2-R-* ФЛ. Ранние рецидивы/прогрессии на терапии R-CHOP в группе *BCL2-R+* ФЛ случились в 18 % случаев, в группе *BCL2-R-* ФЛ – в 40 %. Преобладание различий по POD24 в группах с  $SUV \leq 13,0$  и в группе с гомогенным накоплением РФП свидетельствует о том, что лечащий врач, не зная результатов генетического исследования, при терапии больных *BCL2-R-* ФЛ склонялся к выбору в пользу среднедозных режимов ПХТ (R-CHOP).

#### **4.5 Молекулярная характеристика случаев, сопоставление групп *BCL2-R+/-* фолликулярной лимфомы**

##### **4.5.1 Влияние *del17p13/mutTP53* на эффективность терапии**

В группе *BCL2-R+* ФЛ количество случаев с *del17p13/mutTP53+* составило

11 (терапия R-СНОР проведена 7 больным, R-СНОР-R-DНАР-аутоТСКК – 4), в группе *BCL2-R-* ФЛ – 4 (R-СНОР-DНАР – 1, R-СНОР-R-DНАР-аутоТСКК – 3). В группе *BCL2-R+* ФЛ количество случаев с *del17p13/mutTP53-* составило 10 (R-СНОР-R-DНАР – 1, R-СНОР-R-DНАР-аутоТСКК – 9), в группе *BCL2-R-* ФЛ – 3 (R-СНОР – 3). Результаты терапии представлены в Таблице 4.5. Мутация в *TP53* обнаружена в 1 случае *BCL2-R+* ФЛ и в 1 – *BCL2-R-* ФЛ.

Таблица 4.5 – Сопоставление эффективности терапии в группах *BCL2-R+/-* ФЛ в зависимости от наличия/отсутствия *del17p13/mutTP53*

Генетические события	Признаки	<i>BCL2-R+</i>	<i>BCL2-R-</i>
<i>del17p13/mutTP53+</i>	n	n = 11	n = 4
	3А тип	6 (55 %)	1 (25 %)
	РОD24	7 (64 %)	1 (25 %)
<i>del17p13/mutTP53-</i>	n	n = 10	n = 3
	3А тип	4 (40 %)	3 (100 %)
	РОD24	2 (20 %)	2 (67 %)

Анализ неблагоприятных ранних событий, связанных с опухолью (РОD24), продемонстрировал, что в группах *BCL2-R+/-* ФЛ событие *del17p13/mutTP53* обнаруживается в равном проценте случаев (11 (52 %) и 4 (57 %) соответственно). В группе *BCL2-R+* ФЛ с *del17p13/mutTP53+* доля больных с РОD24 оказалась выше, чем в группе *BCL2-R-* ФЛ: 7 (64 %) против 1 (25 %). Полученные результаты требуют пояснения. Согласно российским клиническим рекомендациям 2008 и 2017 годов диагноз ФЛ был установлен на основании гистологического и иммуногистохимического исследований. В 73 % случаев (n = 265) было выполнено цитогенетическое/FISH исследование. И лишь в 8 % случаев при наличии двух и более признаков – В-симптомов, быстрого роста опухоли (от 1 до 3 месяцев), активность ЛДГ выше нормы – было выполнено исследование на наличие *del17p13* и мутаций в гене *TP53*. В случае характерной

морфологической картины опухоли и обнаружении реаранжировки *BCL2* врачом-гематологом принималось решение о проведении системной химиотерапии и, и как правило, выбор склонялся в пользу проведения среднедозных режимов. Среди случаев, включенных в исследование del17p13, ни один больной не получил терапию по схеме R-B. Врачом предпочтение отдавалось режимам R-СНОР или протоколу последовательной ВХТ ± аутоТСКК. В группе *BCL2-R+* ФЛ в сочетании del17p13/*mutTP53+* чаще всего были проведены режимы R-СНОР, что и объясняет высокий процент ранних рецидивов/прогрессий 5 (64 %). При наличии характерных симптомов и отсутствии реаранжировки *BCL2* врач, предполагая возможность трансформации ФЛ, интуитивно выбирал более интенсивные режимы. Полученные результаты подчеркивают необходимость включения молекулярно-генетических исследований в диагностические протоколы первичных больных ФЛ.

#### 4.5.2 Влияние *mutEZH2* на эффективность терапии

В группе *BCL2-R+* ФЛ исследование *EZH2* выполнено у 47 больных. В 6 случаях обнаружена мутация в *EZH2*, в 41 – нет. При *mutEZH2* всем больным проведена терапия по схеме R-СНОР. При *wEZH2* терапия R-B проведена 5 больным, R-СНОР – 30, R-СНОР-R-DНАР – 2, R-СНОР-R-DНАР-аутоТСКК – 4.

В группе *BCL2-R-* ФЛ исследование *EZH2* выполнено 32 больным. В 4 случаях обнаружена мутация в *EZH2*, в 28 – нет. При *mutEZH2* терапия R-B проведена 1 больному, R-СНОР – 3. При *wtEZH2* терапия R-B проведена 3 больным, R-СНОР – 19, R-СНОР-R-DНАР – 2. Результаты терапии представлены в Таблице 4.6.

Таблица 4.6 – Сопоставление эффективности терапии в группах *BCL2-R+/-* ФЛ в зависимости от *mutEZH2/wtEZH2*

Тип гена <i>EZH2</i>	Признаки	<i>BCL2-R+</i>	<i>BCL2-R-</i>
<i>mutEZH2</i>	n	n = 6	n = 4
	3А тип	4 (67 %)	2 (50 %)
	POD24	4 (67 %)	3 (75 %)
<i>wtEZH2</i>	n	n = 41	n = 28
	3А тип	18 (44 %)	19 (68 %)
	POD24	11 (27 %)	15 (54 %)

В группе *BCL2-R+* ФЛ при *mutEZH2* по сравнению с *wtEZH2* преобладал 3А цитологический тип: 4 (67 %) против 18 (44 %). В группе *BCL2-R-* ФЛ, наоборот, при *mutEZH2* по сравнению с *wtEZH2* реже встречался 3А цитологический тип: 2 (50 %) против 19 (68 %). Анализ неблагоприятных ранних событий, связанных с опухолью, продемонстрировал, что в группе *BCL2-R+* ФЛ с *mutEZH2* доля больных с POD24 была ниже, чем в группе *BCL2-R-* ФЛ: 4 (67 %) против 3 (75 %). Эффективность режима R-СНОР в группах *BCL2-R+/-* ФЛ с *mutEZH2* была сопоставимой: в группе *BCL2-R+* ФЛ рецидивы случились у 4 (67 %) больных, в группе *BCL2-R-* ФЛ – у 2 (67 %) больных.

В группе *BCL2-R+* ФЛ с *wtEZH2* доля больных с POD24 была ниже, чем в группе *BCL2-R-* ФЛ: 11 (27 %) против 15 (54 %). Эффективность режима R-СНОР в группе *BCL2-R+* ФЛ с *wtEZH2* была выше, чем в группе *BCL2-R-* ФЛ с *wtEZH2*: в группе *BCL2-R+* рецидивы случились у 6 (20 %) больных, в группе *BCL2-R-* ФЛ – у 11 (58 %) больных.

Обсуждение. Полученные результаты демонстрируют, что наличие реаранжировки *BCL2* ассоциировано с благоприятным прогнозом вне зависимости от мутационного статуса *EZH2*. При отсутствии реаранжировки *BCL2* частота ранних прогрессий/рецидивов и летальных исходов вследствие прогрессии становится выше. Режимы R-СНОР в обеих группах (*BCL2-R+/-* ФЛ)

при мутированном варианте *EZH2* одинаково эффективны, но эффективность низкая. В 67 % случаев продолжают случаться ранние рецидивы/прогрессии. Оценить эффективность других протоколов лечения не представляется возможным ввиду малого количества больных. При диком варианте *EZH2* эффективность режимов R-СНОР в группе *BCL2-R+* ФЛ существенно выше, чем в группе *BCL2-R-* ФЛ, однако, рецидивы продолжают случаться. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости включения исследования гена *EZH2*/белка *EZH2* в диагностические протоколы больных ФЛ, а также оптимизации имеющихся протоколов лечения. Поскольку нарушение регуляции эпигенетических механизмов является ключевым событием при ФЛ и особенно – при обнаружении мутации в *EZH2* – эффективной терапевтической опцией в таких случаях может быть эпигенетическая терапия. Так, например, ингибитор *EZH2* таземетостат продемонстрировал хороший противоопухолевый ответ с частотой общего ответа 69 % у больных с *mutEZH2* и 35 % – с *wtEZH2*, при медиане БПВ 13,8 и 11,1 месяцев [199]. Комбинированная терапия ингибиторов *EZH2* с анти-CD20 моноклональными антителами или иммуномодуляторами в настоящее время находится на стадии клинических исследований [176].

**ГЛАВА 5 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.  
ГРУППА БОЛЬНЫХ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ  
БЕЗ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОГО/FISH ИССЛЕДОВАНИЯ**

**5.1 Клинико-лабораторная и морфологическая характеристика**

В группу больных ФЛ без цитогенетического/FISH исследования (*BCL2-R0* ФЛ), включено 97 (27 %) больных. Исследование реаранжировки гена *BCL2* согласно классификациям ВОЗ 2008 года, ВОЗ 2016 года, а также российским клиническим рекомендациям не было включено в обязательный алгоритм установления диагноза, поэтому в 97 (22 %) случаях данные цитогенетического исследования/FISH исследований отсутствовали.

В большинстве случаев в этой группе преобладал женский пол 78 (80 %). Медиана возраста больных составила 53 (30–81) года. Преимущественно наблюдался 1-2 цитологический тип опухоли – 68 (70 %), и низкий индекс Ki67 > 35 % – 57 (59 %), III-IV стадия по Ann Arbor – 76 (78 %). В 40 (41 %) случаях диагностировано наличие bulky, в 30 (31 %) – значения ЛДГ в пределах референсных значений, в 40 (41 %) – отсутствовало поражение костного мозга. Преобладал длительный анамнез заболевания – 56 (58 %). Группы высокого риска по RPI3 и FLIPI были сопоставимы: 39 (40 %) и 43 (44 %). Характеристика больных *BCL2-R0* ФЛ представлена в Таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Характеристика групп *BCL2-R0* ФЛ

Параметры	<i>BCL2-R0</i> n = 97
Ж/М	78 (80 %):19 (20 %)
Возраст, медиана (min–max), годы	53 (30–81)
1-2 ц. тип	68 (70 %)
3А ц. тип	29 (30 %)

## Продолжение Таблицы 5.1

Параметры	<i>BCL2-R0</i> n = 97
Bulky	40 (41 %)
Стадия по Ann Arbor III-IV	76 (78 %)
ЛДГ выше нормальных значений	30 (31 %)
Поражение к/м <sup>+</sup>	40 (41 %)
Короткий анамнез (менее 7 мес.)	41 (42 %)
Ki67 > 35 %	40 (41 %)
B-симптомы <sup>+</sup>	63 (65 %)
РР13 высокий риск	39 (40 %)
FLIP1 высокий риск	43 (44 %)
Примечание: ж/м – соотношение женщин : мужчин, ц. тип – цитологический тип, к/м – костный мозг, ЛДГ – лактатдегидрогеназа.	

## 5.2. Результаты терапии на применяемых протоколах лечения и риски POD24

Терапию по схеме R-B получило 32 пациента, по схеме R-CHOP – 48, по схеме R-CHOP+R-DHAP – 9, по схеме R-CHOP+R-DHAP+аутоТСКК – 8. Двухлетняя ОВ на терапии R-B составила 100 %, на R-CHOP – 98 %, на R-CHOP-R-DHAP – 100 %, на R-CHOP-R-DHAP-аутоТСКК – 100 % (p = 0,172). Летальные исходы вследствие прогрессии опухоли случились только на терапии R-CHOP (2 ранних события, 3 – поздних) (Рисунок 5.1).

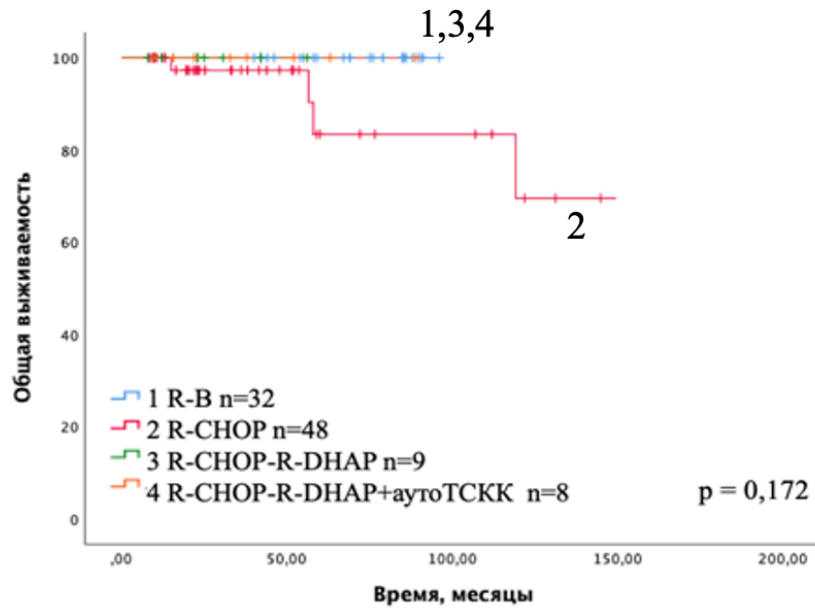


Рисунок 5.1 – ОБ больных ФЛ в группе *BCL2-R0*

Двухлетняя БСВ на терапии R-B составила 98 %, на R-CHOP – 80 %, на R-CHOP-R-DHAP – 80 %, на R-CHOP-R-DHAP-аутоТСКК – 80 % ( $p = 0,002$ ). (Рисунок 5.2).

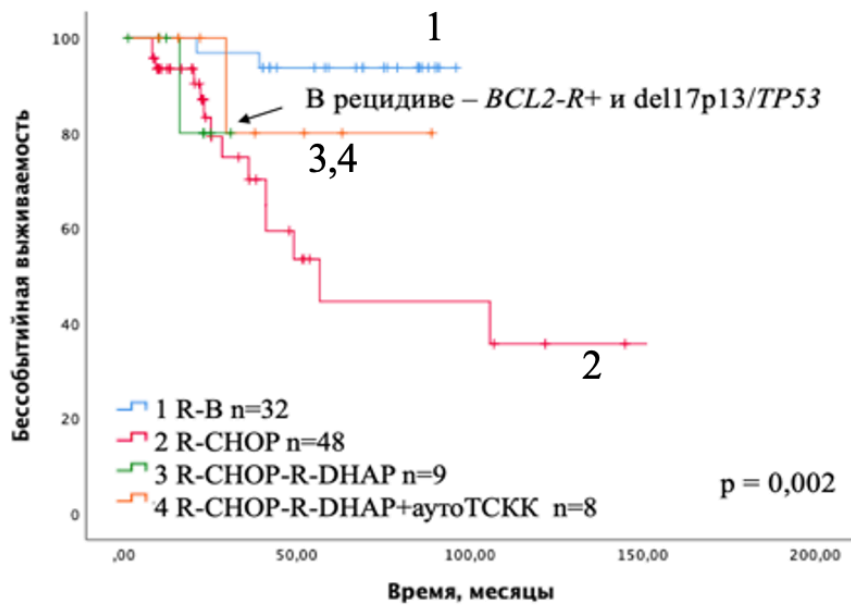


Рисунок 5.2 – БСВ больных ФЛ в группе *BCL2-R0*

После терапии R-B случилось 2 рецидива (6 %): 1 – ранний, 1 – поздний. Особенности клинического случая с ранним рецидивом ФЛ состояли в следующем: локализация опухоли (корень языка, желудок, брыжейка толстой кишки и костный мозг), противоречивость морфологии опухоли (1-2 цитологический тип с Ki67 15 % в гастробиоптате) и ее метаболической активности (SUV 5,37–25,81, SUVmax в проекции брыжейки). Нетипичность локализации, несоответствие морфологической картины опухоли и значений SUV указывают на необходимость проведения комплексной диагностики заболевания. Случай позднего рецидива при отсутствии примечательных особенностей ФЛ (1-2 цитологический тип, Ki67 10 %, генерализованное поражение лимфатических узлов и костного мозга) характеризовался изолированным повышением активности ЛДГ 654 Е/л, что требует более пристального динамического наблюдения.

После терапии R-CHOP случилось 13 рецидивов (27 %). Для случаев с ранними событиями на терапии R-CHOP (n = 8) было характерно преобладание короткого анамнеза (6), В-симптомов (6), 3-4 стадии по Ann Arbor (7), экстранодальных очагов (5). 3А цитологический тип ФЛ диагностирован у половины больных (4) с медианой Ki67 20 % (10–70 %). Случаи позднего рецидива (n = 5) не имели примечательных особенностей (преобладал 1-2 цитологический тип ФЛ (4), с медианой Ki67 10 % (2–15 %).

После терапии R-CHOP-R-DHAP случился 1 ранний рецидив, который имел в дебюте заболевания следующие особенности: 1-2 цитологический тип ФЛ с Ki67 15 % сочетался с коротким анамнезом (3 месяца), В-симптомами, высокими значениями ЛДГ (864 Е/л) и генерализованным поражением и вовлечением молочной железы.

После терапии R-CHOP-R-DHAP-аутоТСКК развился 1 ранний рецидив ФЛ, имеющий в дебюте заболевания следующие особенности: 1-2 цитологический тип ФЛ с Ki67 20 % сочетался с коротким анамнезом (2 месяца), наличием В-симптомов, высокими значениями ЛДГ (461 Е/л) и генерализованным поражением лимфатических узлов с образованием bulky. В

рецидиве было выполнено FISH-исследование: в 75 % ядер выявлена реаранжировка *BCL2*, и в 17 % – трисомия 17 хромосомы с делецией 17p13/*TP53*. Эта находка в рецидиве является обоснованием развития раннего события.

Обсуждение. Таким образом, в группе при отсутствии цитогенетического/FISH исследования, несмотря на высокие значения ОБ и БСВ на стандартных и интенсивных протоколах терапии (R-СНОР, R-СНОР-R-ДНАР, R-СНОР-R-ДНАР-аутоТСКК), у 20 % больных случается раннее прогрессирование (POD24). На терапии R-В результаты лечения выглядят очень хорошими (2-летняя ОБ 100 %, 2-летняя БСВ 98 %) и это связано с селекцией больных, о которой говорилось ранее, но даже при таком подходе сохраняется 20 % случаев POD24. «Слепой» выбор терапии без результатов цитогенетического/FISH исследования не решает проблему преодоления POD24.

При отсутствии цитогенетического/FISH исследования у больного моложе 60 лет без тяжелой сопутствующей патологии (кандидат для выполнения ВХТ) терапию целесообразно начинать с режима R-СНОР и далее при наличии факторов неблагоприятного прогноза в дебюте заболевания (короткий анамнез, Ki67 > 35 %, 3А тип, bulky, earlyF) рассмотреть возможность выполнения ВХТ. Выполнение комплексной диагностики, которая включает не только стандартно рекомендуемую иммуногистохимическую панель для диагностики индолетных В-клеточных лимфом, но и выполнение СЦИ/FISH для выявления реаранжировки *BCL2*, а также исследование мутаций в гене *TP53* и del17p, позволит идентифицировать случаи высокого риска POD24. При обнаружении высоких рисков целесообразно рассмотреть возможность проведения интенсивных режимов терапии.

## ГЛАВА 6 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. СТРАТЕГИЯ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ С УЧЕТОМ ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА.

### III ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 6.1 Протокол дифференцированной терапии больных нодальной фолликулярной лимфомой с учетом факторов риска («FL-2022»). Дизайн исследования

На сегодняшний день отсутствуют данные, подтверждающие необходимость выполнения аутоТСКК в группе *BCL2-R+* ФЛ. Выполнение рандомизированных исследований, сравнивающих в данной группе эффективность ВХТ без аутоТСКК и ВХТ с аутоТСКК, позволит достоверно определить роль аутоТСКК в терапии больных *BCL2-R+* ФЛ с высоким риском POD24. Риски летальности в раннем посттрансплантационном периоде, а также риски развития вторичных опухолей после трансплантации [43], диктуют необходимость определения четких прогностических критериев, позволяющих обосновать целесообразность проведения аутоТСКК в первой линии терапии больных ФЛ.

Согласно имеющемуся опыту НМИЦ гематологии, включение леналидомида, как основного ингибитора транскрипционного фактора MUM1, в первую линию терапии пациентов с ФЛ с экспрессией MUM-1+ позволяет достигать полные продолжительные ремиссии [19]. Леналидомид является иммуномодулятором, который связывается с убиквитинлигазным комплексом цереблona E3, что приводит к рекрутированию, убиквитинированию и деградации транскрипционных факторов Aiolos и Ikaros (IKZF1/3 – непосредственные активаторы экспрессии multiple myeloma 1, MUM1) [195]. IKZF1/3 являются главными факторами транскрипции, которые играют ключевую роль в дифференцировке В- и Т-клеток, а также поддерживают уровень регуляторного фактора интерферона 4 (IRF4), критического регулятора дифференцировки

В-клеток. Деграция транскрипционных факторов в В-клетках приводит к активизации интерферон-стимулируемых генов и апоптозу. В Т-клетках следствием деграции является повышение секреции ИЛ-2, что несет за собой активацию Т-клеток, тем самым косвенно активируя НК-клетки [195]. Впервые высокая эффективность монотерапии леналидомидом при В-клеточных лимфомах продемонстрирована у больных ABC-типа ДВКЛ в прогрессии заболевания и в первой линии терапии в сочетании с режимом R-СНОР [59, 229, 231, 340]. Молекулярно-генетические исследования позволили объяснить избирательную эффективность леналидомида на опухолевые клетки ABC-ДВКЛ в отличие от GCB-ДВКЛ. Исследователями было определено, что активация транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) приводит к стойкой экспрессии белка MUM1, который играет ключевую роль в передаче активационных сигналов на поздних этапах постгерминативной дифференцировки В-лимфоцитов, что характерно для ABC-ДВКЛ [212, 289]. Комбинация леналидомида с ритуксимабом усиливает апоптоз и антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность В-клеток, что является более эффективным лечебным воздействием, чем монотерапия леналидомидом [289]. Леналидомид в комбинации с ритуксимабом согласно российским и международным клиническим рекомендациям зарегистрирован в терапии пациентов с рецидивом ФЛ без признаков трансформации, развившимся в любые сроки. По данным крупного международного рандомизированного исследования III фазы AUGMENT (n = 358) по изучению эффективности комбинации леналидомид + ритуксимаб (R2; доза леналидомида 20 мг/сут с 1 по 21 день 28-дневного цикла, 12 циклов) и ритуксимаба в монорежиме (группа контроля), у пациентов с индолентными лимфомами (рецидивирующей/рефрактерной ФЛ и лимфомой из клеток маргинальной зоны) терапия леналидомидом позволила достоверно увеличить БПВ, общую частоту ответа (p = 0,001) и время до следующей противоопухолевой терапии (p = 0,007). Учитывая высокую эффективность препарата, в настоящее время уже проводятся исследования применения леналидомида в сочетании

анти-CD20 моноклональными антителами в первой линии терапии первичных пациентов с ФЛ (Таблица 6.1).

Таблица 6.1 – Терапия леналидомидом у первичных больных ФЛ

Исследователи	Режим дозирования	Противоопухолевый ответ	БПВ
Zucca et al.	15 мг + R – 18 недель	OR 82 %; CR 36 %	медиана 5 лет
Fowler et al.	20 мг 1–21 (28-дн. цикл) + R – 12 циклов	OR 98 %; CR 87 %	медиана не достигнута 3 года, 79 %
Martin et al.	20–25 мг 1–21 (28-дн. цикл) + R – 12 циклов	OR 95 %; CR 72 %	медиана 5 лет, 72 %
Morschhauser et al.	20 мг 1–21 (28-дн. цикл) + R 36 циклов; далее 10 мг 1–21 (28-дн. цикл) 12 циклов при достижении ПР	OR 61 %; CR 48 %	медиана 3 года, 77 %
Hervé Tilly et al., 2018	25 мг, R2-CHOP каждые 3 недели	CR 74 %	медиана 30 мес.

Первый опыт «НМИЦ гематологии» в проведении высокоинтенсивной терапии по программе mNHL-BFM-90 в сочетании с леналидомидом при ФЛ 3В цитологического типа демонстрирует обнадеживающие результаты: 3-летняя ОВ и 3-летняя БСВ равны 100 % [19]. Полученные результаты терапии позволяют предположить, что данный режим терапии будет эффективен у больных ФЛ с признаками трансформации в ДВКЛ, особенно, при высокой экспрессии белка MUM1, имеющие схожие пути патогенеза с ABC-типа ДВКЛ.

Таким образом, несмотря на множество публикаций, посвященных оценке эффективности режимов индукции, основные критерии выбора терапии первой линии больных ФЛ до сих пор не сформированы. В российских и международных публикациях указаны единичные комментарии по целесообразности применения той или иной программы лечения. Широкий перечень химиотерапевтических

режимов и смена приоритетов в терапии ФЛ усложняют выбор, стоящий перед врачом. Стремление к улучшению ОВ больных сменилось стремлением к достижению ПЭТ-негативной и молекулярной ремиссии заболевания в первой линии терапии, что отражается на удлинении безрецидивного периода и, соответственно, приводит к улучшению качества жизни пациента.

С учетом выявленных клинико-морфоиммуногистохимических и генетических предикторов, принципиальных различий эффективности лечения в группах *BCL2-R+/-* ФЛ, отсутствия критериев выбора стандартных режимов линии (R-B/R-CHOP), отсутствия рандомизированных исследований, касающихся выбора терапии первой линии с учетом факторов риска, отсутствия рандомизированных исследований, касающихся определения роли аутоТСКК, нами разработан протокол дифференцированной терапии больных ФЛ с учетом факторов риска «FL-2022» (Рисунки 6.1 и 6.2). Выбор схемы терапии основан на результатах генетического исследования на определение реаранжировки гена *BCL2* и оценке группы риска по РР13.

Критерии включения:

- классический вариант ФЛ;
- возраст старше 18 лет;
- наличие добровольного информированного согласия пациента и/или его законного представителя.

Критерии невключения:

- ФЛ с наличием *del17p/13*;
- наличие мутаций в гене *TP53*;
- предшествующая терапия;
- редкие формы ФЛ (педиатрическая, кожная, тестикулярная);
- изолированное поражение ЦНС;
- застойная сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, тяжелые нарушения ритма и проводимости, инфаркт миокарда;
- почечная недостаточность (уровень сывороточного креатинина более 0,2 ммоль/л), кроме случаев специфического поражения почек;
- печеночная недостаточность (кроме случаев специфического

поражения, обусловленного лейкемической инфильтрацией органа), острый гепатит или активная фаза хронического гепатита (сывороточный билирубин более 1,5 нормы, АЛТ и АСТ более 3 норм, протромбиновый индекс менее 70 %);

- пневмония тяжелой степени (дыхательная недостаточность – одышка более 30 дыхательных движений в минуту, артериальная гипоксемия – РаО<sub>2</sub> менее 70 мм рт. ст.) при невозможности скомпенсировать ситуацию в течение 2–3 дней;

- сепсис (септикопиемические очаги, нестабильность гемодинамики);

- угрожающие жизни кровотечения (желудочно-кишечные, кровоизлияние в мозг), за исключением желудочно-кишечных кровотечений на фоне специфического поражения органов при успешном консервативном лечении;

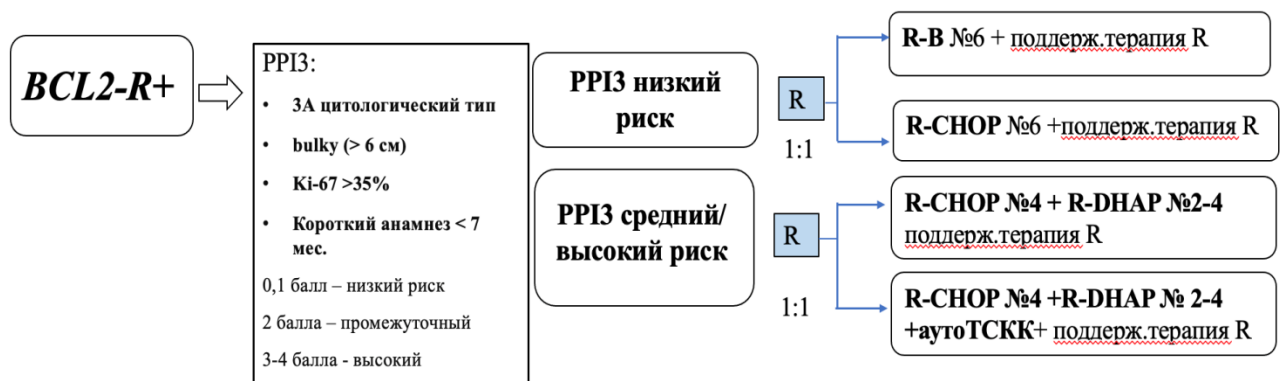
- психические нарушения тяжелой степени (бред, тяжелый депрессивный синдром, другая продуктивная симптоматика)<sup>4</sup>

- кахексия (уровень общего белка ниже 35 г/л), кроме случаев специфического поражения печени;

- декомпенсированный сахарный диабет;

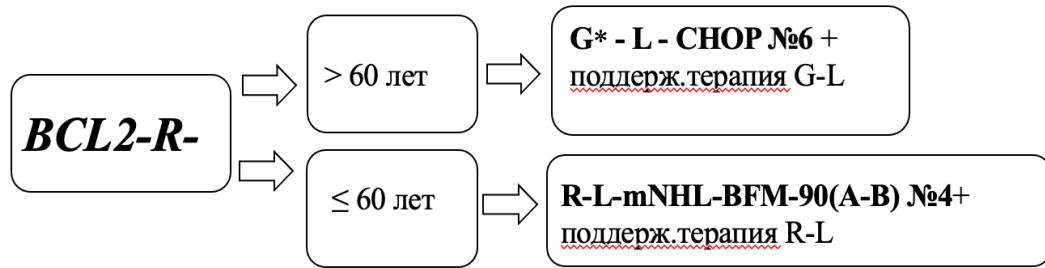
- беременность.

