Клиническая онкогематология. 2023;16(4):361–9

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ клиническая

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

# Фолликулярная лимфома 1–3А цитологического типа с наличием или отсутствием t(14;18)(q32;q21): прогноз, выбор противоопухолевой терапии и ее результаты

*Е.С. Нестерова, Е.Е. Звонков, А.М. Ковригина, Т.Н. Обухова, Б.В. Бидерман, А.Б. Судариков, Я.К. Мангасарова, А.У. Магомедова, А.К. Смольянинова, С.М. Куликов, Е.Н. Паровичникова*

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,
Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

## РЕФЕРАТ

**Цель.** Определить прогностическое значение t(14;18)(q32;q21) при фолликулярной лимфоме (ФЛ) 1–3А цитологического типа. Оценить эффективность противоопухолевого лечения в группах пациентов «t(14;18)+ ФЛ» и «t(14;18)– ФЛ» с анализом наблюдений неэффективной терапии.

**Материалы и методы.** В ретроспективно-проспективное исследование, проведенное с 2001 по 2022 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, включено 362 больных с впервые диагностированной ФЛ 1–3А цитологического типа. Стратификация пациентов на группы риска проводилась с использованием прогностических моделей FLIPI и PPI3 (Personalized Predictive Index*). Больные были в возрасте 30–81 год (медиана 52 года). Женщин было 225, мужчин — 137. Лечение пациентов проводилось по схемам: R-B ($n$ = 80), R-CHOP ($n$ = 189), R-CHOP (4 цикла) + R-DHAP (2 цикла) ($n$ = 28), R-CHOP (4 цикла) + R-DHAP (2 цикла) + аутоТГСК в первой линии терапии ($n$ = 65). Все пациенты, включенные в настоящее исследование, независимо от варианта лекарственного противоопухолевого лечения получали ритуксимаб в поддерживающем режиме в течение 2 лет. Стандартное цитогенетическое исследование, а также FISH выполнены у 265/362 (73 %) больных.

**Результаты.** Сформированы две сопоставимые группы пациентов: «t(14;18)+ ФЛ» ($n$ = 196) и «t(14;18)– ФЛ» ($n$ = 69). Группа без цитогенетического исследования/FISH ($n$ = 97) из анализа исключена. У пациентов с отсутствием t(14;18) статистически значимо чаще встречались неблагоприятные факторы прогноза: 3А цитологический

* Персонализированный прогностический индекс (PPI3) — оригинальная прогностическая модель, специально разработанная для фолликулярной лимфомы в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Clinical oncohematology. 2023;16(4):361–9

ONCOHEMATOLOGY clinical

LYMPHOID TUMORS

# Follicular Lymphoma of Grades 1–3A With and Without t(14;18)(q32;q21): A Prognosis, Choice of Chemotherapy and Its Outcomes

*ES Nesterova, EE Zvonkov, AM Kovrigina, TN Obukhova, BV Biderman, AB Sudarikov, YaK Mangasarova, AU Magomedova, AK Smolyaninova, SM Kulikov, EN Parovichnikova*

National Research Center for Hematology,
4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

## ABSTRACT

**Aim.** To determine the prognostic value of t(14;18)(q32;q21) in follicular lymphoma (FL) of grades 1–3A, to assess the chemotherapy efficacy in “t(14;18)+ FL” and “t(14;18)– FL” patients, and to analyze the cases of ineffective therapy.

**Materials & Methods.** The retrospective/prospective study carried out at the National Research Center for Hematology in the period of 2001–2022 enrolled 362 patients with newly diagnosed FL of grades 1–3A. Their risk stratification was based on predictive models FLIPI and PPI3 (Personalized Predictive Index*). The patients were 30–81 years of age (median 52 years). There were 225 women and 137 men. They received the following regimens: R-B ($n$ = 80), R-CHOP ($n$ = 189), R-CHOP (4 cycles) + R-DHAP (2 cycles) ($n$ = 28), and R-CHOP (4 cycles) + R-DHAP (2 cycles) + auto-HSCT in the first-line therapy ($n$ = 65). For 2 years, maintenance rituximab therapy was administered to all the enrolled patients, whichever drug chemotherapy they received. Standard cytogenetic analysis and FISH were carried out in 265/362 (73 %) patients.

**Results.** Patients were divided into two comparable groups: “t(14;18)+ FL” ($n$ = 196) and “t(14;18)– FL” ($n$ = 69). Patients without cytogenetics/FISH ($n$ = 97) were excluded from the analysis. In patients without t(14;18), poor prognostic factors, such as grade 3A ($p$ = 0.003) and Ki-67 > 35 % ($p$ = 0.001), were identified significantly more often, and also high PPI3 risk was reported ($p$ = 0.008). No differences ($p$ = 0.84) were detected during FLIPI risk stratification of patients. Bone marrow lesions were observed significantly more often

* Personalized Predictive Index (PPI3) is an original predictive model specially developed for follicular lymphoma at the National Research Center for Hematology.

тип ($p$ = 0,003), Ki-67 > 35 % ($p$ = 0,001), а также отмечался высокий риск по шкале PPI3 ($p$ = 0,008). При распределении пациентов на группы риска по FLIPI различий не выявлено ($p$ = 0,84). Поражение костного мозга встречалось статистически значимо чаще в группе «t(14;18)+ ФЛ» в сравнении с «t(14;18)– ФЛ» ($p$ = 0,002). У пациентов из группы «t(14;18)– ФЛ» результаты противоопухолевого лечения по показателям 2-летней БСВ и ОВ оказались существенно хуже, чем в группе «t(14;18)+ ФЛ».

