

ВЫСОКОДОЗНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ

Смолянинова А.К.*, Беляева А.В., Сидорова Ю.В., Габеева Н.Г., Татарникова С.А., Бадмажапова Д.С., Королева Д.А., Гемджян Э.Г., Ковригина А.М., Судариков А.Б., Никулина Е.Е., Нестерова Е.С., Обухова Т.Н., Звонков Е.Е.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. При фолликулярной лимфоме (ФЛ) в большинстве случаев наблюдается высокая чувствительность опухоли к иммунохимиотерапии. Несмотря на продолжительную общую выживаемость (ОВ), течение заболевания характеризуется множественными рецидивами. Высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) применяют при рецидиве ФЛ.

Цель: оценить эффективность и безопасность ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии терапии ФЛ и выявить факторы риска прогрессии и рефрактерности заболевания.

Материалы и методы. В проспективное одноцентровое исследование, проведенное с мая 2015 по январь 2023 г., включены 35 больных 18–65 лет (медиана 43 года) ФЛ 1–3 А градации t(14;18)+ с III–IV стадиями или II стадией с большим (>6 см) размером опухоли. Проводили лечение по протоколу «ФЛ-2015»: 4 «R-СНОР», 2 «R-ДНАР» и «BeEAM» с ауто-ТГСК. Статистический анализ (по намерению лечить) выполнен по состоянию данных на 12 января 2023 г.

Результаты. У 86 % больных была IV стадия опухоли, у 79 % имелись 3–5 факторов Международного прогностического индекса ФЛ (Follicular Lymphoma International Prognostic Index, FLIPI). После окончания лечения частота общего ответа (ОО) и полной ремиссии (ПР) составили 90 и 90 %, частота прогрессии заболевания в течение 24 мес. (ПЗ24) — 3 %. После окончания индукции негативность по минимальной остаточной болезни (МОБ) была достигнута у 77 %. После полного завершения протокола МОБ-негативность достигнута у 96 % больных. Трехлетние ОВ, безрецидивная выживаемость, выживаемость без прогрессии и бессобытийная выживаемость составили 90, 90, 95 и 85 % (с одной и той же стандартной ошибкой в 9 %) при медиане наблюдения (оценка обратным методом Каплана — Мейера) 19 мес. (диапазон: от 1 до 91 мес.). Смертей из-за ранней токсичности в течение 100 дней после ауто-ТГСК не было. Прогностически неблагоприятными независимыми статистически значимыми ($p < 0,01$; критерий Вальда; отношение рисков > 1) предикторами прогрессии и рефрактерности по результатам многофакторного анализа по модели конкурирующих рисков Fine-Grey ($p = 0,052$ для модели) оказались: поражение костного мозга, высокий риск по ECOG, возраст больного > 50 лет, 4-я стадия заболевания, повышенная сывороточная концентрация лактатдегидрогеназы и В-симптомы.

Заключение. Применение ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии у больных ФЛ эффективно и позволяет существенно снизить частоту ПЗ24 и ранней летальности.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, минимальная резидуальная болезнь, анализ выживаемости, конкурирующие риски, модель Fine-Grey

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Смолянинова А.К., Беляева А.В., Сидорова Ю.В., Габеева Н.Г., Татарникова С.А., Бадмажапова Д.С., Королева Д.А., Гемджян Э.Г., Ковригина А.М., Судариков А.Б., Никулина Е.Е., Нестерова Е.С., Обухова Т.Н., Звонков Е.Е. Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в первой линии терапии фолликулярной лимфомы. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(3):344–362. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-3-344-362>

HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY WITH TRANSPLANTATION OF AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELLS IN THE FIRST LINE OF FOLLICULAR LYMPHOMA THERAPY

Smolyaninova A.K.*, Belyayeva A.V., Sidorova Yu.V., Gabeeva N.G., Tatarnikova S.A., Badmazhapova D.S., Koroleva D.A., Gemdzhian E.G., Kovrigina A.M., Sudarikov A.B., Niculina E.E., Nesterova E.S., Obukhova T.N., Zvonkov E.E.

National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The follicular lymphoma (FL) is the most common indolent lymphatic tumor with high sensitivity to immunochemotherapy in most cases. Although overall survival (OS) is generally long, the disease is characterized by multiple relapses. High-dose chemotherapy (HDCT) with transplantation of autologous hematopoietic stem cells (auto-HSCT) is used for recurrent FL.

Aim: to evaluate the efficacy and safety of HDCT with aHSCT in the first line of FL therapy; identify risk factors for disease progression and refractoriness.

Material and methods. A prospective single-center study (conducted from May 2015 to January 2023) included 35 patients aged 18–65 years (median 43) with PL 1–3A grade t(14;18)+ with stages III–IV or stage II with bulky, having at least one criterion for the need to start therapy (according to GELF). Patients were treated according to the FL-2015 protocol: 4 R-CHOP, 2 R-DHAP and BeEAM with auto-HSCT. The primary endpoint was the rate of overall response (OR) and/or complete remission (CR) at the end of chemotherapy. Secondary end points were 3-year survival rates: OS, relapse-free survival (RFS), progression-free survival (PFS), and event-free survival (EFS). Minimal residual disease (MRD) in blood and/or bone marrow was assessed by PCR based on immunoglobulin heavy chain (IGH) gene rearrangements and/or BCL2::IGH rearrangements. Statistical analysis (by intent to treat) was performed on January 12, 2023.

Results. 86 % of patients had stage IV tumor and 79 % had 3–5 FLIPI factors. After the end of treatment, OR and PR were 90 % and 90 %, the incidence of POD24 was 3 %. After the end of induction (4 courses of R-CHOP), MRD-negativity was achieved in 77 % and 53 % of patients as determined by PCR-IGH and BCL2::IGH. After the full completion of the FL-2015 protocol, MRD was not detected in 96 % of patients (according to PCR-IGH). Three-year overall survival, disease-free survival, progression-free survival and event-free survival were respectively: 90 %, 90 %, 95 % and 85 % (with the same standard error of 9 %) at a median follow-up (by inverse Kaplan-Meier estimate) of 19 months (range: from 1 to 91 months). There were no deaths due to early toxicity within 100 days of auto-HSCT. Prognostically unfavorable independent statistically significant ($p < 0.01$; Wald test; hazard ratio > 1) predictors of progression and refractoriness according to the results of multivariate analysis using the Fine-Gray competing risk model ($p = 0.052$ for the model) were: bone marrow disease, ECOG high risk, patient age > 50 years, stage 4 disease, elevated serum lactate dehydrogenase and B-symptoms.

Conclusion. The use of HDCT with auto-HSCT in the first line in patients with FL is highly effective and can significantly reduce the incidence of POD24 and early mortality from the tumor. The study is ongoing.

Keywords: follicular lymphoma, autologous hematopoietic stem cell transplantation, minimal residual disease, survival analysis, competing risks, Fine and Gray model

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: this study had no sponsorship.

For citation: Smolyaninova A.K., Belyayeva A.V., Sidorova Yu.V., Gabeeva N.G., Tatarnikova S.A., Badmazhapova D.S., Koroleva D.A., Gemdzhian E.G., Kovrigina A.M., Sudarikov A.B., Niculina E.E., Nesterova E.S., Obukhova T.N., Zvonkov E.E. High-dose chemotherapy with transplantation of autologous hematopoietic stem cells in the first line of follicular lymphoma therapy. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2023;68(3): 344–362. (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-3-344-362>

Введение

Фолликулярная лимфома (ФЛ) — это самая распространенная индолентная лимфоидная опухоль [1]. В российских и международных клинических рекомендациях предлагают для лечения в первой линии терапии распространенной стадии ФЛ с высокой опухолевой нагрузкой схему «СНОР» или бендамустин в комбинации с ритуксимабом или обинутузумабом [2, 3]. Точные критерии выбора между этими двумя основными вариантами химиотерапии (ХТ) неизвестны. У 80% больных общепринятая ХТ позволила добиться ремиссии продолжительностью в среднем 5–7 лет, а у 20% больных лечение оказывается неэффективным и рецидив заболевания происходит в первые 24 мес. [2, 3]. Больные с ранними рецидивами и прогрессией ФЛ составляют группу самого неблагоприятного прогноза, так называемое прогрессирование заболевания в течение 24 мес. (ПЗ24) [4]. Течение опухоли у больных с ПЗ24 характеризуется непрерывными рефрактерными рецидивами, высокой частотой трансформации и быстрым летальным исходом. Многочисленные исследования направлены на раннее выявление больных ФЛ с плохим ответом на общепринятую терапию, которым необходимо проводить программы для профилактики раннего рецидива в первой линии терапии [4–6]. Однако пока ни различные молекулярные, ни визуализирующие маркеры, к которым относятся метаболическая активность по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), не позволили установить этих больных до развития ПЗ24. Эффективные методы лечения больных ФЛ с ПЗ24 не разработаны [7].

Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) при ФЛ — это эффективный метод лечения, позволяющий достичь длительной ремиссии у больных с распространенными стадиями ФЛ. Этот метод лечения используют у соматически сохраненных больных с рецидивом ФЛ, при этом у 30–40% больных достигали ремиссии длительностью более 10 лет, это группа больных с «очень длительным ответом» [5, 8]. Однако эффективность ВДХТ с ауто-ТГСК при рецидивах хоть и превосходит все другие терапевтические опции, но, тем не менее, примерно у половины больных даже такое лечение оказывается неэффективным [9]. Результаты применения ВДХТ с ауто-ТГСК при втором, третьем и последующих рецидивах были еще хуже [9–12]. В то же время если проводить ВДХТ с ауто-ТГСК уже в первой линии, то у большинства больных достигается полная, в том числе молекулярная, ремиссия. Более того, в последние несколько лет были опубликованы данные о долгосрочных наблюдениях за больными ФЛ после ВДХТ в первой линии лечения, и эти результаты являются впечатляющими. В нескольких независимых исследованиях на кривой выживаемости без прогрес-

сии (ВБП) больных ФЛ после ВДХТ/аутоТГСК наблюдался феномен формирования плато, а 25–30-летние ремиссии ФЛ свидетельствуют о возможности не только функционального, но и биологического излечения опухоли, считавшейся ранее некурабельной [10, 11, 13].

Цель настоящей работы — оценка долгосрочного прогноза, эффективности и безопасности нового высокодозного протокола «ФЛ-2015» у нелеченых больных распространенной стадии ФЛ и с высокой опухолевой нагрузкой.

Материалы и методы

В анализ были включены больные, рекрутированные в исследование с мая 2015 г. до 12 января 2023 г.

Критерии включения: возраст от 18 до 65 лет; установленный диагноз ФЛ 1–3 А цитологического типа t (14;18)+ на основании Международной рабочей классификации (В, С, или D) или пересмотренной Европейской и Американской классификаций лимфом (REAL градация I, II, или III), классификации ВОЗ 5 издание [14–16]; III–IV стадии или II стадия в сочетании с большим размером опухоли (>6 см) по классификации Ann Arbor [17]; как минимум 1 критерий начала терапии [18].

Критерии исключения: химиотерапия (ХТ) или лучевая терапия в анамнезе; тяжелые конкурирующие заболевания ЦНС, легких, почек и печени, активный вирусный гепатит В и/или С и ВИЧ-инфекция; ПВ цитологический тип ФЛ, трансформация ФЛ; t (14;18)-негативные случаи ФЛ; ФЛ с патогенной мутацией в гене TP53.

