

Фолликулярная лимфома: критерии выбора терапии первой линии

Е.С. Нестерова, С.К. Кравченко, А.М. Ковригина, Э.Г. Гемджян, Л.В. Пластинина, Ф.Э. Бабаева, Т.Н. Обухова, А.У. Магомедова, Т.В. Гапонова, А.М. Кременецкая, А.И. Воробьев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Фолликулярная лимфома (ФЛ) – это опухоль, развивающаяся из В-клеток герминального центра, характеризующаяся рецидивирующим и ремиттирующим течением; возможна трансформация в диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВККЛ). При генерализованном поражении и прогрессировании ФЛ наиболее часто применяются режимы терапии R-CHOP и R-B. Выбор схемы терапии в зависимости от различных цитологических, клинических и лабораторных характеристик пациентов остается предметом дискуссий.

Цель исследования – анализ клинических, лабораторных и морфологических характеристик пациентов с ФЛ, получивших полихимиотерапию (ПХТ) по схемам R-B и R-CHOP; определение критериев выбора индукционной терапии.

Материалы и методы. В исследование включено 203 пациента с ФЛ за период с 2000 по 2018 г. Курсы R-B проводились в пяти клиниках г. Москвы и четырех региональных клиниках России (в Кирове, Туле, Смоленске и Хабаровске). Терапию по схеме R-B на момент данного анализа получили 77 больных. Курсы R-CHOP проведены в НМИШ гематологии Минздрава России. Лечение по схеме R-CHOP начато 126 пациентам, 14 из которых в дальнейшем получили высокодозную химиотерапию (ВХТ) (R-DHAP в составе: ритуксимаб, дексаметазон, цисплатин, цитарабин) без трансплантации аутологичных стволовых клеток крови (аутоТСКК), 21 пациент получил ВХТ с аутоТСКК; 89 больных получили лечение курсами R-CHOP и поддерживающей терапией ритуксимабом (двое больных, у которых заболевание прогрессировало, кроме терапии R-CHOP, получили лечение по программе mNHL-BFM-90). Эффективность различных схем терапии оценивается в данной работе в первую очередь по общей выживаемости.

Результаты и обсуждение. R-B. Терапию по схеме R-B получили 77 больных. Полная ремиссия заболевания достигнута у 47 (61%) пациентов (у трех из них в дальнейшем развился рецидив заболевания), частичная ремиссия – у 15 (19%) пациентов, в 13 случаях (17%) зафиксировано прогрессирование опухоли. Цитологический тип опухоли 1–2 имели 70 пациентов, цитологический тип 3А – 6 пациентов. У 6/13 (46%) больных с прогрессированием заболевания диагностирован цитологический тип 3А ФЛ. Медиана наблюдения (на момент анализа) – 34 мес. R-CHOP. ВХТ с R-CHOP (6–8 курсов) и поддерживающую терапию ритуксимабом получили 89 пациентов с ФЛ. У 39 (44%) больных достигнута и сохранилась ремиссия заболевания, у 50 (56%) – развился рецидив. 50 пациентов имели 1–2-й цитологический тип, 39 – 3-й цитологический тип. У 18 из 50 рецидивировавших пациентов (т. е. у 36%) диагностирован цитологический тип 3А. Медиана наблюдения – 93 мес. R-CHOP+ВХТ с аутоТСКК. В связи с недостаточным противоопухолевым ответом 21 пациенту после курсов R-CHOP лечение продолжена ВХТ, а также выполнена аутоТСКК. В 18 случаях из 21 (86%) достигнута и сохраняется полная ремиссия заболевания, в 3 случаях (14%) развился рецидив. 16 пациентов имели 1–2-й цитологический тип опухоли, 5 (рецидивировавших) пациента имели 3-й цитологический тип. Медиана наблюдения – 81 мес. R-CHOP + ВХТ без аутоТСКК. 14 пациентам в качестве индукционной терапии начата ПХТ по программе R-CHOP, однако потом (в связи с недостаточным противоопухолевым ответом) лечение продолжено высокодозной терапией (аутоТСКК этим пациентам по ряду причин не выполнялась). 10 больных имели 2-й цитологический тип, 4 больных – 3-й цитологический тип. 11 (79%) пациентов находятся в настоящее время в ремиссии заболевания, у 3 (21%) – случился рецидив. Медиана наблюдения – 80 мес. 7-летняя общая выживаемость больных ФЛ на терапии R-B составила 89% (95% ДИ 75–99), на R-CHOP – 85% (95% ДИ 73–90), на R-CHOP+ВХТ с аутоТСКК – 87% (95% ДИ 57–100), на R-CHOP+ВХТ без аутоТСКК – 82%. Бессобытийная 7-летняя выживаемость больных ФЛ на терапии R-B составила 70% (95% ДИ 75–99), на R-CHOP – 44% (95% ДИ 73–90), на R-CHOP+ВХТ с аутоТСКК – 74% (95% ДИ 57–100), на R-CHOP + ВХТ без аутоТСКК – 80%.

Заключение. Цитологический тип опухоли и характер опухолевого роста не имеют взаимоднозначного соответствия: при цитологических типах 3А и 3А+3В встречаются как нодулярный и нодулярно-диффузный, так и диффузный типы роста опухоли. Следовательно, при выборе индукционного режима терапии в первую очередь нужно руководствоваться цитологическим типом ФЛ. Режим R-B наиболее эффективен при 1-м и 2-м цитологических типах ФЛ. Предиктором резистентности к терапии R-B является высокий (>35%) индекс пролиферативной активности (Ki67). Химиорезистентность опухоли ассоциируется также с отсутствием интерфолликулярной Т-клеточной реакции в опухолевой ткани. Предиктором плохого ответа на терапию является наличие крупных опухолевых конгломератов (bulky), которые (у большинства больных) ассоциируются с индексом FLIPI со значениями от 3 до 5. Пациентам, имеющим в дебюте заболевания фактор bulky, высокий (>35%) индекс Ki67 и индекс FLIPI от 3 до 5 в качестве терапии первой линии предпочтительнее выбрать режим R-CHOP, а при отсутствии (после 4–6 курсов) полной или частичной ремиссии продолжить лечение ВХТ.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, ритуксимаб, бендамустин, CHOP, аутоТСКК, выживаемость.

Для цитирования: Нестерова Е.С., Кравченко С.К., Ковригина А.М. и др. Фолликулярная лимфома: критерии выбора терапии первой линии. Терапевтический архив. 2019; 91 (8): 75–83. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000388

Follicular lymphoma: first-line selection criteria of treatment

E.S. Nesterova, S.K. Kravchenko, A.M. Kovrigina, E.G. Gemdzian, L.V. Plastinina, F.E. Babaeva, T.N. Obukhova, A.U. Magomedova, T.V. Gaponova, A.M. Kremetskaya, A.I. Vorobyev

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Follicular lymphoma (FL) is a tumor that develops from the B cells of the germinal center; characterized by recurrent and remitting course of the disease, the transformation of a tumor into diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is possible. In generalized lesions and progression of FL, the most commonly used courses are R-CHOP and R-B. The choice of therapy for different cytological types, clinical and laboratory parameters remains disputable.

Aim. To analyze the clinical, laboratory, morphological parameters of patients with FL, who got R-B and R-CHOP therapy; determine the criteria for selecting induction therapy.

Materials and methods. The study included 203 patients with FL from 2000 to 2018. R-CHOP treatment was initiated in 126 patients, 14 of whom later received high-dose therapy (HDT) (R-DHAP: rituximab, dexamethasone, cisplatin, cytarabine) without autologous stem

cell transplantation (autoSCT), 21 – HDT with autoSCT; treatment of 89 patients was limited to courses of R-CHOP and maintenance therapy with rituximab, two patients (in whom the disease progressed, despite R-CHOP therapy) were assigned the mNHL-BFM-90 program. The efficacy of treatment on various treatment regimens was evaluated primarily by overall survival.