**Заключение.** Группа больных ФЛ с t(14;18) оказалась наиболее многочисленной и прогностически более благоприятной. Схемы иммунохимиотерапии R-B и R-CHOP наиболее оправданы в первой линии терапии при ФЛ низкого риска по шкале PPI3. Результаты терапии сопоставимы по эффективности. У больных ФЛ с наличием t(14;18) из групп промежуточного и высокого риска по шкале PPI3 наиболее эффективной в первой линии оказалась программа терапии, включавшая последовательное применение R-CHOP, R-DHAP, аутоТГСК. По результатам настоящего исследования ФЛ 1–3А цитологического типа без t(14;18) вполне можно рассматривать как прогностически неблагоприятный вариант этой злокачественной лимфоидной опухоли. Частота ранних рецидивов/прогрессирования после стандартной иммунохимиотерапии (R-B, R-CHOP), по нашим данным, достигает 60 %. При использовании у больных с впервые диагностированной ФЛ программ, включающих последовательное применение R-CHOP, R-DHAP, аутоТГСК в первой линии терапии, этот показатель снижается до 30 %. Полученные нами результаты подтверждают необходимость дальнейшей разработки новых подходов к терапии ФЛ.

**Ключевые слова:** фолликулярная лимфома, прогноз, t(14;18)(q32;q21).

**Получено:** 15 марта 2023 г.
**Принято в печать:** 6 сентября 2023 г.

*Для переписки:* Екатерина Сергеевна Нестерова, канд. мед. наук, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(495)612-23-61, +7(910)429-62-26; e-mail: nest.ek@yandex.ru

*Для цитирования:* Нестерова Е.С., Звонков Е.Е., Ковригина А.М. и др. Фолликулярная лимфома 1–3А цитологического типа с наличием или отсутствием t(14;18)(q32;q21): прогноз, выбор противоопухолевой терапии и ее результаты. Клиническая онкогематология. 2023;16(4):361–9.

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-4-361-369

in “t(14;18)+ FL” compared to “t(14;18)– FL” ($p$ = 0.002). The chemotherapy outcomes, such as 2-year EFS and OS, appeared to be considerably worse in “t(14;18)– FL” compared to “t(14;18)+ FL” patients.

**Conclusion.** The group of FL patients with t(14;18) appeared to be most numerous and more prognostically favorable. Immunochemotherapy regimens R-B and R-CHOP are more justified in the first-line therapy of FL with low PPI3 risk. Therapy outcomes were comparable in efficacy. In intermediate and high PPI3 risk FL patients with t(14;18), the most effective first-line therapy was the one with consistent administration of R-CHOP, R-DHAP, and auto-HSCT. Based on the results of this study, FL of grades 1–3A without t(14;18) can well be considered to be a prognostically unfavorable variant of this malignant lymphoid tumor. The rate of early relapses/progression after the standard immunochemotherapy (R-B and R-CHOP), according to our data, is 60 %. In patients with newly diagnosed FL who received consistent administration of R-CHOP, R-DHAP, and auto-HSCT in the first-line therapy, this rate drops to 30 %. Our results clearly indicate the need for new FL treatment approaches.

**Keywords:** follicular lymphoma, prognosis, t(14;18)(q32;q21).

**Received:** March 15, 2023
**Accepted:** September 6, 2023

*For correspondence:* Ekaterina Sergeevna Nesterova, MD, PhD, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(495)612-23-61, +7(910)429-62-26; e-mail: nest.ek@yandex.ru

*For citation:* Nesterova ES, Zvonkov EE, Kovrigina AM, et al. Follicular Lymphoma of Grades 1–3A With and Without t(14;18)(q32;q21): A Prognosis, Choice of Chemotherapy and Its Outcomes. Clinical oncohematology. 2023;16(4):361–9. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-4-361-369

## ВВЕДЕНИЕ

Фолликулярная лимфома (ФЛ) — один из наиболее часто встречающихся вариантов неходжкинских лимфом (НХЛ). Этот иммуноморфологический вариант НХЛ характеризуется выраженной клинико-патоморфологической гетерогенностью [1]. У 20 % больных, несмотря на адекватную индукционную терапию, наблюдается раннее прогрессирование заболевания (POD24) с медианой общей выживаемости менее 5 лет [2–4]. Изучение механизмов, лежащих в основе гетерогенности ФЛ, представляется важной задачей. При разработке протоколов терапии необходимо учитывать выявленные факторы прогноза.

Генетическим маркером классической (нодальной) ФЛ служит транслокация t(14;18)(q32;q21). Последняя обнаруживается у 60–90 % больных ФЛ, что приводит к гиперэкспрессии гена *BCL2* и, соответственно, антиапоптотического белка BCL2 [1]. В 10–40 % случаев ФЛ t(14;18) отсутствует [5]. Отсутствие t(14;18) фиксируется в 10 % случаев ФЛ 1–2-го цитологического типа, в 30–40 % — 3А и 70–85 % — 3В типа [5–7]. В то же время O.K. Weinberg и соавт. [8], D.E. Horsman и соавт. [9] на небольшом числе наблюдений ($n$ = 41) показали, что отсутствие t(14;18), наоборот, чаще имеет место при

1–2-м цитологическом типе ФЛ, чем при 3-м. В работе E. Leich и соавт., посвященной изучению морфологических особенностей ФЛ в группах с наличием или отсутствием t(14;18), различий не выявлено [10]. Таким образом, противоречивость данных свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения взаимосвязи морфологических характеристик опухолевой ткани и цитогенетических нарушений при ФЛ.

Обращают на себя внимание сообщения, в которых освещаются патогенетические особенности ФЛ без t(14;18). Гиперэкспрессия белка BCL2 опухолевыми клетками при отсутствии t(14;18) может объясняться другими факторами, влияющими на этот процесс [9]. Ключевую роль в патогенезе ФЛ без t(14;18) играет реаранжировка гена *BCL6* в локусе 3q27 [11]. В результате t(14;18) активация экспрессии гена *BCL6* происходит так же, как и гена *BCL2*. Реаранжировка гена *BCL6* встречается чаще при 3-м цитологическом типе ФЛ (44 %), что биологически напоминает диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВКЛ), реже — при 1–2-м типе (22 %) [12, 13].

В группах с наличием или отсутствием t(14;18) наблюдаются различия в уровне дифференцировки опухолевых В-клеток [13, 14]. На это указывают результаты исследований, посвященных изучению профиля экспрессии генов в этих группах. При ФЛ с t(14;18) преимущественно наблюдается гиперэкспрессия генов, регулирующих герминальные этапы дифференцировки В-клеток. При отсутствии t(14;18) отмечается гиперэкспрессия генов, ответственных за постфолликулярные (постгерминальные) этапы дифференцировки В-клеток [14–18]. Несмотря на такое распределение, при ФЛ без t(14;18) обнаружены соматические гипермутации, характерные для GCB-клеток. На этом основании исследователи высказали предположение, что опухолевые В-клетки ФЛ без t(14;18) имеют иммунофенотип клеток GCB-типа, которые еще не прошли этапы герминальной дифференцировки, однако находятся уже на завершающей ее стадии.

