

<https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-3-383-395>



СВОБОДНО ЦИРКУЛИРУЮЩАЯ ДНК ПРИ АГРЕССИВНЫХ ЗРЕЛОКЛЕТОЧНЫХ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМАХ И ЛИМФОМЕ ХОДЖКИНА

Смирнова С.Ю.*, Никулина Е.Е., Судариков А.Б.

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Изучение свободно циркулирующей ДНК (сцДНК) в плазме крови при гематологических заболеваниях вызывает все больший интерес. Накоплен значительный объем данных относительно диагностической и прогностической значимости выявления сцДНК и опухолевой сцДНК (соДНК) у онкогематологических больных.

Цель обзора литературы: анализ данных о значении выявления сцДНК при агрессивных В-клеточных лимфомах и лимфоме Ходжкина.

Основные сведения. Представлены литературные данные по изучению сцДНК, возможностей и ограничений различных методов исследования сцДНК у больных агрессивными В-клеточными лимфомами и лимфомой Ходжкина.

Ключевые слова: свободно циркулирующая ДНК, свободно циркулирующая опухолевая ДНК, агрессивные лимфомы, В-клеточные лимфомы, лимфома Ходжкина

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Смирнова С.Ю., Никулина Е.Е., Судариков А.Б. Свободно циркулирующая ДНК при агрессивных зрелоклеточных В-клеточных лимфомах и лимфоме Ходжкина. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(3):383–395. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-3-383-395>

CELL FREE DNA IN PATIENT WITH AGGRESSIVE MATURE CELL B-CELL LYMPHOMAS AND HODGKIN'S LYMPHOMA (LITERATURE REVIEW)

Smirnova S.Yu.*, Nikulina E.E., Sudarikov A.B.

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

ABSTRACT

Introduction. Cell free DNA (cfDNA), being an easily accessible and promising clinical material, as previously shown in obstetrics and general oncology, is of particular interest in hematology. In recent years, the study of plasma cfDNA in hematological diseases has been gaining increasing interest among researchers and physicians. To date, a significant amount of data cfDNA and tumor cfDNA (cftDNA) in patients with diseases of the blood system has been accumulated in the world literature.

Aim: to study the literature data on the cfDNA in aggressive B-cell lymphomas and Hodgkin's lymphoma (HL).

Main findings. The review presents the literature data on the study of cfDNA, the possibilities and limitations of using various methods of studying cfDNA in patients with aggressive B-cell lymphomas and HL.

Keywords: cell free DNA, cell free tumor DNA, aggressive lymphomas, B-cell lymphomas, Hodgkin's lymphoma

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Smirnova S.Yu., Nikulina E.E., Sudarikov A.B. Cell free DNA in patient with aggressive mature cell B-cell lymphomas and Hodgkin's lymphoma (literature review). Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(3):383–395 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-3-383-395>

Введение

Изучение свободно циркулирующей ДНК (сцДНК) в различных биологических жидкостях, в частности в плазме крови, при гематологических заболеваниях вызывает в последние годы большой интерес. Использование сцДНК из периферической крови для определения молекулярно-генетических характеристик генома опухоли в настоящее время представляется перспективным направлением развития гематологической диагностики. У человека впервые сцДНК выделена из плазмы здоровых доноров в 1948 г. [1], а первые исследования сцДНК у онкологических больных датируются 1977 г. [2]. В 1997 г. [3] сцДНК впервые исследована у больных В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями (лимфомы и В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ)). В качестве маркера опухоли использовали клональные реаранжировки генов тяжелой цепи Ig (IgH), в качестве метода исследования — полиакриламидный гель-электрофорез: у 86 % больных до лечения выявлена опухолевая сцДНК (соДНК), которая

быстро элиминировалась после лечения, а ее персистенция была связана с резистентным течением и ранним рецидивом.

сцДНК представляет собой двухцепочечные фрагменты молекул ДНК, составляющие в среднем от 130 до 170 пар нуклеотидов (п.н.) и предположительно являющиеся результатом расщепления хромосомной ДНК нуклеазами по участкам, не защищенным нуклеосомами [4]. У онкологических больных соДНК высвобождается в процессе апоптоза опухолевых клеток, их некроза и путем активной клеточной секреции [5–9]. За последнее десятилетие сцДНК исследована при разных типах лимфом. Именно для этих заболеваний изучение сцДНК представляет особый интерес, поскольку лимфомы обычно протекают без поражения костного мозга и крови — клинического материала, который может быть легко получен для исследования молекулярно-генетических особенностей опухолевых клеток и динамического контроля заболевания на фоне и после терапии. Согласно

рекомендациям Всемирной организации здравоохранения [9] «золотым стандартом» диагностики лимфом является гистологическое исследование опухолевого материала с последующим иммуногистохимическим (ИГХ) анализом биоптата.

Доступность опухолевого материала для биопсии при различных лимфомах варьирует в широких пределах. Относительно доступны для биопсии периферические лимфатические узлы при локальных или распространенных стадиях некоторых лимфом и крайне труднодоступны опухоли центральной нервной системы (ЦНС), опухоли забрюшинного пространства, иногда опухоли средостения при изолированном поражении перечисленных областей. Чаще всего для полноценной диагностики (гистологического и ИГХ-исследований, цитогенетического и молекулярно-генетического анализов) материала трепанобиопсии опухолевого образца оказывается недостаточно. Требуется проведение эксцизионной или инцизионной биопсии для получения достаточного по объему и качеству материала, что представляет сложности при труднодоступной локализации. В таких ситуациях сцДНК представляет собой диагностически значимый материал, поскольку установлена высокая степень соответствия генетических маркеров опухоли биоптата и сцДНК [4].

Для оценки распространенности опухолевого процесса при диагностике лимфом рекомендуется использовать классификацию Ann-Arbor в модификации Cotswold [10] и выполнять позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), всем больным в дебюте заболевания [11]. Недостаток как эксцизионной биопсии, так и инструментальных методов заключается в том, что они не отражают клональной гетерогенности, в то время как различные опухолевые клоны по-разному реагируют на лечение и напрямую влияют на выживание больных.

Одной из основных проблем при лечении злокачественных лимфом как с начальными, так и с продвинутыми стадиями остается контроль заболевания. ПЭТ/КТ рекомендуется использовать для оценки эффективности как в процессе лечения лимфом, так и после его окончания [12, 13]. Однако использование ПЭТ/КТ сопряжено с некоторыми сложностями. Одной из них является высокая частота ложноположительных результатов, обусловленных воспалительными/инфекционными осложнениями и гиперплазией тимуса [14–16], особенно у молодых больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) и диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) с поражением средостения. Кроме того, немаловажной проблемой является вероятность развития второго онкологического заболевания вследствие увеличения лучевой нагрузки [17], а также повышение тревожности у больных, которым необходимо после достижения ремиссии

и окончания лечения проходить контрольные обследования в течение нескольких лет [18]. Полученные в ходе исследований сцДНК и соДНК данные были использованы с целью получения информации о генетической гетерогенности опухоли при лимфомах и множественной миеломе, для классификации лимфом, мониторинга во время лечения, прогнозирования рецидива и для оценки кривых выживаемости [19–40]. Такой подход представляется актуальным с учетом невозможности проведения повторных биопсий остаточных опухолевых образований после лечения, а также одновременных биопсий опухолевых образований различных локализаций у больных с распространенными стадиями лимфом.

Цель настоящего обзора литературы — анализ данных о значении выявления сцДНК при агрессивных В-клеточных лимфомах и лимфоме Ходжкина.

Диффузная В-крупноклеточная лимфома

ДВККЛ занимает первое место в структуре заболеваемости В-клеточными лимфомами и представляет собой крайне гетерогенную группу опухолей лимфоидной ткани, характеризующихся различающимися клиническими проявлениями, ответом на лечение, иммуногистохимическими, иммунофенотипическими признаками, цитогенетическими и молекулярно-генетическими свойствами [9]. Стандартом иммунотерапии ДВККЛ является программа «R-СНОР» (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон), которая позволяет достичь стойкой ремиссии заболевания у 90% больных моложе 60 лет с I–II стадией заболевания, но малоэффективна у больных старшего возраста, с III–IV стадиями и массивным опухолевым поражением [41]. По молекулярно-генетическим свойствам опухолевых клеток ДВККЛ разделяют на подтипы, некоторые из которых характеризуются неблагоприятным прогнозом и изначально нуждаются в интенсификации терапии [42–45].

ДВККЛ была одной из первых нозологий в гематологии, при которой подробно исследована сцДНК. В 2015 г. было показано, что методом высокопроизводительного секвенирования (ВПС) IgH или таргетного ВПС возможно выявить соДНК у 80–100% больных [28, 46], при этом высокие значения доли соДНК в сцДНК из образцов плазмы напрямую коррелируют с международным прогностическим индексом, метаболическим объемом опухоли — количественным показателем, используемым для оценки общего объема опухолевой ткани, которая активно участвует в метаболических процессах, данный параметр измеряется с помощью методов визуализации (ПЭТ/КТ)), активностью лактатдегидрогеназы в сыворотке крови, стадией по Ann-Arbor [28, 45, 46], что позже подтверждено в других исследованиях [19, 29]. В дальнейшем М. Li и соавт. [47] установили, что средняя концентра-

ция сцДНК у больных ДВККЛ как минимум в 2 раза выше, чем у здоровых добровольцев, а уменьшение концентрации соДНК после лечения ассоциируется с полным или частичным ответом на терапию [47]. F. Scherer и соавт. [19] показали возможность определения генетического подтипа опухоли из клеток герминативного центра либо из активированных В-клеток по сцДНК у больных ДВККЛ так же хорошо, как и при помощи ИГХ на материале опухоли.