Лечение. Протокол «ФЛ-2015» состоит из индукционного этапа перед высокодозной ХТ, включающей 4 курса ХТ по схеме «R-СНОР», для минимизации объема поражения перед высокодозной консолидацией [19]. После подготовительного этапа больные получали 2 курса ХТ по схеме «R-ДНАР» [19, 20]. Сбор гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) проводили при достижении отрицательного результата исследования В-клеточной клональности по генам *IGH* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в периферической крови (ПК) и/или костном мозге (КМ). Если после 2 курсов «R-ДНАР» определяли персистенцию В-клеточной клональности, дополнительно проводили курс с циклофосфамидом в высоких дозах (ВД-ЦФ) [19]. Для снижения вероятности контаминации лейкоконцентрата опухолевыми клетками сбор ГСК осуществляли после последнего курса ХТ («R-ДНАР» или «ВД-ЦФ»). Минимальное достаточное количество ГСК для проведения ауто-ТГСК составляло 5×10^6 CD34+ клеток/кг. Кондиционирование перед ауто-ТГСК проводилось в режиме «ВеЕАМ» [21]. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

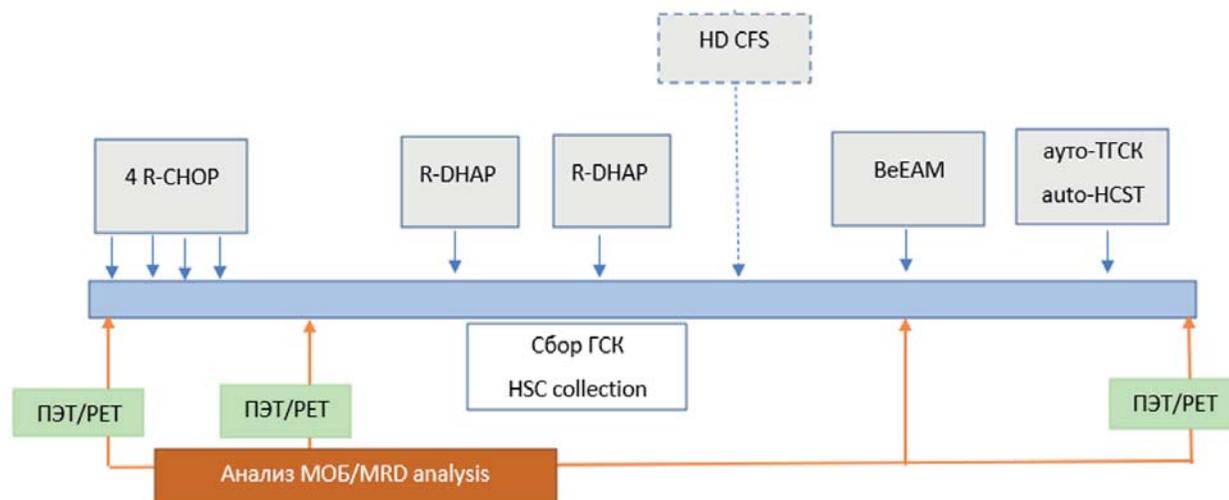


Рисунок 1. Схематичное представление дизайна исследования
Figure 1. Schematic representation of study design

вводили в дозе 5 мг/кг после ХТ по схемам «R-DHAP», «ВД-ЦФ» и ауто-ТГСК. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Если на индукционном этапе наблюдали прогрессию опухоли, больного переводили на этап ВДХТ. Если заготовить ГСК больному не удалось, то вместо схемы «BeEAM» с ауто-ТГСК проводили консолидирующий высокодозный курс «Dexa-Beam» [22], при котором не требовалось введение ГСК. Если ни после «R-DHAP», ни после «ВД-ЦФ» у больного не достигали ремиссии, негативной по минимальной остаточной болезни (МОБ), или ремиссии, негативной по данным ПЭТ, больных переводили на ХТ другой линии (блоковая программа «mNHL-BFM90» с леналидомидом) [23].

Больные, включенные в исследование до июня 2021 г., получали поддерживающую терапию ритуксимабом в дозе 375 мг/м² каждые 3 мес. в течение 2 лет или до прогрессии заболевания или неприемлемой токсичности. Больным, включенным в исследование после июня 2021 г., поддерживающую терапию не проводили.

Противоопухолевый ответ оценивали после каждого курса ХТ, затем при обследовании через 2 мес. после окончания терапии и далее 1 раз в 3 мес. на протяжении первого года наблюдения и 1 раз в 6 мес. в последующие годы. Оценку проводили в соответствии с пересмотренными критериями для злокачественных лимфом [24, 25].

Для оценки метаболического ответа применяли ПЭТ-компьютерную томографию (КТ), которую проводили до начала терапии, после 4 курсов «R-CHOP» и через 2 мес. после окончания лечения. Для оценки результатов ПЭТ-КТ использовали 5-балльную шкалу Довилля (Deauville) [24]. Определение токсичности ХТ проводили по шкале NCI-CTC (National Cancer Institute — Common Toxicity Criteria, National Cancer Institute) [26].

Определение МОБ-статуса и временные точки оценки МОБ. Для подтверждения диагноза ФЛ у всех больных на материале опухоли проводили цитогенетическое исследование методом флуоресцентной *in situ* гибридизации на наличие транслокации t(14;18). Первичный скрининг для определения маркера МОБ проводился в биоптате лимфатического узла, ПК и/или КМ. В дальнейшем статус МОБ определялся в ПК и/или КМ после 4 курсов «R-CHOP», перед сбором ГСК, после окончания протокола «ФЛ-2015» и далее каждые 6 мес. в период поддерживающей терапии или наблюдения.

Для определения МОБ проводили исследование В-клеточной клональности по генам *IGH* (*ПЦР-IGH*) и перестроек *BCL2::IGH* (minor cluster region) методом ПЦР с мультиплексными системами праймеров BIOMED-2 с последующим фрагментным анализом (капиллярным электрофорезом). Перестройки *BCL2::IGH* (major breakpoint region) определяли методом ПЦР в реальном времени. Чувствительность анализа составляла 10⁻²–10⁻³ для *ПЦР-IGH* и 10⁻⁴–10⁻⁵ для исследования перестроек *BCL2::IGH* (*ПЦР-BCL2::IGH*), т.е. определялась 1 опухолевая клетка на 100–1000 и 10 000–100 000 лейкоцитов соответственно [27].

Определение мутаций в гене TP53 проводили методом секвенирования по Сэнгеру.

Статистический анализ. Первичной конечной точкой исследования была частота достижения общего ответа (ОО) и/или полной ремиссии (ПР) на момент окончания ХТ. Частота ОО определялась числом больных с полной и частичной ремиссией. Вторичными конечными точками были 3-летние показатели: общей выживаемости (ОВ), безрецидивной выживаемости (БРВ), ВВП (события: прогрессирование, рецидив, смерть от лимфомы) и бессобытийной выживаемости (БСВ); события: прогрессирование, рецидив, смерть от любой причины, прерывание те-

рапии по любой причине, включая рефрактерность, токсичность и отказ больного от лечения) [24]. При оценке показателей выживаемости методом Каплана — Мейера с использованием статистического пакета «IBM SPSS Statistics» время для БРВ отсчитывали от даты подтверждения ПР, для остальных видов выживаемости — от начала лечения. ПР устанавливали при отсутствии каких-либо данных за наличие заболевания в результатах КТ или ПЭТ-КТ или результатах биопсии КМ, частичную ремиссию (ЧР) устанавливали при уменьшении опухоли на 50% и более. Рефрактерность констатировали при противоопухолевом ответе меньшем, чем при ЧР, а прогрессирование — при увеличении опухоли на 50% и более или при появлении новых очагов. Противоопухолевый эффект оценивали у всех больных, которым была начата терапия. Для определения предикторов, ассоциированных с неблагоприятными событиями (прогрессирование и рефрактерность), использовали регрессионную модель конкурирующих рисков Fine-Gray [28]. Анализ проведен по состоянию данных на 12 января 2023 г.

Результаты

Характеристика больных. В период с 2015 по 2023 г. 37 больных соответствовали установленным критериям. Из них 2 больных были исключены в связи с выявленной патогенной мутацией в гене *TP53*. Всего исследование мутации гена *TP53* было проведено у 21 (58%) больного. Таким образом, всего 35 больных были включены в исследование (медиана возраста 45 лет, от 24 до 63 лет). Основные характеристики больных представлены в таблице 1.

Большинство больных (88%) были моложе 65 лет. Распространенная стадия опухоли (Ann Arbor IV) выявлена у 86% больных, 79% больных относились к группе высокого/промежуточного риска согласно Международному прогностическому индексу ФЛ (Follicular Lymphoma International Prognostic Index, FLIPI [14]) (≥ 2 фактора). Средний maxSUV (максимальный стандартизированный уровень захвата) по данным исследования ПЭТ-КТ составил 11,3 (95% доверительный интервал (ДИ) 4,05–25,9). У 10 (31%) maxSUV был >14 . Выявлена слабая статистически значимая положительная связь между maxSUV и Ki67

Таблица 1. Характеристики больных на момент включения в исследование
Table 1. Characteristics of patients at the time of enrollment in the study

Характеристики / Characteristics		Число / Number	%
Всего / Total		35	100
Соотношение мужчины/женщины / Male/female ratio		16/19	
Медиана возраста (диапазон), годы Median age (range), years		42 (24–63)	
Гистологическая градация / Histological grading	1–2 3A	31 4	86 14
IV стадия / IV stage		30	86
ECOG	0–1 2 3	30 5 0	86 14 0
Размер опухоли (>6 см) / Bulky (>6 cm)		19	54
Размер опухоли в забрюшинном пространстве Bulky in the retroperitoneal space		17	49
ЛДГ > ВГН / LDH > ULN		16	46
Гемоглобин < 120 г/л / Hemoglobin < 120 g/L		11	31
B2M > ВГН* (данные доступны у 22 больных) B2M > ULN* (data available in 22 patients)		7	32
Вовлечение костного мозга / Bone marrow involvement		29	83
Поражение селезенки / Spleen involvement		11	31
Лейкемизация / Leukemization		14	40
FLIPI низкий/промежуточный/высокий риск (данные доступны у 32 больных) Low/Intermediate/High Risk (data available in 32 patients)		7/9/16	21/28/51
Средний SUV_{max} (размах) / Mean SUV_{max} (p-p) SUV _{max} > 6 SUV _{max} > 14 (данные доступны у 28 больных) (data available in 28 patients)		11,3 (4,05–25,9) 21 10	 75 31

Примечания: B2M — бета 2 микроглобулин, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ВГН — верхняя граница нормы.

Notes: B2M — beta 2 microglobulin, LDH — lactate dehydrogenase, ULN — the upper limit of the norm.

(коэффициент корреляции Пирсона = 0,46; $p = 0,021$) (рис. 2).

Первичный скрининг проведен методом ПЦР-IGH у 32 больных, методом ПЦР-BCL2::IGH у 30 больных. Клональный маркер в ПК и/или КМ, позволяющий проводить оценку МОБ, обнаружен у 24 (75%) больных методом ПЦР-IGH и у 19 (63%) больных методом ПЦР-BCL2::IGH.

Результаты терапии. У 30 больных был проведен протокол «ФЛ-2015» в полном объеме, у 5 больных лечение еще не окончили. У 97% завершивших лечение больных были успешно заготовлены ГСК в среднем количестве $5,85 \times 10^6$ ($2,8 \times 10^6 - 19,8 \times 10^6$). У 2 больных лечение по протоколу «ФЛ-2015» было прервано в связи с установлением рефрактерности (образование больших размеров, по 5-балльной шкале Довиль 5 баллов), в соответствии с протоколом эти больные были переведены на программу «mNHL-BFM90» с леналидомидом: в результате у одной больной была достигнута ПР, и у второго больного лечение еще не окончено.

После завершения индукционной фазы («R-CHOP») общий ответ был достигнут у 90% больных, из них у 73% установлена ПР. У одного больного после курса «R-CHOP» наблюдалась прогрессия опухоли, поэтому были начаты курсы «R-DHAP», далее 1 курс «ВД-ЦФ» и «Деха-ВЕАМ» (в связи с неудачной заготовкой ГСК), в результате была достигнута ПР. После ВДХТ и ауто-ТГСК частота ПР увеличилась до 90%. Данные об эффективности терапии по протоколу «ФЛ-2015» представлены в таблице 2.