Results and discussion. R-B. 77 patients received R-B therapy. Complete remission of the disease was achieved in 47/77 (61%) patients (3 of them later developed a relapse of the disease), partial remission was achieved in 15/77 (19%) patients, in 13/77 (17%) cases progression was recorded tumors. 70 patients had 1–2 cytological type of tumor, 6 patients – 3A cytological type. In cases of progression, 3 of 13 patients (46%) were diagnosed with 3A cytological type FL. Median observation (at the time of analysis) – 34 months. R-CHOP. 89 patients with FL received high-dose therapy with R-CHOP (6–8 courses) and maintenance therapy with rituximab. In 39 (44%) patients, the disease remained in remission, and in 50 (56%), a relapse of the disease developed. 50 patients had 1–2 cytological types, 39 – 3 cytological types. In cases of recurrence of FL, a 3A cytological type (36%) was diagnosed in 18/50 patients. Median observation – 93 months. R-CHOP + HDT and autoSCT. 21 patients after the R-CHOP courses continued (due to insufficient antitumor response) high-dose chemotherapy (HDT) and autoSCT were performed. In 18/21 (86%) cases, complete remission of the disease was achieved and maintained, in 3 (14%) cases relapse developed. 16 patients had 1–2 cytological types, 5 – 3 cytological types. Median observation – 81 months. R-CHOP + HDT without autoSCT. 14 patients started therapy under the R-CHOP program as induction therapy, but then (due to insufficient antitumor response), the treatment was continued according to the HDT without autoSCT. 11 (79%) patients are currently in remission of the disease, in 3 (21%) – there was a relapse. 10 patients had 2 cytological types of PL, 4 – 3 cytological types. 11 (79%) patients are currently in remission of the disease, in 3 (21%) – there was a relapse. Median observation – 80 months. 7-year OS of patients with FL on RB therapy was 89% (95% CI 75–99), on R-CHOP therapy – 85% (95% CI 73–90), on R-CHOP + HDT and autoSCT – 87% (95% CI 57–100), on R-CHOP + HDT without autoSCT – 82%. 7-year PFS of FL patients on RB therapy was 70% (95% CI 75–99), on R-CHOP therapy – 44% (95% CI 73–90), on R-CHOP + HDT and autoSCT – 74% (95% CI 57–100), on R-CHOP + HDT without autoSCT – 80%.

Conclusion. The R-B is most effective in FL 1 and 2 cytological types. The cytological type does not correspond to the type of tumor growth: at 3A and 3A + 3B cytological types, nodular / nodular-diffuse and diffuse types of growth are found. When choosing an induction course, one should look at the cytological type of FL. A high proliferative activity index (according to Ki67) is a predictor of resistance to R-B therapy. The absence of an interfollicular T-cell reaction in tumor tissue FL is associated with tumor chemoresistance. The presence of the bulky factor is associated (in most patients) with the FLIPI index with values from 3 to 5, and is a predictor of a poor response to therapy. Patients with bulky, high (more than 35%) Ki67 index and FLIPI from 3 to 5 in the debut of the disease as the first line therapy, it is preferable to choose the R-CHOP mode, and in the absence of (after 4–6 courses) to complete or partial remission to continue conducting the HDT.

Keywords: follicular lymphoma, rituximab, bendamustine, CHOP, autologous stem cell transplantation, survival.

For citation: Nesterova E.S., Kravchenko S.K., Kovrigina A.M., et al. Follicular lymphoma: first-line selection criteria of treatment. Therapeutic Archive. 2019; 91 (8): 75–83. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000388

аутоТСКК – трансплантация аутологичных стволовых клеток крови
 БСВ – бессобытийная выживаемость
 В-ХЛЛ – В-клеточный хронический лимфолейкоз
 ВХТ – высокодозная химиотерапия
 ДВККЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома
 ЛДГ – лактатдегидрогеназа
 ОВ – общая выживаемость
 ПХТ – полихимиотерапия
 ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография / компьютерная томография

РФП – радиофармпрепарат
 ФЛ – фолликулярная лимфома
 BCL protein – В-клеточный внутриклеточный белковый фактор (B-cell lymphoma protein)
 CD – кластер дифференцировки клеток (cluster of differentiation)
 FLIPI – прогностический индекс для фолликулярной лимфомы (Follicular Lymphoma International Prognostic Index)
 TMTV – общий метаболический объем опухоли (total metabolic tumor volume)

Фолликулярная лимфома (ФЛ) – это опухоль, развивающаяся из В-клеток герминального центра. Она характеризуется рецидивирующим и ремиттирующим течением, следствием чего может явиться трансформация ФЛ в диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВККЛ). В случае трансформации в ДВККЛ опухолевые клетки морфологически представлены центроцитами/центробластами/крупными лимфоидными клетками [1]. Медиана общей выживаемости (ОВ) классической ФЛ в настоящее время превышает 12 лет [2, 3]. В лечении распространенных стадий ФЛ применяют, как правило, иммунохотерапию, которую начинают при наличии показаний [4].

В случае индолентного течения, минимального объема поражения и пожилого возраста больных (имеющих к тому же сопутствующую патологию) применяют монотерапию ритуксимабом. При генерализованном поражении и прогрессировании заболевания чаще всего (согласно российским [5] и международным клиническим рекомендациям [6]) применяют режимы R-CHOP и R-B (независимо от цитологического типа ФЛ) [7, 8].

Применение курсов R-CHOP и R-B в зависимости от различных цитологических типов ФЛ, а также клинических и лабораторных характеристик остается предметом дискуссий. Например, в рандомизированном многоцентровом исследовании P. Mondello и соавт. [9] по изучению сравнительной эффективности и токсичности режимов терапии R-B и R-CHOP в лечении ФЛ цитологического типа 3A на

132 больных (ретроспективные данные) показано, что терапия R-B менее токсична и позволяет достичь такого же процента полных ремиссий, как и при терапии R-CHOP (97% против 96%, $p=0,30$). В этом исследовании группы пациентов на терапии R-B и R-CHOP сопоставимы по наличию В-симптомов, экстранодальных очагов, фактора bulky и величине FLIPI; у 10 (16%) пациентов развился рецидив после курсов по схеме R-B, у 29 (41%) — после курсов R-CHOP ($p=0,001$), медиана бессобытийной выживаемости (БСВ) составила 15,0 года на курсе R-B против 11,7 года на курсе R-CHOP ($p=0,03$). Медиана ОВ в обеих группах не достигнута. Таким образом, в этой работе продемонстрировано преимущество курса R-B в терапии цитологического типа ФЛ 3A.

Подобные же результаты получены в исследовании STiL-1 [10], посвященном терапии первой линии больных с индолентными неходжкинскими лимфомами [ФЛ 1–2-го и 3A цитологического типа, лимфома из клеток мантии, лимфома из клеток маргинальной зоны, лимфомаплазматомы, В-клеточный хронический лимфолейкоз (В-ХЛЛ), неклассифицируемый тип зрелоклеточной лимфомы, мантийно-клеточная лимфома]: проведение режимов R-B улучшило БСВ (однако к увеличению ОВ это не привело); также показано, что курс R-B (по сравнению с курсом R-CHOP) менее токсичен.

В качестве индукционной полихимиотерапии (ПХТ) режим R-B применяют (вне зависимости от морфологии

опухоли, высокого индекса FLIPI и активности лактатдегидрогеназы – ЛДГ) в США и Европе [11]. (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 β 2-микроглобулина [12].) В США (согласно результатам ретроспективного анализа с применением базы данных Numedica, включающей 1346 пациентов с ФЛ) [13] 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-СНОР ($n=211$) – 30%.