М. Roschewski и соавт. [28] исследовали сцДНК у больных ДВККЛ в динамике при проведении лечения и после окончания терапии методом ВПС IgH. Оказалось, что персистенция соДНК после 2 курсов химиотерапии связана с дальнейшей клинической прогрессией и более короткой 5-летней общей выживаемостью (ОВ), а появление в сцДНК маркера опухоли после достижения ремиссии позволяет выявить рецидив на 33–188 дней ранее инструментальных методов [19, 28], в том числе у больных после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых кроветворных клеток [48]. Специфичность метода составляет 80–90 %. В крупном проспективном исследовании (401 больной ДВККЛ и достигнутой после лечения полной метаболической ремиссией по данным ПЭТ/КТ) показано, что среди всех больных с рецидивом заболевания у 91 % была детектируемая соДНК в периоде наблюдения после лечения. Долю соДНК в сцДНК в этом исследовании оценивали методом ВПС каждые 3 мес/на протяжении 2 лет [49].

Используя метод количественного анализа ДНК CAPSeq (CAncer Personalized Profiling by deep Sequencing), F. Scherer и соавт. [19] показали, что соДНК является независимым прогностическим биомаркером и источником для выявления соматических мутаций при ДВККЛ. Авторы проанализировали 41 пару «геномная ДНК опухоли/сцДНК плазмы крови». Показано, что 91 % опухолевых мутаций выявляется в сцДНК. Чувствительность метода зависела от количества выделенной из плазмы сцДНК [19]. В другом исследовании [20], в котором проанализировано 36 пар «геномная ДНК опухоли/сцДНК плазмы крови», 83 % мутаций, выявленных в геномной ДНК опухоли, выявлены также и в сцДНК. Подтвержденные биопсией опухолевые мутации, не обнаруженные в сцДНК, имели низкую аллельную нагрузку в диагностической биопсийной ткани. Используя ту же методику, D. M. Kurtz и соавт. [29] установили прогностическую ценность исследования соДНК до лечения и при проведении лечения. Показана прямая корреляция между концентрацией соДНК в 1 мл плазмы и ОВ, а также бессобытийной выживаемостью (БСВ). Обнаружено, что концентрация соДНК (произведение мутационной аллельной нагрузки (в долях от 1) на концентрацию сцДНК в 1 мл плазмы) до начала лечения коррелирует с международным прогностическим индексом, опухолевой массой и генетическим подтипом опухоли пре-

диктором БСВ. Кроме того, авторы [29] предложили использовать при ДВККЛ критерии молекулярного ответа на терапию: ранний молекулярный ответ (двукратное логарифмическое уменьшение концентрации соДНК после 1 цикла терапии), и большой молекулярный ответ (уменьшение количества соДНК на 2,5 логарифма после 2 циклов терапии).

М. J. Frank и соавт. [50] исследовали сцДНК у больных с резистентным/рецидивирующим (Р/Р) течением ДВККЛ после терапии лимфоцитами с химерным антигенным рецептором и установили, что концентрация соДНК до лечения коррелировала с ОВ и БПВ. В данной работе у 70 % больных, ответивших на терапию, соДНК не обнаруживалась уже через 7 дней после инфузии. Другие исследования больных с Р/Р ДВККЛ показали аналогичные результаты [51–57].

Лимфома ЦНС

Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома ЦНС (ПДВККЛ-ЦНС) — это редкая (4 случая на 1 млн населения в год) и крайне агрессивная (без лечения больные умирают в течение 1–3 мес.) неходжкинская лимфома, которая обычно локализуется в паренхиме головного мозга, спинном мозге, лептоменингеальных оболочках или задних камерах глаза [58, 59]. Применение исследования сцДНК у больных ПДВККЛ-ЦНС изучено в меньшей степени по сравнению с ДВККЛ, однако минимально инвазивный доступ к патологической ДНК особенно привлекателен при данной нозологии, учитывая труднодоступную локализацию опухоли. Существенной особенностью ПДВККЛ-ЦНС является ее расположение — опухоль защищена гематоэнцефалическим барьером, и этим объясняют гораздо более низкие концентрации соДНК в плазме крови у таких больных по сравнению с больными ДВККЛ [60]. При этом концентрация соДНК в ликворе у таких больных значительно выше (в ~100 раз), чем в плазме крови, и сопоставима с концентрацией соДНК плазмы у больных ДВККЛ [60–62]. Используя лимфопанели для таргетного ВПС, M. Fontanilles и соавт. [27] (34 лимфома-ассоциированных мутации) и S. E. Yoon и соавт. [63] (54 лимфома-ассоциированных мутации) выявили соДНК в плазме крови лишь у 27 и 32 % больных ПДВККЛ-ЦНС соответственно, в то время как J. Mutter и соавт. [60] при помощи сверхчувствительного ВПС показали наличие соДНК в плазме крови у 78 % больных ПДВККЛ-ЦНС и в ликворе — у 100 % больных.

Исследования связи концентрации соДНК и сцДНК с опухолевой нагрузкой ограничены. Корреляции концентрации сцДНК в плазме крови с объемом опухоли обнаружено не было [27, 63], однако S. E. Yoon и соавт. [63] показали, что количество соДНК в плазме крови в значительной степени ассоциировалось с опухолевым объемом [63]. Теми же авторами впервые

продемонстрирована связь наличия соДНК в плазме крови до лечения с ОВ и БПВ.

Значение динамического исследования на различных этапах терапии соДНК/сцДНК в плазме и ликворе описано лишь в нескольких публикациях. С. Grommes и соавт. [61] оценили соДНК в ликворе у 9 больных лимфомой ЦНС, получавших лечение в рамках клинического исследования, в котором изучалась эффективность ибрутиниба в комбинации с метотрексатом и ритуксимабом. При этом у 7 больных с полным ответом на лечение соДНК после лечения не выявлена, в то время как у 2 больных с персистенцией соДНК в ликворе ответ на лечение отсутствовал [61]. S. Bobillo и соавт. [62] также показали, что повышение концентрации соДНК или появление соДНК в ликворе в процессе терапии было ассоциировано с прогрессией заболевания у 3 больных лимфомой ЦНС. J. A. Mutter и соавт. [60] исследовали соДНК в плазме у 28 больных, получавших иммунохимиотерапию, методом сверхчувствительного ВПС. Показано, что у больных с выявляемой во время лечения соДНК показатели БПВ и ОВ значительно ниже, чем у больных, у которых соДНК не выявлялась на протяжении всей индукции ремиссии.

Мутация *MYD88 L265P* характерна для ПДВККЛ-ЦНС и выявляется в 70 % случаев [64, 65]. Однонуклеотидные замены являются хорошими мишенями для мониторинга соДНК. Среди больных с выявленной мутацией в опухолевом материале методом капельной/Taq-Map полимеразной цепной реакции (ПЦР) в сцДНК плазмы крови *MYD88 L265P* выявлялась в диапазоне от 33 до 100 % больных, а в сцДНК ликвора — от 80 до 100 % [62, 66–71]. Среди всех больных с гистологически подтвержденным диагнозом ПДВККЛ-ЦНС мутация *MYD88 L265P* в сцДНК крови была выявлена у 40–83 %, в сцДНК ликвора — у 60–94 % больных [62, 66–71].

Лимфома Ходжкина

ЛХ — агрессивное В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, морфологическим субстратом которого являются крупные опухолевые многоядерные клетки Березовского — Рид — Штернберга (БРШ) и одноядерные — клетки Ходжкина. Прогноз при лечении в целом благоприятный. Однако больные ЛХ часто моложе больных другими агрессивными В-клеточными лимфопролиферативными новообразованиями. В связи с этим снижение интенсивности химиотерапии и лучевой нагрузки с целью предотвращения поздней токсичности (длительная слабость, бесплодие, остеонекроз, увеличение риска развития второй опухоли и др.) для них особенно актуально [72–76]. Р/Р течение заболевания, как правило, сложно поддается терапии. Существующие стратегии стратификации риска и оценки ответа на лечение основаны только на клинических особенностях и ин-

струментальной визуализации (ПЭТ/КТ) и не позволяют при диагностике выделить больных с высоким риском прогрессирования болезни.

Впервые сцДНК у больных ЛХ исследовали P. Vandenberghe и соавт. [37], выявившие у беременной женщины при пренатальном скрининге в сцДНК генетические аберрации, которые не были выявлены при исследовании кариотипа клеток амниотической жидкости и материнских лимфоцитов. Позже у больной был верифицирован диагноз классической ЛХ; показана полная конкордантность генетических аберраций, выявленных в сцДНК и в клетках БРШ.