Согласно мнению большинства исследователей, ФЛ с отсутствием t(14;18) протекает подобно ДВКЛ [9, 19, 20]. В то же время работа D. Nann и соавт. [15] противоречит этим данным: ФЛ без t(14;18) чаще встречается у женщин, обычно диагностируется на ранних клинических стадиях при постановке диагноза, в 60 % случаев характеризуется нодулярным характером роста опухоли и имеет благоприятный прогноз. В литературе отсутствуют данные, посвященные сравнительному анализу клинических и морфологических характеристик ФЛ с наличием или отсутствием t(14;18), а также оценке результатов противоопухолевого лечения.

Клиническая и молекулярно-биологическая гетерогенность ФЛ, отличительные патогенетические механизмы в группах ФЛ с или без t(14;18), а также противоречивость результатов немногочисленных исследований послужили поводом для инициации настоящей работы.

**Цель настоящего исследования** — определить прогностическое значение t(14;18)(q32;q21) при ФЛ 1–3А цитологического типа и оценить эффективность противоопухолевого лечения в группах пациентов «t(14;18)+ ФЛ» и «t(14;18)– ФЛ» с анализом наблюдений неэффективной терапии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективно-проспективное исследование, проведенное с 2001 по 2022 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, включено 362 больных с впервые диагностированной ФЛ 1–3А цитологического типа. Диагноз ФЛ поставлен на основании гистологического, иммуногистохимического и цитогенетического исследований биоптата опухоли согласно критериям ВОЗ. Медиана наблюдения за больными составила 92 мес. (диапазон 1–251 мес.). У всех пациентов имелись показания к началу противоопухолевой терапии в соответствии с критериями Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF).

Общий протокол лечения отсутствовал. Выбор терапии определялся лечащим врачом. Большинство больных ($n$ = 318) на разных исторических этапах были участниками 4 клинических исследовательских протоколов терапии: 2009–2022 гг. — протокол лечения ФЛ у больных из группы высокого риска; 2017–2020 гг. — оценка эффективности программ R-EPOCH-21, R-CHOP-21 и трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) у больных ФЛ из группы высокого риска; 2013–2019 гг. — комбинированная терапия первой линии по схеме R-B с последующей поддерживающей терапией ритуксимабом у больных ФЛ (протокол FL-RUS-2013); 2015–2022 гг. — исследовательский протокол «ФЛ-2015», предусматривающий терапию ФЛ первой линии у пациентов до 60 лет [21–24].

В настоящем исследовании в первой линии 80 больных получали иммунохимиотерапию по схеме R-B (ритуксимаб + бендамустин), 189 — по схеме R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон). У 28 пациентов применялся протокол последовательной интенсификации терапии первой линии R-CHOP + R-DHAP (R-CHOP — 4 цикла, далее, в случае отсутствия ремиссии, интенсификация терапии по схеме R-DHAP — 2 цикла). У 65 больных использовался протокол последовательной интенсификации терапии первой линии, предусматривающий выполнение аутоТГСК (R-CHOP + R-DHAP + аутоТГСК) (рис. 1).

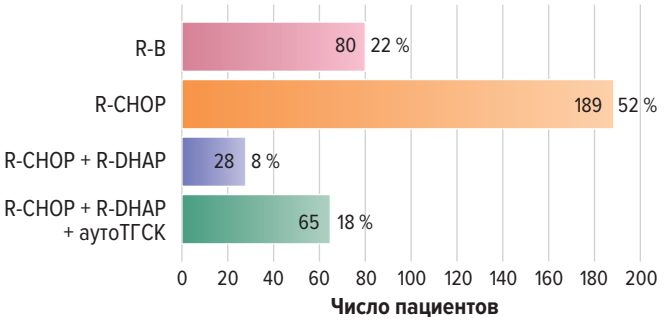


**Рис. 1.** Программы лечения ФЛ 1–3А цитологического типа в первой линии ($n$ = 362)
аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

**Fig. 1.** First-line treatment regimens in FL grades 1–3A ($n$ = 362)
аутоТГСК — autologous hematopoietic stem cell transplantation.

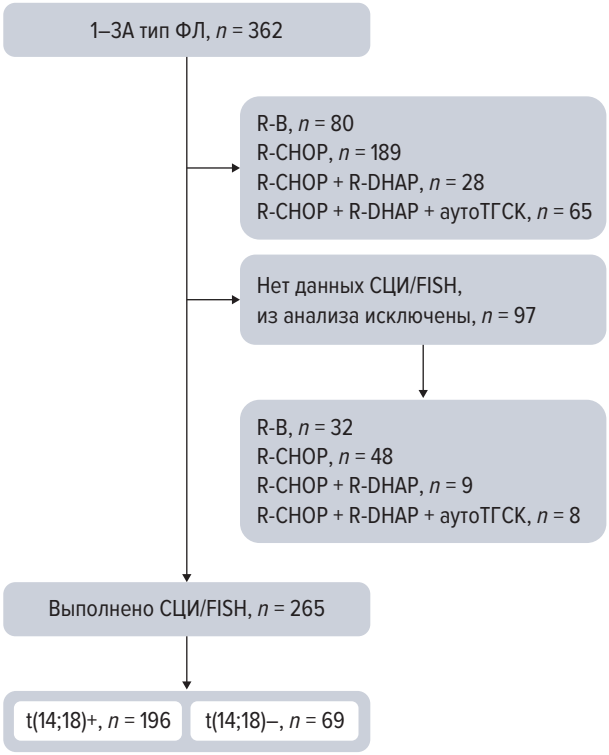


**Рис. 2.** Пациенты, включенные в исследование
FISH — флюоресцентная гибридизация *in situ*; аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; СЦИ — стандартное цитогенетическое исследование; ФЛ — фолликулярная лимфома.