В проведенном нами ранее исследовании [14] в качестве фактора неблагоприятного прогноза при ФЛ впервые рассмотрены экстранодальные поражения.

Отметим, что, несмотря на множество публикаций, посвященных эффективности режимов индукции, основные критерии выбора той или иной терапии на первом этапе лечения больных ФЛ не выделены.

Цель исследования. Провести анализ клинических, лабораторных, морфологических характеристик пациентов с ФЛ, получивших ПХТ по схеме R-B и R-СНОР; определить критерии выбора индукционной терапии (R-B или R-СНОР).

Материалы и методы

В исследование включено 203 пациента с ФЛ за период с 2000 по 2018 г.

Курсы R-B проводились в пяти клиниках г. Москвы и четырех региональных клиниках России (в городах Киров, Тула, Смоленск и Хабаровск). Терапию по схеме R-B на момент данного анализа получили 77 больных.

Курсы R-СНОР проведены в Национальном медицинском исследовательском центре гематологии (НМИЦ гематологии) Минздрава России. Лечение по схеме R-СНОР начато 126 па-

циентам, 14 из которых в дальнейшем получили высокодозную терапию (R-DHAP: ритуксимаб, дексаметазон, цисплатин, цитарабин) без трансплантации аутологичных стволовых клеток крови (аутоТСКК), 21 – высокодозную терапию с аутоТСКК; лечение 89 больных ограничилось курсами R-СНОР и поддерживающей терапией ритуксимабом, двоим больным (у которых заболевание прогрессировало, несмотря на терапию R-СНОР) назначена программа mNHL-BFM-90.

Эффективность лечения на различных схемах терапии оценивали в первую очередь по ОВ.

Ранее показано [14], что цитологический тип опухоли 3А и FLIPI 5 баллов являются прогностически неблагоприятными факторами исхода лечения (прогрессия/рецидив) на терапии R-B. На терапии R-B у всех пациентов санирован костный мозг и после 4 курсов стала возможна успешная мобилизация стволовых клеток для проведения аутоТСКК.

Терапия по схеме R-СНОР проведена 126 больным.

Характеристика пациентов ($n=126$). Медиана возраста больных – 50 лет (29–76 лет); 18 (14%) пациентов были в возрасте до 40 лет, 76 (60%) пациентов – в возрасте от 40 до 60 лет и 21 пациент (17%) – в возрасте 60–70 лет. 86% больных были старше 40 лет, 11 больных – старше 70 лет.

Среднее время от первых проявлений заболевания до начала лечения составляет 5 мес. У 90/126 (71%) больных с медианой возраста 50 лет заболевание развилось в течение короткого срока – 12 мес. Такой же срок развития болезни отмечался у молодых пациентов (в возрасте до 40 лет). 13/126 (10%) пациентов (с медианой возраста 47 лет) имели длительный анамнез ФЛ – более 24 мес.

Чаще всего встречался 2-й цитологический тип ФЛ – у 69/126 (55%), реже 3А – у 42/126 (33%), совсем редко – 1-й цитологический тип (9/126, или 7%) и 3А с участками 3В (6/126, или 5%).

Распределение по характеру роста опухоли следующее: нодулярный характер наблюдался в 39/126 (31%) случаях, нодулярно-диффузный – 56/126 (44%), диффузно-нодулярный – 3/126 (2%), диффузный – 28/126 (23%).

Цитологические типы опухоли 3А и 3А+3В не всегда совпадали с диффузным характером роста. Так, например, при типе 3А в 8/42 (19%) случаях наблюдался нодулярный тип роста, в 14/42 (33%) – нодулярно-диффузный, в 2/42 (5%) – диффузно-нодулярный, в 18/42 (43%) – диффузный. При 3А+3В, что косвенно отражает трансформацию ФЛ в ДВККЛ, у 1 из 6 пациентов (26%) наблюдался нодулярный тип опухолевого роста, у 2 из 6 (33%) – диффузно-нодулярный, у 3 из 6 (41%) – диффузный.

Индекс пролиферативной активности опухолевых клеток Ki67 в биоптатах следующий: у 69/126 (55%) пациентов – до 20%, у 15/126 (12%) – в интервале от 20 до 40%, у 7/126 (5%) – от 40 до 60%, у 35/126 (28%) – более 60%. При цитологическом типе 3А лишь у 14/42 (33%) пациентов Ki67 превышал 60%. При цитологическом типе 3А+3В высокий Ki67 (>60%) определялся у большей части (5 из 6, или 83%) больных, до 20% – только у одного (17%). Данные результаты подобны результатам анализа терапии больных ФЛ по схеме R-B, где в случаях цитологического типа 3А значения Ki67 находились в интервале 50–70%. Это еще раз подтверждает тот факт, что агрессивная морфология опухоли ассоциирована с высоким пролиферативным потенциалом.

Сведения об авторах:

Кравченко Сергей Кириллович – к.м.н., зав. отд-нием интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с дневным и круглосуточным стационаром

Ковригина Алла Михайловна – д.б.н., зав. патологоанатомическим отд-нием

Гемджян Эдуард Георгиевич – с.н.с. лаб. биостатистики; ORCID: 0000-0002-8357-977x

Пластилина Любовь Васильевна – к.м.н., врач консультативно-гематологического отд-ния с дневным стационаром по проведению интенсивной высокодозной химиотерапии

Бабаева Фатима Эльшановна – аспирант отд-ния интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с дневным и круглосуточным стационаром

Обухова Татьяна Никифоровна – к.м.н., зав. лаб. кариологии

Магомедова Аминат Умарасхабовна – д.м.н., в.н.с. отд-ния интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с дневным и круглосуточным стационаром

Гапонова Татьяна Владимировна – к.м.н., зам. ген. директора по трансфузиологии, зав. отд. процессинга клеток крови и криоконсервирования

Кременецкая Александра Михайловна – зав. отд-нием интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с дневным и круглосуточным стационаром

Воробьев Андрей Иванович – академик РАН, рук. отд-ния химиотерапии и интенсивной терапии гематологических заболеваний

Контактная информация:

Нестерова Екатерина Сергеевна – к.м.н., н.с., врач-гематолог отд-ния интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с дневным и круглосуточным стационаром; тел.: +7(910)429-62-26; e-mail: nest.ek@yandex.ru

Экстранодальные очаги имели 39% пациентов на терапии R-B и 48% пациентов на терапии R-СНОР. Экстранодальные очаги сочетались с генерализованным поражением лимфатических узлов. Поражение легких наблюдалось в 20/126 (16%) случаях, почек – в 11/126 (9%), костных структур – в 8/126 (6%), поджелудочной железы – в 7/126 (5%). У 5 пациентов определялось поражение молочной железы, у 7 – мышц (грудных, паравerteбральных), у 4 – подкожной клетчатки (подкожные образования без дефекта кожи), у 6 – асимметричное вовлечение миндалин, у 2 – локальное поражение щитовидной железы. В 123/126 (98%) случаях экстранодального поражения наблюдалось генерализованное поражение лимфатических узлов и наличие экстранодальных очагов, и только у трех больных отмечалось локальное поражение: у одного больного – поражение желудка и у двух – поражение щитовидной железы.

У 14/32 (43%) больных, имевших экстранодальный очаг и фактор bulky, развился возврат болезни.

Наличие фактора bulky отмечено в 53/126 (42%) случаях, при этом наличие только внутригрудного конгломерата определялось у 5 больных (у 4 из них имелись bulky внутригрудной и внутрибрюшной локализации).

Наличие bulky внутригрудной локализации, равно как bulky по обеим сторонам диафрагмы, – явления крайне редкие.