В дальнейшем проспективно изучили сцДНК методом массивного параллельного секвенирования у 9 больных ЛХ и сравнили выявленные изменения с генетическими нарушениями в клетках БРШ, подтвердив полную конкордантность. Это исследование послужило первым доказательством возможности определения генетических аномалий опухолевых клеток при ЛХ секвенированием сцДНК. Показано, что концентрация сцДНК в плазме крови у больных ЛХ выше в 2 раза по сравнению со здоровыми лицами [77]. Несмотря на малое количество опухолевых клеток (всего 0,1–2 %) в суммарной опухолевой массе при ЛХ, соотношение количества соДНК с радиологической массой опухоли такое же, как при ДВККЛ, где объем опухолевых клеток может превышать 50 % [38, 78]. Этот факт может свидетельствовать в пользу большего высвобождения опухолевой ДНК клетками БРШ по сравнению с опухолевыми клетками ДВККЛ. Частая одновременная экспрессия как пролиферативных, так и апоптотических маркеров на клетках БРШ и наличие некроза в образцах биопсии при ЛХ подтверждают предположение о том, что активная пролиферация компенсируется высокой потерей клеток БРШ в результате апоптоза или некроза [37].

Геномные исследования соматических мутаций при ЛХ ограничены несколькими исследованиями, в которых использовались микродиссекция с лазерным захватом или проточная сортировка клеток БРШ из первичных опухолей [79]. Ранее было показано, что мутации *XPO1E571K* выявлялись у больных первичной медиастинальной лимфомой (ПМЛ) в 25 % случаев и были характерны для Р/Р течения [80, 81], однако крайне редко выявлялись у больных ЛХ, даже в сортированных опухолевых клетках [82]. Учитывая крайне малое количество опухолевых клеток при ЛХ — от 0,1 до 2 % от всей массы опухоли [83], что затрудняет генетические исследования клеток БРШ и требует применения высокочувствительных методов, а также тот факт, что клинические особенности течения заболевания и некоторые генетические аномалии в опухолевых клетках при ПМЛ и ЛХ, такие как мутации в генах *SOC31*, *PTPN* [84] и *STAT6* [85], сходны, V. Camus и соавт. [35] таргетно исследовали мутацию гена экспортина 1 (*XPO1E571K*) в сцДНК у 94 больных ЛХ вы-

сокочувствительным методом — капельной ПЦР [35]. Мутация *XPO1E571K* была выявлена у 24,2% больных в биоптатах опухоли, конкордантность выявления мутации в плазме и опухолевых биоптатах была значимой, больные на момент диагностики не отличались по клиническим характеристикам. Обнаружение *XPO1E571K* в сцДНК после лечения было связано со значительным снижением двухлетней БПВ (57,1%) по сравнению с отрицательными результатами (57,1% против 90,5%), что позволило предположить потенциальную значимость использования сцДНК для оценки минимальной остаточной болезни при ЛХ.

L. Buedts и соавт. [86] и L. Raman и соавт. [87] провели полногеномное секвенирование сцДНК у больных ЛХ ($n = 38$ и $n = 177$ соответственно). У 90% больных были выявлены различные генетические aberrации [86], показана связь концентрации сцДНК со стадией заболевания, объемом опухоли, мужским полом, повышением скорости оседания эритроцитов. Показано, что персистенция сцДНК была ассоциирована с рецидивом заболевания [86, 87]. S. Sobesky и соавт. [88] установили, что ранняя кинетика сцДНК всего через 1 нед. после начала лечения является предиктором рецидива при ПЭТ-негативном статусе [88]. Аналогичным образом у больных, достигших в результате лечения уменьшения содержания сцДНК на 2 и более логарифмических значения, в отдельных случаях наблюдаются благоприятные исходы независимо от статуса ПЭТ [38, 88, 89].

Таким образом, накоплен значительный объем данных о сцДНК и соДНК у онкогематологических больных. Помимо больных ДВККЛ, ПДВККЛ-ЦНС, ЛХ [20, 22–25, 27–30, 35–38, 90], сцДНК исследована при фолликулярной лимфоме [31–33], мантийноклеточной лимфоме [34], периферической Т-клеточной лимфоме [39, 40], множественной миеломе [21, 91, 92], Ph-негативных миелопролиферативных новообразованиях [93], макроглобулинемии Вальденстрема [94], миелодиспластическом синдроме, остром миелоидном лейкозе [95, 96] и др. Преимуществом исследования сцДНК плазмы является простота получения (легкодоступной при малоинвазивном вмешательстве), возможность многократных повторных и динамических исследований, высокая степень соответствия опухолевых маркеров, выявленных в материале биопсии и в сцДНК, корреляция с выживаемостью. Все эти характеристики позволяют рассматривать сцДНК как важный объект исследования при опухолевых заболеваниях крови, протекающих без поражения костного мозга и крови.

Однако из-за малого количества сцДНК (и тем более соДНК) в плазме крови (из 3 мл крови можно выделить ~12 нг сцДНК) для исследования этих молекул требуются высокочувствительные и специфичные методы, а также особые условия забора крови и срочная

доставка в лабораторию для быстрой обработки материала (плазма должна быть отделена от клеток крови в течение не более 6 ч [97]). Минимальный объем крови, который требуется для выделения адекватного количества сцДНК, — 10 мл, из которых можно получить 4–6 мл плазмы [97–100]. Длительное хранение крови, интенсивное перемешивание крови в пробирке с антикоагулянтном после забора, тонкие иглы для венозного доступа приводят к разрушению клеток крови, повышению концентрации геномной ДНК в плазме крови и деградации сцДНК [97]. Наиболее приемлемыми методами для исследования сцДНК являются методы с применением ПЦР (аллель-специфичная ПЦР и цифровая капельная ПЦР) и ВПС [101]. В качестве мишени для исследования могут использоваться те же маркеры, которые применяются при диагностике на опухолевом материале: однонуклеотидные замены, короткие инсерции/делеции, химерные транскрипты, Т- и В-клеточная клоальность, STR-профили (short tandem repeat — короткие tandemные повторы) и др.

Методы с применением ПЦР экономически эффективны, просты в использовании, дают быстрый результат, однако чаще всего пригодны для определения только одной мишени и могут служить для контроля минимальной остаточной болезни на различных этапах терапии (например, *MYD88* L265P при ПДВККЛ-ЦНС, ДВККЛ), но не для исследования генетической гетерогенности опухоли. Чувствительность метода не превышает 0,5%, т.е. можно выявить 1 фрагмент таргетной сцДНК на 200 фрагментов сцДНК. Чувствительность зависит от длины ДНК-мишени в ПЦР. Использование короткой ДНК-мишени (80–100 п.н.) в ПЦР позволяет более точно определять долю целевой ДНК, особенно в контексте анализа сцДНК в образце, в то время как ПЦР более длинных таргетных последовательностей обеспечивает выявление лишь части (20–40%) целевой сцДНК [100]. Технология ВПС позволяет выполнить массовое параллельное секвенирование молекул сцДНК.

В качестве универсальной опухолевой мишени для оценки МОБ при В-клеточных лимфомах могут использоваться клоальные реаранжировки генов *Ig*. Исследование перестроек генов *Ig* может быть выполнено при помощи ВПС, а также при помощи ПЦР с последующим фрагментным анализом. Чувствительность этих методов составляет ~1–5%. Учитывая описанную выше чувствительность методов для исследования сцДНК и особые требования к крови, из которой будет выполнено выделение сцДНК, к отрицательному результату исследования сцДНК следует относиться с большой настороженностью.

Отрицательный результат может свидетельствовать об отсутствии опухоли, однако нельзя исключить:

- присутствие опухолевых очагов в начальной стадии роста без разрушения клеток;

- вероятность деградации сцДНК до фрагментов слишком малого размера, недостаточного для выявления того или иного молекулярно-генетического таргета [100];

- избыток геномной сцДНК (воспаление, сосуществующий аутоиммунный процесс, химиотерапевтиче-

ское воздействие на здоровые клетки и др. [102–105]) или неправильные условия забора крови и транспортировки в лабораторию.

Положительный результат свидетельствует о наличии опухоли и может быть использован для диагностики и определения прогноза.