**Fig. 2.** Patients enrolled in the study
FISH — fluorescence *in situ* hybridization; аутоТГСК — autologous hematopoietic stem cell transplantation; СЦИ — standard cytogenetic analysis; ФЛ — follicular lymphoma.

Стратификацию пациентов на группы риска проводили с использованием прогностических моделей FLIPI и PPI3.

FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) включает в себя пять прогностических факторов: возраст, стадию, количество зон поражения, активность лактатдегидрогеназы в сыворотке и концентрацию гемоглобина. Выделяются три группы риска (низкий, промежуточный, высокий) [25].

PPI3 (Personalized Predictive Index) — новая, обладающая высокой стратификационной способностью прогностическая модель для ФЛ, разработанная в 2020 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ. Модель объединяет следующие факторы: 3А цитологический тип (отношение рисков [ОР] 3,1; $p$ = 0,0001), массивные опухолевые поражения («bulky», > 6 см) (ОР 2,4; $p$ = 0,005), Ki-67 > 35 % (ОР 1,6; $p$ = 0,0008), короткий анамнез до начала терапии (< 7 мес.) (ОР 1,2; $p$ = 0,14). Выделяются три группы риска (низкий, промежуточный, высокий) [26–28].

Цитогенетическое исследование выполнено у 265 (73 %) из 362 пациентов. Транслокацию t(14;18) (q32;q21) определяли с помощью стандартного цитогенетического исследования или флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) с использованием зонда BCL2 Breakapart Probe (Aquarius® CYTOCELL).

### Статистический анализ

Для построения кривой общей выживаемости (ОВ) продолжительность жизни больных рассчитывали от даты начала терапии до смерти по любой причине. Бессобытийная выживаемость (БСВ) оценивалась по сроку жизни пациентов от даты начала терапии до прогрессирования, рецидива или смерти по любой причине либо начала второй линии терапии. В исследовании выделена группа больных с POD24 (progression of disease within 24 months) — пациенты, у которых констатированы прогрессирование заболевания/ранний рецидив в течение 24 мес. от начала терапии [29, 30].

Для построения кривых выживаемости с оценкой различий с помощью логрангового критерия использовался метод Каплана—Мейера. Частоту различных клинических параметров сравнивали с помощью точного критерия Фишера. Значения $p$ < 0,05 считали статистически значимыми. Расчеты проведены с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics (SPSS).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Медиана возраста 362 больных ФЛ, включенных в исследование, составила 52 года, большинство из них — женщины ($n$ = 225; 62 %). У основной доли из 362 пациентов была III–IV стадия заболевания по Ann Arbor: I стадия — 18 (5 %), II — 30 (9 %), III — 92 (25 %), IV — 222 (61 %); у 190 (52 %) больных — поражение костного мозга. Морфологически преобладал 1–2-й цитологический тип ФЛ (227/362; 63 %).

По FLIPI распределение больных на группы риска было следующим: низкий риск — 76/362 (21 %), промежуточный — 92/362 (25 %), высокий — 194/362 (54 %). Согласно индексу PPI3, в группу низкого риска включено 177 (49 %) из 362 пациентов, промежуточного — 81 (22 %), высокого — 104 (29 %).

С учетом результатов цитогенетического анализа сформированы две группы больных: с наличием t(14;18) (группа «t(14;18)+ ФЛ», $n$ = 196; 54 %) и с отсутствием t(14;18) (группа «t(14;18)– ФЛ», $n$ = 69; 19 %). Пациенты без цитогенетического исследования ($n$ = 97; 27 %) из анализа исключены (рис. 2).

В группе «t(14;18)+ ФЛ» ($n$ = 196) FISH-исследование выполнено у 171/196 (87 %) больных, а стандартное цитогенетическое исследование — у 25/196 (13 %).

В группе «t(14;18)– ФЛ» ($n$ = 69) отсутствие транслокации у всех больных подтверждено методом FISH.

### Характеристика пациентов, включенных в исследование

Сравнение групп по основным клинико-лабораторным параметрам приведено в табл. 1.

Группы ФЛ с наличием/отсутствием t(14;18) были сопоставимы по основным демографическим и клиническим параметрам. У пациентов без t(14;18) статистически значимо чаще встречались такие неблагоприятные факторы прогноза, как 3А цитологический тип (46/69, 67 % *vs* 60/168, 31 %; $p$ = 0,003), высокая

пролиферативная активность опухолевых клеток Ki-67 > 35 % (44/69, 64 % *vs* 47/196, 24 %; *p* = 0,001), высокий риск по PPI3 (40/69, 58 % *vs* 42/196, 21 %; *p* = 0,008). В то же время при распределении пациентов на группы риска по FLIPI различий не выявлено. Сопоставление групп риска по FLIPI и PPI3 демонстрирует более высокую стратификационную способность индекса PPI3 по сравнению с FLIPI в исследуемой когорте больных при условии выполненного цитогенетического исследования (*p* = 0,008).

Поражение костного мозга статистически значимо чаще встречалось в группе «t(14;18)+ ФЛ», чем в «t(14;18)– ФЛ», — 126/196 (64 %) *vs* 24/69 (35 %) соответственно (*p* = 0,002).

### Результаты терапии в группах «t(14;18)+ ФЛ» и «t(14;18)– ФЛ»

Группы «t(14;18)+ ФЛ» и «t(14;18)– ФЛ» были сопоставимы по вариантам проводимой терапии (рис. 3).

В группе «t(14;18)+ ФЛ» 2-летняя БСВ при применении схемы R-B составила 85 % (*p* = 0,0001), R-CHOP — 87 % (*p* = 0,0001), а по программа последовательной интенсификации терапии: R-CHOP + R-DHAP — 90 % (*p* = 0,02), R-CHOP + R-DHAP + аутоТГСК — 100 % (*p* = 0,0001). 2-летняя ОВ при использовании схемы R-B составила 100 % (*p* = 0,2), R-CHOP — 93 % (*p* = 0,0001), R-CHOP + R-DHAP — 100 % (*p* = 0,02), R-CHOP + R-DHAP + аутоТГСК — 100 % (*p* = 0,003) (рис. 4).