Среди пациентов на терапии R-B поражение костного мозга наблюдалось у 56% больных, на терапии R-СНОР – у 66%.

Распределение пациентов по критериям FLIPI на терапии R-СНОР и R-B оказалось практически одинаковым: около половины больных относились к группе высокого риска.

Повышение концентрации сывороточного β 2-микроглобулина выше нормы диагностировано у 17/106 (16%) обследованных больных.

Активность ЛДГ превышала нормальное значение (верхняя граница нормы – 380 Ед/л) у 74/126 (59%) больных. Повышение уровня ЛДГ ассоциировалось с агрессивным течением заболевания и морфологической картиной опухоли.

В 113 случаях из 126 (90%) проводилось кариологическое исследование биоптатов: стандартное цитогенетическое исследование выполнено в 33 случаях из 113 (29%); у 6 из этих 33 (18%) выявлены варианты перестройки участков генов. В 80 случаях из 113 (71%) выполнялось цитогенетическое исследование методом FISH на выявление перестройки гена *BCL-2*. Из 113 случаев у 89 больных (79%) выявлена перестройка гена *BCL-2* и транслокация (14; 18), у 24 (21%) – нет.

Статистический анализ данных проводили с использованием методов описательной статистики и анализа выживаемости. Использовали статистический пакет SAS 9.4.

Результаты

R-B. Терапию по схеме R-B получили 77 больных. Полная ремиссия заболевания достигнута у 47/77 (61%) пациентов (у трех из них в дальнейшем развился рецидив заболевания), частичная ремиссия достигнута у 15/77 (19%) пациентов, в 13 случаях из 77 (17%) зафиксирована прогрессия опухоли.

Семьдесят пациентов имели 1–2-й цитологический тип опухоли, 6 пациентов – цитологический тип 3А. В случаях прогрессирования у 6 из 13 больных (46%) диагностирован цитологический тип 3А.

Двум пациентам, у которых после 4 курсов R-B отмечен минимальный противоопухолевый ответ (опухоль

уменьшилась в размерах менее чем на 50%), лечение продолжено согласно протоколу высокодозной химиотерапии – ВХТ. У пациентов достигнута полная ремиссия заболевания (2 из 77, или 3%).

Медиана наблюдения (на момент анализа) – 34 мес.

R-СНОР. 89 пациентов с ФЛ получили высокодозную терапию с R-СНОР (6–8 курсов) и поддерживающую терапию ритуксимабом. У 39 (44%) больных сохранялась ремиссия заболевания, у 50 (56%) – развился рецидив заболевания.

Пятьдесят пациентов имели 1–2-й цитологический тип, 39 – 3-й цитологический тип (тип 3А имели 35 пациентов, тип 3А+В – 4). В случаях рецидива ФЛ у 18/50 пациентов диагностирован цитологический тип 3А (36%).

Медиана наблюдения – 93 мес.

R-СНОР+ ВХТ и аутоТСКК. Двадцати одному пациенту после курсов R-СНОР продолжена (в связи с недостаточным противоопухолевым ответом) [15, 16] терапия по протоколу последовательной ВХТ и выполнена аутоТСКК.

Медиана возраста пациентов составила 49 лет (от 31 года до 68 лет). Среднее время от первых проявлений заболевания до начала лечения составляет 5 мес (от 1 до 84 мес). Шестнадцать пациентов имели 1–2-й цитологический тип, пятеро – 3-й цитологический тип (3А – трое и 3А+В – двое пациентов). В половине случаев опухолевая пролиферация имела нодулярно-диффузный характер. Повышенный индекс пролиферативной активности (Ki67) имел место у трети пациентов. Средняя активность ЛДГ составляла 587 Ед/л (272–1919). Большая часть больных (74%) имели в дебюте В-симптомы, фактор bulky присутствовал у 76% больных, высокий риск по FLIPI – у 67% больных.

В 18 случаях из 21 (86%) достигнута и сохраняется полная ремиссия заболевания, в 3 случаях (14%) развился рецидив.

Шестнадцать пациентов имели 1–2-й цитологический тип, пять – 3-й цитологический тип (тип 3А диагностирован у трех пациентов, 3А+В – у двух). В случаях рецидива ФЛ у трех пациентов диагностирован цитологический тип 3А, у двух – 3А+В).

Медиана наблюдения – 81 мес.

Проведенный анализ позволил выделить индекс Ki67, превышающий 35%, высокую активность ЛДГ, наличие крупных опухолевых конгломератов (bulky), индекс FLIPI >3 и наличие экстранодальных опухолевых очагов как предикторы целесообразности выбора терапии в пользу ВХТ и аутоТСКК.

Характеристика случаев рецидивов после аутоТСКК представлена в **таблице**.

Рецидив ФЛ после аутоТСКК ассоциируется с коротким периодом анамнеза, повышением активности ЛДГ, высоким индексом FLIPI, наличием bulky и экстранодальных очагов.

R-СНОР+ ВХТ без аутоТСКК. Четырнадцать пациентам из 126 (11%) в качестве индукционной терапии начата ПХТ по программе R-СНОР, однако в связи с недостаточным противоопухолевым ответом продолжена ВХТ. По ряду причин аутоТСКК не выполнялась. Данная группа больных является практически сопоставимой с группой пациентов, кому выполнена аутоТСКК. Медиана возраста пациентов – 49 лет (от 36 до 62 лет); медиана времени развития болезни – 5 мес (от 3 до 84 мес); наиболее часто встречающимся морфологическим типом ФЛ явился 2-й цитологический тип – у 10 из 14 больных (72%), тип 3А диагностирован только у двух из 14 пациентов (14%), тип 3А+В – также у 2 из 14 (14%).

Наиболее часто встречался нодулярный (5 из 14, или 36%) и нодулярно-диффузный характер (6 из 14, или 43%)

Характеристика случаев рецидивов после аутоТСКК

№	Длительность анамнеза, мес	Ц. т.	Тип роста	Ki67, %	ЛДГ, Ед/л	FLIPI	Bulky	Экстр. очаги	К. м.
1 (поздний рецидив – 68 мес)	4	2	н	20	570	3	Есть	Поясничные мышцы, поясничные позвонки	+
2 (ранний рецидив – 16 мес)	1	3А	д	80	541	4	Есть	Мягкие ткани орбиты, глоточные миндалины, легкие	-
3 (ранний рецидив – 20 мес)	3	2	д	40	547	4	Есть	Подчелюстная железа, легкие, паравертебральные мягкие ткани	-

Примечание. Ц. т. – цитологический тип, н – нодулярный, д – диффузный, экстр. очаги – экстранодальные очаги, к. м. – костный мозг («+» – поражен, «-» – не поражен).

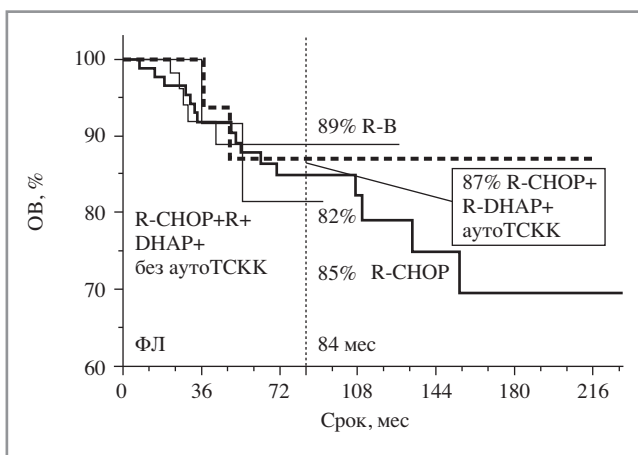


Рис. 1. ОВ больных ФЛ в зависимости от схемы терапии (приводятся значения 7-летней ОВ).