#### Дизайн протокола «FL-2022»



Примечание: PPI3 – Personalized Predictive Index; ранд. – рандомизация; R – ритуксимаб; аутоТСКК – трансплантация аутологичных стволовых клеток крови.

Рисунок 6.1 – Терапия больных BCL2-R+ ФЛ



Примечание: R – ритуксимаб; G – обинутузумаб; \* – в случае отсутствия возможности введения обинутузаба – замена на ритуксимаб; L – леналидомид.

Рисунок 6.2 – Терапия больных *BCL2-R*– ФЛ

Схемы ПХТ, входящие в протокол и алгоритм их применения приведены в Приложении А.

Дизайн протокола «FL-2022» предполагает следующий алгоритм, состоящий из трех этапов:

1) Первый этап включает в себя гистологическое, иммуногистохимическое и цитогенетическое (*BCL2-R+/-*) исследования опухолевого субстрата.

2) Второй этап – определение группы риска по РРІЗ. Для стратификации больных на группы риска выбрана модель РРІЗ с учетом ее высокой предиктивной значимости в отношении POD24.

3) Третий этап – выбор схемы терапии согласно указанной выше схеме.

1 этап исследования – выполнение стандартного гистологического и иммуногистохимического исследования биоптата опухоли, цитогенетического исследования методом кариотипирования (стандартное цитогенетическое исследование – СЦИ) или FISH исследования на наличие реаранжировки *BCL2* в клетках биоптата опухоли, костного мозга или сыворотки крови при достаточном количестве опухолевых клеток. С учетом результатов исследования пациент включается в соответствующую группу исследования.

2 этап – определение группы риска по РРІЗ в зависимости от суммы баллов (1 фактор – 1 балл):

- 3А цитологический тип;
- bulky (> 6 см);
- Ki-67 > 35 %;
- короткий анамнез < 7 месяцев.

РРІ в зависимости от суммы баллов распределяет пациентов на 3 группы риска (РРІЗ): 0-1 – низкий риск, 2 – средний риск, 3-4 – высокий риск.

3 этап – выбор схемы и терапии согласно указанной выше схеме.

Все этапы исследования проводятся до начала терапии. Перед началом ПХТ целесообразна вакцинация к новой коронавирусной инфекции. Целесообразно проводить вакцинацию против COVID-19 как минимум за 2–4 недели до начала системной ПХТ.

#### I. Терапия больных *BCL2-R+* ФЛ (см. Рисунок 6.1.)

Первая рандомизация выполняется в случае *BCL2-R+* ФЛ РРІЗ низкий риск: определяется схема индукционной терапии – 6 курсов R-СНОР или R-В. После каждого двух курсов проводится контрольное обследование (компьютерная томография, УЗИ). До начала терапии, после 4-го и 6-го курсов выполняется позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ/КТ). В случае отсутствия частичной/полной ремиссии заболевания пациент исключается из протокола, происходит изменение схемы терапии на альтернативную (если R-В – то на R-СНОР и наоборот) или продолжение терапии согласно протоколу последовательной ВХТ (R-ДНАР) на усмотрение лечащего врача:

- R-СНОР № 6;
- R-В № 6.

Курсы проводятся 1 раз в 21 день.

После окончания лечения пациентам вне зависимости от линии терапии показана поддерживающая терапия ритуксимабом в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 2 месяца. Минимальный срок поддерживающей терапии – 2 года от окончания химиотерапии.

Вторая рандомизация выполняется в случае *BCL2-R+* ФЛ РРІЗ средний/высокий риск: определяется схема индукционной терапии – 4 курса

R-CHOP + 2 курса R-DHAP/4 курса R-CHOP + 2 курса R-DHAP + кондиционирование в режиме R-BEAM и аутоТСКК. После каждого двух курсов проводится контрольное обследование (компьютерная томография, УЗИ). До начала терапии, после 4-го курса R-CHOP и 2 курсов R-DHAP выполняется ПЭТ/КТ. В случае отсутствия частичной/полной ремиссии заболевания после окончания выбранной схемы – исключение пациента из протокола, проведение альтернативных режимов терапии согласно российским клиническим рекомендациям (2024 года) (G-B, леналидомид и др.).

Если у пациента с поражением костного мозга в результате лечения костный мозг санирован после 4 курсов R-CHOP, то мобилизация стволовых клеток крови проводится после первого курса R-DHAP. Если после 4 курсов R-CHOP сохраняется поражение костного мозга (гистологически или методом ПЦР), то мобилизация стволовых клеток крови выполняется при достижении санации костного мозга – после второго курса R-DHAP. Если у пациента санация костного мозга не достигается после второго курса R-DHAP, то мобилизация стволовых клеток выполняется в любом случае, однако, в лейкоконцентрате методом ПЦР проводится определение В-клеточной клональности для исключения контаминации лейкоконцентрата опухолевыми клетками.

После 4 курсов R-CHOP проводится высокодозная терапия, которая предполагает курсы R-DHAP № 2.

После 2 курсов R-DHAP показано проведение ПЭТ/КТ для оценки противоопухолевого ответа.

Если пациенту согласно рандомизации показано проведение аутоТСКК, то перед аутоТСКК выполняется консолидирующая терапия с кармустином/ломустинном, этопозидом, цитарабином и мелфаланом (BEAM).

После окончания лечения пациентам показана поддерживающая терапия ритуксимабом в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 2 месяца. Срок поддерживающей терапии – 2 года от окончания химиотерапии (12 введений).

## II. Терапия *BCL2-R*- ФЛ (см. Рисунок 6.2.)

Терапия пациентов старше 60 лет *BCL2-R*– ФЛ: 6 курсов G-CHOP с

леналидомидом. После каждых двух курсов проводится контрольное обследование (компьютерная томография, УЗИ). Перед началом терапии, после 4-го и 6-го курсов выполняется позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ/КТ). В случае отсутствия частичной/полной ремиссии заболевания – исключение пациента из протокола, выполняется изменение схемы терапии (R-B) или интенсификация лечения курсами второй линии (R-DHAP).

После окончания лечения в зависимости от рандомизации пациентам показана поддерживающая терапия обинутузумабом в дозе 1 000 мг 1 раз в 2 месяца в сочетании с редуцированной дозой леналидомида 10 мг в сутки внутрь в 1–21 дни 28-дневного цикла. Срок поддерживающей терапии обинутузумабом – 2 года от окончания химиотерапии; срок поддерживающей терапии леналидомидом – 1 год от окончания химиотерапии (12 циклов).

В случае невозможности проведения курсов с обинутузумабом (после обсуждения совместно с руководителями протокола) – возможна замена обинутузумаба на ритуксимаб.

Терапия пациентов  $\leq 60$  лет *BCL2-R*– ФЛ: 4 курса терапии по схеме R-mNHL-BFM-90(A-B) с леналидомидом. После каждых двух курсов проводится контрольное обследование (ПЭТ/КТ или компьютерная томография, УЗИ). В случае отсутствия частичной/полной ремиссии заболевания или прогрессии опухоли – исключение пациента из протокола, выполняется изменение схемы терапии (например, R/G-DHAP).

После окончания лечения проводится поддерживающая терапия ритуксимабом в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 2 месяца в сочетании с леналидомидом в редуцированной дозе 10 мг в сутки внутрь в 1–21 дни 28-дневного цикла. Срок поддерживающей терапии леналидомидом - 1 год от окончания химиотерапии (12 циклов).

Программы ПХТ и алгоритм их применения в протоколе «FL-2022» приведены в Приложении Б.

Данный протокол направлен на:

- более точную идентификацию больных на группы риска;

- формирование критериев выбора терапии R-СНОР/R-B и сравнение переносимости и эффективности данных режимов;
- оценку эффективности и переносимости ВХТ ± аутоТСКК и определение целесообразности выполнения аутоТСКК, а также у пациентов среднего и высокого риска раннего прогрессирования/рецидива преодоление POD24 и достижение полных продолжительных ремиссий;
- в прогностически неблагоприятной группе *BCL2-R-* ФЛ старшей возрастной группы (старше 60 лет) преодоление POD24 и достижение полных продолжительных ремиссий, сопоставление предложенного варианта лечения (G-СНОР с леналидомидом) для данной группы с группой исторического контроля (на терапии R-СНОР/R-B), оценку эффективности и переносимости лечения;
- в прогностически неблагоприятной группе *BCL2-R-* ФЛ ≤ 60 лет преодоление POD24 и достижение полных продолжительных ремиссий, сопоставление предложенного варианта лечения (R-L-mNHL-BFM-90) для данной группы с группой исторического контроля (на терапии R-СНОР/R-B).

## 6.2 Характеристика больных и оценка эффективности терапии

В период с июня 2022 года (от момента утверждения протокола на этическом комитете ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России) по июнь 2025 года в проспективное исследование («FL-2022») включен 71 больной классической ФЛ с медианой возраста 51 год (28–68), большинство из них женщины (46 (65 %)). В группу *BCL2-R+* ФЛ включено 46 больных, в группу *BCL2-R-* ФЛ – 25 больных.

В группе *BCL2-R+* ФЛ низкий риск по РР13 был у 29 больных, из них на терапию R-B рандомизировано 10 больных, на R-СНОР – 19. Средний/высокий риск по РР13 был у 17 больных, из них на терапию R-СНОР-R-DHAP рандомизировано 7 больных, на R-СНОР-R-DHAP-аутоТСКК – 10.

В группу *BCL2-R-* ФЛ включено 25 больных, из них терапия по схеме

G-CHOP-Lena проведена 7 больным, R-L-mNHL-BFM-90 – 18.

В обеих группах (*BCL2-R+/-* ФЛ) преобладал 3А тип, наличие В-симптомов и III-IV стадия по Ann Arbor. В группе *BCL2-R-* ФЛ вдвое реже диагностировано поражение костного мозга. Характеристика больных представлена в Таблице 6.2.

Таблица 6.2 – Характеристика больных, включенных в протокол «FL-2022»

Параметры	<i>BCL2-R+</i> n = 46	<i>BCL2-R+</i> n = 25
3А тип	33 (72 %)	21 (84 %)
1-2 тип	13 (28 %)	4 (16 %)
Стадия по Ann Arbor III-IV	43 (93 %)	21 (84 %)
Наличие экстранодальных очагов	17 (37 %)	12 (48 %)
bulky	21 (46 %)	12 (48 %)
В-симптомы	34 (74 %)	16 (64 %)
Поражение к. м	40 (87 %)	9 (36 %)

В группе *BCL2-R+* ФЛ у 100 % больных достигнута 2-летняя ОВ, у 97 % больных – 2-летняя БСВ (Рисунки 6.3 и 6.4). У одной пациентки с *BCL2-R+* ФЛ с низким риском РР13 после 4 курсов R-CHOP был достигнута стабилизация опухоли, что явилось поводом к интенсификации терапии (одно событие). В группе *BCL2-R-* ФЛ у 100 % больных достигнута 2-летняя ОВ, у 98 % больных – 2-летняя БСВ (Рисунки 6.5 и 6.6). У двух пациентов с *BCL2-R-* ФЛ на терапии по схеме R-L-mNHL-BFM-90 развилось ранее прогрессирование заболевания, что явилось поводом к проведению терапии второй линии.

Медиана наблюдения за больными («FL-2022») составила 19,7 месяцев.

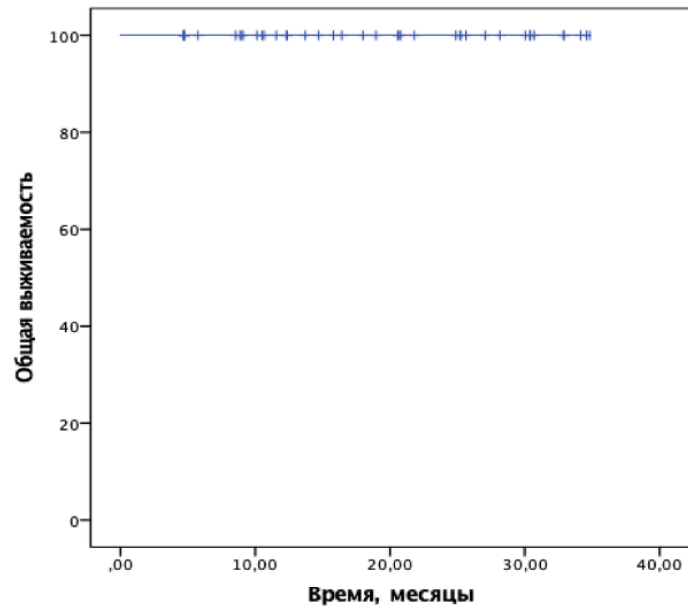


Рисунок 6.3 – ОВ больных ФЛ в группе *BCL2-R+* ФЛ на протоколе «FL-2022»

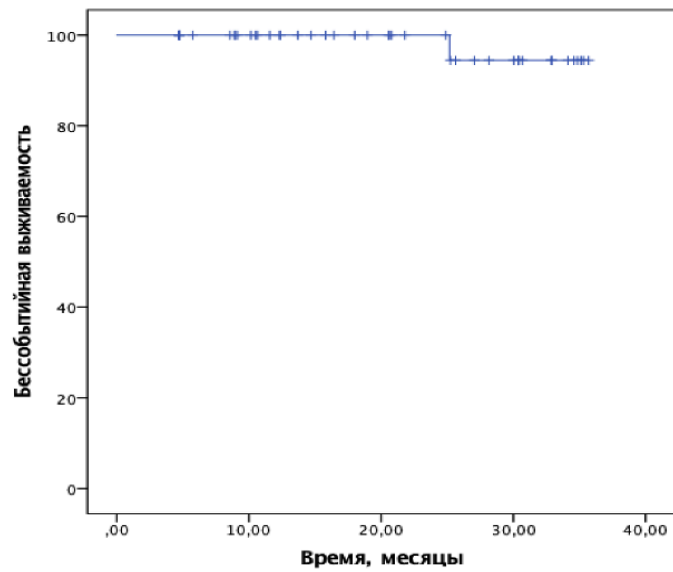


Рисунок 6.4 – БСВ больных ФЛ в группе *BCL2-R+* ФЛ на протоколе «FL-2022»

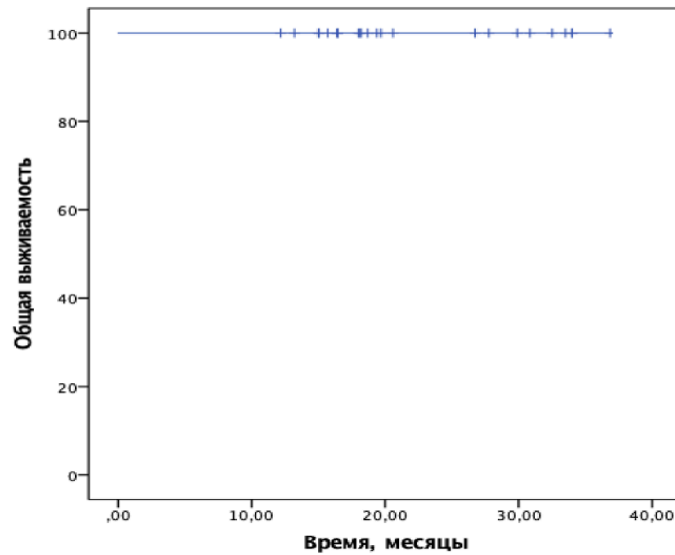


Рисунок 6.5 – ОВ больных ФЛ в группе *BCL2-R*– ФЛ на протоколе «FL-2022»

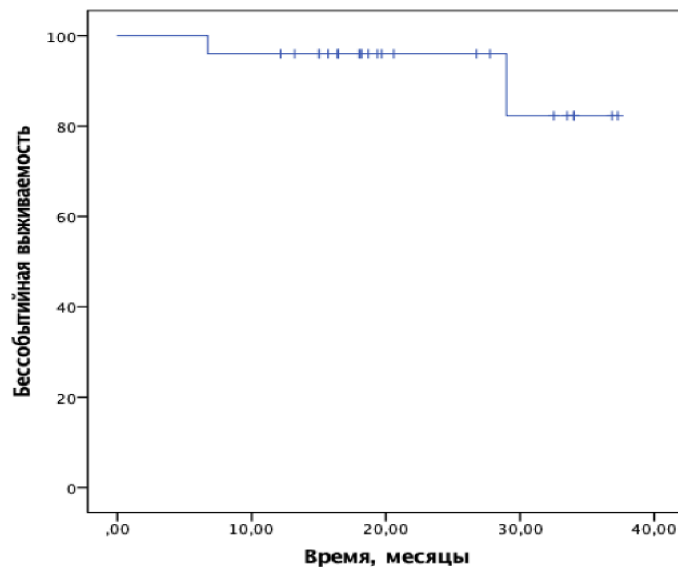


Рисунок 6.6 – БСВ больных ФЛ в группе *BCL2-R*– ФЛ на протоколе «FL-2022»

Обсуждение. Лечение больных ФЛ всегда представляло значительные трудности. Эти трудности были связаны с гетерогенностью заболевания, ранним прогрессированием у 20 % больных, что ассоциировано с высоким процентом ранней летальности в этой группе [10, 214], а также с постоянно рецидивирующим течением [10, 146]. С каждой линией терапии ФЛ сокращается

продолжительность ремиссии и к моменту необходимости проведения 3+ линии терапии шансы на достижение ремиссии крайне низки. Многообразие терапевтических опций и отсутствие критериев выбора терапии первой линии приводили к «слепому» выбору химиотерапевтического режима, что в большинстве случаев не решало имеющиеся проблемы. Внедрение протокола последовательной интенсификации терапии больных ФЛ в клиническую практику повысило эффективность лечения, но не позволило у 20 % больных преодолеть ранее прогрессирование ФЛ [5, 14, 16, 17]. Разработанный оригинальный протокол дифференцированной терапии больных нодальной ФЛ («FL-2022»), основанный на клинико-морфоиммуногистохимических и генетических факторах прогноза, позволил в обеих группах *BCL2-R+/-* ФЛ существенно улучшить результаты лечения и снизить риски раннего прогрессирования. Внедрение протокола «FL-2022» в клиническую практику гематологических отделений ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в разных городах России свидетельствует о высокой эффективности и воспроизводимости предложенного протокола лечения. С учетом того, что стратификация больных на группы риска в протоколе основана на результатах генетического анализа, в диагностический алгоритм обследования больных в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, в том числе в российские клинические рекомендации (2024 г.), включено определение реаранжировки *BCL2* в качестве основного критерия установления диагноза. В случаях подозрения на трансформацию ФЛ в диагностический алгоритм обследования больных в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России и региональных клиниках включено исследование биоптата опухоли на наличие *del17p13* и определение мутаций в 2-11 экзонах гена *TP53*.

**ГЛАВА 7 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.  
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ  
И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СЛУЧАЕВ  
ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМфомы С УЧЕТОМ НОВОЙ  
КЛАССИФИКАЦИИ ГЕМАТОЛИМФОИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ ВОЗ 2024**

**7.1 Морфологический и иммуногистохимический анализ исследуемых случаев**

Оценка морфологического субстрата ФЛ в данном исследовании была основана на критериях диагностики согласно классификации гематолимфоидных опухолей ВОЗ, 3-е и 4-е издания (2008, 2017 гг.). В 2022 году предварительно анонсирована, а в 2024 году предложена новая морфологическая классификация ФЛ, которая предлагает детализировать морфологическую картину опухоли с оценкой опухолевого субстрата и его микроокружения [6, 367]. Новая классификация, объединив цитологические типы, рекомендует разделять ФЛ на классический вариант, с нетипичными цитологическими признаками, преимущественно с диффузным ростом и фолликулярную крупноклеточную В-клеточную лимфому. В то же время эксперты делают заключение о том, что ФЛ 3А цитологического типа может сочетаться с очагами/обширными участками диффузного роста и такие варианты следует относить к классической ФЛ. Случаи, включенные в данное исследование, были отнесены к 1-2 и 3А цитологическим типам, что позволяет рассматривать их как классический вариант. Полученные в ходе анализа данные о гетерогенности ФЛ в зависимости от реаранжировки *BCL2* в рамках классического варианта ФЛ, невозможность пренебречь предложенными современными морфологическими критериями диагностики, стремление разобраться в причинах гетерогенности ФЛ явились поводом к проведению дополнительного патоморфологического анализа имеющихся гистологических и ИГХ препаратов биоптатов опухолевых лимфатических узлов, взятых в дебюте ФЛ с соблюдением «ослепленности». С учетом ограничений повторного анализа

всего имеющегося материала (основной причиной явилось отсутствие консультативного материала в архиве на момент дополнительного исследования), был выполнен анализ всего доступного архивного материала ( $n = 64$ ) и части случаев, когда диагноз ФЛ был установлен одним и тем же экспертом-патоморфологом в референсном центре ( $n = 56$ ). Таким образом, дополнительный анализ материала был проведен в 120 (33 %) случаях ФЛ 1-2 ( $n = 60$ ) и 3А ( $n = 60$ ) цитологических типов.

За период 2001–2011 гг. (в данный период диагноз ФЛ был установлен 82 больным, 40 из них – 1-2 цитологический тип, 42 – 3А цитологический тип) дополнительный анализ биопсийного материала осуществлен в 64 случаях (40 – 1-2 типа, 24 – 3А типа). После дополнительного анализа корректировки морфологической принадлежности ФЛ 1-2 типа касались 3 (8 %) случаев (1-2 цитологический тип пересмотрен в пользу 3 типа); ФЛ 3А типа – в 20 (83 %) случаях.

За период 2012–2022 гг. (в данный период диагноз ФЛ был установлен 280 больным, 179 из них – 1-2 цитологический тип, 101 – 3А цитологический тип) дополнительный анализ биопсийного материала осуществлен в 56 случаях (20 – 1-2 типа, 36 – 3А типа). Корректировки морфологической принадлежности ФЛ 1-2 типа отсутствовали. При ФЛ 3А типа корректировки внесены в 7 (19 %) случаях (изменения касались периода времени 2012–2014 гг.).

С учетом современных морфологических критериев диагностики ФЛ после дополнительного анализа нами выделено 6 морфологических вариантов ФЛ и дифференцированы варианты *de novo* и с участками гистологической трансформации: 1-2 цитологический тип ( $n = 57$ ), т3А (трансформированный 3А, 3А с участками 1-2 типа,  $n = 15$ ), *de novo* 3А ( $n = 21$ ), *de novo* 3В ( $n = 5$ ), т3В (трансформированный 3В, 3В с участками 1-3А,  $n = 8$ ), 1-3А, 3В ФЛ с участками диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) ( $n = 14$ ). В ходе анализа определены случаи, которые морфологически соответствуют *de novo* 3В ( $n = 5$ ), и согласно новой классификации ВОЗ 2024, отнесены не к классической ФЛ, а к

фолликулярной крупноклеточной В-клеточной лимфоме.

Характеристика случаев ФЛ в зависимости от морфологического варианта представлена в Таблице 7.1.

В каждой группе больных согласно выделенному морфологическому варианту ФЛ преобладала IV стадия по Ann Arbor в равном проценте случаев: 86 %, 100 %, 76 %, 100 %, 100 %, 93 % соответственно. Наличие bulky встречалось в равном соотношении: 46 %, 80 %, 62 %, 80 %, 38 %, 64 %. Поражение костного мозга чаще встречалось при 1-2 типе и т3А (75 % и 73 %), чем при *de novo* 3А (24 %), *de novo* 3В (20 %), т3В (13 %), 1-3А, 3В ФЛ с участками ДВКЛ (36 %).

Ниже представлены клинические и морфоиммуногистохимические характеристики выделенных морфологических вариантов ФЛ. Экспрессия CD10 считалась высокой, если количество CD10+ клеток было  $\geq 30\%$  в 10 случайных полях зрения (ув.  $\times 200$ ); экспрессия MUM1 считалась высокой, если количество MUM1+ клеток было  $\geq 30\%$  в 10 случайных полях зрения (ув.  $\times 200$ ); экспрессия CD23 считалась высокой, если количество CD23+ клеток было  $\geq 10\%$  в 10 случайных полях зрения (ув.  $\times 200$ ).

Для случаев, отнесенных к варианту ФЛ 1-2 типа, был характерен длительный анамнез заболевания (более 7 месяцев) (82 %), преобладал нодулярный/нодулярно-диффузный характер роста опухоли (89 %), низкая экспрессия опухолевыми клетками MUM1 (в 89 % случаев количество MUM1+ клеток было  $< 30$ ) и высокая экспрессия CD10 (в 91 % случаев количество CD10+ клеток было  $\geq 30\%$ ). Высокая экспрессия CD23 отмечена лишь в 25 % (в 25 % случаев количество CD23+ клеток было  $\geq 10\%$ ). Ki67-медиана составила 11 % (Рисунки 7.1 и 7.2). Рearанжировка *BCL2* обнаружена в 49 (86 %) случаев.

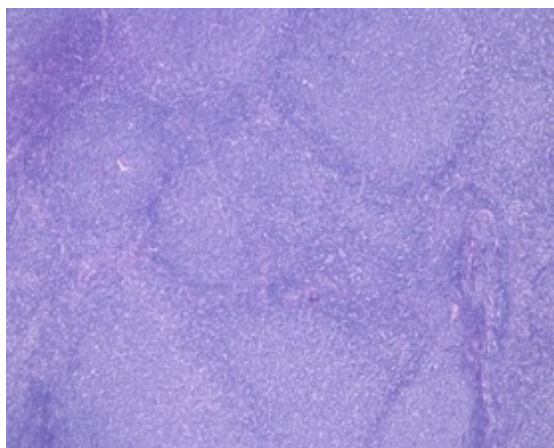


Рисунок 7.1 – Вариант ФЛ 1-2 типа,  
× 100

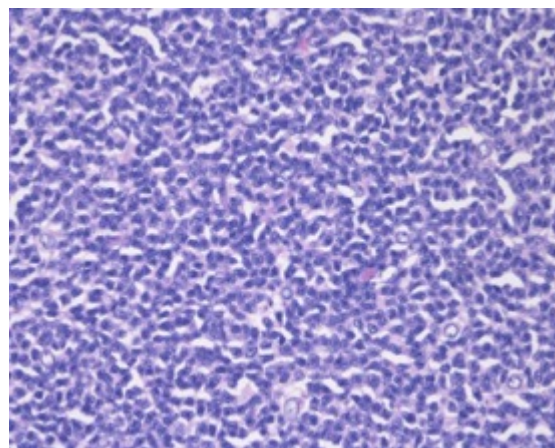


Рисунок 7.2 – Вариант ФЛ 1-2 типа,  
× 400

Для случаев, отнесенных к варианту т3А типа, был характерен длительный анамнез (60 %), высокая активность ЛДГ (67 %), преимущественно нодулярный/нодулярно-диффузный характер роста опухоли (60 %), низкая экспрессия опухолевыми клетками MUM1 (в 67 % случаев количество MUM1+ клеток было < 30), высокая экспрессия CD10 (в 87 % случаев количество CD10+ клеток было  $\geq 30$  %) и высокая экспрессия CD23 (в 60% случаев количество CD23+ клеток было  $\geq 10$  %). Ki67<sub>медiana</sub> составил 53 %. Рearанжировка *BCL2* обнаружена в 5 (33 %) случаях.

Для случаев, отнесенных к варианту ФЛ 3А *de novo*, был характерен короткий анамнез заболевания (76 %), высокая активность ЛДГ (76 %), нодулярный и нодулярно-диффузный характер роста опухоли (95 %), при этом экспрессия опухолевыми клетками MUM1 встречалась в половине случаев (в 48 % случаев количество MUM1+ клеток было < 30), отмечена низкая экспрессия CD10 (в 33 % случаев количество CD10+ клеток было  $\geq 30$  %) и CD23 (в 33 % случаев количество CD23+ клеток было  $\geq 10$  %). Индекс Ki67<sub>медiana</sub> составил 62 % (Рисунки 7.3 и 7.4). Рearанжировка *BCL2* обнаружена в 18 (86 %) случаях.