Литература

1. Mandel P., Métais P. Les acides nucléiques du plasma sanguin chez l'homme [The nucleic acids of blood plasma in humans]. C R Seances Soc Biol Fil. 1948;142(3–4):241–3 (In French).
2. Leon S.A., Shapiro B., Sklaroff D.M., Yaros M.J. Free DNA in the serum of cancer patients and the effect of therapy. Cancer Res. 1977;37(3):646–50.
3. Frickhofen N., Müller E., Sandherr M., et al. Rearranged Ig heavy chain DNA is detectable in cell-free blood samples of patients with B-cell neoplasia. Blood. 1997;90(12):4953–60.
4. Siravegna G., Mussolin B., Venesio T., et al. How liquid biopsies can change clinical practice in oncology. Ann Oncol. 2019;30(10):1580–90. DOI: 10.1093/annonc/mdz227.
5. Anker P., Lyautey J., Lederrey C., Stroun M. Circulating nucleic acids in plasma or serum. Clin Chim Acta. 2001;313(1–2):143–6. DOI: 10.1016/s0009-8981(01)00666-0.
6. Breitbach S., Tug S., Simon P. Circulating cell-free DNA: an up-coming molecular marker in exercise physiology. Sports Med. 2012;42(7):565–86. DOI: 10.2165/11631380-000000000-00000.
7. Rhodes A., Cecconi M. Cell-free DNA and outcome in sepsis. Crit Care. 2012;16(6):170. DOI: 10.1186/cc11508.
8. Anker P., Stroun M. Immunological aspects of circulating DNA. Ann N Y Acad Sci. 2006;1075:34–9. DOI: 10.1196/annals.1368.004.
9. Swerdlow S.H., Steven H., Campo E., et al., eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Cham (CH): International Agency for Research on Cancer; 2017. 417 p.
10. 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.
11. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E., et al., International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25(5):579–86. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.2403.
12. Eichenauer D.A., Aleman B.M.P., André M., et al., ESMO Guidelines Committee. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):19–29. DOI: 10.1093/annonc/mdy080.
13. Cwynarski K., Marzolini M.A.V., Barrington S.F., et al. The management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a British Society for Haematology Good Practice Paper. Br J Haematol. 2019;185(3):402–9. DOI: 10.1111/bjh.15731.
14. Brink I., Reinhardt M.J., Hoegerle S., et al. Increased metabolic activity in the thymus gland studied with 18F-FDG PET: age dependency and frequency after chemotherapy. J Nucl Med. 2001;42(4):591–5.
15. Cohen J.B., Behera M., Thompson C.A., Flowers C.R. Evaluating surveillance imaging for diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. Blood. 2017;129(5):561–4. DOI: 10.1182/blood-2016-08-685073.
16. Makis W., Derbekyan V., Hickeson M. Primary mediastinal large B-cell lymphoma (thymic lymphoma) imaged with F-18 FDG PET-CT. Clin Nucl Med. 2010;35(6):421–4. DOI: 10.1097/RLU.0b013e3181db4d33.

References

1. Mandel P., Métais P. Les acides nucléiques du plasma sanguin chez l'homme [The nucleic acids of blood plasma in humans]. C R Seances Soc Biol Fil. 1948;142(3–4):241–3 (In French).
2. Leon S.A., Shapiro B., Sklaroff D.M., Yaros M.J. Free DNA in the serum of cancer patients and the effect of therapy. Cancer Res. 1977;37(3):646–50.
3. Frickhofen N., Müller E., Sandherr M., et al. Rearranged Ig heavy chain DNA is detectable in cell-free blood samples of patients with B-cell neoplasia. Blood. 1997;90(12):4953–60.
4. Siravegna G., Mussolin B., Venesio T., et al. How liquid biopsies can change clinical practice in oncology. Ann Oncol. 2019;30(10):1580–90. DOI: 10.1093/annonc/mdz227.
5. Anker P., Lyautey J., Lederrey C., Stroun M. Circulating nucleic acids in plasma or serum. Clin Chim Acta. 2001;313(1–2):143–6. DOI: 10.1016/s0009-8981(01)00666-0.
6. Breitbach S., Tug S., Simon P. Circulating cell-free DNA: an up-coming molecular marker in exercise physiology. Sports Med. 2012;42(7):565–86. DOI: 10.2165/11631380-000000000-00000.
7. Rhodes A., Cecconi M. Cell-free DNA and outcome in sepsis. Crit Care. 2012;16(6):170. DOI: 10.1186/cc11508.
8. Anker P., Stroun M. Immunological aspects of circulating DNA. Ann N Y Acad Sci. 2006;1075:34–9. DOI: 10.1196/annals.1368.004.
9. Swerdlow S.H., Steven H., Campo E., et al., eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Cham (CH): International Agency for Research on Cancer; 2017. 417 p.
10. 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.
11. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E., et al., International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25(5):579–86. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.2403.
12. Eichenauer D.A., Aleman B.M.P., André M., et al., ESMO Guidelines Committee. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):19–29. DOI: 10.1093/annonc/mdy080.
13. Cwynarski K., Marzolini M.A.V., Barrington S.F., et al. The management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a British Society for Haematology Good Practice Paper. Br J Haematol. 2019;185(3):402–9. DOI: 10.1111/bjh.15731.
14. Brink I., Reinhardt M.J., Hoegerle S., et al. Increased metabolic activity in the thymus gland studied with 18F-FDG PET: age dependency and frequency after chemotherapy. J Nucl Med. 2001;42(4):591–5.
15. Cohen J.B., Behera M., Thompson C.A., Flowers C.R. Evaluating surveillance imaging for diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. Blood. 2017;129(5):561–4. DOI: 10.1182/blood-2016-08-685073.
16. Makis W., Derbekyan V., Hickeson M. Primary mediastinal large B-cell lymphoma (thymic lymphoma) imaged with F-18 FDG PET-CT. Clin Nucl Med. 2010;35(6):421–4. DOI: 10.1097/RLU.0b013e3181db4d33.