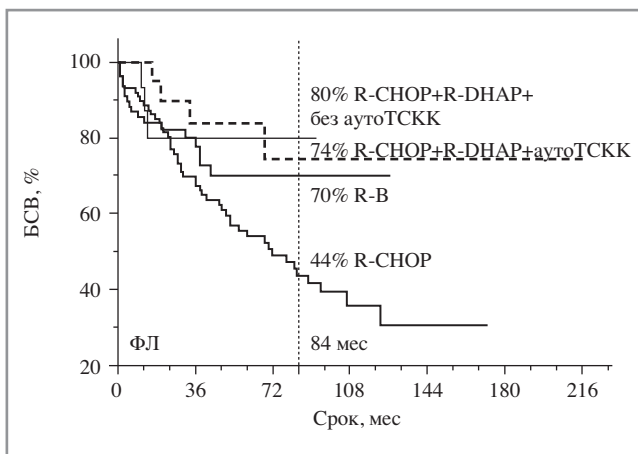


Рис. 2. БСВ (события: летальный исход, рецидив и прогрессия) больных ФЛ в зависимости от схемы терапии (приводятся значения 7-летней БСВ).

опухолевого роста, как и в случаях проведения аутоТСКК. Ki67 составил 24% (от 3 до 70%), а повышение индекса пролиферативной активности >40% выявлено у 3 из 14 пациентов (21%). Активность ЛДГ составила 658 Ед/л (от 285 до 1245). Если в группе пациентов с аутоТСКК в 74% случаев больные имели В-симптомы, то в группе ВХТ и без аутоТСКК – в 100% (14 из 14). Bulky имелись у 57% больных (8 из 14), высокий индекс FLIPI – также у 57% (8 из 14).

У 57% (8 из 14) пациентов отмечалось наличие экстранодальных очагов.

Сравнение двух групп больных – ВХТ с аутоТСКК и ВХТ без аутоТСКК – позволило выделить наиболее значимые характеристики, по которым группы различались: активность ЛДГ (587 и 658 Ед/л), Ki67 (34 и 24%), В-симптомы (74 и 100%), bulky (76 и 57%), FLIPI 3–5 (67 и 57%). Анализ позволяет предположить, что по морфологии опухоли группы схожи, но клинически у пациентов, которым выполнена аутоТСКК, процент встречаемости bulky и FLIPI 3–5 выше.

Одиннадцать из 14 пациентов (79%) находятся в настоящее время в ремиссии заболевания (во всех случаях подтверждена позитронно-эмиссионной томографией / компьютерной томографией – ПЭТ/КТ), у 3 (21%) – случился рецидив (медиана наблюдения 80 мес).

Таким образом, доля полных ремиссий на терапии R-CHOP + ВХТ без аутоТСКК составила 79%, на терапии R-CHOP + ВХТ и аутоТСКК – 86%. В обеих группах отмечалось равное количество рецидивов (по три рецидива).

ОВ и БСВ при разных схемах терапии представлены на рис. 1 и 2.

Семилетняя ОВ больных ФЛ на терапии R-B составила 89% (95% ДИ 75–99), на терапии R-CHOP – 85% (95% ДИ 73–90), на терапии R-CHOP + ВХТ и аутоТСКК – 87% (95% ДИ 57–100), R-CHOP + ВХТ без аутоТСКК – 82%. Высокая ОВ пациентов на терапии R-B связана, вероятнее всего, с селекцией больных: курс R-B в большинстве случаев проводили больным с индолентным поведением опухоли, длительным анамнезом, небольшой массой опухоли (без bulky), а также имеющим 1–2-й цитологический тип опухоли. В случаях пациентов с прогностически неблагоприятными факторами (большой объем опухоли, короткий анамнез, В-симптомы, цитологический тип 3А/3В) выбор терапии склонялся в пользу R-CHOP, а далее при недостаточном противоопухолевом ответе лечение продолжалось по вышеописанному алгоритму.

Семилетняя БСВ (событие: летальный исход, рецидив и прогрессия) больных ФЛ на терапии R-B составила 70% (95% ДИ 75–99), на терапии R-CHOP – 44% (95% ДИ 73–90), на терапии R-CHOP + ВХТ и аутоТСКК – 74% (95% ДИ 57–100), R-CHOP + ВХТ без аутоТСКК – 80% (см. рис. 2).

Высокий процент прогрессий/рецидивов на терапии R-CHOP ассоциирован с наличием у пациентов bulky любой локализации. Из 55 больных ФЛ, имеющих bulky, 26 пациентов получили ВХТ (с аутоТСКК и без аутоТСКК). Рецидивы случились у 6 пациентов; 29 больным проводились

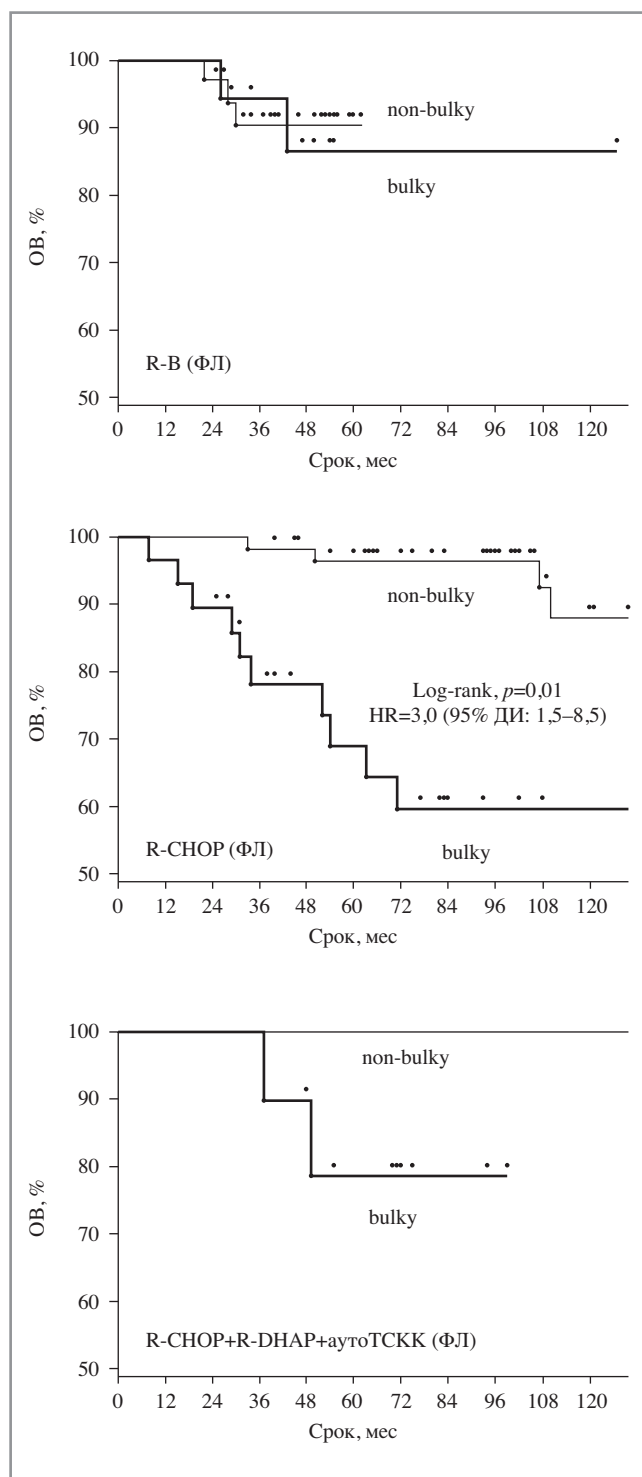


Рис. 3. ОВ больных ФЛ при разных схемах терапии в зависимости от наличия или отсутствия фактора bulky (размер опухоли более 6 см); HR (hazard ratio) – отношение шансов.