Результаты терапии по схеме R-B в группе «t(14;18)+ ФЛ» требуют специального обсуждения, что связано с отбором пациентов. Режим R-B преимущественно использовался у больных ФЛ без факторов неблагоприятного прогноза: отсутствие «bulky», индолентное клиническое течение, 1–2-й цитологический тип. Данная схема наиболее часто применяется у пациентов старшей возрастной группы с наличием сопутствующих заболеваний, ограничивающих проведение других режимов, например R-CHOP (сахарный диабет в стадии декомпенсации, сердечно-сосудистые нарушения и др.) Больных старше 60 лет при использовании схемы R-B было 17/37 (46 %), а R-CHOP — 19/97 (20 %).

Проведенный анализ неблагоприятных событий, связанных с прогрессированием или развитием рецидива опухоли, демонстрирует, что наиболее эффективным в нашем исследовании оказался протокол последовательной интенсификации терапии, включавшей аутоТГСК. Он позволяет не только преодолевать POD24, но и достигать продолжительные полные ремиссии длительностью более 10 лет без указанных событий. Из 48 наблюдений после аутоТГСК поздние рецидивы, сохранившие химиочувствительность ко второй линии терапии, развились только у 2 пациентов.

В группе «t(14;18)– ФЛ» результаты лечения по показателям БСВ и ОВ оказались существенно хуже. 2-летняя БСВ при применении схемы R-B составила 48 % (*p* = 0,0001), R-CHOP — 60 % (*p* = 0,0001), а по программа последовательной интенсификации терапии: R-CHOP + R-DHAP — 40 % (*p* = 0,02), R-CHOP + R-DHAP + аутоТГСК — 75 % (*p* = 0,0001). 2-летняя ОВ при использовании схемы R-B составила 80 % (*p* = 0,2), R-CHOP — 80 % (*p* = 0,0001), R-CHOP + R-DHAP — 55 % (*p* = 0,02), R-CHOP + R-DHAP + аутоТГСК — 85 % (*p* = 0,003) (см. рис. 4).

**Таблица 1.** Характеристика пациентов по группам «t(14;18)+ ФЛ» и «t(14;18)– ФЛ» (*n* = 265)

| Показатель | t(14;18)+, *n* = 196 | t(14;18)–, *n* = 69 | *p* |
|---|---|---|---|
| Соотношение женщин/мужчин | 106 (54 %)/ 90 (46 %) | 41 (59 %)/ 28 (41 %) | |
| Медиана (диапазон) возраста, лет | 52 (30–80) | 53 (32–81) | 0,870 |
| 1–2-й цитологический тип | 136 (69 %) | 23 (33 %) | 0,008 |
| 3А цитологический тип | 60 (31 %) | 46 (67 %) | 0,003 |
| «Bulky» | 99 (51 %) | 25 (36 %) | 0,320 |
| III–IV стадия по Ann Arbor | 173 (88 %) | 60 (87 %) | 0,960 |
| ЛДГ выше нормы | 59 (30 %) | 29 (42 %) | 0,340 |
| Поражение костного мозга | 126 (64 %) | 24 (35 %) | 0,002 |
| Короткий анамнез (< 7 мес.) | 101 (52 %) | 40 (58 %) | 0,590 |
| Ki-67 > 35 % | 47 (24 %) | 44 (64 %) | 0,001 |
| B-симптомы | 116 (59 %) | 38 (55 %) | 0,940 |
| Высокий риск по PPI3 | 42 (21 %) | 40 (58 %) | 0,008 |
| Высокий риск по FLIPI | 110 (56 %) | 41 (59 %) | 0,840 |

ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ФЛ — фолликулярная лимфома.

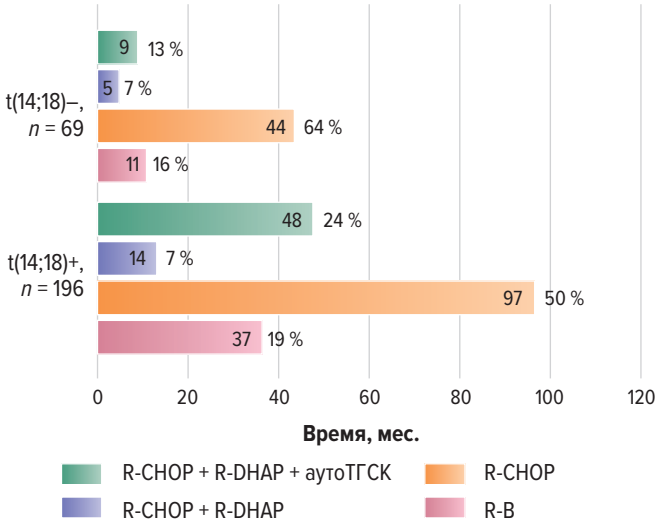


**Рис. 3.** Варианты лечения пациентов в группах «t(14;18)+ ФЛ» и «t(14;18)– ФЛ»
аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

**Fig. 3.** Treatment options for “t(14;18)+ FL” and “t(14;18)– FL” patients
аутоТГСК — autologous hematopoietic stem cell transplantation.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФЛ в большинстве случаев представляет собой медленно прогрессирующую лимфоидную опухоль. В зависимости от опухолевой нагрузки и клинического течения при постановке диагноза решение врача варьирует от тактики «наблюдай и жди» до выполнения аутоТГСК. Хотя и большинство случаев ФЛ высокочувствительно к иммунохимиотерапии первой линии, у 20 % больных регистрируются ранние прогрессирование или рецидивы, а также возможные признаки гистологической трансформации опухоли. 5-летняя