17. Chien S.H., Liu C.J., Hu Y.W., et al. Frequency of surveillance computed tomography in non-Hodgkin lymphoma and the risk of secondary primary malignancies: A nationwide population-based study. *Int J Cancer*. 2015;137(3):658–65. DOI: 10.1002/ijc.29433.
18. Thompson C.A., Charlson M.E., Schenkein E., et al. Surveillance CT scans are a source of anxiety and fear of recurrence in long-term lymphoma survivors. *Ann Oncol*. 2010;21(11):2262–6. DOI: 10.1093/annonc/mdq215.
19. Scherer F., Kurtz D.M., Newman A.M., et al. Distinct biological subtypes and patterns of genome evolution in lymphoma revealed by circulating tumor DNA. *Sci Transl Med*. 2016;8(364):364ra155. DOI: 10.1126/scitranslmed.aai8545.
20. Rossi D., Diop F., Spaccarotella E., et al. Diffuse large B-cell lymphoma genotyping on the liquid biopsy. *Blood*. 2017;129(14):1947–57. DOI: 10.1182/blood-2016-05-719641.
21. Soloveva M., Solovev M., Nikulina E., et al. Loss of Heterozygosity in the Circulating Tumor DNA and CD138+ Bone Marrow Cells in Multiple Myeloma. *Genes*. 2023;14(2):351. DOI: 10.3390/genes14020351.
22. Смирнова С.Ю., Никулина Е.Е., Габеева Н.Г. и др. Свободно циркулирующая ДНК в плазме у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой и В-клеточной лимфомой высокой степени злокачественности («double hit»/«triple hit»). *Клиническая онкогематология*. 2023;16(2):200–8. DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-2-200-208.
23. Габеева Н.Г., Королева Д.А., Татарникова С.А. и др. Промежуточные результаты терапии первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы по протоколам «ПМЛ-16» и «ПМЛ-19». *Гематология и трансфузиология*. 2022;67(3):328–50. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-328-350.
24. Смирнова С.Ю., Никулина Е.Е., Рыжикова Н.В. и др. Свободно циркулирующая ДНК плазмы у пациентов с первичной медиастинальной лимфомой. *Гематология и трансфузиология*. 2020;65(51):102–3.
25. Никулина Е.Е., Рисинская Н.В., Смирнова С.Ю. и др. Опухолевые маркеры в сДНК у пациентов с гемобластозами. *Гематология и трансфузиология*. 2022;67(52):62–3.
26. Soloveva M., Solovev M., Risinskaya N., et al. Loss of Heterozygosity and Mutations in the RAS-ERK Pathway Genes in Tumor Cells of Various Loci in Multiple Myeloma. *Int J Mol Sci*. 2024;25(17):9426. DOI: 10.3390/ijms25179426.
27. Fontanilles M., Marguet F., Bohers É., et al. Non-invasive detection of somatic mutations using next-generation sequencing in primary central nervous system lymphoma. *Oncotarget*. 2017;8(29):48157–68. DOI: 10.18632/oncotarget.18325.
28. Roschewski M., Dunleavy K., Pittaluga S., et al. Circulating tumour DNA and CT monitoring in patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma: a correlative biomarker study. *Lancet Oncol*. 2015;16(5):541–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70106-3.
29. Kurtz D.M., Scherer F., Jin M.C., et al. Circulating Tumor DNA Measurements As Early Outcome Predictors in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2018;36(28):2845–53. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.5246.
30. Herrera A.F., Tracy S., Croft B., et al. Risk profiling of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma by measuring circulating tumor DNA. *Blood Adv*. 2022;6(6):1651–60. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006415.
31. Distler A., Lakhota R., Phelan J.D., et al. A prospective study of clonal evolution in follicular lymphoma: circulating tumor DNA correlates with overall tumor burden and fluctuates over time without therapy. *Blood*. 2021;138(Suppl 1):1328. DOI: 10.1182/blood-2021-151096.
32. Sarkozy C., Huet S., Carlton V.E., et al. The prognostic value of clonal heterogeneity and quantitative assessment of plasma circulating clonal IG-VDJ sequences at diagnosis in patients with follicular lymphoma. *Oncotarget*. 2017;8(5):8765–74. DOI: 10.18632/oncotarget.14448.
33. 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
17. Chien S.H., Liu C.J., Hu Y.W., et al. Frequency of surveillance computed tomography in non-Hodgkin lymphoma and the risk of secondary primary malignancies: A nationwide population-based study. *Int J Cancer*. 2015;137(3):658–65. DOI: 10.1002/ijc.29433.
18. Thompson C.A., Charlson M.E., Schenkein E., et al. Surveillance CT scans are a source of anxiety and fear of recurrence in long-term lymphoma survivors. *Ann Oncol*. 2010;21(11):2262–6. DOI: 10.1093/annonc/mdq215.
19. Scherer F., Kurtz D.M., Newman A.M., et al. Distinct biological subtypes and patterns of genome evolution in lymphoma revealed by circulating tumor DNA. *Sci Transl Med*. 2016;8(364):364ra155. DOI: 10.1126/scitranslmed.aai8545.
20. Rossi D., Diop F., Spaccarotella E., et al. Diffuse large B-cell lymphoma genotyping on the liquid biopsy. *Blood*. 2017;129(14):1947–57. DOI: 10.1182/blood-2016-05-719641.
21. Soloveva M., Solovev M., Nikulina E., et al. Loss of Heterozygosity in the Circulating Tumor DNA and CD138+ Bone Marrow Cells in Multiple Myeloma. *Genes*. 2023;14(2):351. DOI: 10.3390/genes14020351.
22. Smirnova S.Yu., Nikulina E.E., Gabeeva N.G., et al. Plasma Cell-Free DNA in Patients with Diffuse Large B-Cell and B-Cell High-Grade (Double Hit/Triple Hit) Lymphomas. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2023;16(2):200–8 (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-2-200-208.
23. Gabeeva N.G., Koroleva D.A., Tatarnikova S.A., et al. Interim results of the PML-16, PML-19 protocols for primary mediastinal large B-cell lymphoma therapy. *Gematologiya i Transfuziologiya*. 2022;67(3):328–50 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-328-350.
24. Smirnova S.Yu., Nikulina E.E., Ryzhikova N.V., et al. Free circulating plasma DNA in patients with primary mediastinal lymphoma. *Gematologiya i Transfuziologiya*. 2020;65(51):102–3 (In Russian).
25. Nikulina E.E., Risinskaya N.V., Smirnova S.Yu., et al. Tumor markers in circulating cfDNA in patients with hemoblastoses. *Gematologiya i Transfuziologiya*. 2022;67(52):62–3 (In Russian).
26. Soloveva M., Solovev M., Risinskaya N., et al. Loss of Heterozygosity and Mutations in the RAS-ERK Pathway Genes in Tumor Cells of Various Loci in Multiple Myeloma. *Int J Mol Sci*. 2024;25(17):9426. DOI: 10.3390/ijms25179426.
27. Fontanilles M., Marguet F., Bohers É., et al. Non-invasive detection of somatic mutations using next-generation sequencing in primary central nervous system lymphoma. *Oncotarget*. 2017;8(29):48157–68. DOI: 10.18632/oncotarget.18325.
28. Roschewski M., Dunleavy K., Pittaluga S., et al. Circulating tumour DNA and CT monitoring in patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma: a correlative biomarker study. *Lancet Oncol*. 2015;16(5):541–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70106-3.
29. Kurtz D.M., Scherer F., Jin M.C., et al. Circulating Tumor DNA Measurements As Early Outcome Predictors in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2018;36(28):2845–53. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.5246.
30. Herrera A.F., Tracy S., Croft B., et al. Risk profiling of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma by measuring circulating tumor DNA. *Blood Adv*. 2022;6(6):1651–60. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006415.
31. Distler A., Lakhota R., Phelan J.D., et al. A prospective study of clonal evolution in follicular lymphoma: circulating tumor DNA correlates with overall tumor burden and fluctuates over time without therapy. *Blood*. 2021;138(Suppl 1):1328. DOI: 10.1182/blood-2021-151096.
32. Sarkozy C., Huet S., Carlton V.E., et al. The prognostic value of clonal heterogeneity and quantitative assessment of plasma circulating clonal IG-VDJ sequences at diagnosis in patients with follicular lymphoma. *Oncotarget*. 2017;8(5):8765–74. DOI: 10.18632/oncotarget.14448.
33. 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;2:807–16. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017015164.
34. Lakhota R., Melani C., Dunleavy K., et al. Circulating tumor DNA predicts therapeutic outcome in mantle cell lymphoma. *Blood Adv.* 2022;6:2667–80. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006397.
35. Camus V., Stamatoullas A., Mareschal S., et al. Detection and prognostic value of recurrent exportin 1 mutations in tumor and cell-free circulating DNA of patients with classical Hodgkin lymphoma. *Haematologica.* 2016;101(9):1094–101. DOI: 10.3324/haematol.2016.145102.
36. Primerano S., Burnelli R., Carraro E., et al. Kinetics of circulating plasma cell-free DNA in paediatric classical Hodgkin lymphoma. *J Cancer.* 2016;7(4):364–6. DOI: 10.7150/jca.13593.
37. Vandenberghe P., Wlodarska I., Tousseyn T., et al. Non-invasive detection of genomic imbalances in Hodgkin/Reed-Sternberg cells in early and advanced stage Hodgkin's lymphoma by sequencing of circulating cell-free DNA: a technical proof-of-principle study. *Lancet Haematol.* 2015;2(2):e55–65. DOI: 10.1016/S2352-3026(14)00039-8.
38. Spina V., Bruscaggin A., Cuccaro A., et al. Circulating tumor DNA reveals genetics, clonal evolution, and residual disease in classical Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2018;131:2413–25. DOI: 10.1182/blood-2017-11-812073.
39. Zhang W., Wang W., Han X., et al. Circulating tumor DNA by high-throughput sequencing of T cell receptor monitored treatment response and predicted treatment failure in T cell lymphomas. *Int J Lab Hematol.* 2021;43:1041–9. DOI: 10.1111/ijlh.13498.
40. Miljkovic M.D., Melani C., Pittaluga S., et al. Next-generation sequencing-based monitoring of circulating tumor DNA reveals clonotypic heterogeneity in untreated PTCL. *Blood Adv.* 2021;5:4198–210. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003679.
41. Pfreundschuh M., Kuhnt E., Trümper L., et al., MabThera International Trial (MInT) Group. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2011;12(11):1013–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70235-2.
42. Reddy A., Zhang J., Davis N.S., et al. Genetic and functional drivers of diffuse large B cell lymphoma. *Cell.* 2017;171(2):481–94.e15. DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.027.
43. Chapuy B., Stewart C., Dunford A.J., et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med.* 2018;24:679–90. DOI: 10.1038/s41591-018-0016-8.
44. Schmitz R., Wright G.W., Huang D.W., et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2018;378:1396–407. DOI: 10.1056/NEJMoa1801445.
45. Bohers E., Viailly P.J., Dubois S., et al. Somatic mutations of cell-free circulating DNA detected by next-generation sequencing reflect the genetic changes in both germinal center B-cell-like and activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphomas at the time of diagnosis. *Haematologica.* 2015;100(7):e280–4. DOI: 10.3324/haematol.2015.123612.
46. Kurtz D.M., Green M.R., Bratman S.V., et al. Noninvasive monitoring of diffuse large B-cell lymphoma by immunoglobulin high-throughput sequencing. *Blood.* 2015;125(24):3679–87. DOI: 10.1182/blood-2015-03-635169.
47. Li M., Xu C. Circulating cell-free DNA utility for the surveillance of patients with treated diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2017;29(9):637–8. DOI: 10.1016/j.clon.2017.03.008.
48. Herrera A.F., Kim H.T., Kong K.A., et al. Next-generation sequencing-based detection of circulating tumour DNA after allogeneic stem cell transplantation for lymphoma. *Br J Haematol.* 2016;175(5):841–50. DOI: 10.1111/bjh.14311.
- follicular lymphoma. *Blood Adv.* 2018;2:807–16. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017015164.
34. Lakhota R., Melani C., Dunleavy K., et al. Circulating tumor DNA predicts therapeutic outcome in mantle cell lymphoma. *Blood Adv.* 2022;6:2667–80. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006397.
35. Camus V., Stamatoullas A., Mareschal S., et al. Detection and prognostic value of recurrent exportin 1 mutations in tumor and cell-free circulating DNA of patients with classical Hodgkin lymphoma. *Haematologica.* 2016;101(9):1094–101. DOI: 10.3324/haematol.2016.145102.
36. Primerano S., Burnelli R., Carraro E., et al. Kinetics of circulating plasma cell-free DNA in paediatric classical Hodgkin lymphoma. *J Cancer.* 2016;7(4):364–6. DOI: 10.7150/jca.13593.
37. Vandenberghe P., Wlodarska I., Tousseyn T., et al. Non-invasive detection of genomic imbalances in Hodgkin/Reed-Sternberg cells in early and advanced stage Hodgkin's lymphoma by sequencing of circulating cell-free DNA: a technical proof-of-principle study. *Lancet Haematol.* 2015;2(2):e55–65. DOI: 10.1016/S2352-3026(14)00039-8.
38. Spina V., Bruscaggin A., Cuccaro A., et al. Circulating tumor DNA reveals genetics, clonal evolution, and residual disease in classical Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2018;131:2413–25. DOI: 10.1182/blood-2017-11-812073.
39. Zhang W., Wang W., Han X., et al. Circulating tumor DNA by high-throughput sequencing of T cell receptor monitored treatment response and predicted treatment failure in T cell lymphomas. *Int J Lab Hematol.* 2021;43:1041–9. DOI: 10.1111/ijlh.13498.
40. Miljkovic M.D., Melani C., Pittaluga S., et al. Next-generation sequencing-based monitoring of circulating tumor DNA reveals clonotypic heterogeneity in untreated PTCL. *Blood Adv.* 2021;5:4198–210. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003679.
41. Pfreundschuh M., Kuhnt E., Trümper L., et al., MabThera International Trial (MInT) Group. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2011;12(11):1013–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70235-2.
42. Reddy A., Zhang J., Davis N.S., et al. Genetic and functional drivers of diffuse large B cell lymphoma. *Cell.* 2017;171(2):481–94.e15. DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.027.
43. Chapuy B., Stewart C., Dunford A.J., et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med.* 2018;24:679–90. DOI: 10.1038/s41591-018-0016-8.
44. Schmitz R., Wright G.W., Huang D.W., et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2018;378:1396–407. DOI: 10.1056/NEJMoa1801445.
45. Bohers E., Viailly P.J., Dubois S., et al. Somatic mutations of cell-free circulating DNA detected by next-generation sequencing reflect the genetic changes in both germinal center B-cell-like and activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphomas at the time of diagnosis. *Haematologica.* 2015;100(7):e280–4. DOI: 10.3324/haematol.2015.123612.
46. Kurtz D.M., Green M.R., Bratman S.V., et al. Noninvasive monitoring of diffuse large B-cell lymphoma by immunoglobulin high-throughput sequencing. *Blood.* 2015;125(24):3679–87. DOI: 10.1182/blood-2015-03-635169.
47. Li M., Xu C. Circulating cell-free DNA utility for the surveillance of patients with treated diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2017;29(9):637–8. DOI: 10.1016/j.clon.2017.03.008.
48. Herrera A.F., Kim H.T., Kong K.A., et al. Next-generation sequencing-based detection of circulating tumour DNA after allogeneic stem cell transplantation for lymphoma. *Br J Haematol.* 2016;175(5):841–50. DOI: 10.1111/bjh.14311.