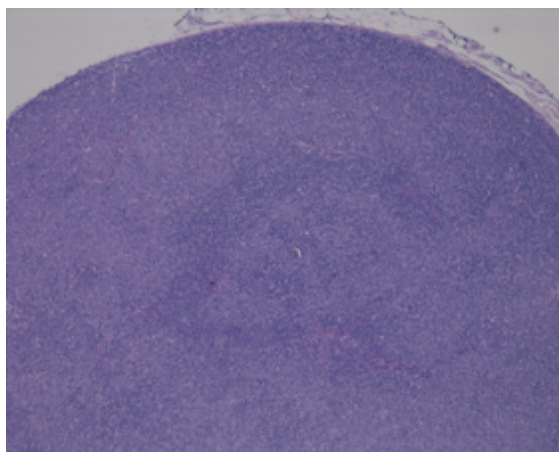


Рисунок 7.3 – Вариант ФЛ 3А *de novo*,  
× 100

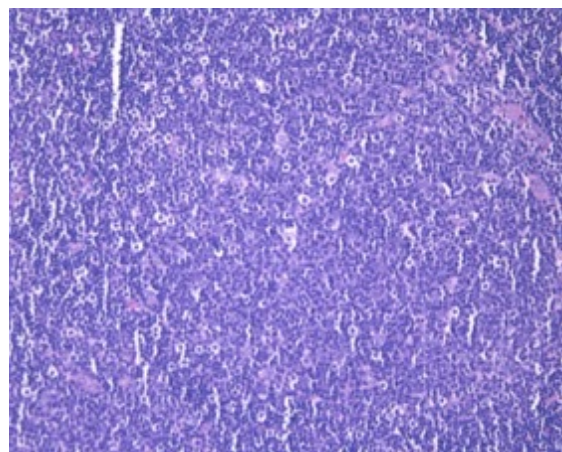


Рисунок 7.4 – Вариант ФЛ 3А *de novo*,  
× 400

Для случаев, отнесенных к варианту 3В *de novo*, был характерен короткий анамнез заболевания (80 %) и высокая активность ЛДГ (60 %), в опухолевой ткани преобладал нодулярный/нодулярно-диффузный характер роста опухоли (80 %). Высокая мономорфная экспрессия MUM1 опухолевыми клетками наблюдалась в 60 % случаев, высокая экспрессия CD10 наблюдалась лишь в 20 %. В 80 % случаев диагностирована положительная экспрессия CD23. Индекс Ki67<sub>медiana</sub> составил 80 % (Рисунки 7.5 и 7.6). Рearанжировка *BCL2* обнаружена в 1 (20 %) случае.

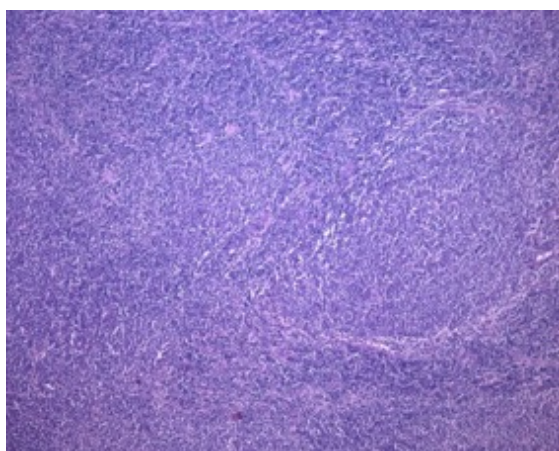


Рисунок 7.5 – Вариант ФЛ 3В *de novo*,  
× 100

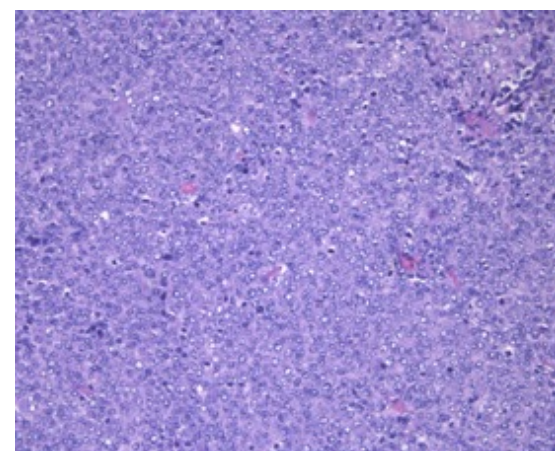


Рисунок 7.6 – Вариант ФЛ 3В *de novo*,  
× 400

Для случаев, отнесенных к варианту т3В, был характерен короткий анамнез заболевания (88 %) и высокая активность ЛДГ (88 %), в опухолевой ткани преобладал нодулярно-диффузный характер роста опухоли (63 %), отмечена высокая экспрессия опухолевыми клетками MUM1 (в 63 % случаев количество MUM1+ клеток было  $\geq 30$ ) и CD10 (в 63 % случаев количество CD10+ клеток было  $\geq 30$  %), низкая экспрессия CD23 (в 38 % случаев количество CD23+ клеток было  $\geq 10$  %). Индекс Ki67<sub>медиана</sub> составил 88 %. Рearанжировка *BCL2* обнаружена в 3 (38 %) случаях.

Для случаев, отнесенных к варианту 1-3А, 3В ФЛ с участками ДВКЛ, был характерен короткий анамнез заболевания (86 %), высокая активность ЛДГ (79 %), преобладал нодулярно-диффузный характер роста опухоли (71 %), высокая экспрессия опухолевыми клетками MUM1 (в 72 % случаев количество MUM1+ клеток было  $\geq 30$  %), низкая экспрессия CD10 (в 29 % случаев количество CD10+ клеток было  $\geq 30$  %) и низкая экспрессия CD23 (в 21 % случаев количество CD23+ клеток было  $\geq 10$  %). Индекс Ki67<sub>медиана</sub> составил 93 %. Рearанжировка *BCL2* обнаружена в 4 (29 %) случаях.

Таблица 7.1 – Характеристика случаев ФЛ в зависимости от морфологического варианта

Параметры	n = 120 (1-2 тип n = 60; 3А тип n = 60)					
	1-2 тип n = 57 (48 %)	т3А с участками 1-2 типа n = 15 (13 %)	3А <i>de novo</i> n = 21 (18 %)	3В <i>de novo</i> n = 5 (4 %)	т3В с участками 1-3А типа n = 8 (7 %)	1-3А,3В ФЛ с участками ДВКЛ n = 14 (10 %)
Ж/М	39 (68 %)	8 (53 %)	7 (33 %)	4 (80 %)	1 (13 %)	6 (43 %)
Bulky	26 (46 %)	12 (80 %)	13 (62 %)	4 (80 %)	3 (38 %)	9 (64 %)
Стадия по Ann Arbor III-IV	49 (86 %)	15 (100 %)	16 (76 %)	5 (100 %)	8 (100 %)	13 (93 %)
Поражение к/м+	43 (75 %)	11 (73 %)	5 (24 %)	1 (20 %)	1 (13 %)	5 (36 %)
Короткий анамнез (менее 7 мес.)	10 (18 %)	6 (40 %)	16 (76 %)	4 (80 %)	7 (88 %)	12 (86 %)
ЛДГ выше нормы	33 (58 %)	10 (67 %)	16 (76 %)	3 (60 %)	7 (88 %)	11 (79 %)
В-симптомы+	38 (67 %)	12 (80 %)	12 (57 %)	3 (60 %)	3 (38 %)	11 (79 %)
FLIP1 высокий риск	40 (70 %)	11 (73 %)	13 (62 %)	4 (80 %)	5 (63 %)	10 (71 %)
MUM1+	6 (11 %)	5 (33 %)	10 (48 %)	3 (60 %)	5 (63 %)	10 (71 %)
CD10+	52 (91 %)	13 (87 %)	7 (33 %)	1 (20 %)	5 (63 %)	4 (29 %)
CD23+	14 (25 %)	9 (60 %)	7 (33 %)	4 (80 %)	3 (38 %)	3 (21 %)
Нодулярный	19 (33 %)	2 (13 %)	8 (38 %)	1 (20 %)	2 (25 %)	2 (14 %)

## Продолжение Таблицы 7.1

Нодулярно-диффузный	32 (56 %)	7 (47 %)	12 (57 %)	3 (60 %)	5 (63 %)	10 (72 %)
Диффузный рост	6 (11 %)	6 (40 %)	1 (5 %)	1 (20 %)	1 (12 %)	2 (14 %)
<i>BCL2-R+</i>	49 (86 %)	5 (33 %)	18 (86 %)	1 (20 %)	3 (38 %)	4 (29 %)
Ki67 > 35 %	6 (11 %)	8 (53 %)	13 (62 %)	4 (80 %)	7 (88 %)	13 (93 %)
R-B	29 (51 %)	2 (13 %)	2 (10 %)	0 %	0 %	0 %
R-CHOP	14 (25 %)	5 (33 %)	13 (62 %)	4 (80 %)	5 (63 %)	12 (86 %)
R-CHOP-R-DHAP	7 (12 %)	1 (7 %)	2 (10 %)	1 (20 %)	0 %	0 %
R-CHOP-R-DHAP-аутоТСКК	7 (12 %)	7 (47 %)	4 (19 %)	0 %	3 (38 %)	2 (14 %)

При варианте ФЛ 1-2 цитологического типа (n = 57) проводились следующие протоколы лечения: R-B (n = 29), R-СНОР (n = 14), R-СНОР-R-DНАР (n = 7), R-СНОР-R-DНАР+аутоТСКК (n = 7). В данной группе у 12 (21 %) больных случилось раннее прогрессирование: 1 случай – на терапии R-B, 8 случаев – на терапии R-СНОР, 3 случая – на ВХТ +/- аутоТСКК.

При варианте т3А ФЛ (3А с участками 1-2 типа) (n = 15) проводились следующие протоколы лечения: R-B (n = 2), R-СНОР (n = 5), R-СНОР-R-DНАР (n = 1), R-СНОР-R-DНАР + аутоТСКК (n = 7). В данной группе у 3 (20 %) больных случилось раннее прогрессирование: 2 случая – на терапии R-СНОР, 1 случай – на ВХТ +/- аутоТСКК.

При варианте 3А de novo (n = 21) пациентам были проведены следующие линии терапии: R-B (n = 2), R-СНОР (n = 13), R-СНОР-R-DНАР (n = 2), R-СНОР-R-DНАР + аутоТСКК (n = 4). В данной группе у 4 (19 %) больных случилось раннее прогрессирование и у всех – на терапии R-СНОР.

Вариант 3В de novo (n = 5) был диагностирован в 5 случаях. Пациентам были проведены лишь две линии терапии: R-СНОР (n = 4) и R-СНОР-R-DНАР (n = 1). В данной группе у 1 (20 %) больных случилось раннее прогрессирование на терапии R-СНОР-R-DНАР.

При варианте т3В (3В с участками 1-3А) (n = 8) пациентам были проведены две линии терапии: R-СНОР (n = 5) и R-СНОР-R-DНАР + аутоТСКК (n = 3). В данной группе у 1 (13 %) больного случилось раннее прогрессирование на терапии R-СНОР.

При варианте 1-3А, 3В ФЛ с участками ДВКЛ (n = 14) пациентам были проведены две линии терапии: R-СНОР (n = 12) и R-СНОР-R-DНАР + аутоТСКК (n = 2). В данной группе у 2 (14 %) больных случилось раннее прогрессирование на терапии R-СНОР.

Анализ клинико-морфоиммуногистохимических признаков при 6 морфологических вариантах ФЛ продемонстрировал значимые различия в группах т3А и 3А de novo: при т3А ФЛ преобладали поражение костного мозга (73 % против 24 %, OR 8,800, 95 % ДИ [1,920–8,4], p < 0,001) и доля случаев с

высокой экспрессией CD10+ (87 % против 33 %, OR 13,000, 95 % ДИ [2,274–7,319],  $p < 0,001$ ), реже диагностировалось реаранжировка *BCL2* (33 % против 88 %, OR 11,08, 95 % ДИ [2,33–8,119],  $p < 0,001$ ).

Обсуждение. Таким образом, проведенный дополнительный анализ биоптатов ФЛ в с учетом новых современных критериев диагностики ФЛ согласно классификации ВОЗ опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей 5-го издания (2024 г.) позволил выделить 6 морфологических вариантов ФЛ, каждый из которых имеет характерные клинические, морфологические, иммуногистохимические особенности, а также дифференцировать варианты *de novo* и с участками гистологической трансформации. Более длительный анамнез заболевания, отсутствие лабораторных изменений (повышение ЛДГ), зрелоклеточное поражение костного мозга, гистологическая картина опухоли, которая представлена преимущественно нодулярным/нодулярно-диффузным ростом, высокая экспрессия CD10+ и низкая экспрессия MUM1+ являются отличительными характеристиками ФЛ 1-2 цитологического типа и т3А, при этом о появлении признаков трансформации может свидетельствовать повышение индекса пролиферативной активности. Короткий анамнез заболевания, В-симптомы, лабораторные отклонения, сохранение участков нодулярно-диффузного роста опухоли, высокая экспрессия MUM1+ и низкая экспрессия CD10+, высокий индекс пролиферативной активности могут свидетельствовать о любом из 4 морфологических вариантов 3 цитологического типа ФЛ (*de novo* 3А, *de novo* 3В, т3В, 1-3А, 3В ФЛ с участками ДВКЛ), что требует профессионального подхода в детальном описании морфологической картины гематопатологом. Анализ клинико-морфоиммуногистохимических признаков при 6 морфологических вариантах ФЛ продемонстрировал значимые различия в группах т3А и 3А *de novo*: при т3А ФЛ преобладали поражение костного мозга ( $p < 0,001$ ) и доля случаев с высокой экспрессией CD10+ ( $p < 0,001$ ), реже диагностировалась реаранжировка *BCL2* ( $p < 0,001$ ). Проведенный анализ указывает на гетерогенность 3 цитологического типа ФЛ и целесообразность дифференциальной диагностики трансформированных

вариантов и *de novo*. Имеющиеся клинические и морфологические особенности каждого из 6 вариантов ФЛ, и особенно ФЛ с крупноклеточным опухолевым компонентом, подчеркивают необходимость интегрального подхода к диагностике, который должен включать сопоставление клинических, морфологических, иммуногистохимических и генетических исследований. В случае отсутствия возможности исследования материала на должном уровне необходима консультация биопсийного материала в референсном центре с проведением морфологического и генетического анализа. В связи с малым количеством материала, доступного для повторного анализа (33 %), не представляется возможным судить о влиянии морфологического варианта на прогноз заболевания, но подчеркивают значимость тщательного комплексного обследования больного.

## **7.2 Исследование транскрипционных факторов**

Гистологическая трансформация, которая возникает от 4 до 27 % случаев ФЛ, обуславливает рефрактерность опухоли к проводимой терапии и значительно снижает ОВ и БСВ больных [339]. Выполнение аутоТСКК в терапии таких больных улучшает результаты лечения, но в некоторых случаях не позволяет избежать дальнейшего рецидивирования ФЛ (20 %) [56]. Выявление надежных предикторов трансформации во время диагностики ФЛ остается сложной, но крайне необходимой задачей, так как позволит проводить соответствующий мониторинг за пациентом, применить наиболее эффективные схемы лечения и разрабатывать потенциально новые пациент-специфичные подходы к терапии. С целью обнаружения ИГХ предикторов трансформации ФЛ нами выполнено ИГХ исследование с антителами к EZH2, c-Мус, IRF8, CREBBP. Дополнительное ИГХ исследование проведено в 30 случаях ФЛ – исследовано 5 случаев при каждом из 6 вариантов ФЛ. Количество случаев определено с учетом наличия доступного для исследования материала (в группу ФЛ 3В *de novo* всего включено 5 больных, поэтому решено было при каждом из 6 вариантов провести исследование

5 случаев).

Экспрессия белка EZH2 считалась высокой при наличии  $\geq 40\%$  позитивных клеток в биоптате опухоли (Рисунки 7.7, 7.8, 7.9 и 7.10). Медиана количества EZH2-экспрессирующих клеток вне зависимости от морфологического варианта составила  $40\%$  (10–100). Анализ экспрессии EZH2 при 6 морфологических вариантах ФЛ показал, что высокая экспрессия белка EZH2 наблюдалась в 10 (33%) случаев и преимущественно при тЗВ (5/5) и 1-3А, 3В ФЛ с участками ДВКЛ (5/5). При 1-2 и т3А вариантах экспрессия белка EZH2 отсутствовала (0/5 и 0/5 соответственно) (см. Рисунок 7.17).

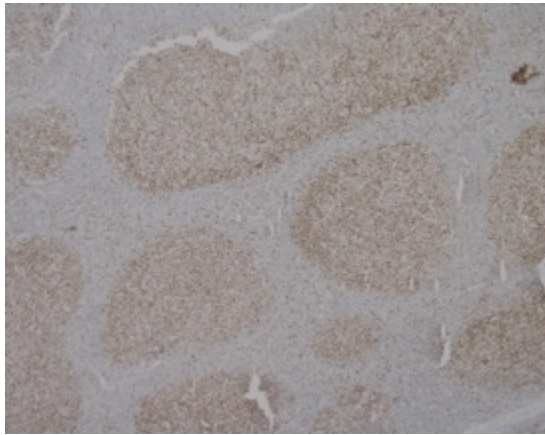


Рисунок 7.7 – Биоптат пахового л. у.,  
 $\times 50$ . Иммуноферментный метод.  
 Окраска с антителом к EZH2, высокая  
 экспрессия  $\geq 40\%$

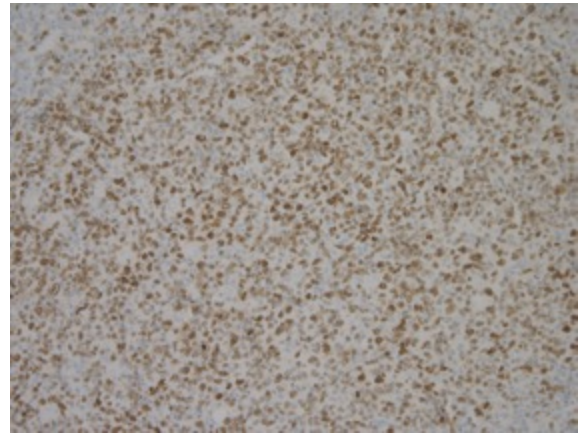


Рисунок 7.8 – Биоптат пахового л. у.,  
 $\times 50$ . Иммуноферментный метод.  
 Окраска с антителом к EZH2, высокая  
 экспрессия  $\geq 40\%$



Рисунок 7.9 – Биоптат аксиллярного л. у.,  $\times 200$ . Иммуноферментный метод. Окраска с антителом к EZH2, низкая экспрессия  $< 40\%$

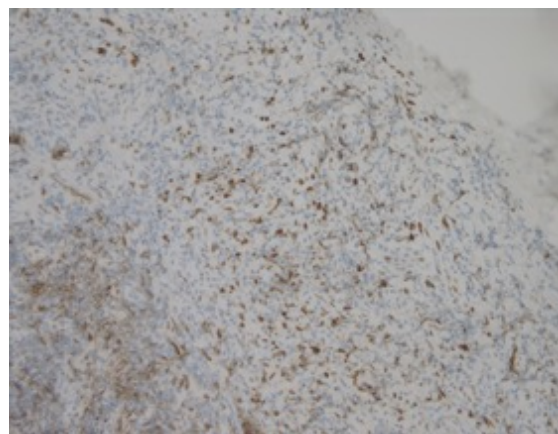


Рисунок 7.10 – Биоптат аксиллярного л. у.,  $\times 50$ . Иммуноферментный метод. Окраска с антителом к EZH2, низкая экспрессия  $< 40\%$

Экспрессия белка с-Мус считалась высокой при наличии  $\geq 40\%$  позитивных клеток в биоптате опухоли (Рисунки 7.11 и 7.12). Медиана количества тус-экспрессирующих клеток вне зависимости от морфологического варианта составила  $10\%$  (1–60). При анализе экспрессии тус при 6 морфологических вариантах ФЛ выявлены следующие различия: высокий уровень экспрессии белка с-Мус в биоптате опухоли выявлен в 4 (13%) случаев и наблюдался только при одном варианте ФЛ – 1-3А, 3В ФЛ с участками ДВКЛ (4/5). Во всех остальных случаях экспрессия белка с-Мус отсутствовала (см. Рисунок 7.17).

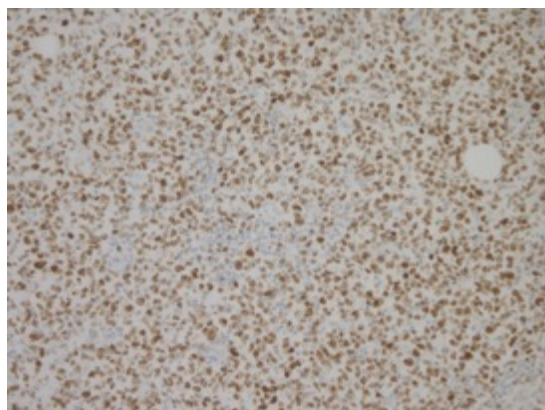


Рисунок 7.11 – Биоптат шейного л. у.,  
× 200. Иммуноферментный метод.  
Окраска с антителом к с-Мус, высокая  
экспрессия  $\geq 40\%$

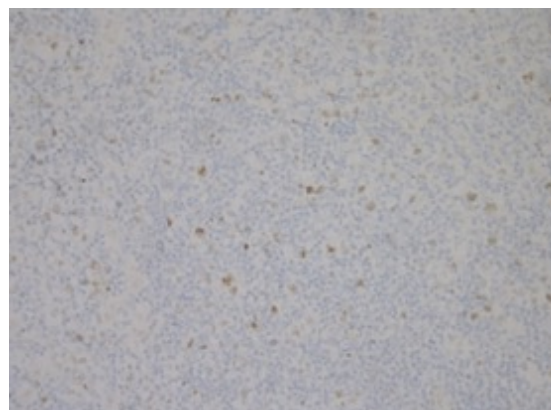


Рисунок 7.12 – Биоптат шейного л. у.,  
× 100. Иммуноферментный метод.  
Окраска с антителом к с-Мус, низкая  
экспрессия  $< 40\%$

Экспрессия маркера IRF8 была измерена по балльной шкале. Баллы соответствуют значению, равному произведению интенсивности окрашивания и количества окрашенных клеток (Рисунки 7.13 и 7.14). Медиана количества IRF8-экспрессирующих клеток вне зависимости от морфологического варианта составила 8 (3–12). В зависимости от морфологического варианта ФЛ высокий уровень экспрессии белка IRF8 обнаружен в 10 (33%) случаях и преимущественно при трансформированных вариантах ФЛ (т3А с участками 1-2 типа (5/5)/т3В с участками 1-3А/1-3А,3В ФЛ с участками ДВКЛ (5/5). Отсутствие экспрессии белка IRF8 соответствовало 1-2 цитологическому типу и 3А *de novo* и 3В *de novo* вариантам (см. Рисунок 7.17).

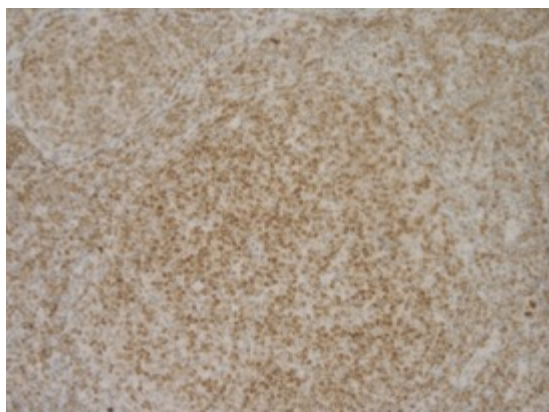


Рисунок 7.13 – Биоптат надключичного л. у.,  $\times 200$ . Иммуноферментный метод. Окраска с антителом к IRF8, высокая экспрессия



Рисунок 7.14 – Биоптат шейного л. у. Иммуноферментный метод. Окраска с антителом к IRF8, низкая экспрессия

Экспрессия белка CREBBP измерена по бальной шкале. Баллы соответствуют значению, равному произведению интенсивности окрашивания и количества окрашенных клеток (Рисунки 7.15 и 7.16). Медиана количества CREBBP-экспрессирующих клеток вне зависимости от морфологического варианта составила 6 (0–12). В зависимости от морфологического варианта ФЛ высокий уровень экспрессии белка CREBBP обнаружен в 10 (33 %) случаях и преимущественно при трансформированных вариантах ФЛ (тЗВ (5/5); 1-3А, 3В ФЛ с участками ДВКЛ – 5/5). Отсутствие экспрессии белка CREBBP отмечено при 1-2 цитологическом типе (0/5) и 3А *de novo* (0/5) (см. Рисунок 7.17).

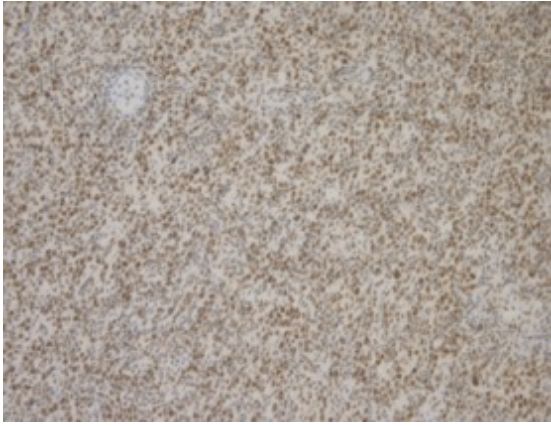


Рисунок 7.15 – Биоптат подчлнчнчног  
л. у.,  $\times 200$ . Иммуноферментный метод.  
Окраска с антителом к CREBBP,  
высокая экспрессия

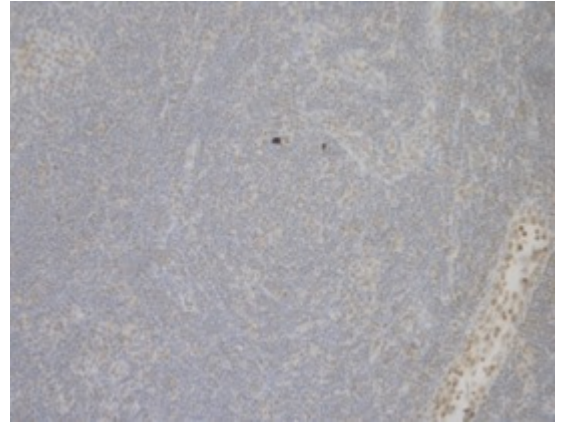


Рисунок 7.16 – Биоптат шейного л. у.,  
 $\times 200$ . Иммуноферментный метод.  
Окраска с антителом к CREBBP, низкая  
экспрессия

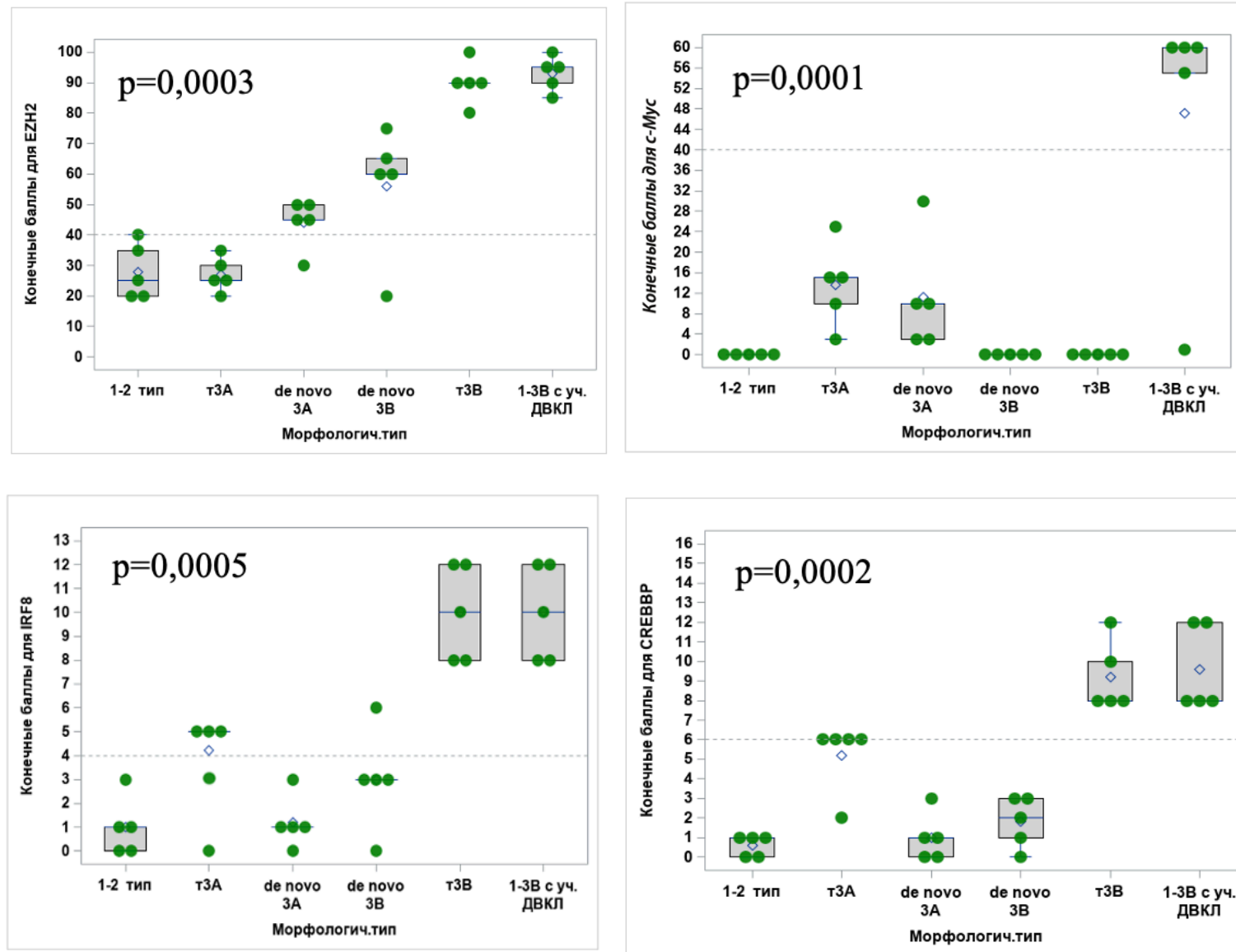


Рисунок 7.17 – Экспрессия белков EZH2, с-Мус, IRF8 и CREBBP в биоптате опухоли в зависимости от морфологического варианта ФЛ

В работе отмечена зависимость между экспрессией белка EZH2 и морфологическим вариантом ФЛ. Высокая экспрессия белка EZH2 в биоптатах опухоли наблюдалась при вариантах тЗВ (5/5) и 1-3А,3В ФЛ с участками ДВКЛ (5/5) и сочеталась с высокой экспрессией MUM1 (63 % и 71 % соответственно). При вариантах 3А *de novo*, 3В *de novo* и 1-3А, 3В ФЛ с участками ДВКЛ наблюдалось снижение экспрессии CD10 (33 %, 20 %, 29 % соответственно). Высокая экспрессия белка EZH2 при вариантах тЗВ и 1-3А, 3В ФЛ с участками ДВКЛ сочеталась с высокой экспрессией белков CREBВР (5/5 и 5/5 соответственно) и IRF8 (5/5 и 5/5 соответственно). Таким образом, при морфологических вариантах ФЛ с участками гистологической трансформации (тЗВ и 1-2, 3А, 3В с участками ДВКЛ) в отличие от ФЛ 1-2 цитологического типа, тЗА, 3А *de novo*, 3В *de novo* достоверно выше доля случаев с высокой экспрессией белков EZH2 ( $p = 0,0003$ ), IRF8 ( $p = 0,0005$ ), CREBВР ( $p = 0,0002$ ), с-Мус ( $p = 0,0001$ ). Полученные результаты исключают тактику «наблюдай и жди» и могут являться показанием к началу системной химиотерапии.