Поддерживающую терапию получили 11 (39%) больных, у 4 из них поддерживающая терапия была прервана в связи с развитием осложнений (2 больных умерли от коронавирусной инфекции, и у 2 больных развился гуморальный иммунодефицит с тяжелыми рецидивирующими инфекциями).

Трехлетние ОВ и ВВП (рис. 3), БРВ и БСВ составили: 90% (95% ДИ 70–100) и 95% (95% ДИ 72–100), 90% (95% ДИ 69–100) и 85% (95% ДИ 60–99).

Таблица 2. Оценка эффективности терапии у 30 закончивших лечение больных

Table 2. Evaluation of the effectiveness of therapy in 30 patients who completed treatment

	После 4 R-CHOP After 4 R-CHOP n (%)	Перед ауто-ТГСК Before auto-HSCT n (%)	После ауто-ТГСК After auto-HSCT
ОО / OR	27 (90%)	27 (90%)	27 (90%)
ПР / CR	22 (73%)	27 (90%)	27 (90%)
ЧР / PR	5 (17%)	0	0
Р / R	2 (7%)	2 (7%)	-
ПЗ / PD	1 (3%)	1 (3%)	-
МОБ негативность костный мозг ПЦР-IGH MRB negativity bone marrow ПЦР-IGH	17 (77%)	21 (96%)	21 (96%)
МОБ негативность костный мозг ПЦР-BCL2::IGH MRB negativity bone marrow ПЦР-BCL2::IGH	10 (53%)	12 (67%)	-

Примечание: ОО — общий ответ, ПР — полная ремиссия, ЧР — частичная ремиссия, Р — рефрактерность, ПЗ — прогрессия заболевания.

Note: OR — overall response, CR — complete remission, PR — partial remission, R — refractoriness, PD — of disease progression.

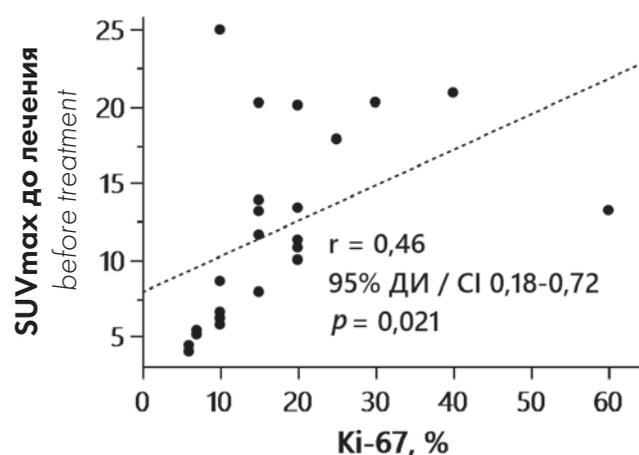


Рисунок 2. Положительная (слабая) корреляция SUVmax и Ki-67 у больных ФЛ (n = 25)

Примечание: SUVmax — уровень захвата радиоактивного препарата; Ki-67 — маркер пролиферации; r — коэффициент корреляции Пирсона.

Figure 2. Positive (weak) correlation of SUVmax and Ki-67 in patients with FL (n = 25)

Note: SUVmax — radioactive drug uptake value; Ki-67 — proliferation marker; r — Pearson correlation coefficient.

Медиана наблюдения составила 19 мес. (диапазон от 1 до 91 мес.). У 11 (37%) из 30 закончивших лечение больных сроки наблюдения составили более 24 мес., за это время прогрессия была у 1 больного после первого курса «R-CHOP». После окончания терапии случаев прогрессии или рецидива не было. Частота ПЗ24 составила 3%.

Для определения предикторов прогрессии и рефрактерности была использована модель конкурирующих рисков Fine-Gray ($p = 0,052$), где конкурирующим событием была не связанная с лимфомой смерть по причине COVID-19 (рис. 4).

В результате исследования в многофакторном анализе отобравшихся в однофакторном анализе ковариат (табл. 3) были выявлены следующие независимые прогностически неблагоприятные статистически значимые ($p < 0,01$; отношение рисков > 1) предикторы прогрессии и рефрактерности: поражение костного мозга,

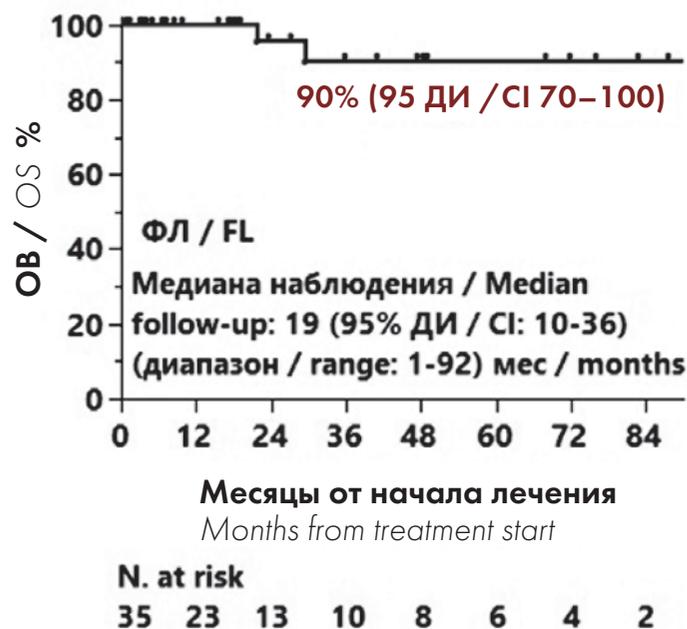


Рисунок 3. ОБ и ВБП больных ФЛ
Figure 3. OS and PFS in patients with FL

высокий риск по ECOG, возраст больного > 50 лет, 4-я стадия заболевания, повышенная сывороточная концентрация лактатдегидрогеназы и В-симптомы.

Переносимость терапии по протоколу «ФЛ-2015» была удовлетворительной (табл. 4). Смертей вследствие ранней токсичности в течение 100 дней после ауто-ТГСК не было. Летальность, не связанная с рецидивом, в первые 2 года после завершения протокола «ФЛ-2015» была обусловлена смертью 2 больных от новой коронавирусной инфекции. За время наблюдения (медиана 19 мес.) вторых злокачественных опухолей не было.

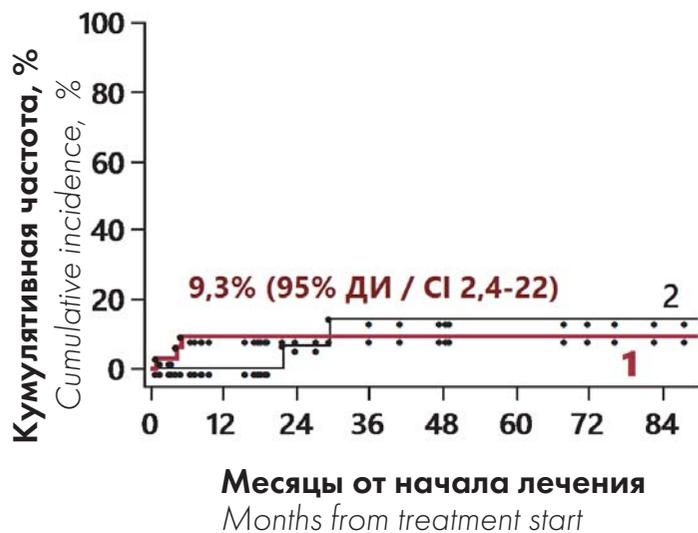


Рисунок 4. Кумулятивная частота прогрессирования и рефрактерности (1), учитывающая конкурирующий риск не связанной с рецидивом летальности (смерти по причине COVID-19) (2), у пациентов с ФЛ

Figure 4. Cumulative incidence function of progression and refractoriness (1), considering for competing risk of non-relapse mortality (death due to COVID-19) (2), in patients with FL

Результаты оценки МОБ. Среди больных, у которых был выявлен клональный маркер для оценки МОБ, после 4 курсов «R-СНОР» МОБ-негативность в КМ была достигнута у 77% больных по данным ПЦР-IGH и у 53% больных по данным ПЦР-BCL2::IGH. Перед ауто-ТГСК частота достижения МОБ негативности увеличилась до 93 и 67% по данным ПЦР-IGH и ПЦР-BCL2::IGH соответственно. После полного завершения протокола «ФЛ-2015» МОБ не выявлялась у 96% больных (по данным ПЦР-IGH) (табл. 2). Трём больным для получения негативного результата определения В-клеточной клональности в КМ и сбора ГСК потребовался дополнительный курс «ВД-ЦФ». У одной больной В-клеточная клональность в КМ перестала определяться через 3 мес. после окончания лечения, при проведении поддерживающей терапии. Исследование МОБ методом ПЦР-BCL2::IGH после полного завершения протокола «ФЛ-2015» на разных сроках было проведено у 4 из 7 больных с МОБ-позитивностью перед ауто-ТГСК. У одного больного через 3 мес. после окончания терапии сохранялась МОБ-позитивность, а через 6 мес. впервые был получен отрицательный результат исследования ПЦР-BCL2::IGH. У одной больной через 36 мес. МОБ не выявлялась, и еще у 2 больных сохранялась МОБ-позитивность через 6 и 24 мес. от конца терапии.

Обсуждение

ФЛ является самой частой индолентной лимфомой. Средний возраст установления диагноза ФЛ составляет 63 года, больные моложе 40 лет представляют меньшинство (8,8%) [7]. Установлено, что ФЛ имеет раннее происхождение из стволовых клеток-предшественниц, в которых возникает иницирующее

Таблица 3. Результаты однофакторного анализа потенциальных предикторов прогрессирования и рефрактерности у больных ФЛ
Table 3. Results of a univariate analysis of potential predictors of progression and refractoriness in patients with FL

Показатель / Parameter	p*
Поражение костного мозга / Bone marrow damage	<0,001
Высокий риск по ECOG / ECOG high-risk	<0,001
Возраст > 50 лет / Age > 50 years	<0,001
4-я стадия заболевания / Stage 4 disease	<0,001
Повышенная активность сывороточной ЛДГ / Elevated serum LDH	<0,001
В-симптомы / B-symptoms	<0,001
Лейкемизация / Leukemization	0,01
Высокий риск по FLIPI / FLIPI high-risk	0,05
Пол (женский) / Gender (female)	0,05
Опухолевый конгломерат > 6 см / Tumor conglomerate > 6 cm (bulky)	0,05
Ki-67	0,09
Цитологический тип / Cytological type	0,09
ПЗ24 / PD24	0,24
SUVmax > 9	0,27
Бета-2 микроглобулин / Beta-2 microglobulin	0,31

Примечание. * — критерий Вальда; первые шесть факторов оказались статистически значимыми и в многофакторном анализе (p < 0,001, отношение рисков > 1); аббревиатуры — см. текст статьи.

Note. * — Wald test; the first six factors were statistically significant in multivariate analysis too (p < 0.001, hazard ratio > 1); abbreviations — see article text.