49. Kumar A., Westin J., Schuster S.J., et al. Interim Analysis from a Prospective Multi-center Study of Next-Generation Sequencing Minimal Residual Disease Assessment and CT Monitoring for Surveillance after Frontline Treatment in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Blood*. 2020;136(Suppl 1):46–7. DOI: 10.1182/blood-2020-138889.
50. Frank M.J., Hossain N.M., Bukhari A., et al. Monitoring of circulating tumor DNA improves early relapse detection after axicabtagene ciloleucel infusion in large B-Cell lymphoma: results of a prospective multiinstitutional trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(27):3034–43. DOI: 10.1200/JCO.21.00377.
51. Bohers E., Vially P.J., Becker S., et al. Noninvasive monitoring of diffuse large B-cell lymphoma by cell-free DNA high-throughput targeted sequencing: analysis of a prospective cohort. *Blood Cancer J*. 2018;8(8):74. DOI: 10.1038/s41408-018-0111-6.
52. Meriranta L., Alkods A., Pasanen A., et al. Molecular features encoded in the ctDNA reveal heterogeneity and predict outcome in high-risk aggressive B-cell lymphoma. *Blood*. 2022;139(12):1863–77. DOI: 10.1182/blood.2021012852.
53. Rivas-Delgado A., Nadeu F., Enjuanes A., et al. Mutational landscape and tumor burden assessed by cell-free DNA in diffuse large B-cell lymphoma in a population-based study. *Clin Cancer Res*. 2021;27:513–21. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2558.
54. Alig S., Macaulay C.W., Kurtz D.M., et al. Short diagnosis-to-treatment interval is associated with higher circulating tumor DNA levels in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2021;39:2605–16. DOI: 10.1200/JCO.20.02573.
55. Merryman R.W., Redd R.A., Taranto E., et al. Prognostic value of circulating tumor DNA (ctDNA) in autologous stem cell graft and post-transplant plasma samples among patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2020;136(Suppl 1):22–3. DOI: 10.1182/blood-2020-140965.
56. Swarder B., Kurtz D.M., Alig S., et al. Determinants of resistance to engineered T-cell therapies targeting CD19 in lymphoma. *Hematol Oncol*. 2021;39:n/a. DOI: 10.1002/hon.6_2879.
57. Assouline S.E., Nielsen T.H., Yu S., et al. Phase 2 study of panobinostat with or without rituximab in relapsed diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2016;128(2):185–94. DOI: 10.1182/blood-2016-02-699520.
58. Grommes C., DeAngelis L.M. Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(21):2410–18. DOI: 10.1200/JCO.2017.72.7602.
59. Fox C.P., Phillips E.H., Smith J., et al., British Society for Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2019;184(3):348–63. DOI: 10.1111/bjh.15661.
60. Mutter J.A., Alig S.K., Esfahani M.S., et al. Circulating tumor DNA profiling for detection, risk stratification, and classification of brain lymphomas. *J Clin Oncol*. 2023;41(9):1684–94. DOI: 10.1200/JCO.22.00826.
61. Grommes C., Tang S.S., Wolfe J., et al. Phase 1b trial of an ibrutinib-based combination therapy in recurrent/refractory CNS lymphoma. *Blood*. 2019;133(5):436–45. DOI: 10.1182/blood-2018-09-875732.
62. Bobillo S., Crespo M., Escudero L., et al. Cell free circulating tumor DNA in cerebrospinal fluid detects and monitors central nervous system involvement of B-cell lymphomas. *Haematologica*. 2021;106(2):513–21. DOI: 10.3324/haematol.2019.241208.
63. Yoon S.E., Kim Y.J., Shim J.H., et al. Plasma circulating tumor DNA in patients with primary central nervous system lymphoma. *Cancer Res Treat*. 2021;54(2):597–612. DOI: 10.4143/crt.2021.752.
64. Nakamura T, Tateishi K, Niwa T, et al. Recurrent mutations of CD79B and MYD88 are the hallmark of primary central nervous system lymphomas. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2016;42(3):279–90. DOI: 10.1111/nan.12259.
65. Vater I., Montesinos-Rongen M., Schlesner M., et al. The mutational pattern of primary lymphoma of the central nervous system determined by whole-exome sequencing. *Leukemia*. 2015;29(3):677–85. DOI: 10.1038/leu.2014.264.