Экспрессия белков EZH2, IRF8, CREBВР, с-Мус была сопоставлена с наличием/отсутствием реаранжировки *BCL2*. В группе *BCL2-R+* ФЛ оценена в 18 случаях (18/30), в группе *BCL2-R-* ФЛ – в 12 случаях (12/30). В группе *BCL2-R+* ФЛ преобладал 1-2 цитологический тип опухоли, при котором наблюдалась низкая экспрессия белка EZH2, увеличивающаяся при вариантах ФЛ с признаками гистологической трансформации. В группе *BCL2R-* ФЛ, наоборот, преобладало наличие вариантов ФЛ с признаками гистологической трансформации, при которых чаще встречалась высокая экспрессия белков EZH2, IRF8 и CREBВР, с-Мус. В группе *BCL2-R+* ФЛ высокая экспрессия белка EZH2 наблюдалась в 7 (39 %), IRF8 – в 6 (33 %), CREBВР – в 6 (33 %), с-Мус – в 1 (6 %) случаях. В группе *BCL2-R-* ФЛ высокая экспрессия белка EZH2 наблюдалась в 11 (92 %), IRF8 – в 8 (67 %), CREBВР – в 8 (67 %), с-Мус – в 3 (25 %) случаях. В группе *BCL2-R-* ФЛ в отличие от *BCL2-R+* ФЛ высокая экспрессия транскрипционных белков EZH2, IRF8, CREBВР и регуляторного транскрипционного фактора с-Мус обнаружена достоверно чаще ( $p = 0,0001$ )

(Рисунок 7.18).

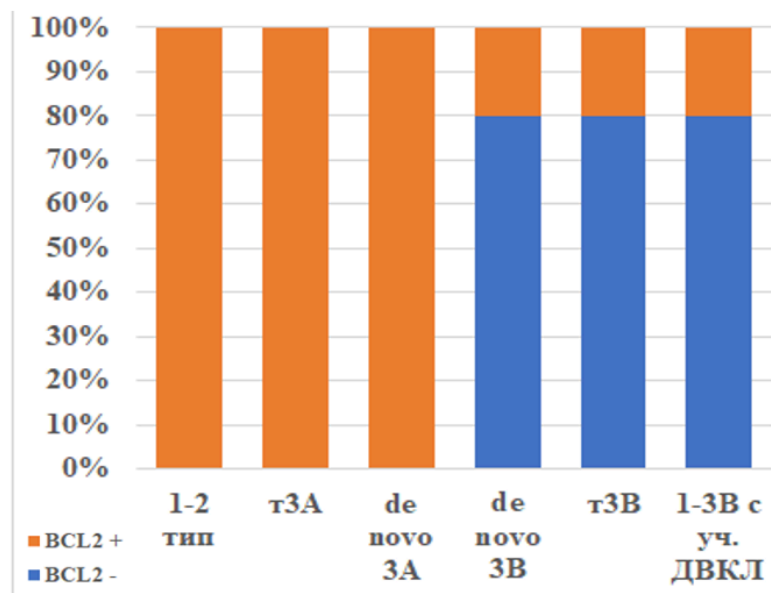


Рисунок 7.18 – Экспрессия белков EZH2, IRF8, CREBBP, с-Мус в группах *BCL2-R+/-* ФЛ

Обсуждение. На основании проведенного нами анализа уровня экспрессии транскрипционных факторов при различных морфологических вариантах ФЛ определено, что при 1-2 цитологическом типе наблюдается низкая экспрессия белка EZH2. При морфологических вариантах ФЛ с участками гистологической трансформации (т3В и 1-2, 3А, 3В с участками ДВКЛ) в отличие от ФЛ 1-2 цитологического типа, т3А, 3А *de novo*, 3В *de novo* достоверно преобладала доля случаев с высокой экспрессией маркеров EZH2 ( $p = 0,0003$ ), IRF8 ( $p = 0,0005$ ), CREBBP ( $p = 0,0002$ ), с-Мус ( $p = 0,0001$ ). Это совпадает с низкой экспрессией опухолевыми клетками CD10, высокой экспрессией MUM1. Подобные результаты получены Szumera-Ciećkiewicz A. с соавторами [266]: гиперэкспрессия белка EZH2 наблюдается при агрессивных, но не при индолентных лимфомах. В этой же работе при сопоставлении уровня экспрессии белка EZH2 и пролиферативной активности клеток при мелкоклеточных зрелоклеточных и агрессивных лимфомах исследователями обнаружено, что

Ki-67 при мелкоклеточных лимфомах варьирует от 5 до 35 %, в то время как при агрессивных В-клеточных лимфомах – от 70 до 100 % опухолевых клеток. Высокая экспрессия EZH2 коррелирует с индексом пролиферации в В-клеточных лимфомах. В нашем исследовании, учитывая увеличение экспрессии EZH2 при 3 типе и при трансформированных вариантах, Ki-67 в случаях с высокой экспрессией белка EZH2 также был логично повышенным – медиана количества активно пролиферирующих клеток составила 45 % (0,04–0,8). Преобладание 1-2 цитологического типа в группе *BCL2-R+* ФЛ и 1-3А, 3В ФЛ с участками ДВКЛ – в группе *BCL2-R-* ФЛ несет за собой различия и в экспрессии соответствующих транскрипционных факторов (при 1-2 типе – низкая экспрессия EZH2, при 1-3А, 3В ФЛ с участками ДВКЛ – высокая экспрессия EZH2, с-Мус, IRF8 и CREBBP). В группе *BCL2-R+* ФЛ высокая экспрессия белка EZH2 наблюдалась в 39 %, IRF8 – в 33 %, CREBBP – в 33 %, с-Мус – в 6 % случаях. В группе *BCL2-R-* ФЛ высокая экспрессия белка EZH2 наблюдалась в 92 %, IRF8 – в 67 %, CREBBP – в 67 %, с-Мус – в 25 % случаях. Таким образом, в группе *BCL2-R-* ФЛ в отличие от *BCL2-R+* ФЛ высокая экспрессия транскрипционных белков EZH2, IRF8, CREBBP и регуляторного транскрипционного фактора с-Мус диагностируется достоверно чаще ( $p = 0,0001$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фолликулярная лимфома в большинстве случаев представляет собой медленно прогрессирующее заболевание. В то же время у 20 % больных наблюдается агрессивное течение опухоли, подобно ДВКЛ. Гетерогенность опухоли является одной из важнейших проблем выбора терапии для клинициста. В зависимости от опухолевой нагрузки и клинического течения при установлении диагноза тактика врача варьирует от многолетнего динамического наблюдения до выполнения аутоТСКК/аллоТКМ.

Не менее важной проблемой является стратификация больных на группы риска и идентификация больных из группы высокого риска. Хотя большинство случаев ФЛ высокочувствительны к иммунохимиотерапии первой линии, у 20 % больных продолжают случаться ранние прогрессии/рецидивы (POD24) и признаки гистологической трансформации опухоли. Это приводит к резкому снижению ОВ больных (5-летняя ОВ больных, у кого случились ранние прогрессии/рецидивы от начала лечения – 34–50 %, при отсутствии ранних событий – 93 %) [134, 336]. Продолжительность ремиссии с каждой последующей линией ПХТ имеет тенденцию к укорочению.

В попытке разобраться в причинах развития ранних неблагоприятных событий многие исследования направлены на поиск прогностических факторов/предикторов, которые позволят идентифицировать пациентов из группы высокого риска раннего прогрессирования. Параметры, которые могут быть предложены в качестве прогностических, должны соответствовать следующим требованиям: с одной стороны, обладать высокой чувствительностью и специфичностью, с другой стороны, быть реализуемы, в первую очередь, в региональных клиниках. Так, например, Sortais C. с соавторами выявили, что раннее прогрессирование ассоциировано с возрастом старше 60 лет, статусом ECOG  $\geq 1$  балла, наличием bulky и высоким риском по FLIPI/FLIPI2 [134]. В одном из современных крупнейших исследований FLASH при анализе данных 5 453 больных с ФЛ модель многофакторной логистической регрессии показала,

что с ранним прогрессированием связаны мужской пол, низкий соматический статус, высокий балл FLIPI и повышенная концентрация сывороточного бета-2-микроглобулина [109]. На сегодняшний день уже предложены модели, сочетающие в себе клинико-лабораторные и генетические маркеры. Jurinovic V. с соавторами, сопоставив результаты секвенирования семи представляющих интерес генов в сочетании с оценкой FLIPI (m7-FLIPI), определили, что чувствительность оценки по шкале m7-FLIPI по отношению к показателю POD24 составляет 60 %, специфичность – 80 % [325]. Более простая модель, называемая POD24-PI, сочетает в себе FLIPI и профилирование 3 генов, и чувствительность этого метода оценки по отношению к POD24 несколько выше и составляет 61–78 %, но за счет снижения ее специфичности 67–73 % [115]. Гипотеза о специфической молекулярной картине случаев с показателем POD24 подкреплена результатами работы Huet S. с соавторами, которые определили 23 гена, ассоциированные с В-клетками ФЛ и микроокружением опухоли, и характерны для случаев раннего прогрессирования [190]. Наравне с высокой стратификационной способностью «генетических» моделей, выполнение широкого молекулярно-генетического анализа биоптатов опухоли реализуемо лишь в единичных научно-исследовательских центрах на территории Российской Федерации. Это ограничивает применение данных моделей в рутинной практике. Представлялось крайне важным определение спектра клинико-биологических параметров, обладающих высокой чувствительностью, специфичностью и реализуемостью, которые позволят идентифицировать больных ФЛ из группы высокого риска рецидива/прогрессирования и с учетом этого формировать персонализированный подход к терапии. Следствием правильной оценки риска будут являться: минимизация токсичности проводимого лечения (особенно у больных, для которых рассматривается выполнение ВХТ и аутоТСКК), минимизация риска вторичных опухолей (после ПХТ), улучшение качества жизни больных, применение в терапии новых эффективных таргетных препаратов (в монорежиме или в сочетании с ПХТ). Применение новых таргетных препаратов позволит воздействовать на патогенетические механизмы заболевания, что

отразиться на улучшении ОВ и удлинении безрецидивного периода. В ходе данной исследовательской работы определено, что случаи POD24 наблюдаются при каждом цитологическом типе ФЛ, но их частота увеличивается по мере увеличения цитологического типа: при 1-2 цитологическим типе ранние рецидивы/прогрессии случаются у 10 % больных, при 3А типе – у 25 %. Результаты исследования показали, что в дебюте ФЛ целесообразно оценивать совокупность следующих факторов, негативно влияющих на ОВ и БСВ: индекс пролиферативной активности Ki-67 > 35 % ( $p = 0,008$ ), 3А цитологический тип ( $p = 0,001$ ), наличие bulky (размеры опухоли > 6 см) ( $p = 0,005$ ), короткий анамнез заболевания < 7 месяцев ( $p = 0,1$ ).

Применение сочетания полученных прогностических факторов в виде прогностической модели PPI3 в реальной клинической практике, а также поиск предикторов раннего прогрессирования в каждой группе риска PPI3 позволил определить, что ранние неблагоприятные события преимущественно происходят в первые 12 месяцев от начала терапии. В работе вводится новый временной интервал, ассоциированный с ранним прогрессированием – POD12. Проведенный анализ данных, ориентированный на POD12 и POD24, позволил обнаружить признаки, достоверно прогнозирующие POD12 и POD24: PPI3 средний/высокий риск ( $p = 0,0001$ ) и сочетание ЛДГ  $\geq 500$  Е/л и гемоглобина < 110 г/л (earlyF) ( $p = 0,0013$ ). Впервые в данном исследовании описан феномен временной гетерогенности когорты больных ФЛ. Выделены два этапа болезни: ранние неблагоприятные события (до 2 лет) и поздние, отличающиеся по интенсивности и факторам риска. Идентифицированы больные с высоким риском POD24, определено влияние клинических факторов и ранней интенсификации индукционной терапии на развитие раннего прогрессирования/рецидива.

Представлялось крайне важным определение метаболической активности опухоли по данным ПЭТ/КТ. В ходе исследования определено пороговое значение накопления РФП, влияющее на прогноз ФЛ, и сопоставлены две группы больных – со значениями SUV < 13,0 и SUV  $\geq 13,0$ . Для группы ФЛ с SUV<sub>max</sub> < 13,0 в отличие от группы ФЛ с SUV<sub>max</sub>  $\geq 13,0$  было характерно

преобладание низкого/среднего риска по FLIPI ( $p = 0,01$ ). Обнаружено, что в группах отсутствуют различия по ОВ ( $p = 0,6$ ) и БСВ ( $p = 0,8$ ).

Впервые вводятся понятия «гомогенного» и «гетерогенного» накопления РФП по данным ПЭТ/КТ при ФЛ. Проведенный анализ SUVmin и SUVmax опухоли показал, что в группе ФЛ с гомогенным накоплением РФП в отличие от случаев с гетерогенным накоплением наблюдалось преобладание 3А типа ( $p = 0,17$ ) и  $Ki67 \geq 35\%$  ( $p = 0,15$ ). Данные параметры подчеркивают гетерогенность ФЛ и косвенно свидетельствует о начальных морфологических признаках трансформации ФЛ, которые еще не идентифицированы инструментальными методами. Сопоставление эффективности 4 протоколов лечения (R-B, R-СНОР, R-СНОР-R-DНАР, R-СНОР-R-DНАР-аутоТСКК) и значений SUV позволило определить, что эффективность схемы R-СНОР одинаково отражается на двухлетней ОВ больных ( $p = 0,9$ ). При преобладании негативных характеристик в группе с гомогенным накоплением РФП на терапии R-СНОР частота случаев POD24 в группе с гетерогенным накоплением РФП оказалась выше ( $p = 0,2$ ). Протокол последовательной ВХТ с выполнением аутоТСКК в первой ремиссии позволил достигнуть 2-летней ОВ и БСВ у 100 % и 90 % больных ФЛ, стирая различия в значениях SUV.

В ходе данной диссертационной работы обнаружено, что следующим молекулярно-генетическим фактором, негативно влияющим на ОВ и БСВ больных ФЛ, является обнаружение любого из событий – *del17p* и *mutTP53*.

В рутинной практике при 1-3А цитологическом типе ФЛ исследование на наличие *del17p* и *mutTP53* выполняется лишь в случае «триады» симптомов.

При наличии двух и более признаков – В-симптомов, быстрого роста опухоли (от 1 до 3 месяцев), активности ЛДГ выше нормы – у 52 % больных выявляется *del17p13*, у 14 % – мутации в гене *TP53*. Обнаружено, что не всегда агрессивное клиническое течение коррелирует с характерной морфологией ФЛ и при 1-2 цитологическом типе ФЛ могут быть обнаружены прогностически неблагоприятные генетические нарушения. Выявлено, что такие генетические нарушения, как *del17p* и *mutTP53*, встречаются как при 1-2 цитологическом типе

(31 %), так и при 3А типе (69 %). Преобладание случаев POD24 ( $p = 0,09$ ) в группе с *del17p13/mutTP53+* подчеркивает негативное влияние данных событий на прогноз ФЛ. Наличие мутации в *TP53* ассоциировано с первично рефрактерным течением заболевания.

Известно, что *EZH2* играет решающую роль в репрессии транскрипции и дифференцировке нормальных В-клеток. В опухолевых В-клетках мутированный вариант *EZH2* нарушает триметилирование на уровне герминативного центра, вызывая гиперактивность AID, и это препятствует терминальной дифференцировке В-клеток. Большинство исследовательских работ, занимающихся изучением влияния *mutEZH2* и гиперэкспрессии белка *EZH2*, оценивают ту или иную сторону вопроса (либо прогностическую значимость мутаций, либо гиперэкспрессию белка в биоптате опухоли), проведены при солидных опухолях (при раке молочной железы, гепатоцеллюлярной карциноме, карциноме желудка, уротелиальной карциноме, карциноме предстательной железы, меланоме) и неходжкинских лимфомах (ДВККЛ, лимфоме Беркитта, ФЛ) [62, 92, 114, 116, 124, 130, 175, 179, 316, 349, 404]. Мы не встретили работ по одновременному изучению прогностической значимости двух параметров и сопоставлению их с эффективностью различных протоколов терапии. В проведенном нами исследовании впервые с учетом современных критериев диагностики гематолимфоидных опухолей (ВОЗ, 5-е издание, 2024 г.) изучено влияние одновременно и мутации в *EZH2* и гиперэкспрессии белка *EZH2* на прогноз ФЛ и определена эффективность стандартных и высокодозных режимов терапии. В работе не выявлено корреляции между наличием/отсутствием мутации в *EZH2* и высокой экспрессией белка *EZH2* ( $p = 0,3$ ), но обнаружена зависимость между экспрессией белка *EZH2* и морфологическими особенностями ФЛ. Определено, что высокая экспрессия белков *EZH2*, *CREEBP*, *c-Мус*, *IRF8* в биоптате опухоли характерна для трансформированных вариантов ФЛ, что исключает тактику «наблюдай и жди» и является показанием к началу системной химиотерапии.

В течение многих лет предпринимались попытки выделения

молекулярно-генетических факторов, позволяющих стратифицировать больных ФЛ на группы риска. На сегодняшний день ни одна прогностическая модель не учитывала наличие реаранжировки *BCL2*. Наглядные исследования проведены Solal-Celigny P. с соавторами и Federico M. с соавторами. Разработанный индекс FLIPI, основанный на анализе 17 параметров (наличие реаранжировки *BCL2* в анализ не входило), позволил разделить больных ФЛ на три группы риска только по клиничко-лабораторным характеристикам [143]. При разработке FLIPI-2 в многофакторном Кокс-регрессионном анализе участвовало 15 параметров, в том числе и *BCL2*-статус. *BCL2*-статус не показал своей статистической значимости, и стратификация больных на группы риска основывалась на клиничко-лабораторных характеристиках и поражении костного мозга [144]. Проведенный в данной исследовательской работе многофакторный Кокс-регрессионный анализ впервые продемонстрировал, что независимым фактором риска летальности от прогрессии и раннего прогрессирования/рецидива является наличие реаранжировки *BCL2*.

Впервые охарактеризованы группы ФЛ с наличием и отсутствием реаранжировки *BCL2* и отдельно – группа без генетического исследования. Установлено, что ФЛ с наличием реаранжировки *BCL2* (*BCL2-R+*) – прогностически благоприятный вариант, встречается в 74 % случаев среди исследуемых случаев нодальных ФЛ. В группе преобладает 1-2 цитологический тип ( $p < 0,001$ ), низкая пролиферативная активность опухолевых клеток ( $p < 0,001$ ), низкий/средний риск по РР13 ( $p < 0,001$ ) и поражение костного мозга ( $p < 0,001$ ). Программы R-B и R-СНОР одинаково эффективны в терапии данной группы больных и позволяет достичь у 90–97 % больных 2-летнюю ОВ, у 80–87 % больных – 2-летнюю БСВ. Программа последовательной высокодозной терапии вне зависимости от выполнения аутоТСКК в первой линии является высокоэффективной и позволяет достичь у 100 % больных 2-летнюю ОВ, у 90–98 % – 2-летнюю БСВ. Роль аутоТСКК в терапии данной группы больных не определена, что требует продолжения исследования.

Согласно литературным данным, *BCL2-R-* ФЛ – малоизученный вариант ФЛ, имеющий патогенетические и молекулярные характеристики [276], отличные

от *BCL2-R+* ФЛ. Фолликулярная лимфома с отсутствием реаранжировки гена *BCL2* – прогностически неблагоприятный вариант ФЛ, составляет 26 % от исследуемых случаев нодальных ФЛ. Режимы R-B и R-CHOP у 75–78 % больных из этой группы позволяют достичь 2-летнюю ОВ, и у 30–65 % 2-летнюю БСВ. Программа последовательной высокодозной терапии без выполнения аутоТСКК позволяет достичь лишь у 60 % 2-летнюю ОВ, у 40 % – 2-летнюю БСВ. Выполнение аутоТСКК улучшает результаты терапии, однако, они продолжают оставаться низкими: 2-летняя ОВ – 90 %, 2-летняя БСВ – 75 % соответственно. У 25 % больных в данной группе больных продолжают случаться ранние неблагоприятные события (POD24), что диктует необходимость разработки принципиально новых протоколов лечения данной группы пациентов.

Полученные нами данные, указывающие на прогностическую значимость реаранжировки *BCL2*, определяют необходимость диагностики данного маркера и обязательное включение его в алгоритм диагностики нодальной фолликулярной лимфомы (классический вариант). В новом проекте российских клинических рекомендаций (2024 г.) пациентам рекомендовано в качестве основного диагностического критерия выполнение цитогенетического исследования (стандартное СЦИ биоптата опухоли или FISH на отпечатках/гистосрезках с парафинового блока биоптата опухоли) для выявления реаранжировки *BCL2*.

Разработка алгоритмов, основанных на дифференцированном подходе к лечению больных ФЛ с учетом прогностических факторов, является основной задачей клиницистов. И только дифференцированный подход позволит исключить из определения фолликулярной лимфомы понятие «постоянно рецидивирующая», достичь максимального снижения рисков POD24 и рисков трансформации опухоли, добиться полных продолжительных ремиссий, от чего напрямую зависит не только продолжительность, но и качество жизни пациента. Анализ эффективности программы последовательной высокодозной терапии с выполнением аутоТСКК в первой линии терапии больных нодальной ФЛ в диссертационной работе указывает на высокую эффективность данного метода лечения при следующих прогностически неблагоприятных вариантах: ФЛ с

отсутствием реаранжировки *BCL2*, ФЛ с наличием *del17p13*. Минимальный мировой опыт проведения аутоТСКК в первой линии терапии, высокая токсичность терапии, риски, связанные с данным видом лечения (вторичные опухоли) требуют придерживаться четких показаний к проведению аутоТСКК с учетом клинико-лабораторных и морфо-биологических характеристик опухоли (персонализированный подход к лечению), а также дополнительных подтверждений эффективности этой терапии в рандомизированных исследованиях.

В итоге проведенной диссертационной работы получены оригинальные результаты, которые имеют большую научно-практическую ценность. Прежде всего, интегральная диагностика, направленная на определение анамнестических, клинико-лабораторных ( $Ki-67 > 35\%$ , 3А цитологический тип, наличие *bulky*, *earlyF*) и морфо-биологических параметров (вариант *de novo* или с участками гистологической трансформации, *BCL2-R+/-*, *del17p/mutTP53+/-*, *mutEZH2/wtEZH2*) позволяет более точно стратифицировать больных на группы риска и идентифицировать больных из группы высокого риска раннего прогрессирования. Полученные результаты диктуют необходимость включения молекулярно-генетических исследований в диагностический алгоритм больного ФЛ, и с учетом полученных результатов – дифференцированно подходить к выбору терапии с учетом обнаруженных факторов риска. Важным результатом работы явилась разработка нового оригинального протокола дифференцированной терапии больных ФЛ «FL-2022», учитывающий клинико-морфоиммуногистохимические и генетические факторы прогноза, который позволил в обеих группах *BCL2-R+/-* ФЛ существенно улучшить результаты лечения и снизить риски раннего прогрессирования. Внедрение протокола «FL-2022» в клиническую практику гематологических отделений ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в разных городах России свидетельствует о его высокой эффективности и воспроизводимости. Дифференцированный подход к терапии с учетом прогностических факторов позволит исключить из определения ФЛ понятие «постоянно рецидивирующая»,

достичь максимального снижения рисков POD24 и рисков трансформации опухоли, добиться полных продолжительных ремиссий с минимальной токсичностью проводимой терапии, от чего напрямую зависит не только продолжительность, но и качество жизни пациента.

За время выполнения анализа данных, включенных в диссертационную работу, было анонсировано две новых классификации: классификация гематолимфоидных опухолей ВОЗ, 5-е издание [6] и Международная Консенсусная классификация ICC [367]. Новая классификация ВОЗ 2024 года, объединив цитологические типы, рекомендует разделять ФЛ на классический вариант, с нетипичными цитологическими признаками, преимущественно с диффузным ростом и фолликулярную крупноклеточную В-клеточную лимфому. В тоже время классификация, предложенная консенсусом ведущих мировых экспертов, сохраняет деление ФЛ на цитологические типы, но призывает к интегральному подходу в диагностике ФЛ, включая выполнение молекулярно-генетических анализов. Проведенное нами исследование было ретроспективно-проспективным и включало анализ архивного материала с 2001–2009 гг. (12 %) и собственные проспективные данные 2009–2022 гг. В эти временные интервалы при установлении диагноза ФЛ придерживались критериев диагностики 3-го и 4-го изданий классификации ВОЗ [402, 403]. Случаи, включенные в данное исследование, были отнесены к ФЛ 1-2 и 3А цитологическим типам, что согласно новой классификации соответствует классическому варианту. Клиническая, метаболическая и молекулярно-генетическая гетерогенность ФЛ, которая прослеживается во всех главах работы, а также современные диагностические критерии явились основанием для проведения дополнительного патоморфологического анализа имеющихся биоптатов опухоли, взятых на момент установления диагноза. Дополнительный морфологический анализ выполнен лишь в 120 случаях ФЛ, полученные в ходе анализа результаты указывают на проблемы диагностики, с которыми сталкиваются клиницисты и патоморфологи. Определено, что в рамках нодальной ФЛ необходимо дифференцировать случаи *de novo* и с участками гистологической

трансформации, которые отличаются клиническими и морфологическими характеристиками, а также экспрессией транскрипционных факторов и регуляторов транскрипции (EZH2, c-Myc, IRF8 и CREBBP). Проведенный анализ указывает на гетерогенность 3 цитологического типа, сложность определения морфологической принадлежности и подчеркивает необходимость интегрального диагностического подхода. Интегральная диагностика, включающая сбор анамнестических данных, оценку клинической картины, выполнение ПЭТ/КТ перед началом терапии, применение стандартно рекомендуемой иммуногистохимической панели для ФЛ и при 3 типе антител к MUM1, EZH2, c-Myc, IRF8 и CREBBP, выполнение СЦИ/FISH для выявления реаранжировки *BCL2*, *del17p*, проведение молекулярного исследования с целью обнаружения мутаций в гене *TP53*, позволит не только установить правильный диагноз, но и идентифицировать больных с высоким риском POD12/POD24, требующих проведения соответствующей терапии согласно полученным результатам данной исследовательской работы.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что индекс пролиферативной активности Ki-67 > 35 % ( $p = 0,008$ ), 3А цитологический тип ( $p = 0,001$ ), наличие bulky (размеры опухоли > 6 см) ( $p = 0,005$ ), короткий анамнез заболевания < 7 месяцев ( $p = 0,1$ ), объединенные в прогностическую модель РР13 ( $p = 0,0001$ ), и отсутствие реаранжировки *BCL2* ( $p = 0,0001$ ) являются независимыми прогностическими факторами риска для общей выживаемости и бессобытийной выживаемости (события: прогрессия, рецидив, смерть) и являются достоверными предикторами раннего прогрессирования фолликулярной лимфомы ( $p < 0,0001$ ).

2. Выявлено, что пороговое значение SUV, равное 13,0 ( $SUV < 13,0$  или  $\geq 13,0$ ), позволяет с чувствительностью 78 % и специфичностью 95 % прогнозировать неблагоприятное событие ( $p = 0,08$ ), связанное с опухолью (смерть от прогрессии, прогрессию, рецидив).

3. Нодальная фолликулярная лимфома представляет собой гетерогенную опухоль, объединяющую фолликулярные лимфомы с наличием (74 % случаев) и отсутствием (26 % случаев) реаранжировки *BCL2* (*BCL2-R*+/- фолликулярная лимфома), отличных по клиническому течению, ответу на терапию и прогнозу. Выявлено, что в группе *BCL2-R*- фолликулярной лимфомы в отличие от *BCL2-R*+ фолликулярной лимфомы преобладает 3А цитологический тип ( $p < 0,001$ ), высокая пролиферативная активность опухолевых клеток Ki-67 > 35 % ( $p < 0,001$ ), высокий риск по РР13 ( $p < 0,001$ ), реже диагностируется поражение костного мозга ( $p < 0,001$ ).