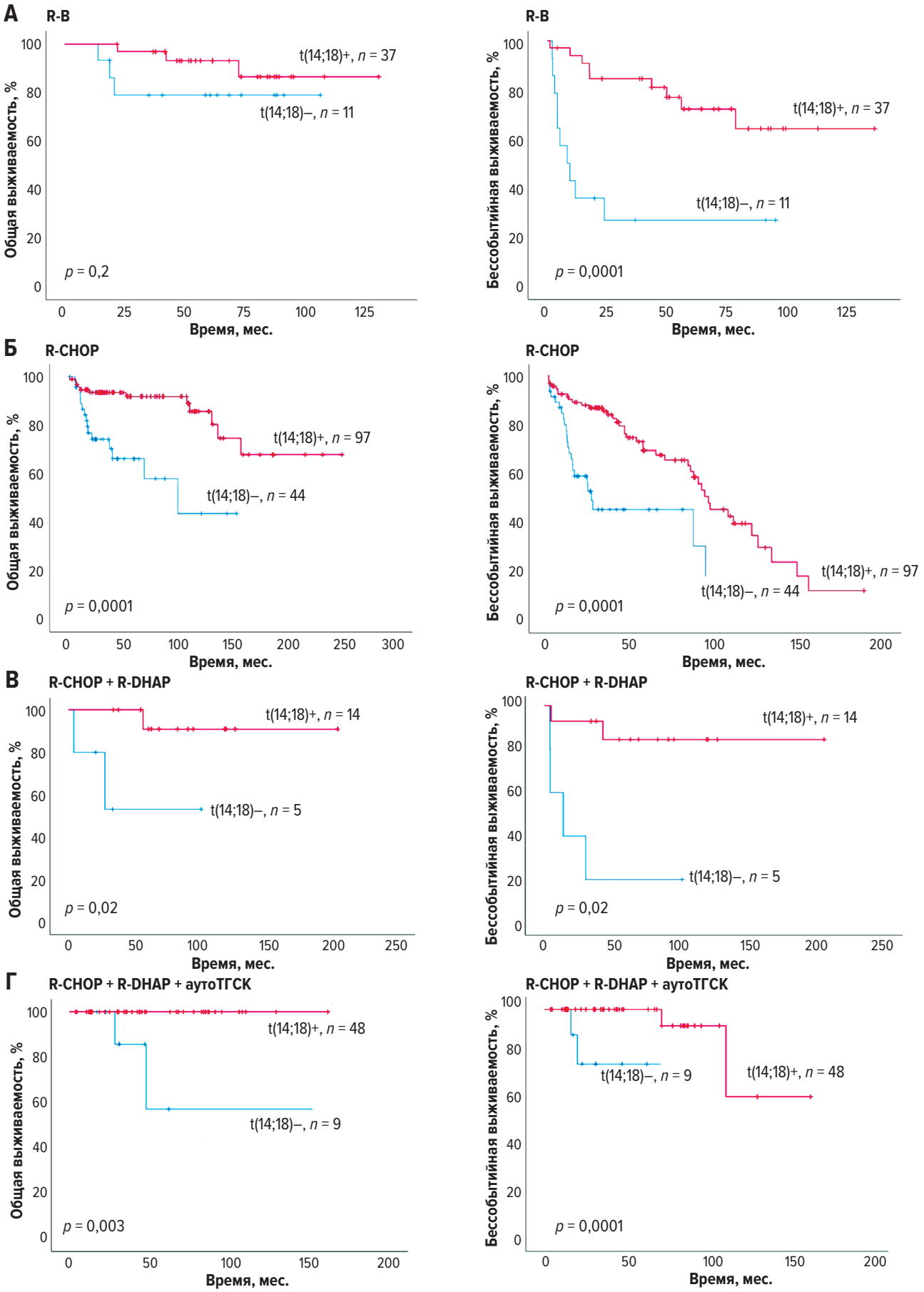


**Рис. 4.** Общая и бессобытийная выживаемость в группах «t(14;18)+ ФЛ» и «t(14;18)– ФЛ», получавших различные варианты лекарственной противоопухолевой терапии:
*А* — R-B; *Б* — R-CHOP; *В* — R-CHOP + R-DHAP; *Г* — R-CHOP + R-DHAP + аутоТГСК
аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

**Fig. 4.** Overall and event-free survival of “t(14;18)+ FL” and “t(14;18)– FL” patients after different drug chemotherapy regimens:
*А* — R-B; *Б* — R-CHOP; *В* — R-CHOP + R-DHAP; *Г* — R-CHOP + R-DHAP + auto-HSCT
аутоТГСК — autologous hematopoietic stem cell transplantation.

ОВ у больных с прогрессированием/рецидивами в течение 24 мес. от начала лечения (POD24) снижается до 34–50 %, а при отсутствии ранних событий составляет 93 % [30, 31]. Продолжительность ремиссии с каждой последующей линией противоопухолевой терапии имеет тенденцию к уменьшению. В попытке разобраться в причинах развития ранних неблагоприятных событий C. Sortais и соавт. выявили, что раннее прогрессирование связано с возрастом старше 60 лет, статусом по ECOG ≥ 1 балла, наличием «bulky» и высоким риском по FLIPI/FLIPI2 [31]. В одном из крупнейших исследований FLASH при анализе данных 5453 больных ФЛ модель многофакторной логистической регрессии показала, что с ранним прогрессированием связаны мужской пол, отягощенный соматический статус, группа высокого риска по FLIPI и повышенная концентрация сывороточного β2-микроглобулина [32].

К настоящему времени уже предложены прогностические модели, включающие клинические и генетические маркеры. V. Jurinovic и соавт., сопоставив результаты секвенирования 7 представляющих интерес генов в сочетании с оценкой по FLIPI (m7-FLIPI), определили, что чувствительность по шкале m7-FLIPI по отношению к POD24 составляет 60 %, а специфичность — 80 % [33]. Более простая модель POD24-PI включает в себе FLIPI и результаты профилирования 3 генов. Чувствительность этой модели оценки по отношению к POD24 несколько выше и составляет 61–78 %, но за счет снижения ее специфичности до 67–73 % [33]. Гипотеза о специфической молекулярной картине случаев с POD24 подкреплена результатами работы S. Huet и соавт. Исследователи определили 23 гена, связанных с опухолевыми В-клетками ФЛ и ее микроокружения [34]. Продолжается поиск клинико-биологических факторов, которые не только с высокой достоверностью позволят предсказывать вероятность развития ранних прогностически неблагоприятных событий, но и будут широко востребованы в клинике.