66. Hattori K., Sakata-Yanagimoto M., Suehara Y., et al. Clinical significance of disease-specific MYD88 mutations in circulating DNA in primary central nervous system lymphoma. *Cancer Sci.* 2018;109(1):225–30. DOI: 10.1111/cas.13450.
67. Hiemcke-Jiwa L.S., Leguit R.J., Snijders T.J., et al. MYD88 p.(L265P) detection on cell-free DNA in liquid biopsies of patients with primary central nervous system lymphoma. *Br J Haematol.* 2019;185(5):974–7. DOI: 10.1111/bjh.15674.
68. Hiemcke-Jiwa L.S., Minnema M.C., Radersma-van Loon J.H., et al. The use of droplet digital PCR in liquid biopsies: a highly sensitive technique for MYD88 p.(L265P) detection in cerebrospinal fluid. *Hematol Oncol.* 2018;36(2):429–35. DOI: 10.1002/hon.2489.
69. Rimelien V., Ahle G., Pencreach E., et al. Tumor cell-free DNA detection in CSF for primary CNS lymphoma diagnosis. *Acta Neuropathol Commun.* 2019;7(1):43. DOI: 10.1186/s40478-019-0692-8.
70. Watanabe J., Natsumeda M., Kanemaru Y., et al. Comparison of circulating tumor DNA between body fluids in patients with primary central nervous system lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2019;60(14):3587–9. DOI: 10.1080/10428194.2019.1639169.
71. Ferreri A.J.M., Calimeri T., Lopedote P., et al. MYD88 L265P mutation and interleukin-10 detection in cerebrospinal fluid are highly specific discriminating markers in patients with primary central nervous system lymphoma: results from a prospective study. *Br J Haematol.* 2021;193(3):497–505. DOI: 10.1111/bjh.17357.
72. Kreissl S., Mueller H., Goergen H., et al., German Hodgkin Study Group. Cancer-related fatigue in patients with and survivors of Hodgkin's lymphoma: a longitudinal study of the German Hodgkin Study Group. *Lancet Oncol.* 2016;17:1453–62. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30093-6.
73. Eichenauer D.A., Thielen I., Haverkamp H., et al. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Blood.* 2014;123:1658–64. DOI: 10.1182/blood-2013-07-512657.
74. Behringer K., Mueller H., Goergen H., et al. Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 trials. *J Clin Oncol.* 2013;31(2):231–9. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.3721.
75. Borchmann S., Müller H., Haverkamp H., et al. Symptomatic osteonecrosis as a treatment complication in Hodgkin lymphoma: an analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Leukemia.* 2019;33(2):439–46. DOI: 10.1038/s41375-018-0240-8.
76. Borchmann S., Müller H., Hude I., et al. Thrombosis as a treatment complication in Hodgkin lymphoma patients: a comprehensive analysis of three prospective randomized German Hodgkin Study Group (GHSG) trials. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1329–34. DOI: 10.1093/annonc/mdz168.
77. Oki Y., Neelapu S.S., Fanale M., et al. Detection of classical Hodgkin lymphoma specific sequence in peripheral blood using a next-generation sequencing approach. *Br J Haematol.* 2015;169:689–93. DOI: 10.1111/bjh.13349.
78. Jin M., Kurtz D.M., Esfahani M.S., et al. Circulating tumor DNA as a biomarker for the noninvasive genotyping and monitoring of classical Hodgkin lymphoma. *Hemasphere.* 2018;2(Suppl 3):4–5. DOI: 10.1097/O1.HS9.0000547853.28395.1c.
79. Wienand K., Chapuy B., Stewart C., et al. Genomic analyses of flow-sorted Hodgkin Reed–Sternberg cells reveal complementary mechanisms of immune evasion. *Blood Adv.* 2019;3:4065–80. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001012.
80. Mareschal S., Dubois S., Vially P.-J., et al. Whole exome sequencing of relapsed/refractory patients expands the repertoire of somatic mutations in diffuse large B-cell lymphoma. *Genes Chromosomes Cancer.* 2015;55(3):251–67. DOI: 10.1002/gcc.22328.
66. Hattori K., Sakata-Yanagimoto M., Suehara Y., et al. Clinical significance of disease-specific MYD88 mutations in circulating DNA in primary central nervous system lymphoma. *Cancer Sci.* 2018;109(1):225–30. DOI: 10.1111/cas.13450.
67. Hiemcke-Jiwa L.S., Leguit R.J., Snijders T.J., et al. MYD88 p.(L265P) detection on cell-free DNA in liquid biopsies of patients with primary central nervous system lymphoma. *Br J Haematol.* 2019;185(5):974–7. DOI: 10.1111/bjh.15674.
68. Hiemcke-Jiwa L.S., Minnema M.C., Radersma-van Loon J.H., et al. The use of droplet digital PCR in liquid biopsies: a highly sensitive technique for MYD88 p.(L265P) detection in cerebrospinal fluid. *Hematol Oncol.* 2018;36(2):429–35. DOI: 10.1002/hon.2489.
69. Rimelien V., Ahle G., Pencreach E., et al. Tumor cell-free DNA detection in CSF for primary CNS lymphoma diagnosis. *Acta Neuropathol Commun.* 2019;7(1):43. DOI: 10.1186/s40478-019-0692-8.
70. Watanabe J., Natsumeda M., Kanemaru Y., et al. Comparison of circulating tumor DNA between body fluids in patients with primary central nervous system lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2019;60(14):3587–9. DOI: 10.1080/10428194.2019.1639169.
71. Ferreri A.J.M., Calimeri T., Lopedote P., et al. MYD88 L265P mutation and interleukin-10 detection in cerebrospinal fluid are highly specific discriminating markers in patients with primary central nervous system lymphoma: results from a prospective study. *Br J Haematol.* 2021;193(3):497–505. DOI: 10.1111/bjh.17357.
72. Kreissl S., Mueller H., Goergen H., et al., German Hodgkin Study Group. Cancer-related fatigue in patients with and survivors of Hodgkin's lymphoma: a longitudinal study of the German Hodgkin Study Group. *Lancet Oncol.* 2016;17:1453–62. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30093-6.
73. Eichenauer D.A., Thielen I., Haverkamp H., et al. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Blood.* 2014;123:1658–64. DOI: 10.1182/blood-2013-07-512657.
74. Behringer K., Mueller H., Goergen H., et al. Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 trials. *J Clin Oncol.* 2013;31(2):231–9. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.3721.
75. Borchmann S., Müller H., Haverkamp H., et al. Symptomatic osteonecrosis as a treatment complication in Hodgkin lymphoma: an analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Leukemia.* 2019;33(2):439–46. DOI: 10.1038/s41375-018-0240-8.
76. Borchmann S., Müller H., Hude I., et al. Thrombosis as a treatment complication in Hodgkin lymphoma patients: a comprehensive analysis of three prospective randomized German Hodgkin Study Group (GHSG) trials. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1329–34. DOI: 10.1093/annonc/mdz168.
77. Oki Y., Neelapu S.S., Fanale M., et al. Detection of classical Hodgkin lymphoma specific sequence in peripheral blood using a next-generation sequencing approach. *Br J Haematol.* 2015;169:689–93. DOI: 10.1111/bjh.13349.
78. Jin M., Kurtz D.M., Esfahani M.S., et al. Circulating tumor DNA as a biomarker for the noninvasive genotyping and monitoring of classical Hodgkin lymphoma. *Hemasphere.* 2018;2(Suppl 3):4–5. DOI: 10.1097/O1.HS9.0000547853.28395.1c.
79. Wienand K., Chapuy B., Stewart C., et al. Genomic analyses of flow-sorted Hodgkin Reed–Sternberg cells reveal complementary mechanisms of immune evasion. *Blood Adv.* 2019;3:4065–80. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001012.
80. Mareschal S., Dubois S., Vially P.-J., et al. Whole exome sequencing of relapsed/refractory patients expands the repertoire of somatic mutations in diffuse large B-cell lymphoma. *Genes Chromosomes Cancer.* 2015;55(3):251–67. DOI: 10.1002/gcc.22328.