Таблица 4. Оценка токсичности терапии (для схемы BeEAM)

Table 4. Evaluation of therapy toxicity (for the BeEAM scheme)

Больные Patients	BeEAM
	n = 27
Смерти до +100 дня после aTГСК / Deaths up to +100 days after aHSCT	0
Мукозит / Mucositis	n = 27 (100 %)
I–II ст. / Grade I–II	n = 25
III–IV ст. / Grade III–IV	n = 2
Энтеропатия / Enteropathy	n = 11 (41 %)
Почечная токсичность / Renal toxicity	0
Кардиальная токсичность / Cardiac toxicity	0
Инфекционные осложнения / Infectious complications	
Фебрильная нейтропения / Febrile neutropenia	n = 25 (92 %)
Пневмония / Pneumonia	n = 1 (3 %)
Сепсис / Sepsis	n = 4 (15 %)
Перевод в ОРИТ / Transfer to the intensive care unit	0
Грамположительная инфекция / Gram positive infection	n = 3 (11 %)
Грамотрицательная инфекция / Gram negative infection	0
Вирусная инфекция / Viral infection	n = 2 (7 %)
Без выявленного возбудителя / Without an identified pathogen	n = 1 (3 %)
Дни до восстановления тромбоцитов / Days until platelet recover	11,3 (6–15)
Дни до восстановления нейтрофилов / Days until neutrophil recover	7,5 (5–14)
Среднее число переливаний концентратов тромбоцитов / Average number of platelet transfusions	3 (1–8)
Среднее число переливаний эритроцитов / Average number of red blood cell transfusions	1,3 (0–6)
Дни в стационаре / Days in the hospital	17 (14–22)

генетическое событие — транслокация $t(14;18)(q32;q21)$ [29]. Клетки-предшественницы ФЛ способны выживать в течение многих лет и давать начало рецидивам заболевания [29]. Доказано, что $t(14;18)$ является необходимым, но недостаточным условием для развития ФЛ. Клетка, несущая $t(14;18)$, должна приобрести дополнительные мутации в генах-регуляторах транскрипции, в результате чего происходит образование злокачественного опухолевого клона [30–33].

Клинически ФЛ характеризуется индолентным течением, заболевание часто обнаруживают случайно. Типичным является генерализованное поражение лимфатических узлов и КМ, а локальные стадии встречаются не более чем у 10% больных [7, 34–38].

Существенное увеличение ОБ больных ФЛ является крупным достижением онкогематологии. Этот прогресс связан прежде всего с внедрением комбинированной иммунохимиотерапии. Однако излечение ФЛ по-прежнему остается недостижимой целью. В настоящее время успешным считают лечение, после которого больной ФЛ прожил более 24 мес. без рецидива, т.е. без ПЗ24. В группе без ПЗ24 медиана продолжительности жизни высока: 10–12 лет от момента первичной диагностики. У пожилых больных за время их жизни может не развиться рецидива, и они могут умереть от других причин, связанных с возрастом. Однако даже в группе без ПЗ24 основной причиной смерти в конечном итоге является именно рефрактерное течение ФЛ. По данным опубликованного в 2022 г. международного кагорного исследования SCHOLAR-5 [39], несмотря на доступность новых биологических препаратов, исходы у больных с множественными рецидивами ФЛ остаются неудовлетворительными. Из-за отсутствия эффективных стратегий на поздних линиях терапии, у больных ФЛ начиная со 2-го рецидива выбор лечения становится хаотичным, а ремиссии очень короткими [40–43].

Прогностически наиболее неблагоприятную группу больных ФЛ с крайне низкой выживаемостью составляют 20% больных, у которых был зарегистрирован ранний рецидив заболевания — это самая большая и нерешенная проблема лечения ФЛ. Только 50% больных с ПЗ24 переживают 5 лет с момента начала лечения, а 3-летняя ВВП составляет всего 35–40% [42, 44].

В связи с невозможностью выявления группы ПЗ24 до начала лечения в настоящее время фактическая оценка рисков ранней смертности от опухоли, рефрактерного течения и гистологической трансформации для больных ФЛ проводится *a posteriori*, т.е. когда событие (ранний рецидив) уже произошло. Разработанный в 2004 г. до внедрения в клиническую практику ритуксимаба, прогностический индекс FLIPI [14] по-прежнему остается самым используемым в широкой клинической практике и позволяет предсказать максимальное количество конечных точек

даже по сравнению с многочисленными современными шкалами. Тем не менее и FLIPI, и другие прогностические индексы и факторы не помогают определить выбор терапии или предсказать ответ на лечение у больных ФЛ [7, 34–36, 43].

Для рутинной оценки общедоступным прогностическим фактором является определение метаболической активности опухоли. Установлено, что показатель $SUV_{max} > 14,3$ статистически значимо ассоциирован с риском гистологической трансформации ФЛ, короткой ВВП и ПЗ24 [45, 46]. В настоящей выборке у 33% больных SUV_{max} был очень высоким (>14). При этом выявлена статистически значимая корреляция между пролиферативной активностью опухоли (Ki67) и SUV_{max} . Взаимосвязь между SUV_{max} и пролиферативной активностью опухоли подтверждается также и данными международных исследований. Можно предположить, что высокий уровень SUV_{max} может отражать специфические биологические особенности опухоли [45–49].

Активный поиск прогностических и предикативных маркеров для ФЛ продолжается. Накапливаются новые данные о механизмах опухолевой прогрессии ФЛ на основе секвенирования ДНК одиночных клеток, транскриптома опухоли и микроокружения, исследования свободной циркулирующей ДНК (сцДНК) [50–52]. Поэтому можно надеяться, что в будущем в арсенале гематолога появятся точные критерии выбора терапии, оценки ее эффективности, прогнозирования риска ПЗ24, раннего мониторинга рецидива и т.д. По данным испанских авторов, исследование базальной (до начала терапии) сцДНК (концентрация, число альтераций в образце) можно использовать для прогнозирования ответа на терапию и риска раннего рецидива. Комбинированная оценка сцДНК и ПЭТ-КТ позволяет предсказать ПЗ24 с 88% чувствительностью и 100% точностью [53].

Ниша для ВДХТ с ауто-ТГСК при индолентных лимфомах — это актуальная тема для дискуссии уже длительное время. Хотя со времени ранних работ применения ВДХТ с ауто-ТГСК при ФЛ прошло уже более 30 лет, интенсивные режимы ХТ в качестве варианта первой линии терапии ФЛ по-прежнему не входят ни в одни национальные клинические рекомендации. Существует несколько причин для резервирования ВДХТ с ауто-ТГСК только для рецидива ФЛ, и в первую очередь это сложившийся постулат о высокой токсичности интенсивной ХТ и частом развитии «вторых» опухолей. Однако этот аргумент справедлив в отношении таких режимов, как облучение всего тела, в то время как современные программы («ВЕАМ», «ВеЕАМ») обычно не сопряжены с развитием тяжелых, в том числе поздних, осложнений [8, 12, 21, 54–59].

Кондиционирование в настоящем исследовании проводили по схеме «ВеЕАМ». Данная схема с замедленной кармустином на бендамустин в высоких дозах при-

меняется во многих трансплантационных центрах вместо классической схемы «ВЕАМ». К преимуществам схемы «ВеЕАМ» относят снижение токсичности, обусловленной кармустином (синдром идиопатической пневмонии, тяжелый мукозит). Бендамустин является высокоэффективным препаратом при опухолях с дисфункцией апоптоза, к которым относится и ФЛ [55, 60].

В настоящем исследовании переносимость режимов интенсивной ХТ была удовлетворительной. Несмотря на интенсивное лечение, у 97% больных были заготовлены ГСК для ауто-ТГСК. Важно, что в протоколе «ФЛ-2015» для больных при неудаче/невозможности заготовки ГСК предлагается альтернативный вариант высокодозной консолидации в виде схемы «Деха-ВЕАМ», которую можно провести без введения ГСК.

В представленной в настоящей работе выборке при медиане наблюдения 19 мес. ни у одного больного не развилась «вторая опухоль»: этот показатель существенно ниже, чем в других работах по ВДХТ/ауто-ТГСК, хотя для более надежной оценки поздних осложнений требуется более длительное время наблюдения [10, 11]. Возможно, отсутствие больных с тяжелой предлеченностью, а также исключение таких высокотоксичных методов, как тотальное облучение всего тела, способствовали снижению онкогенного риска ВДХТ с ауто-ТГСК.

Определение эффективности ВДХТ с ауто-ТГСК при ФЛ является сложной задачей. Во многих исследованиях было показано, что высокодозная консолидация обеспечивает значимо более продолжительную ВВП по сравнению с конвенциональной (стандартной) терапией: 13-летняя ВВП после ВДХТ с ауто-ТГСК и после «R-СНОР» составляет 59,1% (медиана не достигнута) и 28,8% (медиана 1,9 года) соответственно, $p = 0,001$ [61–63]. В исследованиях немецких [12], испанских [11] и российских [8] авторов, в которых сравнивали ВДХТ с ауто-ТГСК в первой, второй и последующих линиях лечения, было показано, что наиболее эффективно проведение ВДХТ именно апфронт, в первой линии: доля больных с «очень длительным ответом» тем выше, чем раньше проводилась ауто-ТГСК. Однако в большинстве рандомизированных исследований улучшение ОВ наблюдалось только в группе больных ФЛ, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК при рецидиве, в то время как при использовании ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии значимая разница в ОВ по сравнению со стандартной терапией отсутствовала [64–69].

При медленно прогрессирующих опухолях преимущественно старшей возрастной группы, таких как ФЛ, оценка ОВ как первичной конечной точки требует проведения крупных исследований с очень длительным периодом наблюдения. Данные анализа ОВ могут быть искажены из-за конкурирующих рисков,

связанных с пожилым возрастом. Кроме того, оценку ОВ затрудняет наличие множества последующих линий терапии. Необходимые масштабные клинические исследования возможно провести далеко не для всех методов лечения, и в этом контексте ориентир на ОВ как на главный критерий эффективности означает замедление терапевтического прогресса и отдаление широкого доступа к новым препаратам [11, 61, 70–72].

Сегодня для оценки эффективности терапии индолентных опухолей, таких как ФЛ, мантийноклеточная лимфома, хронический лимфолейкоз, лимфома из клеток маргинальной зоны, предлагаются суррогатные маркеры, которые отражают влияние варианта терапии на истинную первичную конечную точку, т.е. ОВ. В качестве такой суррогатной конечной точки можно использовать ВБР в течение первых 24 мес. (БРВ24), так как ПЗ24 значимо связана с более короткой продолжительностью жизни [10, 73]. Это подтверждают данные испанских авторов, которые провели ретроспективный анализ выживаемости с очень длительным сроком наблюдения 655 больных ФЛ из регистра GELTAMO (Grupo Español de Linfomas), получивших ВДХТ с ауто-ТГСК в первой, второй и последующих линиях лечения. В общей группе медиана ОВ составила 21,3 года (медиана наблюдения 18 лет), 12-летняя ОВ больных, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК в первой полной ремиссии, была выше, чем у больных после ВДХТ с ауто-ТГСК во второй/третьей полной ремиссии: 78,5% против 66% (различия статистически значимы).

Важным феноменом, который отмечают авторы исследований по применению ВДХТ с ауто-ТГСК у больных ФЛ, в которых были большие сроки наблюдения, является формирование плато на кривой ВВП более чем у половины больных [10, 11]. Это плато формируется примерно с 10–15-го года наблюдения. В группе больных с очень длительными ремиссиями ФЛ (25–30 лет) ОВ становится сопоставимой с выживаемостью в общей популяции, и можно предположить, что рецидив у этих больных никогда не разовьется [11].

Трехлетние ОВ, ВВП и БРВ в настоящем исследовании составили 90, 95 и 90% соответственно. У 37% больных срок наблюдения составил более 24 мес., при этом частота ПЗ24 составила 3%. Следовательно, после ВДХТ с ауто-ТГСК отмечено нивелирование такого неблагоприятного события, как ПЗ24.