ФЛ без транслокации t(14;18) — малоизученный вариант опухоли, имеющий свои специфические патогенетические и молекулярные характеристики [15], отличные от t(14;18)+ ФЛ. Мы обнаружили, что при ФЛ без t(14;18) чаще встречается 3А цитологический тип опухоли, отмечается высокий индекс пролиферативной активности и в 2 раза реже выявляется поражение костного мозга. По своим демографическим, клиническим и лабораторным показателям ФЛ без t(14;18) не имеет отличительных особенностей, позволяющих на этапе первичной диагностики дифференцировать ее без цитогенетического анализа. Однако этот вариант ФЛ имеет явные прогностические отличия. Результаты проведенного нами анализа эффективности применяемых режимов терапии в группах «t(14;18)+ ФЛ» и «t(14;18)– ФЛ» позволили заключить, что индекс PPI3 в исследуемой когорте больных оказался более чувствительным и специфичным по сравнению с FLIPI.

ФЛ с t(14;18) — прогностически более благоприятный вариант опухоли, встречается в 74 % случаев ФЛ. При ФЛ низкого риска по PPI3 оправдано назначение стандартных схем терапии R-CHOP и R-B. Эффективность этих схем сопоставима: 2-летняя БСВ 85 и 85 %, 2-летняя ОВ 100 и 93 % соответственно. В группе «t(14;18)+ ФЛ» промежуточного и высокого риска по шкале PPI3 стандартные режимы терапии недостаточно эффективны и лишь высокодозная терапия +/– аутоТГСК позволяют преодолевать POD24 и достигать полные продолжительные ремиссии.

Согласно международным данным, роль аутоТГСК в первой линии терапии ФЛ с t(14;18) дискутабельна [35–37]. Эффективность консолидирующей аутоТГСК у пациентов с первичной ФЛ изучалась в 5 крупных рандомизированных клинических исследованиях [38–43]. Оказалось, что аутоТГСК в первой линии терапии ФЛ улучшает показатели БСВ, однако не влияет на ОВ. В то же время C. Casulo и соавт. доказали, что раннее выполнение аутоТГСК по сравнению со стандартными схемами, содержащими антрациклин/флударабин, в группе ФЛ высокого риска по шкале FLIPI позволяет улучшить показатели ОВ и увеличить бессобытийный период [32]. Аналогичные результаты, подтверждающие высокую эффективность выполнения аутоТГСК у первичных больных ФЛ из группы высокого риска, получены германской исследовательской группой [33].

Опыт ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ в проведении аутоТГСК в первой линии терапии у больных ФЛ из группы высокого риска (промежуточный и высокий риск по шкале PPI3, высокий риск по FLIPI) указывает на ее высокую эффективность по показателям БСВ и ОВ (2-летняя БСВ 100 %, $p$ = 0,0001; 2-летняя ОВ 100 %, $p$ = 0,003) [21–24, 26–28]. Минимальный мировой опыт выполнения аутоТГСК в первой линии терапии, а также высокая токсичность метода требуют формирования четких показаний к ее проведению с учетом клинико-лабораторных и морфобиологических характеристик опухоли (индивидуализированный подход к лечению). Кроме того, необходимы дополнительные подтверждения эффективности такого подхода в первой линии терапии ФЛ в рандомизированных исследованиях. В настоящее время отсутствуют прогностические конструкции, которые с высокой достоверностью могли бы предсказать POD24 и идентифицировать пациентов с показаниями к выполнению аутоТГСК в первой линии терапии ФЛ [43]. Включение в разрабатываемые прогностические индексы морфобиологических предикторов позволит не только улучшить их стратификационные возможности, но и сформировать алгоритмы терапии с учетом биологических особенностей опухоли, что представляется своевременным и чрезвычайно перспективным направлением. ФЛ с отсутствием t(14;18) — прогностически неблагоприятный вариант этой злокачественной лимфоидной опухоли. У 48–60 % больных ФЛ без t(14;18) развиваются ранние рецидивы/прогрессирование при применении стандартных протоколов лечения. В такой ситуации выполнение аутоТГСК может рассматриваться как наиболее эффективный вариант лечения ФЛ, улучшающий показатели БСВ на 35 %. У 30 % больных ФЛ без t(14;18) развиваются ранние рецидивы либо отмечается прогрессирование, что требует принципиально нового подхода к терапии. Разработка алгоритмов, основанных на дифференцированном под-

ходе к лечению больных ФЛ с учетом прогностических факторов, является основной задачей клиницистов. Только благодаря дифференцированному подходу к лечению можно будет исключить понятие «постоянно рецидивирующее течение ФЛ» с достижением максимального снижения рисков POD24 и трансформации опухоли. Кроме того, такой подход позволит добиться полных продолжительных ремиссий, что напрямую определяет не только продолжительность, но и качество жизни пациентов с ФЛ.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. А.М. Ковригина, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовала в рецензировании рукописи.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** Е.С. Нестерова, Е.Е. Звонков, А.М. Ковригина.
**Сбор и обработка данных:** Е.С. Нестерова, С.М. Куликов.
**Предоставление материалов исследования:** все авторы.
**Анализ и интерпретация данных:** Е.С. Нестерова, Е.Е. Звонков, А.М. Ковригина.
**Подготовка рукописи:** Е.С. Нестерова.
**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность сотрудникам отделения гематологии и химиотерапии лимфопролиферативных заболеваний (зав. отделением — канд. мед. наук С.К. Кравченко).

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

**1.** Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127(20):2375–90. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.

**2.** Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. J Clin Oncol. 2015;33(23):2516–22. doi: 10.1200/JCO.2014.59.7534.

**3.** Jurinovic V, Kridel R, Staiger AM, 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.

**4.** Maurer MJ, Bachy E, Ghesquieres H, et al. Early event status informs subsequent outcome in newly diagnosed follicular lymphoma. Am J Hematol. 2016;91(11):1096–101. doi: 10.1002/ajh.24492.

**5.** Zhu Z, Li T, Zhang X, et al. Molecular and clinical progress in follicular lymphoma lacking the t(14;18) translocation (Review). Int J Oncol. 2020;56(1):7–17. doi: 10.3892/ijo.2019.4917.