только курсы R-CHOP (из них у 22 пациентов развился рецидив: у 9 – ранний, у 13 – поздний). Таким образом, фактор bulky (любой локализации) при ФЛ может рассматриваться как предиктор неблагоприятного прогноза по рецидиву и ОВ (рис. 3; для оценки фактора при схеме R-CHOP + R-DHAP + без аутоТСКК данных недостаточно). Сочетание фактора bulky с индексом FLIPI 3–5 (наряду с сочетанием bulky и цитологического типа 3А) имеет прогностическое значение при выборе терапии.

Случаи резистентного течения ФЛ

Из 126 пациентов на терапии R-CHOP у 11 (9%) наблюдалось резистентное течение опухоли. У 10 (91%) из этих 11 пациентов отмечался короткий анамнез заболевания – медиана 5 мес (3–15 мес), и только у одного пациента – 96 мес. Медиана возраста – 49 лет (28–56). Соотношение мужчин и женщин составило 7:4. Морфологически опухоль в резистентных случаях имела следующие характеристики: 2-й цитологический тип встречался у 5 из 11 больных (45%), 3А – у 4 (36%), 3А+В – у 2 (19%). У 6 больных из 11 (55%) имел место диффузный тип опухолевого роста. Таким образом, у большей части пациентов морфология ФЛ характеризовалась признаками трансформации (3А и 3А+3В – 55%, диффузный характер роста – 55%). Среднее значение Ki67 составило 30% (4–70%) [14].

В результате проведенного анализа иммуногистохимического исследования биоптатов опухолевой ткани у резистентных к терапии пациентов выявлено, что во всех 11 случаях имелась экспрессия опухолевыми клетками CD20, в 8 из 11 (73%) – экспрессия CD10, в 7 (64%) – экспрессия BCL-2, и только в одном случае (9%) – интерфолликулярное расположение Т-лимфоцитов вокруг опухолевых нодулей, что ассоциировано с благоприятным течением ФЛ. В резистентных случаях данный компонент микроокружения практически отсутствовал.

Среднее значение активности ЛДГ для резистентных случаев ФЛ составил 642 Ед/л, у 3 пациентов из 11 активность ЛДГ превышала 1000 Ед/л. У большей части больных (9 из 11, или 82%) имелись В-симптомы, высокий индекс FLIPI (7 из 11, или 64%) и bulky (8 из 11, или 73%). У 6 из 11 больных наблюдались экстранодальные очаги. Обращает на себя тот факт, что у 5 из этих 6 больных (83%) имелось поражение паренхимы легких, что позволяет отнести данную локализацию к прогностически неблагоприятным факторам. Поражение паренхимы легких только в двух случаях сочеталось с развитием плеврита (только в одном случае выполнялось иммунофенотипирование плевральной жидкости и подтверждена специфичность плеврита). У 6 из 11 больных (55%) произошло вовлечение костного мозга. Все пациенты умерли от прогрессирования опухоли за период 42 мес. Прогрессирование / ранний рецидив у данной группы больных развились в короткие сроки – в течение 2 лет от начала ПХТ.

Результаты ПЭТ/КТ

Из 77 пациентов, получивших терапию по схеме R-B, после выполнения всей программы лечения (6 курсов R-B) ПЭТ/КТ выполнена 60 больным (78%), из них во всех случаях достигнута полная ремиссия. В 3 случаях из 60 (5%) сохранилось локальное повышенное накопление радиофармпрепарата (РФП): в первом случае, у пациента с генерализованным поражением и вовлечением орбиты, – локальное накопление РФП в проекции орбиты (3 балла по шкале Deauville), во втором случае, у пациентки с генерализованным поражением и вовлечением матки и стенок влагалища, – локальное накопление РФП в проекции матки (3 балла по шкале Deauville), в третьем случае, у пациента с генерализованным поражением лимфатических узлов, – локальное накопление РФП в проекции слюнной железы, которое в дебюте не определялось (3 балла по шкале Deauville, пациент консультирован ЛОР-врачом, диагностирована киста околоушной железы). Пациенты находятся в полной ремиссии заболевания при медиане наблюдения 24 мес. Продолжено динамическое наблюдение больных.

Из 126 пациентов, получивших терапию по схеме R-CHOP, R-CHOP + ВХТ и аутоТСКК, R-CHOP + ВХТ без аутоТСКК, после выполнения всей программы лечения

ПЭТ/КТ выполнена 60 больным (47%), из них у 55 (92%) достигнута полная ремиссия ФЛ. Из 55 больных с полной ПЭТ-негативной ремиссией по окончании терапии в 8 случаях (15%) произошли рецидивы: три ранних и пять поздних.

Согласно проведенному анализу, у 15% пациентов не включается наличие ПЭТ-негативной ФЛ. Необходимо выполнение ПЭТ/КТ в дебюте заболевания и после окончания терапии, что позволит уточнить данный вывод.

Обсуждение

Принятые стандарты лечения ФЛ включают иммунохимиотерапию. Выбор режима терапии зависит от комплекса факторов и всегда индивидуален. Чаще всего в клинической практике применяются схемы R-СНОР или R-В, но не всегда ясно, какой курс является предпочтительным.

Проведенный анализ эффективности курсов R-В и R-СНОР с учетом демографических, клинических и морфологических характеристик показал, что схема R-В более эффективна при ФЛ 1-го и 2-го цитологического типа.

Цитологическая характеристика опухоли может не совпадать с характером опухолевого роста: при цитологических типах 3А и 3А+3В встречаются как нодулярный/нодулярно-диффузный, так и диффузный типы роста опухоли. Следовательно, при выборе индукционного режима прежде всего нужно обращать внимание на цитологический тип ФЛ (и лишь во вторую очередь на тип опухолевого роста). В одном из наиболее крупных ретроспективных анализов (более 500 случаев ФЛ) [17] показано, что клиническое течение ФЛ типа 3А аналогично ФЛ 1–2-го цитологического типа, в то время как у ФЛ типа 3В клиническое течение подобно диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме. Учитывая тот факт, что у половины пациентов с резистентным течением ФЛ наблюдались цитологический тип 3А и 3А+3В (55%) и диффузный характер роста (55%), выбор индукционной терапии склоняется в пользу курса R-СНОР.

Длительность развития опухоли от первых жалоб до лечения у лиц моложе 40 лет обычно достаточно короткая (не более года), что рассматривается как неблагоприятный фактор для исхода лечения. Однако в нашем исследовании у этой когорты больных отмечался хороший противоопухолевый ответ (резистентное течение заболевания наблюдалось только у двоих пациентов) и достаточно длительный срок жизни.

Индекс пролиферативной активности, оцениваемый по Ki67, служит предиктором резистентности к терапии R-В.

Микроокружение, как известно, играет прогностическую роль в течении ФЛ и ответе на ПХТ. Известно, что выраженная макрофагальная реакция ассоциирована с неблагоприятным опухолевым течением ФЛ, в то время как интерфолликулярная (между опухолевыми фолликулами/нодулями) Т-клеточная реакция – с более благоприятным [18, 19]. Проведенный анализ показал, что Т-клеточная реакция микроокружения опухоли более выражена у больных с благоприятным противоопухолевым эффектом (что подтверждается и данными литературы). В резистентных случаях Т-клеточный компонент микроокружения отсутствовал.