Ранние рецидивы и прогрессия ФЛ примерно в 70–80% случаев сопровождаются гистологической трансформацией в крупноклеточную лимфому [74]. Реальная частота трансформации в группе ПЗ24, скорее всего, выше, т.к. не всем больным проводят биопсию при прогрессировании. Новые данные секвенирования ДНК одиночных клеток случаев трансформации ФЛ показали, что в исходных образцах биопсии ФЛ до трансформации в 70% случаев уже

присутствуют клетки, подобные клеткам при диффузной В-крупноклеточной лимфоме (клетки — предшественницы трансформации). Случаи ранних рецидивов, прогрессии и трансформации ФЛ являются результатом быстрой клональной экспансии этих клеток [50, 52, 75].

Индукционная часть протокола «ФЛ-2015», вероятно, позволяет элиминировать субклоны опухоли с признаками трансформации, что предотвращает ранние рецидивы, трансформацию и, как следствие, раннюю летальность от опухоли. Настоящее исследование — это первое сообщение о возможности преодоления ПЗ24 при использовании ВДХТ с ауто-ТГСК у больных ФЛ.

Отсутствие МОБ на момент окончания лечения является прогностическим маркером длительной ВБП при всех гематологических опухолях [59, 76–79]. Такие высокочувствительные методы определения МОБ, как аллель-специфичная ПЦР, высокопроизводительное секвенирование, могут идентифицировать единичные нуклеотидные последовательности, связанные с опухолевым клоном (чувствительность до 10^{-5}). Чувствительность ПЦР детекции реаранжировок генов *IGH* составляет не более 10^{-2} – 10^{-3} , поэтому этот метод только условно подходит для детекции МОБ. В настоящем исследовании показано, что при использовании более чувствительного ПЦР-метода определения МОБ по перестройкам *BCL2::IGH* частота обнаружения МОБ была существенно выше во всех исследованных точках.

Проведение поддерживающей терапии после стандартного лечения ФЛ ассоциировано с увеличением БСВ, частоты достижения МОБ-негативности и т.д. [80, 81]. После ВДХТ с ауто-ТГСК преимущество поддерживающей терапии не доказано. В исследовании В. Metzner и соавт. [10] 88% больных с длительными ремиссиями после ВДХТ с ауто-ТГСК не получали никакой поддерживающей терапии. Поддерживающая терапия чревата увеличением риска развития гуморального иммунодефицита. В период коронавирусной инфекции развившийся иммунодефицит приводил к тяжелому, затяжному течению вирусной инфекции с высокой летальностью. Поэтому возможность отказаться от поддерживающей терапии без потери эффективности лечения является важным преимуществом ВДХТ с ауто-ТГСК при ФЛ [80, 82–85]. В настоящей работе до начала пандемии все больные получали поддерживающую терапию ритуксимабом. В 2021 г. было 2 смертельных исхода от тяжелого течения COVID-19, после которых прекратили проведение поддерживающей

терапии, что не привело к уменьшению эффективности лечения.

Таким образом, в настоящей статье представлены результаты первого в России исследования эффективности ВДХТ с ауто-ТГСК в первой полной ремиссии ФЛ. По сравнению с традиционными программами лечения ФЛ высокодозная терапия является более дорогим, сложным, длительным методом лечения с большим количеством осложнений и стрессом для больного. С другой стороны, для молодых больных возможность прожить 25 или 30 лет без опухоли и без лечения перевешивает все эти минусы. Длительная ВБП с выходом на плато всего лишь после 1-й линии терапии может поменять многолетний императив о неизлечимости ФЛ и о неизбежности ранних рецидивов у 20% больных.

Таким образом, первичная эскалация терапии ФЛ дает ряд важнейших преимуществ:

1. Больной получает основные препараты из стандартной ХТ ФЛ, т.е. и «СНОР» и бендамустин в первой линии лечения.

2. Предотвращение ранних рецидивов и трансформации.

3. Дизайн протокола «ФЛ-2015» предполагает проведение высокодозной консолидации и ауто-ТГСК всем больным независимо от достижения ПР или ЧР после подготовительного этапа «R-СНОР», что увеличивает вероятность длительной ремиссии и, возможно, излечения больного от опухоли.

4. При использовании современных программ сопроводительной терапии, интеграции режимов кондиционирования с высоким профилем безопасности («BeEAM», «BEAM») в программу высокодозной терапии частота ранней и поздней токсичности и в том числе «вторых» опухолей не увеличивается.

5. Снижение нагрузки на лечебные учреждения за счет отсутствия с рецидивов, больным не нужна дорогостоящая поддерживающая терапия, таргетная терапия второй и последующих линий.

6. Достижение многолетнего свободного от опухоли периода имеет значительный потенциал улучшения качества жизни и психоэмоционального состояния, особенно в когорте молодых трудоспособных людей.

7. Длительные ремиссии увеличивают шанс больных, находящихся в хорошем соматическом статусе, без тяжелой предлеченности множеством линий терапии, дождаться появления доступа к новым препаратам и технологиям, которые можно будет использовать, если возникнет рецидив.

Литература

1. Cahill K.E., Smith S.M. Follicular Lymphoma: a Focus on Current and Emerging Therapies. *Oncology (Williston Park)*. 2022; 36(2): 97–106. DOI: 10.46883/2022.25920946.
2. https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend
3. Zelenetz A.D., Gordon L.I., Chang J.E., et al. NCCN Guidelines® Insights: B-Cell Lymphomas, Version 5.2021. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2021; 19(11): 1218–30. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0054.
4. Casulo C., Friedberg J.W., Ahn K.W., et al. Autologous Transplantation in Follicular Lymphoma with Early Therapy Failure: A National LymphoCare Study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018; 24(6): 1163–71. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.12.771.
5. Passucci M., Assanto G., Pulsoni A. Achieving the cure of follicular lymphoma: is it time to finalize treatment strategies to reach this goal in a subset of patients? *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2023; 15(1): e2023018. DOI: 10.4084/MJHID.2023.018.
6. Casulo C. Upfront identification of high-risk follicular lymphoma. *Hematol Oncol*. 2021; 39(S1): 88–93. DOI:10.1002/hon.2852.
7. Cartron G., Trotman J. Time for an individualized approach to first-line management of follicular lymphoma. *Haematologica*. 2022; 107(1): 7–18. DOI: 10.3324/haematol.2021.278766.
8. Smolyaninova A.K., Gabeeva N.G., Nesterova E.S., et al. Fifteen-year remission in a patient with follicular lymphoma after high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation as a first-line treatment. *Open J Clin Med Case Rep*. 2023; 9(14): 2023–6.
9. Manna M., Lee-Ying R., Davies G., et al. Autologous transplantation improves survival rates for follicular lymphoma patients who relapse within two years of chemoimmunotherapy: a multi-center retrospective analysis of consecutively treated patients in the real world. *Leuk Lymphoma*. 2019; 60(1): 133–41. DOI: 10.1080/10428194.2018.1473576.
10. Metzner B., Pott C., Müller T.H., et al. Long-term outcome in patients with follicular lymphoma following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation. *Eur J Haematol*. 2021; 107(5): 543–52. DOI: 10.1111/ejh.13691.
11. Jiménez-Ubieto A., Grande C., Caballero D., et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Follicular Lymphoma: Favorable Long-Term Survival Irrespective of Pretransplantation Rituximab Exposure. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017; 23(10): 1631–40. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.05.021.
12. Metzner B., Pott C., Müller T.H., et al. Long-term clinical and molecular remissions in patients with follicular lymphoma following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol*. 2013; 24(6): 1609–15. DOI: 10.1093/annonc/mds657.
13. Puckrin R., Chua N., Chin K., et al. Long-term follow-up demonstrates curative potential of autologous stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma. *Br J Haematol*. 2023; DOI: 10.1111/bjh.18640.
14. National cancer institute sponsored study of classifications of non-hodgkin's lymphomas. Summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer*. 1982; 49(10): 2112–35. DOI: 10.1002/1097-0142(19820515)49:10<2112::AID-CNCR2820491024>3.0.CO;2-2.
15. Chan J.K.C., Banks P.M., Cleary M.L., et al. A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms Proposed by the International Lymphoma Study Group: A Summary Version. *Am J Clin Pathol*. 1995; 103(5): 543–60. DOI: 10.1093/ajcp/103.5.543.
16. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. 2022; DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.

References

1. Cahill K.E., Smith S.M. Follicular Lymphoma: a Focus on Current and Emerging Therapies. *Oncology (Williston Park)*. 2022; 36(2): 97–106. DOI: 10.46883/2022.25920946.
2. https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend
3. Zelenetz A.D., Gordon L.I., Chang J.E., et al. NCCN Guidelines® Insights: B-Cell Lymphomas, Version 5.2021. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2021; 19(11): 1218–30. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0054.
4. Casulo C., Friedberg J.W., Ahn K.W., et al. Autologous Transplantation in Follicular Lymphoma with Early Therapy Failure: A National LymphoCare Study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018; 24(6): 1163–71. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.12.771.
5. Passucci M., Assanto G., Pulsoni A. Achieving the cure of follicular lymphoma: is it time to finalize treatment strategies to reach this goal in a subset of patients? *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2023; 15(1): e2023018. DOI: 10.4084/MJHID.2023.018.
6. Casulo C. Upfront identification of high-risk follicular lymphoma. *Hematol Oncol*. 2021; 39(S1): 88–93. DOI:10.1002/hon.2852.
7. Cartron G., Trotman J. Time for an individualized approach to first-line management of follicular lymphoma. *Haematologica*. 2022; 107(1): 7–18. DOI: 10.3324/haematol.2021.278766.
8. Smolyaninova A.K., Gabeeva N.G., Nesterova E.S., et al. Fifteen-year remission in a patient with follicular lymphoma after high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation as a first-line treatment. *Open J Clin Med Case Rep*. 2023; 9(14): 2023–6.
9. Manna M., Lee-Ying R., Davies G., et al. Autologous transplantation improves survival rates for follicular lymphoma patients who relapse within two years of chemoimmunotherapy: a multi-center retrospective analysis of consecutively treated patients in the real world. *Leuk Lymphoma*. 2019; 60(1): 133–41. DOI: 10.1080/10428194.2018.1473576.
10. Metzner B., Pott C., Müller T.H., et al. Long-term outcome in patients with follicular lymphoma following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation. *Eur J Haematol*. 2021; 107(5): 543–52. DOI: 10.1111/ejh.13691.
11. Jiménez-Ubieto A., Grande C., Caballero D., et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Follicular Lymphoma: Favorable Long-Term Survival Irrespective of Pretransplantation Rituximab Exposure. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017; 23(10): 1631–40. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.05.021.
12. Metzner B., Pott C., Müller T.H., et al. Long-term clinical and molecular remissions in patients with follicular lymphoma following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol*. 2013; 24(6): 1609–15. DOI: 10.1093/annonc/mds657.
13. Puckrin R., Chua N., Chin K., et al. Long-term follow-up demonstrates curative potential of autologous stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma. *Br J Haematol*. 2023; DOI: 10.1111/bjh.18640.
14. National cancer institute sponsored study of classifications of non-hodgkin's lymphomas. Summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer*. 1982; 49(10): 2112–35. DOI: 10.1002/1097-0142(19820515)49:10<2112::AID-CNCR2820491024>3.0.CO;2-2.
15. Chan J.K.C., Banks P.M., Cleary M.L., et al. A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms Proposed by the International Lymphoma Study Group: A Summary Version. *Am J Clin Pathol*. 1995; 103(5): 543–60. DOI: 10.1093/ajcp/103.5.543.
16. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. 2022; DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.