4. В группе *BCL2-R*+ фолликулярной лимфомы в отличие от группы *BCL2-R*- фолликулярной лимфомы эффективность стандартных (R-B, R-СНОР) режимов выше: 2-летняя общая выживаемость 97 % и 90 % ( $p = 0,1$ ) против 75 % и 79 % ( $p = 0,9$ ) соответственно, 2-летняя бессобытийная выживаемость 80 % и 87 % ( $p = 0,04$ ) против 30 % и 65 % ( $p = 0,006$ ) соответственно. В группе *BCL2-R*+ фолликулярной лимфомы в отличие от группы *BCL2-R*- фолликулярной лимфомы интенсивные режимы терапии (R-СНОР-ВХТ ± аутоТСКК) позволили достигнуть

2-летней общей выживаемости у 100 % больных ( $p = 0,1$ ) против 60 % и 90 % ( $p = 0,9$ ) больных соответственно, 2-летней бессобытийной выживаемости у 90 % и 98 % больных ( $p = 0,04$ ) против 40 % и 75 % больных ( $p = 0,006$ ) соответственно.

5. На основании обнаруженных клинко-морфоиммуногистохимических и генетических факторов прогноза разработан стратифицированный протокол дифференцированной терапии больных нодальной фолликулярной лимфомой («FL-2022»), позволяющий в обеих группах (*BCL2-R+/-* фолликулярная лимфома) улучшить результаты лечения. В группе *BCL2-R+* фолликулярной лимфомы у 100 % больных достигнута 2-летняя общая выживаемость, у 97 % больных – 2-летняя бессобытийная выживаемость. В группе *BCL2-R-* фолликулярной лимфомы у 100 % больных достигнута 2-летняя общая выживаемость, у 98 % больных – 2-летняя бессобытийная выживаемость.

6. С учетом современных подходов к детализации морфологической картины фолликулярной лимфомы дифференцированы морфологические варианты *de novo* и с участками гистологической трансформации, которые отличаются клинко-морфологическими и иммуногистохимическими характеристиками, в том числе экспрессией транскрипционных факторов EZH2, IRF8, CREBBP и регуляторного транскрипционного фактора с-Мус. Установлено, что в группе фолликулярной лимфомы т3А цитологического типа в отличие от 3А *de novo* преобладают поражение костного мозга ( $p < 0,001$ ) и доля случаев с высокой экспрессией CD10+ ( $p < 0,001$ ), реже диагностируется реаранжировка *BCL2* ( $p < 0,001$ ). Обнаружено, что при вариантах фолликулярной лимфомы с участками гистологической трансформации (т3В и 1-2, 3А, 3В с участками диффузной В-крупноклеточной лимфомы) в отличие от фолликулярной лимфомы 1-2 цитологического типа, т3А, 3А *de novo*, 3В *de novo* достоверно выше доля случаев с высокой экспрессией маркеров EZH2 ( $p = 0,0003$ ), IRF8 ( $p = 0,0005$ ), CREBBP ( $p = 0,0002$ ), с-Мус ( $p = 0,0001$ ).

7. В группе *BCL2-R-* фолликулярной лимфомы в отличие от *BCL2-R+* фолликулярной лимфомы высокая экспрессия транскрипционных белков EZH2,

IRF8, CREBBP и регуляторного транскрипционного фактора c-Myc диагностируется достоверно чаще ( $p = 0,0001$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выполнение молекулярно-генетических исследований (определение реаранжировки *BCL2*, *del17p13*, мутаций в гене *TP53*) должно быть включено в алгоритм обследования больных нодальной фолликулярной лимфомой для верификации диагноза и стратификации на группы риска развития раннего прогрессирования.

2. Высокая экспрессия белков *EZH2*, *CREEBP*, *IRF8*, *c-Myc* наблюдается при трансформированных вариантах фолликулярной лимфомы, что указывает на включение данных маркеров в протокол диагностики больных нодальной фолликулярной лимфомой; исключает тактику «наблюдай и жди» и является показанием к началу системной терапии.

3. ПЭТ-сканирование перед лечением имеет высокую прогностическую ценность в диагностике фолликулярной лимфомы. В случае показаний к биопсии необходимо стремиться к биопсии максимально метаболически активного (по SUV) опухолевого очага. Интегральная оценка трех методов исследования (гистологическое исследование, ПЦР, ПЭТ/КТ) обеспечивает высокую диагностическую точность детекции поражения костного мозга при фолликулярной лимфоме.

4. Выбор терапии первичной нодальной фолликулярной лимфомы должен опираться на наличие или отсутствие факторов неблагоприятного прогноза ( $Ki-67 > 35\%$ , 3A цитологический тип, наличие *bulky* (размеры опухоли  $\geq 6$  см), короткий анамнез заболевания  $< 7$  месяцев, *earlyF*), морфологический вариант опухоли (*de novo* или с участками гистологической трансформации), результаты молекулярно-генетических исследований (наличие или отсутствие реаранжировки *BCL2*, *del17p13*, мутаций в *TP53* и *EZH2*).

5. Программы R-B и R-CHOP высоко эффективны в терапии фолликулярной лимфомы с наличием реаранжировки *BCL2*. В терапии фолликулярной лимфомы с отсутствием реаранжировки *BCL2* эффективность схем R-B и R-CHOP значительно ниже.

6. Программа последовательной высокодозной терапии ± трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови в первой линии высоко эффективна в терапии больных *BCL2-R+* фолликулярной лимфомой. В терапии больных *BCL2-R-* фолликулярной лимфомой данная программа лечения, в том числе с выполнением трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови, малоэффективна.

7. Наличие мутации в *TP53* ассоциировано с рефрактерностью к первой, второй и третьей линиям терапии, что диктует необходимость поиска эффективных методов лечения.

8. Преобладание доли больных фолликулярной лимфомой с *POD24* и процента летальных исходов вследствие прогрессии опухоли в группе с *del17p13/mutTP53+* по сравнению с группой *del17p13/mutTP53-* указывает на рефрактерность опухоли к режимам R-СНОР при наличии генетического события. У больных с данным генетическим событием наиболее эффективна программа последовательной высокодозной терапии ± трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови, однако, в 38 % случаев продолжают случаться ранние рецидивы, что указывает на необходимость поиска эффективных альтернативных вариантов лечения.

9. Терапия больных нодальной фолликулярной лимфомой 1-3А цитологического типа по протоколу «FL-2022» позволяет в группе *BCL2-R+* фолликулярной лимфомы у 100 % больных достичь 2-летнюю общую выживаемость, у 97 % больных – 2-летнюю бессобытийную выживаемость. В группе *BCL2-R-* фолликулярной лимфомы у 100 % больных достичь 2-летнюю общую выживаемость, у 98 % больных – 2-летнюю бессобытийную выживаемость.

10. При детальном морфологическом исследовании и последующем клинико-патоморфологическом сопоставлении следует выделять фолликулярную лимфому *de novo* и с участками гистологической трансформации, что служит основанием для дифференцированного терапевтического подхода.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ФДГ	– 2-фтор-[18F]-2-дезоксид-Д-глюкоза
аллоТКМ	– трансплантация аллогенного костного мозга
аутоТСКК	– трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови
БПВ	– беспрогрессивная выживаемость
БСВ	– бессобытийная выживаемость
ВОЗ	– Всемирная Организация Здравоохранения
ВХТ	– высокодозная химиотерапия
ГКС	– глюкокортикостероиды
ГКСФ	– гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГЦ	– герминативный центр
ДВКЛ	– диффузная В-крупноклеточная лимфома
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИГХ	– иммуногистохимия
кДНК	– комплементарная дезоксирибонуклеиновая кислота
КТ	– компьютерная томография
кФЛ	– классический вариант фолликулярной лимфомы
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
МОБ	– минимальная остаточная болезнь
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НХЛ	– неходжкинская лимфома
НЯ	– нежелательные явления
ОВ	– общая выживаемость
ОР	– отношения рисков
ПХТ	– полихимиотерапия
ПЭТ/КТ	– позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией
РФП	– радиофармпрепарат

СОЛ	– синдром массивного лизиса опухоли
СНЯ	– серьезные нежелательные явления
СОК	– стволовая опухолевая клетка
СЦИ	– стандартное цитогенетическое исследование
тФЛ	– трансформация фолликулярной лимфомы
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФЛ	– фолликулярная лимфома
ФН	– фебрильная нейтропения
ЦВД	– центральное венозное давление
ЭКГ	– электрокардиография
Эхо-КГ	– эхокардиография
AID	– activation-induced cytidine deaminase – индуцированная активацией цитидиндеаминаза
<i>BCL2</i>	– белок В-клеточной лимфомы 2
BCR	– B-cell receptor – В-клеточный рецептор
CAR-T	– Chimeric antigen receptor T – cells - химерный антигенный рецептор Т-клеток
CPC	– common precursor cells – общие клетки-предшественники
<i>EZH2</i>	– Enhancer of zeste homolog 2 – усилитель гомолога 2 белка zeste
FISH	– fluorescent in situ hybridization - флуоресцентная гибридизация in situ
FLIPI	– Follicular Lymphoma International Prognostic Index – международный прогностический индекс для фолликулярной лимфомы
GELF	– Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires – группа по изучению фолликулярной лимфомы
ICR	– intermediate cluster region – промежуточный кластерный регион
MBR	– major breakpoint region – основная точка разрыва гена

MCR	– minor cluster region – регион малого кластера
MTV	– metabolically active tumour volume – метаболически активный объем опухоли
NF-κB	– nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells – ядерный фактор каппа-усилителя легкой цепи активированных В-клеток
NGS	– next generation sequencing – секвенирование нового поколения
POD24	– progression of disease – прогрессирование заболевания в течении 24 месяцев от начала терапии
PPI	– Personalized Predictive Index – персонализированный прогностический индекс
R	– rearrangement – реаранжировка
ROC-анализ	– receiver operating characteristic – рабочая характеристика приёмника
SARS-CoV-2	– острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом 2 типа
SUV	– Standardized Uptake Value – стандартизированный уровень накопления
TLG	– total lesion glycolysis – общий уровень гликолиза
TMTV	– total metabolic tumor volume – общий метаболически активный объем опухоли
VLR	– very long responders – пациенты с фолликулярной лимфомой, у которых период без прогрессии длится более 10 лет после последней линии терапии

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. – в 2 т. / А. В. Абрамова, А. О. Абдуллаев, М. Х. Азимова [и др.] / под ред. В. Г. Савченко. – Москва : Практика, 2018. – 1255 с.
2. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови: в двух томах. Т. 2 // Л. С. Аль-Ради, М. О. Багова, Д. С. Бадмажапова [и др.] / под ред. Е. Н. Паровичниковой. – Москва : НМИЦ гематологии Минздрава России : Практика, 2024. – 765 с.
3. Бабичева, Л. Г. Первая линия терапии индолентных неходжкинских лимфом в рутинной клинической практике / Л. Г. Бабичева, И. В. Поддубная // Современная онкология. – 2020. – № 2. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pervaya-liniya-terapii-indolentnyh-nehodzhkinskih-limfom-v-rutinnoy-klinicheskoy-praktike>. – Текст : электронный.
4. Давыдов, М. И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 / под ред. М. И. Давыдова, Е. М. Акселя. – Москва : Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2011. – Т. 22, № 3 (прил. 1). – 172 с.
5. Итоги десятилетнего опыта лечения больных фолликулярной лимфомой / Е. С. Нестерова, С. К. Кравченко, Э. Г. Гемджян [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2012. – Т. 57, № 5. – С. 3–8.
6. Классификация Всемирной Организации Здравоохранения гематолимфоидных опухолей : 5 изд-е. – IARCPress, 2024. – 930 р.
7. Мисюрина, А. А. Экспрессия MYC и BCL2 у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой : специальность 14.01.21 «Гематология и переливание крови» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Мисюрина Анна Евгеньевна ; Гематологический Научный Центр. – Москва, 2015. – 148 С. : ил. – Библиогр.: с. 141–148. – Текст : непосредственный.
8. Новое сочетание клинических и молекулярно-биологических маркёров прогнозирования при фолликулярной лимфоме 1-2 и 3А

цитологического типа как основа риск-адаптивной терапии / Е. С. Нестерова, Н. А. Северина, Б. В. Бидерман [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2022. – Т. 67, № S2. – С. 129–130.

9. Опыт применения высокодозной полихимиотерапии в первой линии лечения у больных фолликулярной лимфомой с факторами неблагоприятного прогноза / А. В. Беляева, Н. Г. Габеева, А. К. Смольянинова [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2020. – Т. 65, № S1. – С. 61.

10. «Портрет» больных с рецидивом фолликулярной лимфомы и ограниченный выбор его терапии / Е. С. Нестерова, Я. К. Мангасарова, А. У. Магомедова [и др.] // Злокачественные лимфомы : сб. тезисов постерной сессии XXI Российской конф. с междунар. участием, 28–30 окт. 2024 г. – Москва, 2024. – С. 5–6.

11. Риск-адаптированная интенсивная индукционная терапия, аутологичная трансплантация стволовых кроветворных клеток и поддерживающая терапия ритуксимабом позволяют достигнуть высоких показателей 7-летней выживаемости у больных лимфомой из клеток мантийной зоны / В. И. Воробьев, Э. Г. Гемджян, Е. И. Дубровин [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 7. – С. 41–51.

12. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / Д. Т. Абдурахманов, Г. Р. Абузарова, Т. А. Агеева [и др.] / под ред. И. В. Поддубной, В. Г. Савченко). – Российское Общество онкогематологов: [сайт]. – 2018. – URL: <https://rusoncohem.ru/klinrec/klin-rekomendatsii-limfoproliferativnykh-zabolevaniy/> – Текст : электронный.

13. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / под ред. И. В. Поддубной, Е. Н. Паровичниковой. – Москва, 2024. – 184 с.

14. Трансплантация аутологичных стволовых клеток крови в первой ремиссии фолликулярной лимфомы как «терапия спасения» пациентов с факторами неблагоприятного прогноза. Результаты первого проспективного

исследования / Е. С. Нестерова, С. К. Кравченко, Е. А. Барях [и др.] // Современная онкология. – 2016. – Т. 18, № 5. – С. 31–32.

15. Фолликулярная лимфома 3-го цитологического типа: de novo и трансформированный варианты заболевания (собственные данные) / Л. В. Пластинина, А. М. Ковригина, Т. Н. Обухова [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2017. – Т. 10, № 4. – С. 453–463.

16. Фолликулярная лимфома. Высокодозная иммунохимиотерапия с трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови: результаты первого проспективного исследования в России / Е. С. Нестерова, С. К. Кравченко, Я. К. Мангасарова [и др.] // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 7. – С. 62–71.

17. Фолликулярная лимфома: критерии выбора терапии первой линии. / Е. С. Нестерова, С. К. Кравченко, А. М. Ковригина [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 8. – С. 75–83.

18. Фолликулярная лимфома: результаты многоцентрового исследования терапии первой линии препаратами бендамустин и ритуксимаб; факторы риска неблагоприятных событий (протокол FL-RUS-2013). / Е. С. Нестерова, С. К. Кравченко, А. М. Ковригина [и др.] // Онкогематология. – 2018. – Т. 13, № 3. – С. 10–24.

19. Химиотерапия по программе R-mNHL-BFM-90 в комбинации с леналидомидом как терапия первой линии у больных MUM1-позитивной диффузной в-крупноклеточной лимфомой и фолликулярной лимфомой 3В цитологического типа / Н. Г. Габеева, Д. А. Королева, А. К. Смольянинова [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2019. – Т. 64, № 2. – С. 150–164.

20. 18F-FDG avidity in lymphoma readdressed: A Study of 766 patients. / M. Weiler-Sagie, O. Bushelev, R. Epelbaum [et al.] // Journal of Nuclear Medicine Jan. – 2010. – Vol. 51 (1). – P. 25–30.

21. 18F-FDG or 3'-Deoxy-3'-18F-Fluorothymidine to detect transformation of Follicular Lymphoma / M. Wondergem, S. N. F. Rizvi, Y. Jauw [et al.] // J Nucl Med. – 2015. – Vol. 56. – P. 216–21.

22. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial / P. J. Hoskin, A. A. Kirkwood, B. Popova [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15. – P. 457–463.
23. A 3-arm randomized phase II trial with bendamustine/rituximab therapy in untreated high risk (HR) follicular lymphoma (FL): bortezomib induction or novel IMiD® continuation (BIONIC) study from the ECOG-ACRIN Cancer Research Group / A. M. Evens, F. Hong, M. Habermann [et al.] // *Blood.* – 2017. – Vol. 130. – P. 482–482.
24. A distinctive subtype of t(14;18)-negative nodal follicular non-Hodgkin lymphoma characterized by a predominantly diffuse growth pattern and deletions in the chromosomal region 1p-36 / T. Katzenberger, J. Kalla, E. Leich [et al.] // *Blood.* – 2009. – Vol. 113. – P. 1053–1061.
25. A machine learning-based model to predict POD24 in follicular lymphoma: a study by the Chinese workshop on follicular lymphoma / J. Zha, Q. Chen, W. Zhang [et al.] // *Biomark Res.* – 2025. – Vol. 13 (1). – P. 2.
26. A multi-center retrospective analysis of patients with relapsed/refractory follicular lymphoma after third-line chemotherapy / S. Fuji, Y. Tada, K. Nozaki [et al.] // *Ann Hematol.* – 2020. – Vol. 99 (9). – P. 2133–2139.
27. A multicolour flow cytometric assay for c-MYC protein in B-cell lymphoma / K. Alayed, K. Schweitzer, A. Awadallah [et al.] // *J Clin Pathol.* – 2018. – Vol. 71 (10). – P. 906–915.
28. A new combination of prognostic markers in follicular lymphoma that influences the choice of therapy / E. S. Nesterova, N. A. Severina, B. V. Biderman [et al.] // *Blood.* – 2021. – Vol. 138 (S1). – P. 4520.
29. A phase II study of bendamustine in combination with rituximab as initial treatment for patients with indolent non-follicular non-Hodgkin lymphoma / S. Luminari, M. Goldaniga, M. Cesaretti [et al.] // *Leuk Lymphoma.* – 2016. – Vol. 57 (4). – P. 880–887.
30. A population-based study of prognosis in advanced stage follicular lymphoma managed by watch and wait // T. C. El-Galaly, A. E. Bilgrau,

P. de Nully Brown [et al.] // *Br J Haematol.* – 2015. – Vol. 169. – P. 435–444.

31. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group / N. L. Harris, E. S. Jaffe, H. Stein [et al.] // *Blood.* – 1994. – Vol. 84. – P. 1361–1392.

32. A simplified scoring system in de novo follicular lymphoma treated initially with immunochemotherapy / E. Bachy, M. J. Maurer, T. M. Habermann [et al.] // *Blood.* – 2018. – Vol. 132. – P. 49.

33. A watch-and-wait policy versus rituximab-combined chemotherapy in Japanese patients with intestinal follicular lymphoma / A. Tari, Y. Kitadai, R. Mouri [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* – 2018. – Vol. 33. – P. 1461–1468.

34. Absence of the t(14;18) chromosomal translocation in primary cutaneous B-cell lymphoma / F. Child, R. Russell-Jones, A. Woolford [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2001. – Vol. 144. – P. 735–744.

35. Acquired TNFRSF14 mutations in follicular lymphoma are associated with worse prognosis / K. J. Cheung, N. A. Johnson, J. G. Affleck [et al.] // *Cancer Res.* – 2010. – Vol. 70 (22). – P. 9166–9174.

36. Activation-induced cytidine deaminase expression in follicular lymphoma: association between AID expression and ongoing mutation in FL / M. S. Hardianti, E. Tatsumi, M. Syampurnawati [et al.] // *Leukemia.* – 2004. – Vol. 18. – P. 826–831.

37. Adams, H. J. Opportunities and limitations of bone marrow biopsy and bone marrow FDG-PET in lymphoma // H. J. Adams, R. A. Nievelstein, T. C. Kwee // *Blood Rev.* – 2015. – Vol. 29. – P. 417–425.

38. Advani, R. Stage I and II follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of no initial therapy / R. Advani, S. A. Rosenberg, S. J. Horning // *J Clin Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 1454–1459.

39. Aflibercept-mediated early angiogenic changes in aggressive B-cell lymphoma / M. Romero, J. Brière, C. de Bazelaire [et al.] // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2011. – Vol. 68 (5). – P. 1135–1143.

40. Amin, R. The follicular lymphoma epigenome regulates its microenvironment / R. Amin, M. S. Braza // *J Exp Clin Cancer Res.* – 2022. –

Vol. 41 (1). – P. 21.

41. An oncogenic EZH2 mutation induces tumors through global redistribution of histone 3 lysine 27 trimethylation / G. P. Souroullas, W. R. Jeck, J. S. Parker [et al.] // Nat. Med. – 2016. – Vol. 22. – P. 632–640.

42. Application of 2016 WHO classification in the diagnosis of paediatric high-grade *MYC*-negative mature B-cell lymphoma with Burkitt-like morphological features / L. Zhang, L. E. Brown, L. M. Bowen [et al.] // J Clin Pathol. – 2020. – Vol. 73 (9). – P. 563–570.

43. Autologous stem cell transplantation for follicular lymphoma: favorable long-term survival irrespective of pretransplantation rituximab exposure / A. Jiménez-Ubieto, C. Grande, D. Caballero [et al.] // Biol Blood Marrow Transplant. – 2017. – Vol. 23 (10). – P. 1631–1640.

44. Autologous stem cell transplantation for patients with early progression of follicular lymphoma: a follow-up study of 2 randomized trials from the german low grade lymphoma study group / V. Jurinovic, B. Metzner, M. Pfreundschuh [et al.] // Biol Blood Marrow Transplant. – 2018. – Vol. 24 (6). – P. 1172–1179.

45. Autologous transplantation in follicular lymphoma with early therapy failure: a national lymphocare study and center for international blood and marrow transplant research analysis / C. Casulo, J. W. Friedberg, K. W. Ahn [et al.] // Biol Blood Marrow Transplant. – 2018. – Vol. 24 (6). – P. 1163–1171.

46. Bai, B. Tumor quantification in clinical Positron Emission Tomography / B. Bai, J. Bading, P. S. Conti // Theranostics. – 2013. – Vol. 3 (10). – P. 787–801.

47. Bain, B. J. Diagnosis of follicular lymphoma from the peripheral blood / B. J. Bain // Am J Hematol. – 2018. – Vol. 93. – P. 1111–1112.

48. Barrington, S. F. The role of PET in the first-line treatment of the most common subtypes of non-Hodgkin lymphoma / S. F. Barrington, J. Trotman // Lancet Haematol. – 2021. – Vol. 8 (1). – P. 80–93.

49. Baseline FDG-PET/CT detects bone marrow involvement in follicular lymphoma and provides relevant prognostic information / R. Nakajima, A. J. Moskowitz, L. Michaud [et al.] // Blood Adv. – 2020. – Vol. 4 (8). – P. 1812–

1823.

50. Baseline metabolic tumor volume predicts outcome in high-tumor-burden follicular lymphoma: a pooled analysis of three multicenter studies / M. Meignan, A. S. Cottreau, A. Versari [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2016. – Vol. 34 (30). – P. 3618–3626.

51. Baseline SUVmax is related to tumor cell proliferation and patient outcome in follicular lymphoma / C. Rossi, M. Tosolini, P. Gravelle [et al.] // *Haematologica.* – 2022. – Vol. 107 (1). – P. 221–230.

52. B-cell lymphomas : NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 5.2019 / A. D. Zelenetz, L. I. Gordon, J. S. Abramson [et al.]. – National Comprehensive Cancer Network® (NCCN)®, 2019. – 292 p.

53. Bcl-6 p53 mutations in lymphomas harboring the bcl-2/Jh rearrangement / M. Bellido, D. Capello, A. Altés [et al.] // *Hematology.* – 2002. – Vol. 87 (9). – P. 908–917.

54. BEAM chemotherapy followed by autologous stem cell support in lymphoma patients: analysis of efficacy, toxicity and prognostic factors / M. D. Caballero, V. Rubio, J. Rifon [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 1997. – Vol. 20 (6). – P. 451–458.

55. Becker, E. Ein Beitrag zur Lehre von den Lymphomen / E. Becker // *Deutsch Med. Wchnschr.* – 1901. – Vol. 2. – P. 726.

56. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients / G. Visani, L. Malerba, P. M. Stefani [et al.] // *Blood.* – 2011. – Vol. 118 (12). – P. 3419–25.

57. Bendamustine plus rituximab (B-R) versus CHOP plus rituximab (CHOP-R) as first-line treatment in patients with indolent lymphomas: Nine-year updated results from the StiL NHL1 study / M. J. Rummel, G. Maschmeyer, A. Ganser [et al.] // *Journal of Clinical Oncology.* – 2017. – Vol. 35 (15). – P. 7501–7501.

58. Bendamustine plus rituximab versus R-CHOP as first-line treatment for patients with follicular lymphoma grade 3A: evidence from a multicenter, retrospective

study / P. Mondello, N. Steiner, W. Willenbacher [et al.] // *Oncologist*. – 2018. – Vol. 23 (4). – P. 454–460.

59. Bendamustine plus rituximab versus R-CHOP as first-line treatment for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma: evidence from a multicenter, retrospective study / P. Mondello, N. Steiner, W. Willenbacher [et al.] // *Ann Hematol*. – 2016. – Vol. 95 (7). – P. 1107–1114.

60. Biological and clinical determinants shaping heterogeneity in mantle cell lymphoma / C. López, E. Silkenstedt, M. Dreyling, S. Beà // *Blood Adv*. – 2024. – Vol. 8 (14). – P. 3652–3664.

61. Brash, D. E. UV Signature Mutations / D. E. Brash // *Photochem. Photobiol*. – 2015. – Vol. 91. – P. 15–26.

62. BRCA1 and EZH2 cooperate in regulation of prostate cancer stem cell phenotype / I. Gorodetska, V. Lukiyanchuk, C. Peitzsch [et al.] // *Int J Cancer*. – 2019. – Vol. 145 (11). – P. 2974–2985.

63. Breast cancer survival predicted by TP53 mutation status differs markedly depending on treatment / N. A. Ungerleider, S. G. Rao, A. Shahbandi [et al.] // *Breast Cancer Res*. – 2018. – Vol. 20 (1). – P. 115.

64. Brill, N. E. Generalized giant lymph follicle hyperplasia of lymph nodes and spleen; a hitherto undescribed type / N. E. Brill, G. Baehr, N. Rosenthal // *Am J Med*. – 1952. – Vol. 13. – P. 570–574.

65. British National Lymphoma Investigation. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial / K. M. Ardeshtna, P. Smith, A. Norton [et al.] // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362 (9383). – P. 516–522.

66. Calo, E. Modification of enhancer chromatin: What, how, and why? / E. Calo, J. Wysocka // *Mol. Cell*. – 2013. – Vol. 49. – P. 825–837.

67. Casulo, C. Transformed follicular non-Hodgkin lymphoma / C. Casulo, W. R. Burack, J. W. Friedberg // *Blood*. – 2015. – Vol. 125 (1). – P. 40–47.

68. Cathepsin S alterations induce a tumor-promoting immune microenvironment in follicular lymphoma / D. Bararia, J. A. Hildebrand, S. Stolz [et al.]

// Cell Rep. – 2020. – Vol. 31. – P. 107522.

69. CD10 down expression in follicular lymphoma correlates with gastrointestinal lesion involving the stomach and large intestine / N. Ohnishi, K. Takata, T. Miyata-Takata [et al.] // Cancer Science. – 2016. – Vol. 107. – P. 1687–1695.

70. Cell of origin of transformed follicular lymphoma / R. Kridel, A. Mottok, P. Farinha [et al.] // Blood. – 2015. – Vol. 126 (18). – P. 2118–2127.

71. Cerhan, J. R. Epidemiology of Follicular Lymphoma / J. R. Cerhan // Hematol Oncol Clin North Am. – 2020. – Vol. 34 (4). – P. 631–646.

72. Chandra, V. AID targeting: old mysteries and new challenges / V. Chandra, A. Bortnick, C. Murre // Trends Immunol. – 2015. – Vol. 36. – P. 527–535.

73. Characteristics of relapse after autologous stem-cell transplantation for follicular lymphoma: a long-term follow-up / M. Kornacker, J. Stumm, C. Pott [et al.] // Ann Oncol. – 2009. – Vol. 20 (4). – P. 722–728.

74. Characterization of a variant of t(14;18) negative nodal diffuse follicular lymphoma with CD23 expression, 1p36/TNFRSF14 abnormalities, and STAT6 mutations / I. N. Siddiqi, J. Friedman, K. Q. Barry-Holson [et al.] // Mod Pathol. – 2016. – Vol. 29 (6). – P. 570–581.

75. Characterization of a variant of t(14;18) negative nodal diffuse follicular lymphoma with CD23 expression, 1p36/TNFRSF14 abnormalities, and STAT6 mutations / I. N. Siddiqi, J. Friedman, K. Q. Barry-Holson [et al.] // Modern Pathology. – 2016. – Vol. 29 (6). – P. 570–581.

76. Children and adolescents with follicular lymphoma have an excellent prognosis with either limited chemotherapy or with a «watch and wait» strategy after complete resection / A. Attarbaschi, A. Beishuizen, G. Mann [et al.] // Ann. Hematol. – 2013. – Vol. 92 (11). – P. 1537–1541.

77. Chlorambucil-rituximab as first-line therapy in patients affected by follicular non-Hodgkin's lymphoma: a retrospective single-centre study / G. Martinelli, J. Montoro, A. Vanazzi [et al.] // Hematol Oncol. – 2015. – Vol. 33 (4). – P. 129–135.