81. Dubois S., Viailly P.J., Mareschal S., et al. Next Generation Sequencing in Diffuse Large B Cell Lymphoma Highlights Molecular Divergence and Therapeutic Opportunities: a LYSA Study. *Clin Cancer Res.* 2016;22(12):2919–28. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2305.
82. Reichel J., Chadburn A., Rubinstein P.G., et al. Flow sorting and exome sequencing reveal the oncogenome of primary Hodgkin and Reed–Sternberg cells. *Blood.* 2015;125(7):1061–72. DOI: 10.1182/blood-2014-11-610436.
83. Schmitz R., Stanelle J., Hansmann M.-L., Küppers R. Pathogenesis of classical and lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Annu Rev Pathol.* 2009;4:151–74. DOI: 10.1146/annurev.pathol.4.110807092209.
84. Steidl C., Gascoyne R.D. The molecular pathogenesis of primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood.* 2011;118(10):2659–69. DOI: 10.1182/blood-2011-05-326538.
85. Ritz O., Guiter C., Castellano F., et al. Recurrent mutations of the STAT6 DNA binding domain in primary mediastinal B-cell lymphoma. *Blood.* 2009;114(6):1236–42. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209759.
86. Buedts L., Wlodarska I., Finalet-Ferreiro J., et al. The landscape of copy number variations in classical Hodgkin lymphoma: a joint KU Leuven and LYSA study on cell-free DNA. *Blood Adv.* 2021;5(7):1991–2002. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003039.
87. Raman L., Van der Linden M., De Vriendt C., et al. Shallow-depth sequencing of cell-free DNA for Hodgkin and diffuse large B-cell lymphoma (differential) diagnosis: a standardized approach with underappreciated potential. *Haematologica.* 2022;107(1):211–20. DOI: 10.3324/haematol.2020.268813.
88. Sobesky S., Mammadova L., Cirillo M., et al. In-depth cell-free DNA sequencing reveals genomic landscape of Hodgkin's lymphoma and facilitates ultrasensitive residual disease detection. *Med.* 2021;2(10):1171–93.e11. DOI: 10.1016/j.medj.2021.09.002.
89. Camus V., Viennot M., Lequesne J., et al. Targeted genotyping of circulating tumor DNA for classical Hodgkin lymphoma monitoring: a prospective study. *Haematologica.* 2021;106(1):154–62. DOI: 10.3324/haematol.2019.237719.
90. Schroers-Martin J.G., Alig S., Garofalo A., et al. Molecular Monitoring of Lymphomas. *Annu Rev Pathol.* 2023;18:149–80. DOI: 10.1146/annurev-pathol-050520-044652.
91. Mithraprabhu S., Reynolds J., Turner R., et al. Circulating tumour DNA analysis predicts relapse and improves risk stratification in primary refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2023;13(1):25. DOI: 10.1038/s41408-023-00796-9.
92. Chiu B.C.-H., Zhang Z., Derman B.A., et al. Genome-wide profiling of 5-hydroxymethylcytosines in circulating cell-free DNA reveals population-specific pathways in the development of multiple myeloma. *J Hematol Oncol.* 2022;15(1):106. DOI: 10.1186/s13045-022-01327-y.
93. Garcia-Gisbert N., Fernández-Ibarrondo L., Fernández-Rodríguez C., et al. Circulating cell-free DNA improves the molecular characterisation of Ph-negative myeloproliferative neoplasms. *Br J Haematol.* 2021;192(2):300–9. DOI: 10.1111/bjh.17087.
94. Wu Y.Y., Jia M.N., Cai H., et al. Detection of the MYD88^{L265P} and CXCR4^{S338X} mutations by cell-free DNA in Waldenström macroglobulinemia. *Ann Hematol.* 2020;99(8):1763–9. DOI: 10.1007/s00277-020-04139-7.
95. Zhou X., Lang W., Mei C., et al. Serial monitoring of circulating tumour DNA on clinical outcome in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia. *Clin Transl Med.* 2023;13(7):e1349. DOI: 10.1002/ctm2.1349.
96. Zhu H., Feng G., Zhao N., et al. Characterization of Serous Cell-Free DNA in Myelodysplastic Syndromes. *Cell Transplant.* 2022;31:9636897221143363. DOI: 10.1177/09636897221143363.
97. Rossi D., Kurtz D.M., Roschewski M., et al. The development of liquid biopsy for research and clinical practice in lymphomas: report of the 15-ICML workshop on ctDNA. *Hematol Oncol.* 2020;38(1):34–7. DOI: 10.1002/hon.2704.
81. Dubois S., Viailly P.J., Mareschal S., et al. Next Generation Sequencing in Diffuse Large B Cell Lymphoma Highlights Molecular Divergence and Therapeutic Opportunities: a LYSA Study. *Clin Cancer Res.* 2016;22(12):2919–28. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2305.
82. Reichel J., Chadburn A., Rubinstein P.G., et al. Flow sorting and exome sequencing reveal the oncogenome of primary Hodgkin and Reed–Sternberg cells. *Blood.* 2015;125(7):1061–72. DOI: 10.1182/blood-2014-11-610436.
83. Schmitz R., Stanelle J., Hansmann M.-L., Küppers R. Pathogenesis of classical and lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Annu Rev Pathol.* 2009;4:151–74. DOI: 10.1146/annurev.pathol.4.110807092209.
84. Steidl C., Gascoyne R.D. The molecular pathogenesis of primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood.* 2011;118(10):2659–69. DOI: 10.1182/blood-2011-05-326538.
85. Ritz O., Guiter C., Castellano F., et al. Recurrent mutations of the STAT6 DNA binding domain in primary mediastinal B-cell lymphoma. *Blood.* 2009;114(6):1236–42. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209759.
86. Buedts L., Wlodarska I., Finalet-Ferreiro J., et al. The landscape of copy number variations in classical Hodgkin lymphoma: a joint KU Leuven and LYSA study on cell-free DNA. *Blood Adv.* 2021;5(7):1991–2002. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003039.
87. Raman L., Van der Linden M., De Vriendt C., et al. Shallow-depth sequencing of cell-free DNA for Hodgkin and diffuse large B-cell lymphoma (differential) diagnosis: a standardized approach with underappreciated potential. *Haematologica.* 2022;107(1):211–20. DOI: 10.3324/haematol.2020.268813.
88. Sobesky S., Mammadova L., Cirillo M., et al. In-depth cell-free DNA sequencing reveals genomic landscape of Hodgkin's lymphoma and facilitates ultrasensitive residual disease detection. *Med.* 2021;2(10):1171–93.e11. DOI: 10.1016/j.medj.2021.09.002.
89. Camus V., Viennot M., Lequesne J., et al. Targeted genotyping of circulating tumor DNA for classical Hodgkin lymphoma monitoring: a prospective study. *Haematologica.* 2021;106(1):154–62. DOI: 10.3324/haematol.2019.237719.
90. Schroers-Martin J.G., Alig S., Garofalo A., et al. Molecular Monitoring of Lymphomas. *Annu Rev Pathol.* 2023;18:149–80. DOI: 10.1146/annurev-pathol-050520-044652.
91. Mithraprabhu S., Reynolds J., Turner R., et al. Circulating tumour DNA analysis predicts relapse and improves risk stratification in primary refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2023;13(1):25. DOI: 10.1038/s41408-023-00796-9.
92. Chiu B.C.-H., Zhang Z., Derman B.A., et al. Genome-wide profiling of 5-hydroxymethylcytosines in circulating cell-free DNA reveals population-specific pathways in the development of multiple myeloma. *J Hematol Oncol.* 2022;15(1):106. DOI: 10.1186/s13045-022-01327-y.
93. Garcia-Gisbert N., Fernández-Ibarrondo L., Fernández-Rodríguez C., et al. Circulating cell-free DNA improves the molecular characterisation of Ph-negative myeloproliferative neoplasms. *Br J Haematol.* 2021;192(2):300–9. DOI: 10.1111/bjh.17087.
94. Wu Y.Y., Jia M.N., Cai H., et al. Detection of the MYD88^{L265P} and CXCR4^{S338X} mutations by cell-free DNA in Waldenström macroglobulinemia. *Ann Hematol.* 2020;99(8):1763–9. DOI: 10.1007/s00277-020-04139-7.
95. Zhou X., Lang W., Mei C., et al. Serial monitoring of circulating tumour DNA on clinical outcome in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia. *Clin Transl Med.* 2023;13(7):e1349. DOI: 10.1002/ctm2.1349.
96. Zhu H., Feng G., Zhao N., et al. Characterization of Serous Cell-Free DNA in Myelodysplastic Syndromes. *Cell Transplant.* 2022;31:9636897221143363. DOI: 10.1177/09636897221143363.
97. Rossi D., Kurtz D.M., Roschewski M., et al. The development of liquid biopsy for research and clinical practice in lymphomas: report of the 15-ICML workshop on ctDNA. *Hematol Oncol.* 2020;38(1):34–7. DOI: 10.1002/hon.2704.

98. Huet S., Salles G. Potential of circulating tumor DNA for the management of patients with lymphoma. *JCO Oncol Pract.* 2020;16:561–8. DOI: 10.1200/JOP.19.00691.
99. Schroers-Martin J.G., Kurtz D.M., Soo J., et al. Determinants of circulating tumor DNA levels across lymphoma histologic subtypes. *Blood.* 2017;130(Suppl 1):4018. DOI: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.4018.4018.
100. Никулина Е.Е., Рисинская Н.В., Дубова О.Е. и др. Влияние размера ДНК-мишени на эффективность измерения химеризма в циркулирующей свободной ДНК плазмы. *Трансплантология.* 2024;16(4):458–72. DOI: 10.23873/2074-0506-2024-16-4-458-472.
101. Lauer E.M., Mutter J., Scherer F. Circulating tumor DNA in B-cell lymphoma: technical advances, clinical applications, and perspectives for translational research. *Leukemia.* 2022;36(9):2151–64. DOI: 10.1038/s41375-022-01618-w.
102. Che H., Jatsenko T., Lannoo L., et al. Machine learning-based detection of immune-mediated diseases from genome-wide cell-free DNA sequencing datasets. *NPJ Genom Med.* 2022;7(1):55. DOI: 10.1038/s41525-022-00325-w.
103. Peng Y., Wu Y., Chen S., et al. Circulating cell-free DNA correlate to disease activity and treatment response of patients with radiographic axial spondyloarthritis. *Sci Rep.* 2024;14(1):178. DOI: 10.1038/s41598-023-50543-0.
104. MacKinnon H.J., Kolarova T.R., Katz R., et al. The impact of maternal autoimmune disease on cell-free DNA test characteristics. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2021;3(6):100466. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2021.100466.
105. Duvvuri B., Lood C. Cell-Free DNA as a Biomarker in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Front Immunol.* 2019;10:502. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00502.

Информация об авторах

Смирнова Светлана Юрьевна*, кандидат медицинских наук, гематолог клинико-диагностического отделения гематологии и химиотерапии с дневным стационаром; научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: smirnova-s-ju@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6220-8868>

Никулина Елена Евгеньевна, научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: lenysh2007@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3914-8611>

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

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 04.06.2025

Принята к печати: 01.09.2025

98. Huet S., Salles G. Potential of circulating tumor DNA for the management of patients with lymphoma. *JCO Oncol Pract.* 2020;16:561–8. DOI: 10.1200/JOP.19.00691.
99. Schroers-Martin J.G., Kurtz D.M., Soo J., et al. Determinants of circulating tumor DNA levels across lymphoma histologic subtypes. *Blood.* 2017;130(Suppl 1):4018. DOI: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.4018.4018.
100. Nikulina E.E., Risinskaya N.V., Dubova O.E., et al. Effect of DNA target size on the efficiency of chimerism measurement in circulating free plasma DNA. *Transplantologiya.* 2024;16(4):458–72 (In Russian). DOI: 10.23873/2074-0506-2024-16-4-458-472.
101. Lauer E.M., Mutter J., Scherer F. Circulating tumor DNA in B-cell lymphoma: technical advances, clinical applications, and perspectives for translational research. *Leukemia.* 2022;36(9):2151–64. DOI: 10.1038/s41375-022-01618-w.
102. Che H., Jatsenko T., Lannoo L., et al. Machine learning-based detection of immune-mediated diseases from genome-wide cell-free DNA sequencing datasets. *NPJ Genom Med.* 2022;7(1):55. DOI: 10.1038/s41525-022-00325-w.
103. Peng Y., Wu Y., Chen S., et al. Circulating cell-free DNA correlate to disease activity and treatment response of patients with radiographic axial spondyloarthritis. *Sci Rep.* 2024;14(1):178. DOI: 10.1038/s41598-023-50543-0.
104. MacKinnon H.J., Kolarova T.R., Katz R., et al. The impact of maternal autoimmune disease on cell-free DNA test characteristics. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2021;3(6):100466. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2021.100466.
105. Duvvuri B., Lood C. Cell-Free DNA as a Biomarker in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Front Immunol.* 2019;10:502. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00502.

Information about the authors

Svetlana Yu. Smirnova*, Cand. Sci. (Med.), hematologist of the clinical diagnostic department of hematology and chemotherapy with a day hospital; Researcher, Laboratory of Molecular Hematology National Medical Research Center for Hematology, e-mail: smirnova-s-ju@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6220-8868>

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>

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>

* Corresponding author

Received 04 Jun 2025

Accepted 01 Sep 2025