17. Lister T.A., Crowther D., Sutcliffe S.B., et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol.* 1989; 7(11): 1630–6. DOI: 10.1200/JCO.1989.7.11.1630.
18. Brice P., Bastion Y., Lepage E., et al. 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. J Clin Oncol.* 1997; 15(3): 1110–7. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.3.1110.
19. Беляева А.В., Смольянинова А.К., Габеева Н.Г. и др. Промежуточные результаты лечения фолликулярной лимфомы (ФЛ) по протоколу «ФЛ-2015». *Гематология и трансфузиология.* 2022; 67(S2): 161–2.
20. Smolyaninova A., Gabeeva N., Belyaeva A., et al. High-dose therapy with autologous stem cell transplantation as the first-line therapy of follicular lymphoma: results from a prospective single-center study. *EHA Libr.* 2023; 385749: P1301.
21. Visani G., Malerba L., Stefani P.M., et al. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. *Blood.* 2011; 118(12): 3419–25. DOI: 10.1182/blood-2011-04-351924.
22. Reiser M., Josting A., Wickramanayake P.D., et al. Dexamethasone-BEAM is not effective in patients with relapsed or resistant aggressive high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 1999; 33(3–4): 305–12. DOI: 10.3109/10428199909058430.
23. Габеева Н.Г., Королева Д.А., Смольянинова А.К. и др. 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. *Гематология и трансфузиология.* 2019; 64(2): 150–64. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-2-150-164.
24. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F., 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): 3059–67. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
25. Cheson B.D., Horning S.J., Coiffier B., et al. Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *J Clin Oncol.* 1999; 17(4): 1244. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.4.1244.
26. Trotti A., Colevas A., Setser A., et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol.* 2003; 13(3): 176–81. DOI: 10.1016/S1053-4296(03)00031-6.
27. van Dongen J.J.M., Langerak A.W., Brüggemann M., et al. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: Report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. *Leukemia.* 2003; 17(12): 2257–317. DOI: 10.1038/sj.leu.2403202.
28. Fine J.P., Gray R.J. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J Am Stat Assoc.* 1999; 94(446): 496–509. DOI: 10.1080/01621459.1999.10474144.
29. Haebe S., Keay W., Alig S., et al. The molecular ontogeny of follicular lymphoma: gene mutations succeeding the BCL2 translocation define common precursor cells. *Br J Haematol.* 2022; 196(6): 1381–7. DOI: 10.1111/bjh.17990.
30. Glas A.M. Gene expression profiling in follicular lymphoma to assess clinical aggressiveness and to guide the choice of treatment. *Blood.* 2005; 105(1): 301–7. DOI: 10.1182/blood-2004-06-2298.
31. Dave S.S., Wright G., Tan B., et al. Prediction of Survival in Follicular Lymphoma Based on Molecular Features of Tumor-Infiltrating Immune Cells. *N Engl J Med.* 2004; 351(21): 2159–69. DOI: 10.1056/NEJMoa041869.
32. Leich E., Salaverria I., Bea S., et al. Follicular lymphomas with and without translocation t(14;18) differ in gene expression profiles and genetic alterations. *Blood.* 2009; 114(4): 826–34. DOI: 10.1182/blood-2009-01-198580.
17. Lister T.A., Crowther D., Sutcliffe S.B., et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol.* 1989; 7(11): 1630–6. DOI: 10.1200/JCO.1989.7.11.1630.
18. Brice P., Bastion Y., Lepage E., et al. 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. J Clin Oncol.* 1997; 15(3): 1110–7. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.3.1110.
19. Beliaeva A.V., Smolyaninova A.K., Gabeeva N.G., et al. Intermediate results of treatment of follicular lymphoma according to protocol "FL-2015". *Gematologiya I Transfusiologiya.* 2022; 67(S):161–2 (In Russian).
20. Smolyaninova A., Gabeeva N., Belyaeva A. et al. High-dose therapy with autologous stem cell transplantation as the first-line therapy of follicular lymphoma: results from a prospective single-center study. *EHA Libr.* 2023; 385749: P1301.
21. Visani G., Malerba L., Stefani P.M., et al. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. *Blood.* 2011; 118(12): 3419–25. DOI: 10.1182/blood-2011-04-351924.
22. Reiser M., Josting A., Wickramanayake P.D., et al. Dexamethasone-BEAM is not effective in patients with relapsed or resistant aggressive high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 1999; 33(3–4): 305–12. DOI: 10.3109/10428199909058430.
23. Gabeeva N.G., Koroleva D.A., Smolyaninova A.K., et al. Chemotherapy according to the R-mNHL-BFM-90 protocol in combination with lenalidomide as the first line therapy in patients with *mum1*-positive diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma grade 3B. *Gematologiya I Transfusiologiya.* 2019; 64(2): 150–64 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-2-150-164.
24. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F., 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): 3059–67. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
25. Cheson B.D., Horning S.J., Coiffier B., et al. Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *J Clin Oncol.* 1999; 17(4): 1244. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.4.1244.
26. Trotti A., Colevas A., Setser A., et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol.* 2003; 13(3): 176–81. DOI: 10.1016/S1053-4296(03)00031-6.
27. van Dongen J.J.M., Langerak A.W., Brüggemann M., et al. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: Report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. *Leukemia.* 2003; 17(12): 2257–317. DOI: 10.1038/sj.leu.2403202.
28. Fine J.P., Gray R.J. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J Am Stat Assoc.* 1999; 94(446): 496–509. DOI: 10.1080/01621459.1999.10474144.
29. Haebe S., Keay W., Alig S., et al. The molecular ontogeny of follicular lymphoma: gene mutations succeeding the BCL2 translocation define common precursor cells. *Br J Haematol.* 2022; 196(6): 1381–7. DOI: 10.1111/bjh.17990.
30. Glas A.M. Gene expression profiling in follicular lymphoma to assess clinical aggressiveness and to guide the choice of treatment. *Blood.* 2005; 105(1): 301–7. DOI: 10.1182/blood-2004-06-2298.
31. Dave S.S., Wright G., Tan B., et al. Prediction of Survival in Follicular Lymphoma Based on Molecular Features of Tumor-Infiltrating Immune Cells. *N Engl J Med.* 2004; 351(21): 2159–69. DOI: 10.1056/NEJMoa041869.
32. Leich E., Salaverria I., Bea S., et al. Follicular lymphomas with and without translocation t(14;18) differ in gene expression profiles and genetic alterations. *Blood.* 2009; 114(4): 826–34. DOI: 10.1182/blood-2009-01-198580.

33. Amin R., Braza M.S. The follicular lymphoma epigenome regulates its microenvironment. *J Exp Clin Cancer Res.* 2022; 41(1): 21. DOI: 10.1186/s13046-021-02234-9.
34. Mozas P., Rivero A., Rivas-Delgado A., et al. Prognostic ability of five clinical risk scores in follicular lymphoma: A single-center evaluation. *Hematol Oncol.* 2021; 39(5): 639–49. DOI: 10.1002/hon.2922.
35. Solal-Celigny P. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood.* 2004; 104(5): 1258–65. DOI: 10.1182/blood-2003-12-4434.
36. Mozas P., Rivero A., Rivas-Delgado A., et al. Baseline correlations and prognostic impact of serum monoclonal proteins in follicular lymphoma. *Br J Haematol.* 2021; 193(2): 299–306. DOI: 10.1111/bjh.17138.
37. Sarkozy C., Baseggio L., Feugier P., et al. Peripheral blood involvement in patients with follicular lymphoma: a rare disease manifestation associated with poor prognosis. *Br J Haematol.* 2014; 164(5): 659–67. DOI: 10.1111/bjh.12675.
38. Нестерова Е.С., Кравченко С.К., Гемджян Э.Г. и др. Оценка васкуляризации и микроокружения опухолевой ткани при фолликулярной лимфоме. *Терапевтический архив* 2013; 85(7): 57–64.
39. Ghione P., Palomba M.L., Ghesquieres H., et al. Treatment patterns and outcomes in relapsed/refractory follicular lymphoma: results from the international SCHOLAR-5 study. *Haematologica.* 2023; 108(3): 822–32. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2022.281421.
40. Smith M.R. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene.* 2003; 22(47): 7359–68. DOI: 10.1038/sj.onc.1206939.
41. Mercadal S., Sancho J., Climent F., et al. Long-term outcome comparing histological grades of follicular lymphoma patients treated with immunochemotherapy as first-line therapy: A retrospective analysis from two institutions. *Eur J Haematol.* 2020; 104(3): 198–206. DOI: 10.1111/ejh.13359.
42. Sarkozy C., Maurer M.J., Link B.K., et al. Cause of Death in Follicular Lymphoma in the First Decade of the Rituximab Era: A Pooled Analysis of French and US Cohorts. *J Clin Oncol.* 2019; 37(2): 144–52. DOI: 10.1200/JCO.18.00400.
43. Nogueira D.S., Lage L.A. de P.C., Culler H.F., et al. Follicular Lymphoma: Refining Prognostic Models and Impact of Pod-24 in Clinical Outcomes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2022; 22(2): 67–75. DOI: 10.1016/j.clml.2021.08.004.
44. Casulo C., Dixon J.G., Le-Rademacher J., et al. Validation of POD24 as a robust early clinical end point of poor survival in FL from 5225 patients on 13 clinical trials. *Blood.* 2022; 139(11): 1684–93. DOI: 10.1182/blood.2020010263.
45. Xie M., Wang L., Jiang Q., et al. Significance of initial, interim and end-of-therapy 18F-FDG PET/CT for predicting transformation risk in follicular lymphoma. *Cancer Cell Int.* 2021; 21(1): 394. DOI: 10.1186/s12935-021-02094-5.
46. Rossi C., Tosolini M., Gravelle P., et al. Baseline SUVmax is related to tumor cell proliferation and patient outcome in follicular lymphoma. *Haematologica.* 2020; 107(1): 221–30. DOI: 10.3324/haematol.2020.263194.
47. Maeshima A.M., Taniguchi H., Hori Y., et al. Diagnostic utility and prognostic significance of the Ki-67 labeling index in diffuse large B-cell lymphoma transformed from follicular lymphoma: a study of 76 patients. *Pathol Int.* 2021; 71(10): 674–81. DOI: 10.1111/pin.13148.
48. Pastore A., Jurinovic V., Kridel R., et al. 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. *Lancet Oncol.* 2015; 16(9): 1111–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00169-2.
49. Jurinovic V., Kridel R., Staiger A.M., et al. Clinicogenetic risk models predict early progression of follicular lymphoma after first-line immunochemotherapy. *Blood.* 2016; 128(8): 1112–20. DOI: 10.1182/blood-2016-05-717355.
33. Amin R., Braza M.S. The follicular lymphoma epigenome regulates its microenvironment. *J Exp Clin Cancer Res.* 2022; 41(1): 21. DOI: 10.1186/s13046-021-02234-9.
34. Mozas P., Rivero A., Rivas-Delgado A., et al. Prognostic ability of five clinical risk scores in follicular lymphoma: A single-center evaluation. *Hematol Oncol.* 2021; 39(5): 639–49. DOI: 10.1002/hon.2922.
35. Solal-Celigny P. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood.* 2004; 104(5): 1258–65. DOI: 10.1182/blood-2003-12-4434.
36. Mozas P., Rivero A., Rivas-Delgado A., et al. Baseline correlations and prognostic impact of serum monoclonal proteins in follicular lymphoma. *Br J Haematol.* 2021; 193(2): 299–306. DOI: 10.1111/bjh.17138.
37. Sarkozy C., Baseggio L., Feugier P., et al. Peripheral blood involvement in patients with follicular lymphoma: a rare disease manifestation associated with poor prognosis. *Br J Haematol.* 2014; 164(5): 659–67. DOI: 10.1111/bjh.12675.
38. Nesterova E.S., Kravchenko S.K., Gemdzian E.G., et al. Evaluation of tumor vascularization and microenvironment in follicular lymphoma. *Ter Arkh.* 2013; 85(7): 57–64. (In Russian).
39. Ghione P., Palomba M.L., Ghesquieres H., et al. Treatment patterns and outcomes in relapsed/refractory follicular lymphoma: results from the international SCHOLAR-5 study. *Haematologica.* 2023; 108(3): 822–32. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2022.281421.
40. Smith M.R. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene.* 2003; 22(47): 7359–68. DOI: 10.1038/sj.onc.1206939.
41. Mercadal S., Sancho J., Climent F., et al. Long-term outcome comparing histological grades of follicular lymphoma patients treated with immunochemotherapy as first-line therapy: A retrospective analysis from two institutions. *Eur J Haematol.* 2020; 104(3): 198–206. DOI: 10.1111/ejh.13359.
42. Sarkozy C., Maurer M.J., Link B.K., et al. Cause of Death in Follicular Lymphoma in the First Decade of the Rituximab Era: A Pooled Analysis of French and US Cohorts. *J Clin Oncol.* 2019; 37(2): 144–52. DOI: 10.1200/JCO.18.00400.
43. Nogueira D.S., Lage L.A. de P.C., Culler H.F., et al. Follicular Lymphoma: Refining Prognostic Models and Impact of Pod-24 in Clinical Outcomes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2022; 22(2): 67–75. DOI: 10.1016/j.clml.2021.08.004.
44. Casulo C., Dixon J.G., Le-Rademacher J., et al. Validation of POD24 as a robust early clinical end point of poor survival in FL from 5225 patients on 13 clinical trials. *Blood.* 2022; 139(11): 1684–93. DOI: 10.1182/blood.2020010263.
45. Xie M., Wang L., Jiang Q., et al. Significance of initial, interim and end-of-therapy 18F-FDG PET/CT for predicting transformation risk in follicular lymphoma. *Cancer Cell Int.* 2021; 21(1): 394. DOI: 10.1186/s12935-021-02094-5.
46. Rossi C., Tosolini M., Gravelle P., et al. Baseline SUVmax is related to tumor cell proliferation and patient outcome in follicular lymphoma. *Haematologica.* 2020; 107(1): 221–30. DOI: 10.3324/haematol.2020.263194.
47. Maeshima A.M., Taniguchi H., Hori Y., et al. Diagnostic utility and prognostic significance of the Ki-67 labeling index in diffuse large B-cell lymphoma transformed from follicular lymphoma: a study of 76 patients. *Pathol Int.* 2021; 71(10): 674–81. DOI: 10.1111/pin.13148.
48. Pastore A., Jurinovic V., Kridel R., et al. 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. *Lancet Oncol.* 2015; 16(9): 1111–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00169-2.
49. Jurinovic V., Kridel R., Staiger A.M., et al. Clinicogenetic risk models predict early progression of follicular lymphoma after first-line immunochemotherapy. *Blood.* 2016; 128(8): 1112–20. DOI: 10.1182/blood-2016-05-717355.