78. Chromosomal anomalies in primary cutaneous follicle center cell lymphoma do not portend a poor prognosis / A. Abdul-Wahab, S.-Y. Tang, A. Robson

[et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2014. – Vol. 70. – P. 1010–1020.

79. Clinical aspects of TP53 gene inactivation in diffuse large B-cell lymphoma / E. N. Voropaeva, T. I. Pospelova, M. I. Voevoda [et al.] // *BMC Med Genomics.* – 2019. – Vol. 12 (S.2). – P. 35.

80. Clinical characteristics and risk factors for mortality in hematologic patients affected by COVID-19 / C. Cattaneo, R. Daffini, C. Pagani [et al.] // *Cancer.* – 2020. – Vol. 126 (23). – P. 5069–5076.

81. Clinical significance of the WHO grades of follicular lymphoma in a population-based cohort of 505 patients with long follow-up times / B. E. Wahlin, O. E. Yri, E. Kimby [et al.] // *Br J Haematol.* – 2012. – Vol. 156 (2). – P. 225–233.

82. C-Myc is a universal amplifier of expressed genes in lymphocytes and embryonic stem cells / Z. Nie, G. Hu, G. Wei [et al.] // *Cell.* – 2012. – Vol. 151 (1). – P. 68–79.

83. C-MYC translocation in t(14;18) positive follicular lymphoma at presentation: An adverse prognostic indicator? / L. Christie, N. Kernohan, D. Levison [et al.] // *Leuk Lymphoma.* – 2008. – Vol. 49. – P. 470–476.

84. Combination of EZH2 gene mutation and BCL2 gene rearrangement as an indicator of favorable prognosis of follicular lymphoma / E. Nesterova, N. Severina, B. Biderman [et al.] // *Hemasphere.* – 2021. – Vol. 5 (S2). – P. 368.

85. Combined PET and biopsy evidence of marrow involvement improves prognostic prediction in diffuse large B-cell lymphoma / J. J. Cerci, T. Györke, S. Fanti [et al.] // *J Nucl Med.* – 2014. – Vol. 55 (10). – P. 1591–1597.

86. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte / P. Brice, Y. Bastion, E. Lepage [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 15 (3). – P. 1110–1117.

87. Comparison of clinicopathologic characteristics of gastric follicular lymphomas and duodenal follicular lymphomas / A. M. Maeshima, H. Taniguchi, T. Suzuki [et al.] // *Human Pathology.* – 2017. – Vol. 65. – P. 201–208.

88. Comparison of real-world outcomes in patients with follicular lymphoma treated with BR versus RCHOP-like regimens / K Baron, E Anto, J Esther [et al.] // *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* – 2025. – Vol. 25 (8). – P. 591–599.
89. Comprehensive detection of chromosomal translocations in lymphoproliferative disorders by massively parallel sequencing / P. Szankasi, A. Bolia, M. Liew [et al.] // *J. Hematop.* – 2019. – Vol. 12. – P. 121–133.
90. Concomitant 1p36 deletion and TNFRSF14 mutations in primary cutaneous follicle center lymphoma frequently expressing high levels of EZH2 protein / A. Gángó, B. Bátai, M. Varga [et al.] // *Virchows Arch.* – 2018. – Vol. 473. – P. 453–462.
91. Corrupted coordination of epigenetic modifications leads to diverging chromatin states and transcriptional heterogeneity in CLL / A. Pastore, F. Gaiti, S. X. Lu, [et al.] // *Nat Commun.* – 2019. – Vol. 10 (1). – P. 1874.
92. CREBBP and STAT6 co-mutation and 16p13 and 1p36 loss define the t(14;18)-negative diffuse variant of follicular lymphoma / R. R. Xian, Y. Xie, L. M. Haley [et al.] // *Blood Cancer J.* – 2020. – Vol. 10 (6). – P. 69.
93. CREBBP gene mutations are frequently detected in in situ follicular neoplasia / J. Schmidt, J. E. Ramis-Zaldivar, I. Bonzheim [et al.] // *Blood.* – 2018. – Vol. 132 (25). – P. 2687–2690.
94. CREBBP inactivation promotes the development of HDAC3-dependent lymphomas / Y. Jiang, A. Ortega-Molina, H. Geng [et al.] // *Cancer Discov.* – 2017. – Vol. 7. – P. 38–53.
95. Crebbp loss cooperates with Bcl2 overexpression to promote lymphoma in mice / I. García-Ramírez, S. Tadros, I. González-Herrero [et al.] // *Blood.* – 2017. – Vol. 129. – P. 2645–2656.
96. Cronin, K. A. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute / K. A. Cronin, L. A. Ries, B. K. Edwards // *Cancer.* – 2014. – Vol. 120 (S. 23). – P. 3755–3757.
97. Cytomorphologic, immunohistochemical, and cytogenetic profiles of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3 / G. Ott, T. Katzenberger, A. Lohr [et al.] // *Blood.* – 2002. – Vol. 99. – P. 3806–3812.

98. Determinants of outcome in Covid-19 hospitalized patients with lymphoma: a retrospective multicentric cohort study / S. Lamure, R. Dulery, R. Di Blasi [et al.] // *EClinicalMedicine*. – 2020. – Vol. 27. – P. 100549.
99. Diagnostic and prognostic impact of 18F-FDG PET/CT in follicular lymphoma / L. Le Dortz, S. De Guibert, S. Bayat [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2010. – Vol. 37. – P. 2307–2314.
100. Diagnostic and Prognostic Value of BCL2 Rearrangement in 53 Patients with Follicular Lymphoma Presenting as Primary Skin Lesions / A. Pham-Ledard, A. Cowppli-Bony, A. Doussau [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2015. – Vol. 143. – P. 362–373.
101. Direct repression of *prdm1* by Bcl-6 inhibits plasmacytic differentiation / C. Tunyaplin, A. L. Shaffer, C. D. Angelin-Duclos [et al.] // *J Immunol.* – 2004. – Vol. 173. – P. 1158–1165.
102. Disruption of KMT2D perturbs germinal center B cell development and promotes lymphomagenesis / J. Zhang, D. Dominguez-Sola, S. Hussein [et al.] // *Nat. Med.* – 2015. – Vol. 21. – P. 1190–1198.
103. Distinct expression of polycomb group proteins EZH2 and *bmi1* in hepatocellular carcinoma / Y. Yonemitsu, F. Imazeki, T. Chiba [et al.] // *Hum Pathol.* – 2009. – Vol. 40 (9). – P. 1304–1311.
104. Distinct molecular profile of IRF4-rearranged large B-cell lymphoma / J. E. Ramis-Zaldivar, B. Gonzalez-Farré, O. Balagué [et al.] // *Blood*. – 2020. – Vol. 135 (4). – P. 274–286.
105. Double-hit follicular lymphoma with MYC and BCL2 translocations: A study of 7 cases with a review of literature / Y. Miao, S. Hu, X. Lu [et al.] // *Hum. Pathol.* – 2016. – Vol. 58. – P. 72–77.
106. Duodenal and nodal follicular lymphomas are distinct: the former lacks activation-induced cytidine deaminase and follicular dendritic cells despite ongoing somatic hypermutations / K. Takata, Y. Sato, N. Nakamura [et al.] // *Modern Pathology*. – 2009. – Vol. 22. – P. 940–949.
107. Duodenal-type and nodal follicular lymphomas differ by their immune

microenvironment rather than their mutation profiles / J. C. Hellmuth, A. Louissaint Jr, M. Szczepanowski [et al.] // *Blood*. – 2018. – Vol. 132 (16). – P. 1695–1702.

108. Dysfunction of the TP53 tumor suppressor gene in lymphoid malignancies / Z. Y. Xu-Monette, L. J. Medeiros, Y. Li [et al.] // *Blood*. – 2012. – Vol. 119 (16). – P. 3668–3683.

109. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the national lymphocare study / C. Casulo, M. Byrtek, K. L. Dawson [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2015. – Vol. 33 (23). – P. 2516–2522.

110. Early rituximab monotherapy versus watchful waiting for advanced stage, asymptomatic, low tumour burden follicular lymphoma: long-term results of a randomised, phase 3 trial / M. Northend, W. Wilson, K. Ediriwickrema [et al.] // *Lancet Haematol*. – 2025. – Vol. 12 (5). – P. 335–345.

111. Effect of antiviral treatment in patients with chronic HCV infection and t(14;18) translocation / F. Giannelli, S. Moscarella, C. Giannini [et al.] // *Blood*. – 2003. – Vol. 102. – P. 1196–1201.

112. Efficiency of in vivo purging with autologous stem cell transplantation and monoclonal antibody in B-cell lymphomas / E. Tóthová, A. Kafková, T. Guman [et al.] // *Neoplasma*. – 2003. – Vol. 50 (1). – P. 22–25.

113. El-Sharkawi, D. Haematological cancers and the risk of severe COVID-19: exploration and critical evaluation of the evidence to date // D. El-Sharkawi, S. Iyengar // *Br J Haematol*. – 2020. – Vol. 190 (3). – P. 336–345.

114. Enhancer of zeste homologue 2 (EZH2) is a reliable immunohistochemical marker to differentiate malignant and benign hepatic tumors / S Hajosi-Kalcakosz, K Dezso, E Bugyik [et al.] // *Diagn Pathol*. – 2012. – Vol. 7. – P. 86.

115. Evaluating upfront high-dose consolidation after R-CHOP for follicular lymphoma by clinical and genetic risk models / S. Alig, V. Jurinovic, M. Shahrokh Esfahani [et al.] // *Blood Adv*. – 2020. – Vol. 4 (18). – P. 4451–4462.

116. Expression of EZH2 in uveal melanomas patients and associations with prognosis / Y. Cheng, Y. Li, X. Huang [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8 (44). –

P. 76423–76431.

117. Expression profiles of MYC protein and MYC gene rearrangement in lymphomas / K. M. Chisholm, C. D. Bangs, C. E. Bacchi [et al.] // *Am J Surg Pathol.* – 2015. – Vol. 39 (3). – P. 294–303.

118. EZH2 alterations in follicular lymphoma: biological and clinical correlations / S. Huet, L. Xerri, B. Tesson [et al.] // *Blood Cancer J.* – 2017. – Vol. 7 (4). – P. 555.

119. EZH2 and BCL6 cooperate to assemble CBX8-BCOR complex to repress bivalent promoters, mediate germinal center formation and lymphomagenesis / W. Béguelin, M. Teater, M. D. Gearhart [et al.] // *Cancer Cell.* – 2016. – Vol. 30. – P. 197–213.

120. EZH2 Expression in Follicular Lymphoma Is Variable and Independent from the Progression of Disease Within 24 Months of First Treatment / A. Szumera-Ciećkiewicz, J. Poleszczuk, E. Paszkiewicz-Kozik [et al.] // *Anticancer Res.* – 2020. – Vol. 40 (12). – P. 6685–6697.

121. EZH2 expression in prostate cancer is associated with metastatic recurrence following external beam radiotherapy / X. Wu, H. Scott, S. V. Carlsson [et al.] // *Increased Prostate.* – 2019. – Vol. 79 (10). – P. 1079–1089.

122. EZH2 expression is associated with inferior overall survival in mantle cell lymphoma / D. Martinez-Baquero, A. Sakhdari, H. Mo [et al.] // *Mod Pathol.* – 2021. – Vol. 34 (12). – P. 2183–2191.

123. EZH2 expression is dependent on myc and tp53 regulation in diffuse large b-cell lymphoma / E. H. Neves Filho, C. G. Hirth, I. A. Frederico [et al.] // *APMIS.* – 2020. – Vol. 128 (4). – P. 308–315.

124. EZH2 genetic variants affect risk of gastric cancer in the Chinese Han population / Y. Zhou, W. D. Du, Q. Wu [et al.] // *Mol Carcinog.* – 2014. – Vol. 53 (8). – P. 589–597.

125. EZH2 is required for germinal center formation and somatic EZH2 mutations promote lymphoid transformation / W. Béguelin, R. Popovic, M. Teater [et al.] // *Cancer Cell.* – 2013. – Vol. 23. – P. 677–692.

126. EZH2 mutations are frequent and represent an early event in follicular lymphoma / C. Bödör, V. Grossmann, N. Popov [et al.] // *Blood*. – 2013. – Vol. 122. – P. 3165–3168.

127. EZH2 mutations are frequent and represent an early event in follicular lymphoma / C. Bödör, V. Grossmann, N. Popov [et al.] // *Blood*. – 2013. – Vol. 122 (18). – P. 3165–3168.

128. EZH2 mutations at diagnosis in follicular lymphoma: a promising biomarker to guide frontline treatment / C. Martínez-Laperche, L. Sanz-Villanueva, F. J. Díaz Crespo [et al.] // *BMC Cancer*. – 2022. – Vol. 22 (1). – P. 982.

129. EZH2 promotes gastric cancer cells proliferation by repressing p21 expression / J. Xu, Z. Wang, W. Lu [et al.] // *Pathol Res Pract*. – 2019. – Vol. 215 (6). – P. 152374.

130. EZH2/BCL-2 coexpression predicts worse survival in diffuse large b-cell lymphomas and demonstrates poor efficacy to rituximab in localized lesions / Y. Deng, X. Chen, C. Huang [et al.] // *J Cancer* – 2019.– Vol. 10 (9). – P. 2006–2017.

131. Falini, B. A comparison of the International Consensus and 5th World Health Organization classifications of mature B-cell lymphomas / B. Falini, G. Martino, S. Lazzi // *Leukemia*. – 2023. – Vol. 37 (1). – P. 18–34.

132. F-FDG PET-CT and trephine biopsy assessment of bone marrow involvement in lymphoma / C. S. Ujjani, E. M. Hill, H. Wang [et al.] // *Br J Haematol*. – 2016. – Vol. 174 (3). – P. 410–416.

133. First-line treatment of patients with indolent non-Hodgkin lymphoma or mantle-cell lymphoma with Bendamustine plus rituximab versus R-CHOP or R-CVP: results of the BRIGHT 5-year follow-up study / I. W. Flinn, R. van der Jagt, B. Kahl [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2019. – Vol. 37. – P. 984–991.

134. Flare-up phenomenon or pseudoprogression after CAR T-cell infusion in non-Hodgkin aggressive lymphomas / C. Sortais, S. Cordeil, E. Bourbon [et al.] // *Leuk Lymphoma*. – 2023. – Vol. 64 (3). – P. 707–711.

135. Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography Predicts Bone Marrow Involvement in the Staging of Follicular Lymphoma / F. St-Pierre,

S. M. Broski, B. R. LaPlant [et al.] // *Oncologist*. – 2020. – Vol. 25 (8). – P. 689–695.

136. Follicular large cleaved cell (centrocytic) lymphoma: an unrecognized variant of follicular lymphoma / R. El Behery, J. A. Laurini, D. D. Weisenburger [et al.] // *Hum Pathol*. – 2018. – Vol. 72. – P. 180–190.

137. Follicular lymphoma / A. Carbone, S. Roulland, A. Gloghini [et al.] // *Nat Rev Dis Primers*. – 2019. – Vol. 5. – P. 83.

138. Follicular lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma with BCL2 and IRF4 rearrangements in adult patients / J. Yuan, H. Liu, S. Hu [et al.] // *Hum Pathol*. – 2023. – Vol. 141. – P. 22–29.

139. Follicular Lymphoma Evaluation Index (FLEX): A new clinical prognostic model that is superior to existing risk scores for predicting progression-free survival and early treatment failure after frontline immunochemotherapy / F. Mir, F. Mattiello, A. Grigg [et al.] // *Am J Hematol*. – 2020. – Vol. 95 (12). – P. 1503–1510.

140. Follicular lymphoma grade 3B and diffuse large B-cell lymphoma present a histopathological and molecular continuum lacking features of progression/transformation / K. Koch, J. Richter, C. Hanel [et al.] // *Haematologica*. – 2022. – Vol. 107 (9). – P. 2144–2153.

141. Follicular lymphoma grade 3B is a distinct neoplasm according to cytogenetic and immunohistochemical profiles / H. Horn, C. Schmelter, E. Leich [et al.] // *Haematologica*. – 2011. – Vol. 96. – P. 1327–1334.

142. Follicular lymphoma in Sweden: nationwide improved survival in the rituximab era, particularly in elderly women: a Swedish Lymphoma Registry Study / H. R. Junlen, S. Peterson, E. Kimby [et al.] // *Leukemia*. – 2015. – Vol. 29. – P. 668–676.

143. Follicular lymphoma in- ternational prognostic index / P. Solal-Celigny, P. Roy, P. Colombat [et al.] // *Blood*. – 2004. – Vol. 104 (5). – P. 1258–1265.

144. Follicular lymphoma in- ternational prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project / M. Federico, M. Bellei, L. Marcheselli [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2009. – Vol. 27 (27). – P. 4555–4562.

145. Follicular lymphoma in the 5th edition of the WHO-classification of haematolymphoid neoplasms—updated classification and new biological data / K. S. Kurz, S. Kalmbach, M. Ott [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2023. – Vol. 15 (3). – P. 785.

146. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups / C. L. Batlevi, F. Sha, A. Alperovich [et al.] // *Blood Cancer J*. – 2020. – Vol. 10 (7). – P. 74.

147. Follicular lymphoma intratumoral CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>GITR<sup>+</sup> regulatory T cells potently suppress CD3/CD28-costimulated autologous and allogeneic CD8<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> and CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> T cells / S. P. Hilchey, A. De, L. M. Rimsza [et al.] // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 178. – P. 4051–4061.

148. Follicular lymphoma lacking the t(14;18)(q32;q21): Identification of two disease subtypes / D. E. Horsman, I. Okamoto, O. Ludkovski [et al.] // *Br J Haematol.* – 2003. – Vol. 120. – P. 424–433.

149. Follicular lymphoma subgroups with and without t(14;18) differ in their N-glycosylation pattern and IGHV usage / E. Leich, C. Maier, R. Bomben [et al.] // *Blood Adv.* – 2021. – Vol. 5 (23). – P. 4890–4900.

150. Follicular lymphoma t(14;18)-negative is genetically a heterogeneous disease / D. Nann, J. E. Ramis-Zaldivar, I. Müller [et al.] // *Blood Adv.* – 2020. – Vol. 4 (22). – P. 5652–5665.

151. Follicular lymphoma treated with first-line immunochemotherapy: a review of PET/CT in patients who did not achieve a complete metabolic response in the GALLIUM study / S. F. Barrington, F. Mir, T. C. El-Galaly [et al.] // *J Nucl Med.* – 2022. – Vol. 63 (8). – P. 1149–1154.

152. Follicular lymphoma-like B cells in healthy individuals: A novel intermediate step in early lymphomagenesis / S. Roulland, J. M. Navarro, P. Grenot [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2006. – Vol. 203. – P. 2425–2431.

153. Follicular lymphomas in children and young adults: a comparison of the pediatric variant with usual follicular lymphoma / Q Liu, I Salaverria, S Pittaluga [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2013. – Vol. 37 (3). – P. 333–343.

154. Follicular Lymphomas in children and young adults: A comparison of the pediatric variant with usual follicular lymphoma / Q. Liu, I. Salaverria, S. Pittaluga [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2013. – Vol. 37 (3). – P. 333–343.

155. Follicular lymphomas with and without translocation t(14;18) differ in gene expression profiles and genetic alterations / E. Leich, I. Salaverria, S. Bea [et al.] // *Blood.* – 2009. – Vol. 114 (4). – P. 826–834.

156. Follicular lymphomas: do histologic subtypes predict outcome? / T. P. Miller, M. LeBlanc, T. M. Grogan, R. I. Fisher // *Hematol Oncol Clin North Am.* – 1997. – Vol. 11 (5). – P. 893–900.

157. Follicular non-Hodgkin lymphoma grades 3A and 3B have a similar outcome and appear incurable with anthracycline-based therapy / J. Shustik, M. Quinn, J. M. Connors [et al.] // *Annals of Oncology.* – 2011. – Vol. 22. – P. 1164–1169.

158. Frequent disruption of the RB pathway in indolent follicular lymphoma suggests a new combination therapy / E. Oricchio, G. Ciriello, M. Jiang [et al.] // *J Exp Med.* – 2014. – Vol. 211. – P. 1379–1391.

159. Frequent mutation of histone-modifying genes in non-Hodgkin lymphoma / R. D. Morin, M. Mendez-Lago, A. J. Mungall [et al.] // *Nature.* – 2011. – Vol. 476 (7360). – P. 298–303.

160. Frontline treatment of follicular lymphoma with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab followed by rituximab maintenance: toxicities overcome its high antilymphoma effect. Results from a Spanish Cooperative Trial (LNHF-03) / J. Tomás, C. Montalbán, A. De Sevilla [et al.] // *Leuk. Lymphoma.* – 2011. – Vol. 52 (3). – P. 409–416.

161. Gascoyne, R. D. XIV. The pathology of transformation of indolent B cell lymphomas / R. D. Gascoyne // *Hematol. Oncol.* – 2015. – Vol. 33. – P. 75–79.

162. Gene expression profiling reveals a close relationship between follicular lymphoma grade 3A and 3B, but distinct profiles of follicular lymphoma grade 1 and 2 / H. Horn, C. Kohler, R. Witzig [et al.] // *Haematologica.* – 2018. – Vol. 103. – P. 1182–1190.

163. Genetics of follicular lymphoma transformation / L. Pasqualucci,

H. Khiabanian, M. Fangazio [et al.] // *Cell Rep.* – 2014. – Vol. 6. – P. 130–140.

164. Genome-wide copy-number analyses reveal genomic abnormalities involved in transformation of follicular lymphoma / A. Bouska, T. W. McKeithan, K. E. Deffenbacher [et al.] // *Blood.* – 2014. – Vol. 123. – P. 1681–1690.

165. Genomic alterations important for the prognosis in patients with follicular lymphoma treated in SWOG study S0016 / X. Qu, H. Li, R. M. Braziel [et al.] // *Blood.* – 2019. – Vol. 133. – P. 81–93.

166. Genomic and microenvironmental landscape of stage I follicular lymphoma, compared with stage III/IV / G. T. Los-de Vries, W. B. C. Stevens, E. van Dijk [et al.] // *Blood Adv.* – 2022. – Vol. 6. – P. 5482–5493.

167. Genomic signatures in B-cell lymphoma: how can these improve precision in diagnosis and inform prognosis? / J. Iqbal, H. Naushad, C. Bi [et al.] // *Blood Rev.* – 2016. – Vol. 30. – P. 73–88.

168. Germinal center dysregulation by histone methyltransferase EZH2 promotes lymphomagenesis / M. Caganova, C. Carrisi, G. Varano [et al.] // *J Clin Invest.* – 2013. – Vol. 123. – P. 5009–5022.

169. Germinal center reentries of BCL2-overexpressing B cells drive follicular lymphoma progression / S. Sungalee, E. Mamessier, E. Morgado [et al.] // *J Clin Invest.* – 2014. – Vol. 124 (12). – P. 5337–5351.

170. Gitlin, A. D. Clonal selection in the germinal centre by regulated proliferation and hypermutation / A. D. Gitlin, Z. Shulman, M. C. Nussenzweig // *Nature.* – 2014. – Vol. 509 (7502). – P. 637–640.

171. Global reported impacts of COVID-19 on lymphoma patients and the emerging clinical management approaches in response to the ongoing pandemic / E. K. Elliott, R. Hensen, L. M. Haupt, L. R. Griffiths // *Eur J Haematol.* – 2023. – Vol. 110 (5). – P. 457–469.

172. Goyal, A. Cutaneous B-Cell Lymphoma / A. Goyal, R. E. LeBlanc, J. B. Carter // *Hematol Oncol Clin North Am.* – 2019. – Vol. 33 (1). – P. 149–161.

173. Grade 3 follicular lymphoma: outcomes in the rituximab era / M. M. Ali, L. Rybicki, L. Nomani [et al.] // *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* – 2017. –

Vol. 17 (12). – P. 797–803.

174. Green, M. R. Chromatin modifying gene mutations in follicular lymphoma / M. R. Green // *Blood*. – 2018. – Vol. 131. – P. 595–604.

175. H3k27me3 and ezh2 expression in melanoma: Relevance for melanoma progression and response to immune checkpoint blockade / F. Hoffmann, D. Niebel, P. Aymans [et al.] // *Clin Epigenetics*. – 2020. – Vol. 12 (1). – P. 24.

176. Hanel, W. Evolving therapeutic landscape in follicular lymphoma: a look at emerging and investigational therapies / W. Hanel, N. Epperla // *J Hematol Oncol*. – 2021. – Vol. 14. – P. 104.

177. Harris, N. L. Follicular lymphoma. In: *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* / N. L. Harris, S. H. Swerdlow, E. S. Jaffe / eds. by S. H. Swerdlow [et al.]. – France, Lyon : IARC Press, 2008. – P. 220–226.

178. Hematologic recovery and survival of lymphoma patients after autologous stem-cell transplantation: comparison of bone marrow and peripheral blood progenitor cells / P. Brice, J. P. Marolleau, P. Pautier [et al.] // *Leuk Lymphoma*. – 1996. – Vol. 22 (5-6). – P. 449–456.

179. Heterogeneous breakpoints on the immunoglobulin genes are involved in fusion with the 5' region of BCL2 in B-cell tumors / N. Yonetani, C. Ueda, T. Akasaka [et al.] // *Jpn. J. Cancer Res*. – 2001. – Vol. 92. – P. 933–940.

180. Hierarchy in somatic mutations arising during genomic evolution and progression of follicular lymphoma / M. R. Green, A. J. Gentles, R. V. Nair [et al.] // *Blood*. – 2013. – Vol. 121 (9). – P. 1604–1611.

181. High expression of KMT2D is a promising biomarker for poor gastric cancer prognosis / T. Yi, L. Peng, P. Li [et al.] // *Am J Transl Res*. – 2023. – Vol. 15 (3). – P. 1964–1972.

182. High rate of long-term survival for high-risk lymphoma patients treated with hematopoietic stem cell transplantation as consolidation or salvage therapy / I. Espigado, E. Rios, A. Marin-Niebla [et al.] // *Transplant. Proc*. – 2008. – Vol. 40. – P. 3104–3105.

183. High-dose etoposide plus granulocyte colony-stimulating factor as an

effective chemomobilization regimen for autologous stem cell transplantation in patients with non-hodgkin lymphoma previously treated with CHOP-based chemotherapy: a study from the consortium for improving survival of lymphoma / S. Y. Hyun, J. W. Cheong, S. J. Kim [et al.] // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2014. – Vol. 20 (1). – P. 73–79.

184. High-dose therapy followed by autologous purged stem cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by the GOELAMS with final results after a median follow-up of 9 years / E. Gyan, C. Foussard, P. Bertrand [et al.] // *Blood.* – 2009. – Vol. 113 (5). – P. 995–1001.

185. Higher response to lenalidomide in relapsed/refractory diffuse large B-Cell lymphoma in Nongermlinal Center B-Cell-Like than in Germinal Center B-Cell-Like phenotype / F. J. Hernandez-Ilizaliturri, G. Deeb, P. L. Zinzani [et al.] // *Cancer.* – 2011. – Vol. 117 (22). – P. 5058–5066.

186. High-grade follicular lymphomas exhibit clinicopathologic, cytogenetic, and molecular diversity extending beyond grades 3A and 3B / C. Laurent, J. Adélaïde, A. Guille [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2021. – Vol. 45. – P. 1324–1336.

187. High-resolution architecture and partner genes of MYC rearrangements in lymphoma with DLBCL morphology / L. C. Chong, S. Ben-Neriah, G. W. Slack [et al.] // *Blood Adv.* – 2018. – Vol. 2. – P. 2755–2765.

188. Histological transformation and progression in follicular lymphoma: a clonal evolution study / R. Kridel, F. C. Chan, A. Mottok [et al.] // *PLoS Med.* – 2016. – Vol. 13. – P. 1002197.

189. Histone deacetylase inhibitors synergize with catalytic inhibitors of EZH2 to exhibit antitumor activity in small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type / Y. Wang, S. Y. Chen, S. Colborne [et al.] // *Mol Cancer Ther.* – 2018. – Vol. 17. – P. 2767–2779.

190. Huet, S. From genetics to the clinic: a translational perspective on follicular lymphoma / S. Huet, P. Sujobert, G. Salles // *Nat Rev Cancer.* – 2018. – Vol. 18. – P. 224–239.

191. Immunochemotherapy with Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety / W. Hiddemann, A. M. Barbui, M. A. Canales [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 36. – P. 2395–2404.

192. Immunoglobulin heavy chain locus chromosomal translocations in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: Rare clinical curios or potent genetic drivers? / M. J. S. Dyer, T. Akasaka, M. Capasso [et al.] // *Blood.* – 2010. – Vol. 115. – P. 1490–1499.

193. Immunohistochemical and genomic profiles of diffuse large B-cell lymphomas: implications for targeted EZH2 inhibitor therapy? / S. Dubois, S. Mareschal, J-M. Picquenot [et al.] // *Oncotarget.* – 2015. – Vol. 6. – P. 16712–16724.

194. Immunohistochemical loss of enhancer of Zeste Homolog 2 (EZH2) protein expression correlates with EZH2 alterations and portends a worse outcome in myelodysplastic syndrome / A. Sakhdari, C. Class, G. Montalban-Bravo [et al.] // *Mod Pathol.* – 2022. – Vol. 35 (9). – P. 1212–1219.

195. Immunomodulatory agents lenalidomide and pomalidomide co-stimulate T cells by inducing degradation of T cell repressors Ikaros and Aiolos via modulation of the E3 ubiquitin ligase complex CRL4(CRBN.) / A. K. Gandhi, J. Kang, C. G. Havens [et al.] // *Br J Haematol.* – 2014. – Vol. 164. – P. 811–821.