Наличие bulky у большинства больных ФЛ сочетается с FLIPI 3–5 и является предиктором плохого ответа на терапию. Большие опухолевые конгломераты медленно регрессируют во время лечения, и после окончания 4 курсов у 17% пациентов (согласно данному исследованию) достигается только частичный ответ. В данном исследовании продемонстрирована связь bulky с ухудшением ОВ при всех схемах терапии. У пациентов на терапии R-СНОР с наличием bulky

риск летального исхода оказался в 3 раза выше, чем на ВХТ, в связи с чем в качестве терапии первой линии при наличии bulky выбор стоит сделать в пользу R-СНОР.

Анализ демографических, морфологических, клинических характеристик позволил сделать вывод, что в большинстве случаев пациентам, имеющим высокий индекс Ki67 (>35%), bulky и FLIPI 3–5, с высокой вероятностью будет показано проведение ВХТ и аутоТСКК. С учетом этого для больных с указанными признаками в дебюте заболевания в качестве терапии первой линии стоит выбрать режим R-СНОР и при отсутствии полной/частичной ремиссии после 4–6 курсов – последующее проведение ВХТ [15].

При наличии множества таргетных противоопухолевых препаратов аутоТСКК отводится роль терапии резерва; применяется в случае частичного эффекта терапии первой линии, а также резистентного течения ФЛ и при рецидиве. В результате ретроспективного анализа GITMO [20] показано, что при рефрактерном и рецидивирующем течении ФЛ (ранний рецидив) после проведения ВХТ с аутоТСКК в сочетании с ритуксимабом 5-летняя БРВ и ОВ составили 65 и 80% соответственно. Аналогичные результаты достигнуты при терапии поздних рецидивов ФЛ: 5-летняя БРВ и ОВ составила 71 и 83% соответственно. Эти данные значительно лучше результатов лечения без сочетания ПХТ с ритуксимабом (5-летняя БРВ и ОВ составила 23 и 41% соответственно у пациентов с ранним рецидивом ФЛ; 33 и 65% соответственно у пациентов с поздним рецидивом ФЛ). Благодаря способности ВХТ преодолевать резистентность и рефрактерность опухолевых клеток, ВХТ с аутоТСКК у больных ФЛ из группы риска (bulky + FLIPI 3–5) более эффективна в ранние сроки (в первой линии терапии) и позволяет увеличить безрецидивный интервал [16, 21, 22], что подтверждают полученные результаты (86% полных ремиссий после аутоТСКК при медиане наблюдения 81 мес). Роль аутоТСКК остается предметом дискуссий. В проведенном анализе эффективность ВХТ с аутоТСКК и ВХТ без аутоТСКК оказалась практически одинакова: доля полных ремиссий – 86 и 79% соответственно; количество рецидивов в обеих группах равное.

ПЭТ/КТ активно применяется в клинической практике для диагностики 18F-фтордезоксиглюкоза-чувствительных неходжкинских лимфом, в том числе и ФЛ [23, 24]. По сравнению с КТ, ПЭТ/КТ является более чувствительным методом для обнаружения нодальных и экстранодальных очагов поражения [25]. Общая точность диагностики ПЭТ/КТ и КТ для выявления распространенности опухоли составляет 97 и 64% соответственно. Наиболее часто обнаруживаемыми экстранодальными очагами, зафиксированными ПЭТ/КТ, но не КТ, являются кости/костный мозг, селезенка, кожа и желудочно-кишечный тракт. В проведенном нами анализе ПЭТ/КТ выполнена 59% больных (120 из 203). Из 120 случаев ПЭТ/КТ до лечения и по окончании терапии выполнена 47 пациентам (30%). В 9 случаях из 120 (7,5%) при ПЭТ/КТ-негативной ремиссии (в дебюте ПЭТ/КТ не выполнялось) развился ранний рецидив ФЛ, что не исключает наличие ПЭТ/КТ-негативной ФЛ и требует большого количества анализируемых случаев. В исследовании К.Е. Abou-Nassar и соавт. [27] продемонстрировано, что в группе ФЛ I стадии, диагностированной с помощью ПЭТ/КТ, стратегия терапии была практически такой же, как в группе пациентов, обследованных с помощью КТ. В настоящее время наибольший интерес представляет количественная оценка ПЭТ/КТ (общий метаболический объем опухоли, total metabolic tumor volume – TMTV), которая (согласно международным исследованиям) имеет важную прогностическую роль:

высокий TMTV ассоциирован с более короткой ОВ и БПВ. В работе М.Н. Delfau-Lague и соавт. [26] при анализе результатов ПЭТ/КТ 133 больных ФЛ доказано, что наиболее важными предикторами прогноза являются циркулирующая внеклеточная ДНК опухоли и общий метаболический объем опухолевой массы: БПВ оказалась меньше у пациентов с высоким уровнем этих двух характеристик. Учитывая доступность выполнения ПЭТ/КТ, рекомендовано проведение данного исследования перед нача-

лом ПХТ и по окончании терапии у больных ФЛ с целью более точного определения его клинической ценности.