50. Sarkozy C., Wu S., Takata K., et al. Abstract A19: Integrated single cell analysis reveals co-evolution of malignant B cells and the tumor microenvironment in transformed follicular lymphoma. *Blood Cancer Discov.* 2022; 3(5_Supplement): A19. DOI: 10.1158/2643-3249.lymphoma22-a19.
51. Fernández-Miranda I., Pedrosa L., Llanos M., et al. Monitoring of Circulating Tumor DNA Predicts Response to Treatment and Early Progression in Follicular Lymphoma: Results of a Prospective Pilot Study. *Clin Cancer Res.* 2023; 29(1): 209–20. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-1654.
52. Wang X., Nissen M., Gracias D., et al. Single-cell profiling reveals a memory B cell-like subtype of follicular lymphoma with increased transformation risk. *Nat Commun.* 2022; 13(1). DOI: 10.1038/s41467-022-34408-0.
53. Jiménez-Ubieto A., Poza M., Martín-Muñoz A., et al. Real-life disease monitoring in follicular lymphoma patients using liquid biopsy ultra-deep sequencing and PET/CT. *Leukemia.* 2023; DOI: 10.1038/s41375-022-01803-x.
54. Gribben J.G., Freedman A.S., Neuberg D., et al. Immunologic Purging of Marrow Assessed by PCR before Autologous Bone Marrow Transplantation for B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 1991; 325(22): 1525–33. DOI: 10.1056/NEJM199111283252201.
55. Gilli S., Novak U., Taleghani B.M., et al. BeEAM conditioning with bendamustine-replacing BCNU before autologous transplantation is safe and effective in lymphoma patients. *Ann Hematol.* 2017; 96(3): 421–9. DOI: 10.1007/s00277-016-2900-y.
56. Tarella C., Caracciolo D., Corradini P., et al. Long-term follow-up of advanced-stage low-grade lymphoma patients treated upfront with high-dose sequential chemotherapy and autograft. *Leukemia.* 2000; 14(4): 740–7. DOI: 10.1038/sj.leu.2401737.
57. Gianni A.M., Bregni M., Siena S., et al. High-Dose Chemotherapy and Autologous Bone Marrow Transplantation Compared with MACOP-B in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 1997; 336(18): 1290–8. DOI: 10.1056/NEJM199705013361804.
58. Procházka V., Papajik T., Janíková A., et al. Frontline intensive chemotherapy improves outcome in young, high-risk patients with follicular lymphoma: pair-matched analysis from the Czech Lymphoma Study Group Database. *Leuk Lymphoma.* 2017; 58(3): 601–13. DOI: 10.1080/10428194.2016.1213834.
59. Wu R., Ma L. BeEAM (Bendamustine, Etoposide, Cytarabine, Melphalan) Versus BEAM (Carmustine, Etoposide, Cytarabine, Melphalan) as Conditioning Regimen Before Autologous Haematopoietic Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cell Transplant.* 2023 Jan-Dec;32:9636897231179364. DOI: 10.1177/09636897231179364.
60. Hahn L., Lim H., Dusyk T., et al. BeEAM conditioning regimen is a safe, efficacious and economical alternative to BEAM chemotherapy. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 14071. DOI: 10.1038/s41598-021-93516-x.
61. Gyan E., Foussard C., Bertrand P., et al. 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. *Blood.* 2009; 113(5): 995–1001. DOI: 10.1182/blood-2008-05-160200.
62. Bruna R., Benedetti F., Boccomini C., et al. 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-III trial. *Haematologica.* 2019; 104(11): 2241–8. DOI: 10.3324/haematol.2018.209932.
63. Ladetto M., Corradini P., Vallet S., et al. High rate of clinical and molecular remissions in follicular lymphoma patients receiving high-dose sequential chemotherapy and autografting at diagnosis: a multicenter, prospective study by the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Blood.* 2002;100(5):1559-65. DOI: 10.1182/blood-2002-02-0621.
50. Sarkozy C., Wu S., Takata K., et al. Abstract A19: Integrated single cell analysis reveals co-evolution of malignant B cells and the tumor microenvironment in transformed follicular lymphoma. *Blood Cancer Discov.* 2022; 3(5_Supplement): A19. DOI: 10.1158/2643-3249.lymphoma22-a19.
51. Fernández-Miranda I., Pedrosa L., Llanos M., et al. Monitoring of Circulating Tumor DNA Predicts Response to Treatment and Early Progression in Follicular Lymphoma: Results of a Prospective Pilot Study. *Clin Cancer Res.* 2023; 29(1): 209–20. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-1654.
52. Wang X., Nissen M., Gracias D., et al. Single-cell profiling reveals a memory B cell-like subtype of follicular lymphoma with increased transformation risk. *Nat Commun.* 2022; 13(1). DOI: 10.1038/s41467-022-34408-0.
53. Jiménez-Ubieto A., Poza M., Martín-Muñoz A., et al. Real-life disease monitoring in follicular lymphoma patients using liquid biopsy ultra-deep sequencing and PET/CT. *Leukemia.* 2023; DOI: 10.1038/s41375-022-01803-x.
54. Gribben J.G., Freedman A.S., Neuberg D., et al. Immunologic Purging of Marrow Assessed by PCR before Autologous Bone Marrow Transplantation for B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 1991; 325(22): 1525–33. DOI: 10.1056/NEJM199111283252201.
55. Gilli S., Novak U., Taleghani B.M., et al. BeEAM conditioning with bendamustine-replacing BCNU before autologous transplantation is safe and effective in lymphoma patients. *Ann Hematol.* 2017; 96(3): 421–9. DOI: 10.1007/s00277-016-2900-y.
56. Tarella C., Caracciolo D., Corradini P., et al. Long-term follow-up of advanced-stage low-grade lymphoma patients treated upfront with high-dose sequential chemotherapy and autograft. *Leukemia.* 2000; 14(4): 740–7. DOI: 10.1038/sj.leu.2401737.
57. Gianni A.M., Bregni M., Siena S., et al. High-Dose Chemotherapy and Autologous Bone Marrow Transplantation Compared with MACOP-B in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 1997; 336(18): 1290–8. DOI: 10.1056/NEJM199705013361804.
58. Procházka V., Papajik T., Janíková A., et al. Frontline intensive chemotherapy improves outcome in young, high-risk patients with follicular lymphoma: pair-matched analysis from the Czech Lymphoma Study Group Database. *Leuk Lymphoma.* 2017; 58(3): 601–13. DOI: 10.1080/10428194.2016.1213834.
59. Wu R., Ma L. BeEAM (Bendamustine, Etoposide, Cytarabine, Melphalan) Versus BEAM (Carmustine, Etoposide, Cytarabine, Melphalan) as Conditioning Regimen Before Autologous Haematopoietic Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cell Transplant.* 2023 Jan-Dec;32:9636897231179364. DOI: 10.1177/09636897231179364.
60. Hahn L., Lim H., Dusyk T., et al. BeEAM conditioning regimen is a safe, efficacious and economical alternative to BEAM chemotherapy. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 14071. DOI: 10.1038/s41598-021-93516-x.
61. Gyan E., Foussard C., Bertrand P., et al. 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. *Blood.* 2009; 113(5): 995–1001. DOI: 10.1182/blood-2008-05-160200.
62. Bruna R., Benedetti F., Boccomini C., et al. 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-III trial. *Haematologica.* 2019; 104(11): 2241–8. DOI: 10.3324/haematol.2018.209932.
63. Ladetto M., Corradini P., Vallet S., et al. High rate of clinical and molecular remissions in follicular lymphoma patients receiving high-dose sequential chemotherapy and autografting at diagnosis: a multicenter, prospective study by the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Blood.* 2002;100(5):1559-65. DOI: 10.1182/blood-2002-02-0621.