196. Impact of [18f] fluorodeoxyglucose positron emission tomography on staging and management of early-stage follicular non-hodgkin lymphoma / A. Wirth, M. Foo, J. F. Seymour [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2008. – Vol. 71. – P. 213–219.

197. Impact of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography response evaluation in patients with high-tumor burden follicular lymphoma treated with immunochemotherapy: a prospective study from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS / J. Dupuis, A. Berriolo-Riedinger, A. Julian [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2012. – Vol. 30. – P. 4317–4322.

198. Impact of histological grading on survival in the SWOG S0016 follicular lymphoma cohort / L. M. Rimsza, H. Li, R. M. Braziel [et al.] // *Haematologica.* – 2018.

– Vol. 103. – P. 151–153.

199. Impact of induction chemotherapy regimen on response, safety and outcome in the PRIMA study / F. Morschhauser, J. Seymour, P. Feugier [et al.] // *Annals of oncology*. – 2011. – Vol. 22. – P. 89–89.

200. Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: a GELA study / C. Sebban, P. Brice, R. Delarue [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26 (21). – P. 3614–3620.

201. Impact of transformation on the survival of patients diagnosed with follicular lymphoma that progressed within 24 months / S. E. Yoon, J. Cho, W. S. Kim, S. J. Kim // *J Cancer*. – 2021. – Vol. 12 (9). – P. 2488–2497.

202. Improved survival in patients with early stage low-grade follicular lymphoma treated with radiation: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis / T. J. Pugh, A. Ballonoff, F. Newman, R. Rabinovitch // *Cancer*. – 2010. – Vol. 116 (16). – P. 3843–3851.

203. Inactivating mutations of acetyltransferase genes in B-cell lymphoma. / L. Pasqualucci, D. Dominguez-Sola, A. Chiarenza [et al.] // *Nature*. – 2011. – Vol. 471 (7337). – P. 189–195.

204. Incidental and isolated follicular lymphoma in situ and mantle cell lymphoma in situ lack clinical significance / G. Bermudez, S. González de Villambrosía, A. Martínez-López [et al.] // *Am J Surg Pathol*. – 2016. – Vol. 40 (7). – P. 943–949.

205. Increased expression of EZH2 indicates aggressive potential of urothelial carcinoma of the bladder in a chinese population / X. Zhou, N. Liu, J. Zhang [et al.] // *Sci Rep*. – 2018. – Vol. 8 (1). – P. 17792.

206. Increased expression of IRF8 in tumor cells inhibits the generation of Th17 cells and predicts unfavorable survival of diffuse large B cell lymphoma patients / W. Zhong, X. Xu, Z. Zhu, [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8 (30). – P. 49757–49772.

207. Increasing genomic and epigenomic complexity in the clonal evolution from in situ to manifest t(14;18)-positive follicular lymphoma / J. Schmidt, I. Salaverria,

A. Haake [et al.] // *Leukemia*. – 2014. – Vol. 28 (5). – P. 1103–1112.

208. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT Lymphoma Working Party. / S. Montoto, P. Corradini, M. Dreyling [et al.] // *Haematologica*. – 2013. – Vol. 98 (7). – P. 1014–1021.

209. Indolent lymphomas in the pediatric population: follicular lymphoma, IRF4/MUM1+ lymphoma, nodal marginal zone lymphoma and chronic lymphocytic leukemia / L. Quintanilla-Martinez, B. Sander, J. K. C. Chan [et al.] // *Virchows Arch*. – 2016. – Vol. 468 (2). – P. 141–157.

210. Infused CD34 cell dose, but not tumour cell content of peripheral blood progenitor cell grafts, predicts clinical outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma grade 3 treated with high-dose therapy / A. K. Blystad, J. Delabie, S. Kvaløy [et al.] // *Br J Haematol*. – 2004. – Vol. 125 (5). – P. 605–612.

211. Initial therapeutic strategy in follicular lymphoma: an analysis from the National LymphoCare Study / J. Friedberg, J. Huang, H. Dillon [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2006. – Vol. 24. – P. 428.

212. Integrated genomic analysis identifies recurrent mutations and evolution patterns driving the initiation and progression of follicular lymphoma / J. Okosun, C. Bödör, J. Wang [et al.] // *Nat Genet*. – 2014. – Vol. 46. – P. 176–181.

213. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry / A. Pastore, V. Jurinovic, R. Kridel [et al.] // *Lancet Oncol*. – 2015. – Vol. 16 (9). – P. 1111–1122.

214. Intrafollicular CD4+ T-cells as an independent predictor of early clinical failure in newly diagnosed follicular lymphoma / P. Mondello, A. Fama, M. C. Larson [et al.] // *Blood*. – 2019. – Vol. 134 (S1). – P. 121.

215. Investigation of FDG-PET/CT imaging to guide biopsies in the detection of histological transformation of indolent lymphoma / C. Bodet-Milin, F. Kraeber-Bodéré, P. Moreau [et al.] // *Haematologica*. – 2008. – Vol. 93 (3). – P. 471–472.

216. IRF4 translocation status in pediatric follicular and diffuse large B-cell lymphoma patients enrolled in Children's Oncology Group trials / K. M. Chisholm, J. Mohlman, M. Liew [et al.] // *Pediatr Blood Cancer*. – 2019. – Vol. 66 (8). – P. 27770.

217. *IRF4*-Rearranged Large B-Cell Lymphoma on Waldeyer's Ring: A Case Report / D. Büyüktaş, S. Örnek, F. Tokat [et al.] // *Turk J Haematol*. – 2020. – Vol. 37 (4). – P. 292–294.

218. *IRF4*-Rearranged Large B-Cell Lymphoma on Waldeyer's Ring: A Case Report / D. Büyüktaş, S. Örnek, F. Tokat, [et al.] // *Turkish Journal of Haematology : Official Journal of Turkish Society of Haematology*. – 2020. – Vol. 37 (4). – P. 292–294.

219. Isotype-switched follicular lymphoma displays dissociation between activation-induced cytidine deaminase expression and somatic hypermutation / F. Scherer, M. A. Navarrete, C. Bertinetti-Lapatki [et al.] // *Leuk Lymphoma*. – 2016. – Vol. 57 (1). – P. 151–160.

220. Jacobsen, E. Follicular lymphoma: 2023 update on diagnosis and management / E. Jacobsen // *Am J Hematol*. – 2022. – Vol. 97 (12). – P. 1638–1651.

221. Kimby, E. Biological therapy doublets: pairing rituximab with interferon, lenalidomide, and other biological agents in patients with follicular lymphoma / E. Kimby // *Curr Hematol Malig Rep*. – 2012. – Vol. 7 (3). – P. 221–227.

222. Kridel, R. Can histologic transformation of follicular lymphoma be predicted and prevented? / R. Kridel, L. H. Sehn, R. D. Gascoyne // *Blood*. – 2017. – Vol. 130 (3). – P. 258–266.

223. Kridel, R. Pathogenesis of follicular lymphoma / R. Kridel, L. H. Sehn, R. D. Gascoyne // *J Clin Invest*. – 2012. – Vol. 122 (10). – P. 3424–3431.

224. Kroft, S. H. Stratification of Follicular Lymphoma: Time for a Paradigm Shift? / S. H. Kroft // *Am. J. Clin. Pathol*. – 2019. – Vol. 151. – P. 539–541.

225. Kumar, E. Pathogenesis of follicular lymphoma: Genetics to the microenvironment to clinical translation / E. Kumar, L. Pickard, J. Okosun // *Br. J. Haematol*. – 2021. – Vol. 194. – P. 810–821.

226. Large B-cell lymphoma with *IRF4* gene rearrangements: Differences in

clinicopathologic, immunophenotypic and cytogenetic features between pediatric and adult patients / H. E. Berg, J. F. Peterson, H. E. Lee, E. D. McPhail // *Hum Pathol.* – 2023. – Vol. 131. – P. 108–115.

227. Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement: a special tonsillar lymphoma in children / J. Man, Y. Wang, X. Zhai [et al.] // *Pediatr. Hematol. Oncol. J.* – 2019. – Vol. 4 (4). – P. 77–81.

228. Lectin binding to surface Ig variable regions provides a universal persistent activating signal for follicular lymphoma cells / A. Linley, S. Krysov, M. Ponzoni [et al.] // *Blood.* – 2015. – Vol. 126 (16). – P. 1902–1910.

229. Lenalidomide maintenance compared with placebo in responding elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with first-line rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone / C. Thieblemont, H. Tilly, M. Gomes de Silva [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2017. – Vol. 35 (22). – P. 2473–2481.

230. Lenalidomide plus R-CHOP21 in elderly patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma: results of the REAL07 open-label, multicentre, phase 2 trial / U. Vitolo, A. Chiappella, S. Franceschetti [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15 (7). – P. 730–737.

231. Lenalidomide plus R-CHOP21 in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): long-term follow-up results from a combined analysis from two phase 2 trials / A. Castellino, A. Chiappella, B. R. LaPlant [et al.] // *Blood Cancer Journal.* – 2018. – Vol. 8. – P. 108.

232. Lennert, K. *History of the European Association for Haematopathology* / K. Lennert. – New York: Springer, 2006. – 116 p.

233. Long term follow-up of international randomised phase 3 study of rituximab versus a watch and wait approach for patients with asymptomatic, low tumour burden follicular lymphoma shows rituximab is highly effective at delaying time to new treatment without detrimental impact following next line of therapy / M. Northend, W. Wilson, L. Clifton-Hadley [et al.] // *Blood.* – 2022. – Vol. 140 (S1). – P. 1456–1458.

234. Long-term 3-year follow-up of mosunetuzumab in relapsed or refractory

follicular lymphoma after  $\geq 2$  prior therapies / L. H. Sehn, N. L. Bartlett, M. J. Matasar [et al.] // *Blood*. – 2025. – Vol. 145 (7). – P. 708–719.

235. Long-term clinical and molecular remissions in patients with follicular lymphoma following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation / B. Metzner, C. Pott, T. H. Müller [et al.] // *Ann Oncol*. – 2013. – Vol. 24 (6). – P. 1609–1615.

236. Long-term clonal persistence and evolution of t(14;18)-bearing B cells in healthy individuals / S. Roulland, P. Lebailly, Y. Lecluse [et al.] // *Leukemia*. – 2006. – Vol. 20. – P. 158–162.

237. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98 / G. Martinelli, S. F. Schmitz, U. Utiger [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2010. – Vol. 28 (29). – P. 4480–4484.

238. Long-term follow-up of the RESORT study (E4402): a randomized phase III comparison of two different Rituximab dosing strategies for low-tumor burden follicular lymphoma / B. S. Kahl, O. A. Jegede, C. Peterson [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2024. – Vol. 42 (7). – P. 774–778.

239. Long-term outcome and mortality trends in early-stage, Grade 1-2 follicular lymphoma treated with radiation therapy / B. A. Guadagnolo, S. Li, D. Neuberg [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2006. – Vol. 64 (3). – P. 928–934.

240. Long-term outcomes of autologous stem cell transplantation for follicular non-Hodgkin lymphoma: effect of histological grade and Follicular International Prognostic Index / J. M. Vose, P. J. Bierman, F. R. Loberiza [et al.] // *Biol Blood Marrow Transplant*. – 2008. – Vol. 14 (1). – P. 36–42.

241. Long-term results of the FOLL05 trial comparing R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage symptomatic follicular lymphoma / S. Luminari, A. Ferrari, M. Manni [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2018. – Vol. 36 (7). – P. 689–696.

242. Loss of enhancer of zeste homologue 2 (EZH2) at tumor invasion front is correlated with higher aggressiveness in colorectal cancer cells / J. Böhm, J. K. Muenzner, A. Caliskan [et al.] // *J Cancer Res Clin Oncol*. – 2019. – Vol. 145 (9).

– P. 2227–2240.

243. Loss of IRF8 Inhibits the Growth of Diffuse Large B-cell Lymphoma / Y. Xu, L. Jiang, J. Fang [et al.] // *J Cancer*. – 2015. – Vol. 6 (10). – P. 953–961.

244. Loss of the HVEM Tumor Suppressor in Lymphoma and Restoration by Modified CAR-T Cells / M. Boice, D. Salloum, F. Mourcin [et al.] // *Cell*. – 2016. – Vol. 167 (2). – P. 405–418.

245. Lossos, I. S. BCL-6 mRNA expression in higher grade transformation of follicle center lymphoma: correlation with somatic mutations in the 5' regulatory region of the BCL-6 gene / I. S. Lossos, R. Warnke, R. Levy // *Leukemia*. – 2002. – Vol. 16 (9). – P. 1857–1862.

246. Lossos, I. S. Transformation of follicular lymphoma / I. S. Lossos, R. D. Gascoyne // *Best Pract Res Clin Haematol*. – 2011. – Vol. 24 (2). – P. 147–163.

247. Luttwak, E. Advances in the treatment of high burden Follicular lymphoma: a Comprehensive review / E. Luttwak, A. Kumar, G. Salles // *Leuk Lymphoma*. – 2025. – Vol. 66 (5). – P. 818–829.

248. Lymphoid neoplasia: activating STAT6 mutations in follicular lymphoma. / M. Yildiz, H. Li, D. Bernard [et al.] // *Blood*. – 2015. – Vol. 125. – P. 668–679.

249. Lymphoid neoplasms associated with concurrent t(14;18) and 8q24/c-MYC translocation generally have a poor prognosis / A. Kanungo, L. J. Medeiros, L. V. Abruzzo, P. Lin // *Mod. Pathol*. – 2006. – Vol. 19. – P. 25–33.

250. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network / A. Smith, S. Crouch, S. Lax [et al.] // *Br J Cancer*. – 2015. – Vol. 112 (9). – P. 1575–1584.

251. Lymphoma Study Association (LYSA). Bendamustine and rituximab in elderly patients with low-tumour burden follicular lymphoma. Results of the LYSA phase II BRIEF study / E. Gyan, A. Sonet, P. Brice [et al.] // *Br J Haematol*. – 2018. – Vol. 183 (1). – P. 76–86.

252. Lymphomas with concurrent BCL2 and MYC translocations: The critical factors associated with survival / N. A. Johnson, K. J. Savage, O. Ludkovski [et al.] // *Blood*. – 2009. – Vol. 114. – P. 2273–2279.

253. Marks, E. Duodenal-type follicular lymphoma: a clinicopathologic review / E. Marks, Y. Shi // *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. –2018. – Vol. 142. – P. 542–547.
254. MicroRNA profiles of t(14;18)-negative follicular lymphoma support a late germinal center B-cell phenotype / E. Leich, A. Zamo, H. Horn [et al.] // *Blood* – 2011. – Vol. 118. – P. 5550–5558.
255. Minor» BCL2 breakpoints in follicular lymphoma: frequency and correlation with grade and disease presentation in 236 cases / O. K. Weinberg, W. Z. Ai, M. R. Mariappan [et al.] // *J Mol Diagn*. – 2007. – Vol. 9 (4). – P. 530–537.
256. Mobilization of peripheral blood progenitor cells after DHAP regimen with or without rituximab: a large multicenter comparative study in patients with malignant lymphoma / R. P. de Latour, D. Chaoui, J. H. Bourhis [et al.] // *Leuk Lymphoma*. – 2007. – Vol. 48 (5). – P. 897–904.
257. Mobilization of tumor cells and hematopoietic progenitor cells into peripheral blood of patients with solid tumors / W. Brugger, K. J. Bross, M. Glatt [et al.] // *Blood*. – 1994. – Vol. 83 (3). – P. 636–640.
258. Molecular and clinical progress in follicular lymphoma lacking the t(14;18) translocation (Review) / Z. Zhu, T. Li, X. Zhang [et al.] // *Int J Oncol*. – 2020. – Vol. 56. – P. 7–17.
259. Molecular cytogenetic profiling reveals similarities and differences between localized nodal and systemic follicular lymphomas / H. Horn, V. Jurinovic, E. Leich [et al.] // *Hemasphere*. – 2022. – Vol. 6 (9). – P. 767.
260. Molecular Mechanisms in Malignant Lymphomas (MMML) Network Project. Gene expression profiling reveals a close relationship between follicular lymphoma grade 3A and 3B, but distinct profiles of follicular lymphoma grade 1 and 2 / H. Horn, C. Kohler, R. Witzig [et al.] // *Haematologica*. – 2018. – Vol. 103 (7). – P. 1182–1190.
261. Molecular mechanisms in the transformation from indolent to aggressive B cell malignancies / N. Maher, S. Mouhssine, B. F. Matti [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2025. – Vol. 17 (5). – P. 907.

262. Molecular Pathogenesis of Follicular Lymphoma: From Genetics to Clinical Practice / C. López, P. Mozas, A. López-Guillermo, S. Beà // *Hemato.* – 2022. – Vol. 3 (4). – P. 595–614.

263. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes / B. Chapuy, C. Stewart, A. J. Dunford [et al.] // *Nat Med.* – 2018. – Vol. 24. – P. 679–690.

264. Mondello, P. The POD24 challenge: where do we go from here for early progressors? / P. Mondello, C. Casulo // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* – 2024. – Vol. 2024 (1). – P. 301–309.

265. Multi-institutional evaluation of the prognostic significance of ezh2 expression in high-grade upper tract urothelial carcinoma / N. Singla, L. M. Krabbe, A. M. Aydin [et al.] // *Urol Oncol.* – 2018. – Vol. 36 (7). – P. 343.

266. Mutation spectrum of TP53 gene predicts clinicopathological features and survival of gastric cancer / T. Tahara, T. Shibata, Y. Okamoto [et al.] // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7 (27). – P. 42252–42260.

267. Mutational mechanisms shaping the coding and noncoding genome of germinal center derived B-cell lymphomas / D. Hübschmann, K. Kleinheinz, R. Wagener [et al.] // *Leukemia.* – 2021. – Vol. 35. – P. 2002–2016.

268. Mutations in early follicular lymphoma progenitors are associated with suppressed antigen presentation / M. R. Green, S. Kihira, C. L. Liu [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2015. – Vol. 112 (10) / – P. 1116–1125.

269. Mutations in early follicular lymphoma progenitors are associated with suppressed antigen presentation / M. R. Green, S. Kihira, C. L. Liu [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2015. – Vol. 112. – P. 1116–1125.

270. Mutations in linker histone genes HIST1H1 B, C, D, and E; OCT2 (POU2F2); IRF8; and ARID1A underlying the pathogenesis of follicular lymphoma / H. Li, M. S. Kaminski, Y. Li [et al.] // *Blood.* – 2014. – Vol. 123 (10). – P. 1487–1498.

271. Mutations in the DNA-binding codons of TP53, which are associated with decreased expression of TRAILreceptor-2, predict for poor survival in diffuse large B-cell lymphoma / K. H. Young, D. D. Weisenburger, B. J. Dave [et al.] // *Blood.* – 2007.

–Vol. 110 (13). – P. 4396–4405.

272. Mutations, kataegis and translocations in B cells: understanding AID promiscuous activity / R. Casellas, U. Basu, W. T. Yewdell [et al.] // *Nat Rev Immunol.* – 2016. – Vol. 16. – P. 164–176.

273. MYC expression and translocation analyses in low-grade and transformed follicular lymphoma / S. M. Aukema, R. van Pel, I. Nagel [et al.] // *Histopathology.* – 2017. – Vol. 71 (6). – P. 960–971.

274. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group / G. Lenz, M. Dreyling, E. Schiegnitz [et al.] // *Blood.* – 2004. – Vol. 104 (9). – P. 2667–2674.

275. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission: long-term follow-up / A. Z. Rohatiner, L. Nadler, A. J. Davies [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25 (18). – P. 2554–2559.

276. Naresh, K. N. MUM1 expression dichotomises follicular lymphoma into predominantly, MUM1-negative low-grade and MUM1-positive high-grade subtypes / K. N. Naresh // *Haematologica.* – 2007. – Vol. 92 (2). – P. 267–268.

277. National Comprehensive Cancer Network : [website]. – URL: <https://www.nccn.org>. (date of access : 23.05.2025). – Text : electronic.

278. Neoplastic Cells Do Not Carry bcl2-JH Rearrangements Detected in a Subset of Primary Cutaneous Follicle Center B-cell Lymphomas / B. Vergier, M.-A. Belaud-Rotureau, M.-N. Benassy [at al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2004. – Vol. 28. – P. 748–755.

279. New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma / R. I. Fisher, M. LeBlanc, O. W. Press [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2005. – Vol. 23 (33). – P. 8447–8452.

280. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / M. Dreyling, M. Ghilmini,

S. Rule [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2016. – Vol. 27 (S. 5). – P. v83–v90.

281. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / M. Dreyling, M. Ghielmini, S. Rule [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2021. – Vol. 32. – P. 298–308.

282. Nguyen, L. The role of c-MYC in B-cell lymphomas: diagnostic and molecular aspects / L. Nguyen, P. Papenhausen, H. Shao // *Genes (Basel)*. – 2017. – Vol. 8 (4). – P. 116.

283. Nishikori, M. Recent advances in understanding the biology of follicular lymphoma / M. Nishikori // *Int J Hematol.* – 2025. – Vol. 121 (3). – P. 326–330.

284. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma / R. Marcus, A. Davies, K. Ando [et al.] // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 377. – P. 1331–1344.

285. Obinutuzumab plus chemotherapy demonstrates long-term benefit over rituximab plus chemotherapy in patients with previously untreated follicular lymphoma: final analysis of the gallium study / W. Townsend, W. Hiddemann, C. Buske [et al.] // *HemaSphere*. – 2022. – Vol. 6. – P. 107–108.

286. Obinutuzumab-based induction and maintenance prolongs progression-free survival (PFS) in patients with previously untreated follicular lymphoma: primary results of the randomized Phase III GALLIUM study / R. Marcus, A. Davies, K. Ando [et al.] // *Blood*. – 2016. – Vol. 128. – P. 6.

287. Ohno, H. Pathogenetic and clinical implications of non-immunoglobulin; BCL6 translocations in B-cell non-Hodgkin's lymphoma / H. Ohno // *J Clin Exp Hematop.* – 2006. – Vol. 46. – P. 43–53.

288. Olszewski, A. J. Time to treatment is an independent prognostic factor in aggressive non-Hodgkin lymphomas / A. J. Olszewski, T. Ollila, J. L. Reagan // *Br J Haematol.* – 2018. – Vol. 181 (4). – P. 495–504.

289. Oncogenic CARD11 mutations in human diffuse large B cell lymphoma / G. Lenz, R. E. Davis, V. N. Ngo [et al.] // *Science*. – 2008. – Vol. 319. – P. 1676-1679.

290. Osman, A. A. Re-positive coronavirus disease 2019 PCR test: Could it be a reinfection? / A. A. Osman, M. M. Al Daajani, A. J. Alsaahafi // *New Microbes New*

Infect. – 2020. – Vol. 37. – P. 100748.

291. Outcomes of transformed follicular lymphoma in the modern era: A report from the National LymphoCare Study (NLCS) / N. D. Wagner-Johnston, B. K. Link, M. Byrtek [et al.] // *Blood*. – 2015. – Vol. 126. – P. 851–857.

292. p53 has a direct apoptogenic role at the mitochondria / M. Mihara, S. Erster, A. Zaika [et al.] // *Mol Cell*. – 2003. – Vol. 11 (3). – P. 577–590.

293. Parry, E. M. An Updated Understanding of Follicular Lymphoma Transformation / E. M. Parry, J. Okosun. – DOI: 10.1182/blood.2024026016. – Text : electronic // *Blood*. – 2025. – URL: <https://ashpublications.org/blood/article-abstract/doi/10.1182/blood.2024026016/537307/An-Updated-Understanding-of-Follicular-Lymphoma?redirectedFrom=fulltext> (date of access : 23.05.2025).

294. Pasqualucci, L. The germinal center in the pathogenesis of B cell lymphomas / L. Pasqualucci // *Hematol Oncol*. – 2023. – Vol. 41 (S1). – P. 62–69.

295. Pediatric-type nodal follicular lymphoma: an indolent clonal proliferation in children and adults with high proliferation index and no BCL2 rearrangement / A. Louissaint, A. M. Ackerman, D. Dias-Santagata [et al.] // *Blood*. – 2012. – Vol. 120 (12). – P. 2395–2404.

296. Peripheral blood involvement in patients with follicular lymphoma: a rare disease manifestation associated with poor prognosis / C. Sarkozy, L. Baseggio, P. Feugier [et al.] // *Br J Haematol*. – 2014. – Vol. 164. – P. 659–667.

297. PET/CT assessment of follicular lymphoma and high - grade B cell lymphoma – Good correlation with clinical and histological features at diagnosis / S. Novelli, J. Briones, A. Flotats [et al.] // *Adv Clin Exp Med*. – 2015. – Vol. 24. – P. 325–330.

298. Polycomb Group protein EZH2-mediated transcriptional repression of microRNA-338/-421 drives SPINK1-positive prostate cancer / V. Bhatia, A. Yadav, R. Tiwari [et al.] // *bioRxiv*. – 2018. – Vol. 1. – P. 376277.

299. Positron emission tomography changes management, improves prognostic stratification and is superior to gallium scintigraphy in patients with low-grade lymphoma: results of a multicentre prospective study / A. M. Scott, D. H. Gunawardana,

J. Wong [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. –2009. – Vol. 36. – P. 347–353.

300. Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) after induction therapy is highly predictive of patient outcome in follicular lymphoma: analysis of PET-CT in a subset of PRIMA trial participants / J. Trotman, M. Fournier, T. Lamy [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2011. – Vol. 29. – P. 3194–200.

301. Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor BAP infiltrating immune cells / S. S. Dave, G. Wright, B. Tan [et al.] // *N Engl J Med*. – 2004. – Vol. 351 (21). – P. 2159–2169.

302. Pre-treatment maximum standardized uptake value predicts outcome after frontline therapy in patients with advanced stage follicular lymphoma / P. Strati, M. A. Ahmed, N. H. Fowler [et al.] // *Haematologica*. – 2020. – Vol. 105 (7). – P. 1907–1913.

303. Prevalence and frequency of circulating t(14;18)-MBR translocation carrying cells in healthy individuals / F. Schüler, L. Dölken, C. Hirt [et al.] // *Int. J. Cancer*. – 2009. – Vol. 124. – P. 958–963.

304. Primary cutaneous B-cell lymphoma other than marginal zone: Clinicopathologic analysis of 161 cases: Comparison with current classification and definition of prognostic markers / M. Lucioni, E. Berti, L. Arcaini [et al.] // *Cancer Med*. – 2016. – Vol. 5. – P. 2740–2755.

305. Primary Cutaneous Follicle Center Lymphomas Expressing BCL2 Protein Frequently Harbor BCL2 Gene Break and May Present 1p36 Deletion: A Study of 20 Cases / V. Szablewski, S. Ingen-Housz-Oro, M. Baia [et al.] // *Am J Surg Pathol*. – 2016. – Vol. 40 (1). – P. 127–136.

306. Primary cutaneous vs secondary cutaneous follicular lymphomas: A comparative study focused on BCL2, CD10, and t(14;18) expression / O. Servitje, F. Climent, L. Colomo [et al.] // *J Cutan Pathol*. – 2019. – Vol. 46 (3). – P. 182–189.

307. Primary follicular lymphoma of the gastrointestinal tract / J. Misdraji, N. L. Harris, R. P. Hasserjian [et al.] // *American Journal of Surgical Pathology*. – 2011. – Vol. 35. – P. 1255–1263.

308. Primary follicular lymphoma of the testis and epididymis in adults /

C. M. Bacon, H. Ye, T. C. Diss [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2007. – Vol. 31 (7). – P. 1050–1058.

309. Primary follicular lymphoma of the testis in children and adolescents / M. A. Lones, M. Raphael, K. McCarthy [et al.] // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2012. – Vol. 34 (1). – P. 68–71.

310. Primary follicular lymphoma of the testis: excellent outcome following surgical resection without adjuvant chemotherapy / K. N. Heller, J. Teruya-Feldstein, M. P. La Quaglia, L. H. Wexler / *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2004. – Vol. 26 (2). – P. 104–107.

311. Primary gastrointestinal follicular lymphoma involving the duodenal second portion is a distinct entity: a multicenter, retrospective analysis in Japan / K. Takata, H. Okada, N. Ohmiya [et al.] // *Cancer Science.* – 2011. – Vol. 102. – P. 1532–1536.

312. Prognostic value of baseline and interim total metabolic tumor volume and total lesion glycolysis measured on 18F-FDG PET-CT in patients with follicular lymphoma / J. H. Liang, Y. P. Zhang, J. Xia [et al.] // *Cancer Res Treat.* – 2019. – Vol. 51 (4). – P. 1479–1487.

313. Prognostic value of bone marrow tracer uptake pattern in baseline PET scans in Hodgkin lymphoma: results from an international collaborative study / C. Zwarthoed, T. C. El-Galaly, M. Canepari [et al.] // *J Nucl Med.* – 2017. – Vol. 58 (8). – P. 1249–1254.

314. Prognostic value of maximum standard uptake on pretreatment 18F-FDG PET/CT scan in newly diagnosed follicular lymphoma [in Chinese] / C. Y. Ding, J. Sun, T. N. Li [et al.] // *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* – 2015. – Vol. 23. – P. 1331–1335.

315. Prognostic value of PET-CT after first-line therapy in patients with follicular lymphoma: a pooled analysis of central scan review in three multicentre studies / J. Trotman, S. Luminari, S. Boussetta [et al.] // *Lancet Haematol.* – 2014. – Vol. 1 (1). – P. 17–27.