В заключение можно отметить, что курсы R-V и R-CHOP в равной степени эффективны в терапии ФЛ при значительно меньшей токсичности режима R-V [14, 10, 28–30]. Объем опухоли (особенно наличие bulky), индекс FLIP1 и морфология ФЛ являются ключевыми критериями выбора терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Swerdlow SH, Swerdlow S, Campo E, Harris N, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. World Health Organization, 2017; Vol. 2.
2. Anastasia A, Rossi G. Novel Drugs in Follicular Lymphoma. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2016;8(1):e2016061. doi: 10.4084/MJHID.2016.061
3. Cheah CY, Fowler NH. Novel agents for relapsed and refractory follicular lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2018;31(1):41-8. doi: 10.1016/j.beha.2017.11.003
4. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Vitolo U, Ladetto M; ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(Suppl 5):v83-90. doi: 10.1093/annonc/mdx020
5. Поддубная И.В., Савченко В.Г., редакторы. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. М., 2018 [Poddubnaya IV, Savchenko VG, eds. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu limfoproliferativnykh zabolevaniy* [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases]. Moscow, 2018 (In Russ.)].
6. NCCN 2018-2019 oncology case manager and medical director program: diagnosis and management of hematologic malignancies. Version 2.2018. 2018 Jan 19.
7. Mondello P, Steiner N, Willenbacher W, Wasle I, Zaja F, Zambello R, et al. Bendamustine plus rituximab versus R-CHOP as first-line treatment for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma: evidence from a multicenter, retrospective study. *Ann Hematol.* 2016;95(7):1107-14. doi: 10.1007/s00277-016-2668-0. Epub 2016 Apr 22.
8. Luminari S, Gordaniga M, Cesaretti M, Orsucci L, Tucci A, Pulsoni A, et al. A phase II study of bendamustine in combination with rituximab as initial treatment for patients with indolent non-follicular non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(4):880-7. doi: 10.3109/10428194.2015.1091934. Epub 2016 Feb 8.
9. Mondello P, Steiner N, Willenbacher W, Cerchione C, Nappi D, Mauro E, Ferrero S, Cuzzocrea S, Mian M. Bendamustine plus Rituximab Versus R-CHOP as First-Line Treatment for Patients with Follicular Lymphoma Grade 3A: Evidence from a Multicenter, Retrospective Study. *Oncologist.* 2018 Apr;23(4):454-60. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0037. Epub 2018 Jan 9.
10. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losen C, Kofahl-Krause D, Heil G, Welslau M, Balsler C, Kaiser U, Weidmann E, Dürk H, Ballo H, Stauch M, Roller F, Barth J, Hoelzer D, Hinke A, Brugger W; 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. *Lancet.* 2013 Apr 6;381(9873):1203-10. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61763-2. Epub 2013 Feb 20.
11. Morschhauser F, Seymour J, Feugier P, Offner F, Lopez-Guillermo A, Bouabdallah R, Pedersen L, et al. Impact of induction chemotherapy regimen on response, safety and outcome in the PRIMA study. *Ann Oncol.* 2011;22:89-9. Presented at the 11th International conference on Malignant Lymphoma. doi: 10.1007/978-1-62703-408-19
12. Yamaguchi T, Morita T, Takahashi Y, Tsuda K, Mori J. Treatment for patients with indolent and mantle cell lymphoma. *Lancet.* 2013 Sep 28;382(9898):1094-5. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62018-8
13. Morrison VA, Shou Y, Bell JA, Hamilton L, Ogbonnaya A, Raju A, Hennenfent K, Eaddy M, Galaznik A. Treatment Patterns and Survival Outcomes in Patients With Follicular Lymphoma: A 2007 to 2015 Humedica Database Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019 Jan 2. pii: S2152-2650(18)31126-1. doi: 10.1016/j.clml.2018.12.017
14. Нестерова Е.С., Кравченко С.К., Ковригина А.М. и др. Фолликулярная лимфома: результаты многоцентрового исследования терапии первой линии препаратами бендамустин и ритуксимаб; факторы риска неблагоприятных событий (протокол FL-RUS-2013). *Онкогематология.* 2018;13(3):10-24 [Nesterova ES, Kravchenko SK, Kovrigina AM, et al. Follicular lymphoma: results of multicenter study of first-line therapy with bendamustine and rituximab; risk factors for adverse events (FL-RUS-2013 protocol). *Onkogematologiya = Oncohematology.* 2018;13(3):10-24 (In Russ.)]. doi: 10.17650/1818-8346-2018-13-3-10-24
15. Нестерова Е.С., Кравченко С.К., Барях Е.А. и др. Трансплантация аутологичных стволовых клеток крови в первой ремиссии фолликулярной лимфомы как «терапия спасения» пациентов с факторами неблагоприятного прогноза. Результаты первого проспективного исследования. *Современная онкология.* 2016;18(5):31-2 [Nesterova ES, Kravchenko SK, Baryakh EA, et al. Autologous stem cells transplantation in the first remission of follicular lymphoma as "rescue therapy" in patients with unfavorable prognosis factors. The first prospective study results. *Sovremennaya Onkologiya = Modern Oncology.* 2016;18(5):31-2 (In Russ.)].
16. Нестерова Е.С., Кравченко С.К., Мангасарова Я.К. и др. Фолликулярная лимфома. Высокодозная иммунохимиотерапия с трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови: результаты первого проспективного исследования в России. *Терапевтический архив.* 2016;88(7):62-71 [Nesterova ES, Kravchenko SK, Mangasarova YaK, et al. Follicular lymphoma. High-dose immunochemotherapy with autologous blood stem cell transplantation: Results of the first prospective study in Russia. *Therapeutic Archive.* 2016; 88(7):62-71 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688762-71
17. Wahlin BE, Yri OE, Kimby E, et al. Clinical significance of the WHO grades of follicular lymphoma in a population-based cohort of 505 patients with long follow-up times. *Br J Haematol.* 2012;156 (2):225-33. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08942.x. Epub 2011 Nov 30.
18. Senaras C, Pennell M, Chen W, Shana'ah A, Louissaint A, Hasserjian RP, Lozanski G, Gurcan MN. FOXP3-stained image analysis for follicular lymphoma: Optimal adaptive thresholding with maximal nucleus coverage. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng.* 2017 Feb 11;10140. doi: 10.1117/12.2255671. Epub 2017 Mar 1.
19. Laurent C, Müller S, Do C, Al-Saati T, Allart S, Larocca LM, Hohaus S, Duchez S, Quillet-Mary A, Laurent G, Brousset P, Valitutti S. Distribution, function, and prognostic value of cytotoxic T lymphocytes in follicular lymphoma: a 3-D tissue-imaging study. *Blood.* 2011 Nov 17;118(20):5371-9. doi: 10.1182/blood-2011-04-345777. Epub 2011 Aug 19.
20. Tarella C, Zanni M, Magni M, Benedetti F, Patti C, Barbui T, Pileri A, Boccadoro M, Ciceri F, Gallamini A, Cortelazzo S, Majolino I, Miroto S, Corradini P, Passera R, Pizzolo G, Gianni AM, Rambaldi A. Rituximab improves the efficacy of high-dose chemotherapy with autograft for high-risk follicular and diffuse large B-cell lymphoma: a multicenter Gruppo Italiano Terapie Innovative nei linfomi survey. *J Clin Oncol.* 2008;26:3166-75. doi: 10.1200/JCO.2007.14.4204
21. Buske C, Dreyling M. Malignant B-Cell Lymphoma: Advances in the Therapy of Follicular Lymphoma and Mantle-cell Lymphoma. *Dtsch Med Wochenschr.* 2018 Jan;143(1):46-51. doi: 10.1055/s-0043-124004. Epub 2018 Jan 9.

22. Montoto S, Corradini P, Dreyling M, et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT Lymphoma Working Party. *Haematologica*. 2013 Jul;98(7):1014-21.
23. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-68. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800
24. Weiler-Sagie M, Buschelev O, Epelbaum R, et al. 18F-FDG avidity in lymphoma readdressed: a study of 766 patients. *J Nucl Med*. 2010;51:25-30. doi: 10.2967/jnumed.109.067892
25. Tsukamoto N, Kojima N, Hasegawa M, et al. The usefulness of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (18F-FDG PET) and a comparison with 67Gallium scintigraphy in the evaluation of lymphoma. *Cancer*. 2007;110(3):652-9. doi: 10.1002/cncr.22807 PMID: 17582800
26. Delfau-Larue MH, van der Gucht A, Dupuis J, Jais JP, Nel I, Beldi-Ferchiou A, Hamdane S, Benmaad I, Laboure G, Verret B, Haioun C, Copie-Bergman C, Berriolo-Riedinger A, Robert P, Casasnovas RO, Itti E. Total metabolic tumor volume, circulating tumor cells, cell-free DNA: distinct prognostic value in follicular lymphoma. *Blood Adv*. 2018 Apr 10;2(7):807-16. doi: 10.1182/bloodadvances.2017015164
27. Abou-Nassar KE, Vanderplas A, Friedberg JW, Abel GA, Niland J, Rodriguez MA, Czuczman MS, Millenson M, Crosby A, Gordon LI, Zeleznetz AD, Kaminski M, Lacasce AS. Patterns of use of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for initial staging of grade 1-2 follicular lymphoma and its impact on initial treatment strategy in the National Comprehensive Cancer Network Non-Hodgkin Lymphoma Outcomes database. *Leuk Lymphoma*. 2013 Oct;54(10):2155-62. doi: 10.3109/10428194.2013.770151. Epub 2013 Feb 25.
28. Nesterova ES, Kravchenko SK, Baryakh EA, et al. Autologous stem cell transplantation (AutoSCT) in first remission of follicular lymphoma (FL) "save" patients (pts) with poor prognosis. results of the first Russian prospective study. *Blood*. 2015;126(23):5079.
29. Nesterova ES, Kravchenko SK, Kovrigina AM, et al. Front-line high dose therapy with following autologous stem cell transplantation (ASCT) for follicular lymphoma patients. *Blood*. 2014;124(21):5908.
30. Нестерова Е.С., Кравченко С.К., Гемджян Э.Г. и др. Итоги десятилетнего опыта лечения больных фолликулярной лимфомой. *Гематология и трансфузиология*. 2012;57(5):3-8 [Nesterova ES, Kravchenko SK, Gemdzhian EG, et al. The results of ten years' experience treating patients with follicular lymphoma. *Gematologiya i Transfuziologiya = Hematology and Transfusiology*. 2012;57(5):3-8 (In Russ.)].

Поступила 22.05.2019