64. Kothari J., Peggs K.S., Bird A., et al. Autologous stem cell transplantation for follicular lymphoma is of most benefit early in the disease course and can result in durable remissions, irrespective of prior rituximab exposure. *Br J Haematol.* 2014; 165: 334-340. DOI: 10.1111/bjh.12741.
65. Lenz G. 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. *Blood.* 2004; 104(9): 2667-74. DOI: 10.1182/blood-2004-03-0982.
66. Sebban C., Mounier N., Brousse N., et al. Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood.* 2006; 108(8): 2540-4. DOI: 10.1182/blood-2006-03-013193.
67. Tarella C., Benedetti F., Boccomini C., et al. Prolonged Survival Of Poor Risk Follicular Lymphoma Patients Following Primary Treatment With Rituximab-Supplemented CHOP Or HDS With Autograft: Long-Term Results Of The Multicenter Randomized GITMO/FIL Trial. *Blood.* 2013; 122(21): 551. DOI: 10.1182/blood.V122.21.551.551.
68. Ladetto M., De Marco F., Benedetti F., et al. Prospective, multicenter randomized GITMO/ILL 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. *Blood.* 2008; 111(8): 4004-13. DOI: 10.1182/blood-2007-10-116749.
69. Al Khabori M., de Almeida J.R., Guyatt G.H., et al. Autologous Stem Cell Transplantation in Follicular Lymphoma: a Systematic Review and Meta-analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2012; 104(1): 18-28. DOI: 10.1093/jnci/djr450.
70. Buysse M., Sargent D.J., Saad E.D. Survival Is Not a Good Outcome for Randomized Trials With Effective Subsequent Therapies. *J Clin Oncol.* 2011; 29(35): 4719-20. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.4206.
71. Zhuang S.H., Xiu L., Elsayed Y.A. Overall Survival: A Gold Standard in Search of a Surrogate. *Cancer J.* 2009; 15(5): 395-400. DOI: 10.1097/PPO.0b013e3181be231d.
72. Sebban C., Mounier N., Brousse N., et al. Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de. *Blood.* 2006; 108(8): 2540-4. DOI: 10.1182/blood-2006-03-013193.
73. Bachy E., Cerhan J.R., Salles G. Early progression of disease in follicular lymphoma is a robust correlate but not a surrogate for overall survival. *Blood Adv.* 2021; 5(6): 1729-32. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003797.
74. Freeman C.L., Kridel R., Moccia A.A., et al. Early progression after bendamustine-rituximab is associated with high risk of transformation in advanced stage follicular lymphoma. *Blood.* 2019; 134(9): 761-4. DOI: 10.1182/BLOOD.2019000258.
75. Ruminy P., Jardin F., Picquenot J.-M., et al. S μ mutation patterns suggest different progression pathways in follicular lymphoma: early direct or late from FL progenitor cells. *Blood.* 2008; 112(5): 1951-9. DOI: 10.1182/blood-2007-11-124560.
76. Griitti G., Pavoni C., Rambaldi A. Is there a role for minimal residual disease monitoring in follicular lymphoma in the chemoimmunotherapy era? *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2016; 9(1): e2017010. DOI: 10.4084/mjhidd.2017.010.
77. Zohren F., Bruns I., Pechtel S., et al. Prognostic value of circulating Bcl-2/IgH levels in patients with follicular lymphoma receiving first-line immunochemotherapy. *Blood.* 2015; 126(12): 1407-14. DOI: 10.1182/blood-2015-03-630012.
64. Kothari J., Peggs K.S., Bird A., et al. Autologous stem cell transplantation for follicular lymphoma is of most benefit early in the disease course and can result in durable remissions, irrespective of prior rituximab exposure. *Br J Haematol.* 2014; 165: 334-340. DOI: 10.1111/bjh.12741.
65. Lenz G. 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. *Blood.* 2004; 104(9): 2667-74. DOI: 10.1182/blood-2004-03-0982.
66. Sebban C., Mounier N., Brousse N., et al. Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood.* 2006; 108(8): 2540-4. DOI: 10.1182/blood-2006-03-013193.
67. Tarella C., Benedetti F., Boccomini C., et al. Prolonged Survival Of Poor Risk Follicular Lymphoma Patients Following Primary Treatment With Rituximab-Supplemented CHOP Or HDS With Autograft: Long-Term Results Of The Multicenter Randomized GITMO/FIL Trial. *Blood.* 2013; 122(21): 551. DOI: 10.1182/blood.V122.21.551.551.
68. Ladetto M., De Marco F., Benedetti F., et al. Prospective, multicenter randomized GITMO/ILL 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. *Blood.* 2008; 111(8): 4004-13. DOI: 10.1182/blood-2007-10-116749.
69. Al Khabori M., de Almeida J.R., Guyatt G.H., et al. Autologous Stem Cell Transplantation in Follicular Lymphoma: a Systematic Review and Meta-analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2012; 104(1): 18-28. DOI: 10.1093/jnci/djr450.
70. Buysse M., Sargent D.J., Saad E.D. Survival Is Not a Good Outcome for Randomized Trials With Effective Subsequent Therapies. *J Clin Oncol.* 2011; 29(35): 4719-20. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.4206.
71. Zhuang S.H., Xiu L., Elsayed Y.A. Overall Survival: A Gold Standard in Search of a Surrogate. *Cancer J.* 2009; 15(5): 395-400. DOI: 10.1097/PPO.0b013e3181be231d.
72. Sebban C., Mounier N., Brousse N., et al. Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de. *Blood.* 2006; 108(8): 2540-4. DOI: 10.1182/blood-2006-03-013193.
73. Bachy E., Cerhan J.R., Salles G. Early progression of disease in follicular lymphoma is a robust correlate but not a surrogate for overall survival. *Blood Adv.* 2021; 5(6): 1729-32. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003797.
74. Freeman C.L., Kridel R., Moccia A.A., et al. Early progression after bendamustine-rituximab is associated with high risk of transformation in advanced stage follicular lymphoma. *Blood.* 2019; 134(9): 761-4. DOI: 10.1182/BLOOD.2019000258.
75. Ruminy P., Jardin F., Picquenot J.-M., et al. S μ mutation patterns suggest different progression pathways in follicular lymphoma: early direct or late from FL progenitor cells. *Blood.* 2008; 112(5): 1951-9. DOI: 10.1182/blood-2007-11-124560.
76. Griitti G., Pavoni C., Rambaldi A. Is there a role for minimal residual disease monitoring in follicular lymphoma in the chemoimmunotherapy era? *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2016; 9(1): e2017010. DOI: 10.4084/mjhidd.2017.010.
77. Zohren F., Bruns I., Pechtel S., et al. Prognostic value of circulating Bcl-2/IgH levels in patients with follicular lymphoma receiving first-line immunochemotherapy. *Blood.* 2015; 126(12): 1407-14. DOI: 10.1182/blood-2015-03-630012.

78. Pott C., Sehn L.H., Belada D., et al. MRD response in relapsed/refractory FL after obinutuzumab plus bendamustine or bendamustine alone in the GADOLIN trial. *Leukemia*. 2020; 34(2): 522–32. DOI: 10.1038/s41375-019-0559-9.
79. Delfau-Larue M.-H., van der Gucht A., Dupuis J., et al. Total metabolic tumor volume, circulating tumor cells, cell-free DNA: distinct prognostic value in follicular lymphoma. *Blood Adv*. 2018; 2(7): 807–16. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017015164.
80. Bachy E., Seymour J.F., Feugier P., et al. Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients With Follicular Lymphoma: Long-Term Results of the PRIMA Study. *J Clin Oncol*. 2019; 37(31): 2815–24. DOI: 10.1200/JCO.19.01073.
81. Salles G., Seymour J.F., Offner F., et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011; 377(9759): 42–51. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62175-7.
82. Fischer T., Ni A., Bantilan K.S., et al. The impact of anti-CD20-based therapy on hypogammaglobulinemia in patients with follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2022; 63(3): 573–82. DOI: 10.1080/10428194.2021.2010058.
83. Passamonti F., Cattaneo C., Arcaini L., et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol*. 2020; 7(10): e737–45. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30251-9.
84. Cartron G., Blasco H., Piantaud G., et al. Pharmacokinetics of rituximab and its clinical use: Thought for the best use? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007; 62(1): 43–52. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2006.09.004.
85. Dunleavy K., Hakim F., Kim H.K., et al. B-cell recovery following rituximab-based therapy is associated with perturbations in stromal derived factor-1 and granulocyte homeostasis. *Blood*. 2005; 106(3): 795–802. DOI: 10.1182/blood-2004-08-3198.

Информация об авторах

Смолянинова Анна Константиновна*, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, гематолог отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: annmo8@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0591-2589>

Беляева Анастасия Валерьевна, гематолог отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: dr.belyaeva.a@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8256-8801>

Сидорова Юлия Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: sidorova.y@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1936-0084>

78. Pott C., Sehn L.H., Belada D., et al. MRD response in relapsed/refractory FL after obinutuzumab plus bendamustine or bendamustine alone in the GADOLIN trial. *Leukemia*. 2020; 34(2): 522–32. DOI: 10.1038/s41375-019-0559-9.
79. Delfau-Larue M.-H., van der Gucht A., Dupuis J., et al. Total metabolic tumor volume, circulating tumor cells, cell-free DNA: distinct prognostic value in follicular lymphoma. *Blood Adv*. 2018; 2(7): 807–16. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017015164.
80. Bachy E., Seymour J.F., Feugier P., et al. Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients With Follicular Lymphoma: Long-Term Results of the PRIMA Study. *J Clin Oncol*. 2019; 37(31): 2815–24. DOI: 10.1200/JCO.19.01073.
81. Salles G., Seymour J.F., Offner F., et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011; 377(9759): 42–51. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62175-7.
82. Fischer T., Ni A., Bantilan K.S., et al. The impact of anti-CD20-based therapy on hypogammaglobulinemia in patients with follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2022; 63(3): 573–82. DOI: 10.1080/10428194.2021.2010058.
83. Passamonti F., Cattaneo C., Arcaini L., et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol*. 2020; 7(10): e737–45. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30251-9.
84. Cartron G., Blasco H., Piantaud G., et al. Pharmacokinetics of rituximab and its clinical use: Thought for the best use? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007; 62(1): 43–52. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2006.09.004.
85. Dunleavy K., Hakim F., Kim H.K., et al. B-cell recovery following rituximab-based therapy is associated with perturbations in stromal derived factor-1 and granulocyte homeostasis. *Blood*. 2005; 106(3): 795–802. DOI: 10.1182/blood-2004-08-3198.

Information about the authors

Anna K. Smolianinova*, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: annmo8@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0591-2589>

Anastasia V. Belyaeva, Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: dr.belyaeva.a@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8256-8801>

Yulia V. Sidorova, Researcher, Laboratory of Molecular Hematology National Medical Research Center for Hematology, e-mail: sidorova.y@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1936-0084>

Габеева Нелли Георгиевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, гематолог отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dr.gabeeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5171-0414>

Татарникова Светлана Андреевна, гематолог отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: lana.tatarnikova.89@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8803-1079>

Бадмажапова Дарима Сэмункоевна, кандидат медицинских наук, гематолог отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: darima-doctor@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4223-2366>

Королева Дарья Александровна, кандидат медицинских наук, гематолог отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: koroleva_12-12@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5762-8294>

Гемджян Эдуард Георгиевич, научный сотрудник лаборатории по изучению психических и неврологических расстройств при заболеваниях системы крови ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: edstat@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8357-977X>

Ковригина Алла Михайловна, доктор биологических наук, заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kovrigina.a@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Судариков Андрей Борисович, доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: a.sudarikov@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

Nelli G. Gabeeva, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Centre for Hematology,
e-mail: dr.gabeeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5171-0414>

Svetlana A. Tatarnikova, Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: lana.tatarnikova.89@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8803-1079>

Darima S. Badmajapova, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: darima-doctor@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4223-2366>

Daria A. Koroleva, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: koroleva_12-12@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5762-8294>

Eduard G. Gemdzian, Senior Researcher National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: edstat@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8357-977X>

Alla M. Kovrigina, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Department of pathological department, National Medical Research Centre for Hematology,
e-mail: kovrigina.a@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Andrey B. Sudarikov, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Molecular Genetics, National Medical Research Centre for Hematology,
e-mail: a.sudarikov@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

Нестерова Екатерина Сергеевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, гематолог отделения химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: nest.ek@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6035-9547>

Никulina Елена Евгеньевна, научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: nikulina.e@blood.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3914-8611>

Обухова Татьяна Никифоровна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией кариологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: obukhova_t@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>

Звонков Евгений Евгеньевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: zvonkov@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 02.05.2023

Принята к печати: 18.09.2023

Elena E. Nikulina, Researcher, Laboratory of Molecular Hematology, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: lenysh2007@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3914-8611>

Ekaterina S. Nesterova, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Chemotherapy of Lymphatic tumors with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: nest.ek@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6035-9547>

Tatyana N. Obukhova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Karyology Laboratory, National Medical Research Centre for Hematology, e-mail: obukhova_t@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>

Evgeny E. Zvonkov, Dr. Sci. (Med), Head of the Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: dr.zvonkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

* Corresponding author

Received 02 May 2023

Accepted 18 Sep 2023