316. Progression of disease within 24 months in follicular lymphoma is associated with reduced intratumoral immune infiltration / J. W. D. Tobin, C. Keane,

J. Gunawardana [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2019. – Vol. 37 (34). – P. 3300–3309.

317. Prolonged survival in the absence of disease-recurrence in advanced-stage follicular lymphoma following chemo-immunotherapy: 13-year update of the prospective, multicenter randomized GITMO-IIL trial / R. Bruna, F. Benedetti, C. Boccomini [et al.] // *Haematologica.* – 2019. – Vol. 104 (11). – P. 2241–2248.

318. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly  $\times 4$  schedule / M. Ghielmini, S. F. Schmitz, S. B. Cogliatti [et al.] // *Blood.* – 2004. – Vol. 103. – P. 4416–4423.

319. Prospective, multicenter randomized GITMO/IIL trial comparing intensive (R-HDS) versus conventional (CHOP-R) chemoimmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis: the superior disease control of R-HDS does not translate into an overall survival advantage / M. Ladetto, F. De Marco, F. Benedetti [et al.] // *Blood.* – 2008. – Vol. 111. – P. 4004–4013.

320. Purine analogues increase the risk of lethal and/or prolonged COVID19 while obinutuzumab increases the risk of prolonged but not lethal infection in patients treated for lymphoid malignancies -a study of Krohem, the Croatian group for hematologic diseases / I. Aurer, O. Jaksic, S. Basic-Kinda [et al.] // *Blood.* – 2021. – Vol. 138 (S. 1). – P. 3553–3553.

321. Quek, M. L. The role of lymph node density in bladder cancer prognostication / M. L. Quek, R. C. Flanigan // *World J Urol.* – 2009. – Vol. 27 (1). – P. 27–32.

322. Radiation therapy outcome and clinical features of duodenal-type follicular lymphoma / H. Lee, D. Oh, K. Yang [et al.] // *Cancer Research and Treatment.* – 2019. – Vol. 51. – P. 547–555.

323. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study / I. W. Flinn, R. van der Jagt, B. S. Kahl [et al.] // *Blood.* – 2014. – Vol. 123. – P. 2944–2952.

324. Randomized trial of systemic therapy after involved-field radiotherapy in patients with early-stage follicular lymphoma: TROG 99.03 / M. MacManus, R. Fisher,

D. Roos [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2018. – Vol. 36. – P. 2918–2925.

325. R-CHOP Versus R-Bendamustine with or without Rituximab Maintenance in Newly Diagnosed Follicular Lymphoma Patients with High SUV at Baseline PET / P. Mondello, P. Strati, R. W. Merryman [et al.] // *Blood.* – 2020. – Vol. 136 (S1). – P. 39–40.

326. R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: Results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi / M. Federico, S. Luminari, A. Dondi [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2013. – Vol. 31. – P. 1506–1513.

327. Real-world routine diagnostic molecular analysis for TP53 mutational status is recommended over p53 immunohistochemistry in B-cell lymphomas / L. M. de Haan, R. A. L. de Groen, F. A. de Groot [et al.] // *Virchows Arch.* – 2023. – Vol. 485 (4). – P. 643–654.

328. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and nonHodgkin lymphoma: the Lugano classification / B. D. Cheson, R. I. Fisher, S. F. Barrington [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2014. – Vol. 32. – P. 3059–3068.

329. Recurrent mTORC1-activating RRAGC mutations in follicular lymphoma / J. Okosun, R. L. Wolfson, J. Wang [et al.] // *Nat Genet.* – 2016. – Vol. 48. – P. 183–188.

330. Recurrent somatic mutations affecting B-cell receptor signaling pathway genes in follicular lymphoma / K. Krysiak, F. Gomez, B. S. White [et al.] // *Blood.* – 2017. – Vol. 129. – P. 473–483.

331. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial / L. Lowry, P. Smith, W. Qian [et al.] // *Radiother Oncol.* – 2011. – Vol. 100 (1). – P. 86–92.

332. Relevance trial investigators. rituximab plus lenalidomide in advanced untreated follicular lymphoma / F. Morschhauser, N. H. Fowler, P. Feugier [et al.] // *N Engl J Med.* – 2018. – Vol. 379 (10). – P. 934–947.

333. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting / T. A. Lister, D. Crowther,

S. B. Sutcliffe [et al.] // *J Clin Oncol.* – 1989. – Vol. 7 (11). – P. 1630–1636.

334. Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era / A. Rivas-Delgado, L. Magnano, M. Moreno-Velázquez [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2019. – Vol. 184. – P. 753–759.

335. Risk Factors and Outcomes for Patients With Follicular Lymphoma Who Had Histologic Transformation After Response to First-Line Immunochemotherapy in the PRIMA Trial / C. Sarkozy, M. Trneny, L. Xerri [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2016. – Vol. 34 (22). – P. 2575–2582.

336. Risk Factors for and Outcomes of Follicular Lymphoma Histological Transformation at First Progression in the GALLIUM Study / C. Casulo, M. Herold, W. Hiddemann [et al.] // *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* – 2023. – Vol. 23 (1). – P. 40–48.

337. Risk factors of progression in low-tumor burden follicular lymphoma initially managed by watch and wait in the era of PET and rituximab / C. Rodier, L. Kanagaratnam, D. Morland [et al.] // *Hemasphere.* – 2023. – Vol. 7 (5). – P. 861.

338. Risk of, and survival following, histological transformation in follicular lymphoma in the rituximab era. A retrospective multicentre study by the Spanish GELTAMO group / S. Alonso-Álvarez, L. Magnano, M. Alcoceba [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2017. – Vol. 178. – P. 699–708.

339. Rituximab and the risk of transformation of follicular lymphoma: a retrospective pooled analysis / M. Federico, M. D. Caballero Barrigón, L. Marcheselli [et al.] // *Lancet Haematol.* – 2018. – Vol. 5 (8). – P. 359–367.

340. ROBUST: LenalidomideR-CHOP versus placebo-R-CHOP in previously untreated ABC-type diffuse large B-cell lymphoma / G. S. Nowakowski, A. Chiappella, T. E. Witzig [et al.] // *Future Oncol.* – 2016. – Vol. 12 (13). – P. 1553–1563.

341. Role of Fluoridne-18 Fluoro-Deoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas / M. Karam, L. Novak, J. Cyhriac [et al.] // *Cancer.* – 2006. – Vol. 107. – P. 175–183.

342. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working

Group / S. F. Barrington, N. G. Mikhaeel, L. Kostakoglu [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2014. – Vol. 32. – P. 3048–3058.

343. Sandlund, J. T. Uncommon non-Hodgkin lymphomas of childhood: pathological diagnosis, clinical features and treatment approaches / J. T. Sandlund, S. L. Perkins // *Br. J. Haematol.* – 2015. – Vol. 169 (5). – P. 631–646.

344. Self-reactive VH4-34-expressing IgG B cells recognize commensal bacteria / J. N. Schickel, S. Glauzy, Y. S. Ng [et al.] // *J Exp Med.* – 2017. – Vol. 214 (7). – P. 1991–2003.

345. Serine biosynthesis pathway supports MYC-miR-494-EZH2 feed-forward circuit necessary to maintain metabolic and epigenetic reprogramming of burkitt lymphoma cells / E. Białopiotrowicz, M. Noyszewska-Kania, N. Kachamakova-Trojanowska [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2020. – Vol. 20 (3). – P. 580.

346. Sherry, M. A. A comparison of 2 rehabilitation programs in the treatment of acute hamstring strains / M. A. Sherry, T. M. Best // *J Orthop Sports Phys Ther.* – 2004. Vol. 34 (3). – P. 116–125.

347. Significance of initial, interim and end-of-therapy <sup>18</sup>F-FDG PET/CT for predicting transformation risk in follicular lymphoma / M. Xie, L. Wang, Q. Jiang [et al.] // *Cancer Cell Int.* – 2021. – Vol. 21 (1). – P. 394.

348. Single-Photon Emission Computed Tomography for Preclinical Assessment of Thyroid Radioiodide Uptake Following Various Combinations of Preparative Measures / C. Zwarthoed, K. Chatti, J. Guglielmi [et al.] // *Thyroid.* – 2016. – Vol. 26 (11). – P. 1614–1622.

349. Skala, S. L. Primary Cutaneous Follicle Center Lymphoma / S. L. Skala, B. Hristov, A. C. Hristov // *Arch Pathol Lab Med.* – 2018. – Vol. 142 (11). – P. 1313–1321.

350. Somatic mutations altering EZH2 (Tyr641) in follicular and diffuse large B-cell lymphomas of germinal-center origin / R. D. Morin, N. A. Johnson, T. M. Severson [et al.] // *Nat Genet.* – 2010. – Vol. 42 (2). – P. 181–185.

351. Somatic mutations at EZH2 Y641 act dominantly through a mechanism of selectively altered PRC2 catalytic activity, to increase H3K27 trimethylation /

D. B. Yap, J. Chu, T. Berg [et al.] // *Blood*. – 2011. – Vol. 117 (8). – P. 2451–2459.

352. Steffanoni, S. Chemotherapy and treatment algorithms for follicular lymphoma: a look at all options / S. Steffanoni, M. Ghielmini, A. Moccia // *Expert Rev Anticancer Ther.* – 2015. – Vol. 28. – P. 1–13.

353. Study group indolent Lymphomas (StiL). Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial / M. J. Rummel, N. Niederle, G. Maschmeyer [et al.] // *Lancet*. – 2013. – Vol. 381 (9873). – P. 1203–1210.

354. Subclonal TP53 mutations are frequent and predict resistance to radioimmunotherapy in follicular lymphoma / W. R. Burack, H. Li, D. Adlowitz [et al.] // *Blood Adv.* – 2023. – Vol. 7 (17). – P. 5082–5090.

355. Survival of human lymphoma cells requires B-cell receptor engagement by self-antigens / R. M. Young, T. Wu, R. Schmitz [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2015. – Vol. 112 (44). – P. 13447–13454.

356. Sustained progression-free survival benefit of rituximab maintenance in patients with follicular lymphoma: long-term results of the PRIMA Study / E. Bachy, J. F. Seymour, P. Feugier [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2019. – Vol. 37. – P. 2815–2824.

357. Symmers, D. Follicular lymphadenopathy with splenomegaly: A newly recognized disease of the lymphatic system / D. Symmers // *Arch. Path.* – 1927. – Vol. 3. – P. 816.

358. T follicular helper cell-germinal center B cell interaction strength regulates entry into plasma cell or recycling germinal center cell fate / W. Ise, K. Fujii, K. Shiroguchi [et al.] // *Immunity*. – 2018. – Vol. 48 (4). – P. 702–715.

359. t(14;18)-negative follicular lymphomas are associated with a high frequency of BCL6 rearrangement at the alternative breakpoint region / K. Gu, K. Fu, S. Jain [et al.] // *Mod Pathol*. – 2009. – Vol. 22. – P. 1251–1257.

360. Targeted sequencing in DLBCL, molecular subtypes, and outcomes: a Haematological Malignancy Research Network report / L. Zhou, B. Gu, X. Shen [et al.] // *Blood*. – 2020. – Vol. 135. – P. 1759–1771.

361. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial / F. Morschhauser, H. Tilly, A. Chaidos [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2020. – Vol. 21. – P. 1433–1442.
362. TBLR1 and CREBBP as potential novel prognostic immunohistochemical biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma / S. B. Ednersson, M. Stern, H. Fagman [et al.] // *Leuk Lymphoma.* – 2020. – Vol. 61 (11). – P. 2595–2604.
363. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications / E. Campo, S. H. Swerdlow, N. L. Harris [et al.] // *Blood.* – 2011. – Vol. 117 (19). – P. 5019–5032.
364. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms / S. H. Swerdlow, E. Campo, S. A. Pileri [et al.] // *Blood.* – 2016. – Vol. 127 (20). – P. 2375–2390.
365. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas / R. Willemze, L. Cerroni, W. Kempf [et al.] // *Blood.* – 2019. – Vol. 133 (16). – P. 1703–1714.
366. The 3q27 and 18q21 translocations for follicular lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era / R. Watanabe, N. Tomita, C. Matsumoto [et al.] // *J Clin Exp Hematop.* – 2013. – Vol. 53 (2). – P. 107–114.
367. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms / R. Alaggio, C. Amador, I. Anagnostopoulos [et al.] // *Leukemia.* – 2022. – Vol. 36 (7). – P. 1720–1748.
368. The exomic landscape of t(14;18)-negative diffuse follicular lymphoma with 1p36 deletion / A. Zamo, J. Pischmarov, H. Horn [et al.] // *Br J Haematol.* – 2018. – Vol. 180 (3). – P. 391–394.
369. The histone lysine methyltransferase KMT2D sustains a gene expression program that represses B cell lymphoma development / A. Ortega-Molina, I. W. Boss, A. Canela [et al.] // *Nat Med.* – 2015. – Vol. 21 (10). – P. 1199–1208.
370. The indolent course and high incidence of t(14;18) in primary duodenal follicular lymphoma / M. Mori, Y. Kobayashi, A. M. Maeshima [et al.] // *Annals of Oncology.* – 2010. – Vol. 21. – P. 1500–1505.

371. The international consensus classification of mature lymphoid neoplasms: a report from the clinical advisory committee / E. Campo, E. S. Jaffe, J. R. Cook [et al.] // *Blood*. – 2022. – Vol. 140 (11). – P. 1229–1253.

372. The majority of transformed lymphomas have high standardized uptake values (SUVs) on positron emission tomography (PET) scanning similar to diffuse large B-cell Lymphoma (DLBCL) / A. Noy, H. Schoder, M. Gonen [et al.] // *Ann Oncol*. – 2009. – Vol. 20 (3). – P. 508–512.

373. The outcome of the first-line therapy of patients with follicular lymphoma during COVID-19 pandemic. a real-world data from the Polish Lymphoma Research Group (PLRG) / E. Paszkiewicz-Kozik, M. Palka, M. Debowska [et al.] // *Blood*. – 2023. – Vol. 142 (S. 1). – P. 1679.

374. The presence of TP53 mutation at diagnosis of follicular lymphoma identifies a high-risk group of patients with shortened time to disease progression and poorer overall survival / D. O'Shea, C. O'Riain, C. Taylor [et al.] // *Blood*. – 2008. – Vol. 112 (8). – P. 3126–3129.

375. The prognostic impact of CD163-positive macrophages in follicular lymphoma: a study from the BC Cancer Agency and the Lymphoma Study Association / R. Kridel, L. Xerri, B. Gelas-Dore [et al.] // *Clin Cancer Res*. – 2015. – Vol. 21 (15). – P. 3428–3435.

376. The prognostic role of post- induction FDG-PET in patients with follicular lymphoma: a subset analysis from the FOLL05 trial of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL) / S. Luminari, I. Biasoli, A. Versari [et al.] // *Ann Oncol*. – 2014. – Vol. 25. – P. 442–447.

377. The simplified follicular lymphoma PRIMA-prognostic index is useful in patients with first-line chemo-free rituximab-based therapy / E. Kimby, S. Lockmer, H. Holte [et al.] // *Br J Haematol*. – 2020. – Vol. 191 (5). – P. 738–747.

378. The use of FDG-PET in the initial staging of 142 patients with follicular lymphoma: A retrospective study from the FOLL05 randomized trial of the Fondazione Italiana;infomi / S. Luminari, I. Biasoli, L. Arcaini [et al.] // *Ann Oncol*. – 2013. – Vol. 24. – P. 2108–2112.

379. The value of PET/CT in detecting bone marrow involvement in patients with follicular lymphoma / C. Perry, H. Lerman, E. Joffe [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95. – P. 2910.

380. The value of semiquantitative analysis in identifying diffuse bone marrow involvement in follicular lymphoma / I. El-Najjar, S. Montoto, A. McDowell [et al.] // *Nucl Med Commun*. – 2014. – Vol. 35. – P. 311–315.

381. Time from symptom onset to diagnosis and treatment among haematological malignancies: influencing factors and associated negative outcomes / A. Dapkevičiūtė, V. Šapoka, E. Martynova, V. Pečeliūnas // *Medicina (Kaunas)*. – 2019. – Vol. 55 (6). – P. 238.

382. Time Intervals From Onset of Clinical Manifestations to Treatment in Patients With Cancer at Hospital General San Felipe, Tegucigalpa, Honduras. / J. A. Sánchez, M. G. Handal, J. F. Vílchez Rodríguez [et al.] // *J Glob Oncol*. – 2019. – Vol. 5. – P. 1–7.

383. Time to lymphoma treatment within 24 months in watchful waiting follicular lymphoma defines patients at high risk for progression: a multicenter analysis / F. Gao, J. Liu, J. Wang [et al.] // *Blood*. – 2023. – Vol. 142 (S. 1). – P. 4417.

384. TNFAIP3/A20 functions as a novel tumor suppressor gene in several subtypes of non-Hodgkin lymphomas / K. Honma, S. Tsuzuki, M. Nakagawa [et al.] // *Blood*. – 2009. – Vol. 114. – P. 2467–2475.

385. TP53 mutation, allelism and survival in non-small cell lung cancer / H. H. Nelson, M. Wilkojmen, C. J. Marsit, K. T. Kelsey // *Carcinogenesis*. – 2005. – Vol. 26 (10). – P. 1770–1773.

386. Transcription factor IRF4 controls plasma cell differentiation and class-switch recombination / U. Klein, S. Casola, G. Cattoretti [et al.] // *Nature Immunology*. – 2006. – Vol. 7 (7). – P. 773–782.

387. Transcriptional amplification in tumor cells with elevated c-Myc / C. Y. Lin, J. Loven, P. B. Rahl [et al.] // *Cell*. – 2012. – Vol. 151 (1). – P. 56–67.

388. Transcriptional regulation of germinal center B and plasma cell fates by dynamical control of IRF4 / K. Ochiai, M. Maienschein-Cline, G. Simonetti [et al.] //

Immunity. – 2013. – Vol. 38 (5). – P. 918–929.

389. Transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma may occur by divergent evolution from a common progenitor cell or by direct evolution from the follicular lymphoma clone / E. Carloti, D. Wrench, J. Matthews [et al.] // *Blood*. – 2009. – Vol. 113 (15). – P. 3553–3557.

390. Transformation of follicular lymphoma to diffuse large cell lymphoma is associated with a heterogeneous set of DNA copy number and gene expression alterations / J. A. Martinez-Climent, A. A. Alizadeh, R. Segraves [et al.] // *Blood*. – 2003. – Vol. 101 (8). – P. 3109–3117.

391. Transformation of follicular lymphoma to diffuse large-cell lymphoma: alternative patterns with increased or decreased expression of c-myc and its regulated genes / I. S. Lossos, A. A. Alizadeh, M. Diehn [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2002. – Vol. 99 (13). – P. 8886–8891.

392. Transformed follicular lymphoma / T. Fischer, N. P. C. Zing, C. S. Chiattonne [et al.] // *Ann Hematol*. – 2018. – Vol. 97 (1). – P. 17–29.

393. Translocations activating IRF4 identify a subtype of germinal center-derived B-cell lymphoma affecting predominantly children and young adults / C. Salaverria, I. Philipp, I. Oschlies [et al.] // *Blood*. – 2011. – Vol. 118. – P. 139–147.

394. Treatment for patients with indolent and mantle cell lymphoma / T. Yamaguchi, T. Morita, Y. Takahashi [et al.] // *Lancet*. – 2013. – Vol. 382 (9898). – P. 1094–1095.

395. Treatment patterns and survival outcomes in patients with follicular lymphoma: a 2007 to 2015 humedica database study / V. A. Morrison, Y. Shou, J. A. Bell [et al.] // *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. – 2019. – Vol. 19 (4). – P. 172–183.

396. Tsilimigkras, A. Pb2077: POD12 and POD24 – a new surrogate marker in mantle cell lymphoma treatment? / A. Tsilimigkras // *HemaSphere*. – 2022. – Vol. 6. – P. 1948–1949.

397. Unique and shared epigenetic programs of the CREBBP and EP300 acetyltransferases in germinal center B cells reveal targetable dependencies in

lymphoma / S. N. Meyer, C. Scuoppo, S. Vlasevska [et al.] // *Immunity*. – 2019. – Vol. 51 (3). – P. 535–547.

398. Vaidyanathan, G. Follicular lymphoma grade 3: review and updates. G. Vaidyanathan, M. S. Czuczman // *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. – 2014. – Vol. 14. – P. 431–435.

399. Value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of follicular lymphoma: the end of a dilemma? / A. Janikova, K. Bolcak, T. Pavlik [et al.] // *Clin Lymphoma Myeloma*. – 2008. – Vol. 8. – P. 287–293.

400. Value of bone marrow biopsy in Hodgkin lymphoma patients staged by FDG PET: results from the German Hodgkin Study Group trials HD16, HD17, and HD18 / C. A. Voltin, H. Goergen, C. Baues [et al.] // *Ann Oncol*. – 2018. – Vol. 29 (9). – P. 1926–1931.

401. Vitolo, U. Follicular lymphomas / U. Vitolo, A. J. Ferreri, S. Montoto // *Crit Rev Oncol Hematol*. – 2008. – Vol. 66 (3). – P. 248–261.

402. World Health Organization classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. – 4th ed. / S. H. Swerdlow, E. Campo, N. L. Harris [et al.]. – Lyon : IARC, 2008. – 430 pp.

403. World Health Organization classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. – 4th ed. / S. H. Swerdlow, E. Campo, N. L. Harris [et al.]. – Lyon: IARC, 2017. – 586 pp.

404. Xu, T. Advances in the multi-omics landscape of follicular lymphoma / T. Xu, Z. Zheng, W. Zhao // *Int J Biol Sci*. – 2023. – Vol. 19 (6). – P. 1955–1967.

405. Yu, L. Cross-talk between myc and p53 in b-cell lymphomas / L. Yu, T. T. Yu, K. H. Young // *Chronic Dis Transl Med*. – 2019. – Vol. 5 (3). – P. 139–154.

406. Zammar, G. Treating asymptomatic follicular lymphoma: What is the score? / G. Zammar, C. Y. Cheah // *Br J Haematol*. – 2025. – Vol. 206 (3). – P. 1018–1019.

**ПРИЛОЖЕНИЕ А****(справочное)****Протоколы терапии первичных больных нодальной ФЛ 1-3А  
цитологического типа (2001–2022 гг.)****Схема курса R-B:**Ритуксимаб  $375 \text{ мг/м}^2$  в/в капельно в 0 день;Бендамустин  $90 \text{ мг/м}^2$  в/в капельно 1-2 дни.

Курсы проводились 1 раз в 28 дней. После окончания лечения пациентам проводилась поддерживающая терапия ритуксимабом в дозе  $375 \text{ мг/м}^2$  1 раз в 2 месяца. Срок поддерживающей терапии - 2 года от окончания химиотерапии (12 введений).

**Схема курса R-CHOP-21:**Ритуксимаб  $375 \text{ мг/м}^2$  в/в капельно в 0 день;преднизолон внутрь  $60 \text{ мг/м}^2$  в 1-5 дни;доксорубин  $50 \text{ мг/м}^2$  в/в капельно в 1 день;винкристин  $1,4 \text{ мг/м}^2$  (суммарно не более 2 мг) в/в струйно в 1 день;циклофосфамид  $750 \text{ мг/м}^2$  в/в капельно в 1 день.

Курсы проводились 1 раз в 21 день. После окончания лечения пациентам проводилась поддерживающая терапия ритуксимабом в дозе  $375 \text{ мг/кв.м}$  1 раз в 2 месяца. Срок поддерживающей терапии - 2 года от окончания химиотерапии (12 введений).

**Протокол последовательной интенсификации терапии первой линии  
включал R-CHOP-21 №4 и R-DHAP №2:**

### **Схема курса R-DHAP**

Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно, день 0;

цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно, день 1;

цитарабин 2000 мг/м<sup>2</sup> × 2 р/сутки в/в капельно, день 2;

дексаметазон 40 мг в/в, день 1-4.

Курсы проводились 1 раз в 15 дней. Протокол включал в себя 2 курса высокодозной терапии. После окончания лечения пациентам проводилась поддерживающая терапия ритуксимабом в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 2 месяца. Срок поддерживающей терапии - 2 года от окончания химиотерапии (12 введений).

**Протокол последовательной интенсификации терапии первой линии включал R-СНОР-21 №4, R-DHAP №2, кондиционирование ВЕАМ с аутоТСКК:**

Схемы курсов R-СНОР-21 и R-DHAP представлены выше.

Курсы проводились 1 раз в 15 дней. Протокол включал в себя 2 курса индукционной терапии. Если у пациента с поражением костного мозга в результате лечения костный мозг санирован после 4 курсов R-СНОР, то мобилизация стволовых клеток крови проводилась после первого курса R-DHAP. Если после 4 курсов R-СНОР сохранялось поражение костного мозга (гистологически или методом ПЦР), то мобилизация стволовых клеток крови выполнялась при достижении санации костного мозга – после второго курса R-DHAP. У все пациентов на момент мобилизации стволовых клеток крови был санирован костный мозг, что подтверждено гистологически и методом ПЦР. После 2 курсов R-DHAP был проведен режим кондиционирования ВЕАМ и выполнена аутоТСКК. Ряду больным (n=22) в схеме кондиционирования вместо кармустина/ломустина в -8 и -7 дни перед аутоТСКК введен бендамустин в дозе 170 мг/м<sup>2</sup> в/в (ВеАМ).

**Схема кондиционирования ВЕАМ с аутоТСКК:**

Кармустин/ломустин 200 мг/кв.м. - 6 день перед аутоТСКК;

цитарабин  $100 \text{ мг/м}^2 \times 2 \text{ р/сутки}$  в/в капельно, дни - 5, - 4, - 3, -2 перед аутоТСКК;

этопозид  $100 \text{ мг/м}^2 \times 2 \text{ р/сутки}$  в/в капельно, дни - 5, - 4, - 3, -2 перед аутоТСКК;

мелфалан  $140 \text{ мг/м}^2$  в/в капельно, день -1 перед аутоТСКК;

трансфузия CD34+ клеток в/в капельно, 0 день.

После окончания лечения пациентам проводилась поддерживающая терапия ритуксимабом в дозе  $375 \text{ мг/м}^2$  1 раз в 2 месяца. Срок поддерживающей терапии - 2 года от окончания химиотерапии (12 введений).

**ПРИЛОЖЕНИЕ Б****(справочное)****Схемы курсов иммунохимиотерапии, входящих в протокол «FL-2022»****Схема курса R-СНОР:**

1. Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно, день 0
2. Доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно, день 1
3. Циклофосфамид 750 мг/ м<sup>2</sup> в/в капельно, день 1
4. Винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (суммарно не более 2 мг) в/в струйно в 1 день;
5. Преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1-5

Курсы проводились 1 раз в 21 день.

**Схема курса R-B:**

1. Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно, день 0
2. Бендамустин 90 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно, дни 1-2

Курсы проводились 1 раз в 28 дней.

**Схема курса R-DHAP:**

1. Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно, день 0
2. Цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно, день 1
3. Цитарабин 2 000 мг/м<sup>2</sup> × 2 р/сутки в/в капельно, день 2
4. Дексаметазон 40 мг в/в капельно, дни 1- 4

Курсы проводились 1 раз в 15 дней. Протокол включал 2 курса индукционной терапии.

**Схема курса R-L-mNHL-BFM-90 блок А:**

1. Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно, день 0
2. Винкристин 2 мг в/в струйно, день 1
3. Доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно, день 3
4. Ифосфамид 800 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно, дни 1-5

5. Метотрексат 1 000 мг/м<sup>2</sup> в течение 12 часов в/в капельно, день 1
6. Леналидомид 25 мг внутрь, дни 0-5
7. Цитарабин 150 мг/ м<sup>2</sup> × 2 р/сутки в/в капельно, дни 4-5
8. Этопозид 120 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно, дни 4-5
9. Дексаметазон 10 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно, дни 1-5

#### **Схема курса R-L-mNHL-BFM-90 блок В:**

1. Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно, день 0
2. Винкристин 2 мг в/в струйно, день 1
3. Доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно, день 3
4. Метотрексат 1 000 мг/м<sup>2</sup> в течение 12 часов в/в капельно, день 1
5. Леналидомид 25 мг внутрь, дни 0-5
6. Дексаметазон 10 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно, дни 1-5
7. Циклофосфамид 200 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно, дни 1-5

Курсы проводились 1 раз в 21 день

#### **Схема курса SEAM + аутоТСКК**

1. Ломустин 375 мг/м<sup>2</sup> внутрь - 7 день перед аутоТСКК
2. Цитарабин 200 мг/м<sup>2</sup> × 2 р/сутки в/в капельно - 6, -5, -4, - 3 дни перед аутоТСКК
3. Этопозид 150 мг/м<sup>2</sup> × 2 р/сутки в/в капельно - 6, -5, -4, - 3 дни перед аутоТСКК
4. Мелфалан 140 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно - 2 день перед аутоТСКК
5. Трансфузия аутоГСК в/в капельно день 0

#### **Схема курса G-L-CHOP №6**

1. Обинутузумаб 1 000 мг в/в капельно, день 0
2. (в случае первичного введения доза делится на два приема: первый день – 100 мг, второй день 900 мг), в/в капельно, день 0
3. Винкристин 2 мг, в/в струйно, день 1

4. Доксорубицин  $50 \text{ мг/м}^2$ , в/в капельно, день 1
5. Циклофосфамид  $750 \text{ мг/м}^2$  в/в капельно, день 1
6. Преднизолон  $100 \text{ мг}$  в/в капельно/внутрь, дни 1-5
7. Леналидомид  $25 \text{ мг}$  внутрь, дни 0-5

Курсы проводились 1 раз в 21 день.