**6.** Katzenberger T, Kalla J, Leich E, et al. A distinctive subtype of t(14;18)-negative nodal follicular non-Hodgkin lymphoma characterized by a predominantly diffuse growth pattern and deletions in the chromosomal region 1p36. Blood. 2009;113(5):1053–61. doi: 10.1182/blood-2008-07-168682.

**7.** Ott G, Katzenberger T, Lohr A, et al. Cytomorphologic, immunohistochemical, and cytogenetic profiles of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3. Blood. 2002;99(10):3806–12. doi: 10.1182/blood.v99.10.3806.

**8.** Weinberg OK, Ai WZ, Mariappan MR, et al. “Minor” BCL2 breakpoints in follicular lymphoma: frequency and correlation with grade and disease presentation in 236 cases. J Mol Diagn. 2007;9(4):530–7. doi: 10.2353/jmoldx.2007.070038.

**9.** Horsman DE, Okamoto I, Ludkovski O, et al. Follicular lymphoma lacking the t(14;18)(q32;q21): identification of two disease subtypes. Br J Haematol. 2003;120(3):424–33. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04086.x.

**10.** Leich E, Zamo A, Horn H, et al. MicroRNA profiles of t(14;18)-negative follicular lymphoma support a late germinal center B-cell phenotype. Blood. 2011;118(20):5550–8. doi: 10.1182/blood-2011-06-361972.

**11.** Ohno H. Pathogenetic and clinical implications of non-immunoglobulin; BCL6 translocations in B-cell non-Hodgkin’s lymphoma. J Clin Exp Hematop. 2006;46(2):43–53. doi: 10.3960/jslrt.46.43.

**12.** Horn H, Schmelter C, Leich E, et al. Follicular lymphoma grade 3B is a distinct neoplasm according to cytogenetic and immunohistochemical profiles. Haematologica. 2011;96(9):1327–34. doi: 10.3324/haematol.2011.042531.

**13.** Gu K, Fu K, Jain S, et al. t(14;18)-negative follicular lymphomas are associated with a high frequency of BCL6 rearrangement at the alternative breakpoint region. Mod Pathol. 2009;22(9):1251–7. doi: 10.1038/modpathol.2009.81.

**14.** 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.

**15.** Nann D, Ramis-Zaldivar JE, Muller I, et al. Follicular lymphoma t(14;18)-negative is genetically a heterogeneous disease. Blood Adv. 2020;4(22):5652–65. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002944.

**16.** Leich E, Maier C, Bomben R, et al. Follicular lymphoma subgroups with and without t(14;18) differ in their N-glycosylation pattern and IGHV usage. Blood Adv. 2021;5(23):4890–900. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005081.

**17.** Kridel R, Xerri L, Gelas-Dore B, et al. The Prognostic Impact of CD163-Positive Macrophages in Follicular Lymphoma: A Study from the BC Cancer Agency and the Lymphoma Study Association. Clin Cancer Res. 2015;21(15):3428–35. doi: 10.1158/1078-0432.

**18.** Linley A, Krysov S, Ponzoni M, et al. Lectin binding to surface Ig variable regions provides a universal persistent activating signal for follicular lymphoma cells. Blood. 2015;126(16):1902–10. doi: 10.1182/blood-2015-04-640805.

**19.** Vitolo U, Ferreri AJ, Montoto S. Follicular lymphomas. Crit Rev Oncol Hematol. 2008;66(3):248–61. doi: 10.1016/j.critrevonc.2008.01.014.

**20.** Kridel R, Sehn LH, Gascoyne RD. Pathogenesis of follicular lymphoma. J Clin Invest. 2012;122(10):3424–31. doi: 10.1172/JCI63186.

**21.** Нестерова Е.С., Кравченко С.К., Гемджян Э.Г. и др. Лечение фолликулярной лимфомы: 10-летний опыт. Гематология и трансфузиология. 2012;57(S3):65–6.

[Nesterova ES, Kravchenko SK, Gemdzhian EG, et al. Treatment of follicular lymphoma: 10-year experience. Gematologiya i transfuziologiya. 2012;57(S3):65–6. (In Russ)]

**22.** Нестерова Е.С., Кравченко С.К., Мангасарова Я.К. и др. Фолликулярная лимфома. Высокодозная иммунохимиотерапия с трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови: результаты первого проспективного исследования в России. Терапевтический архив. 2016;88(7):62–71. doi: 10.17116/terarkh201688762-71.

[Nesterova ES, Kravchenko SK, Mangasarova IaK, et al. Follicular lymphoma. High-dose immunochemotherapy with autologous blood stem cell transplantation: Results of the first prospective study in Russia. Terapevticheskii Arkhiv. 2016;88(7):62–71. doi: 10.17116/terarkh201688762-71. (In Russ)]

**23.** Абрамова А.В., Абдуллаев А.О., Азимова М.Х. и др. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. В 2 томах. М.: Практика, 2018. Том 2.

[Abramova AV, Abdullaev AO, Azimova MKh, et al. Algoritmy diagnostiki i protokoly lecheniya zabolevanii sistemy krovi. V 2 tomakh. (Diagnostic algorithms and treatment protocols in hematological diseases. In 2 volumes.) Moscow: Praktika Publ.; 2018. Vol. 2. (In Russ)]

**24.** Беляева А.В., Габеева Н.Г., Смольянинова А.К. и др. Опыт применения высокодозной полихимиотерапии в первой линии лечения у больных фолликулярной лимфомой с факторами неблагоприятного прогноза. Гематология и трансфузиология. 2020;65(S1):61.

[Belyaeva AV, Gabeeva NG, Smol’yaninova AK, et al. Experience of using high-dose polychemotherapy in the first line of treatment in patients with follicular lymphoma and unfavorable prognosis factors. Gematologiya i transfuziologiya. 2020;65(S1):61. (In Russ)]

**25.** Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood. 2004;104(5):1258–65. doi: 10.1182/blood-2003-12-4434.

**26.** Nesterova ES, Severina NA, Biderman BV, et al. A new combination of prognostic markers in follicular lymphoma that influences the choice of therapy. Blood. 2021;138(Suppl 1):4520. doi: 10.1182/blood-2021-145104.

**27.** Nesterova E, Severina N, Biderman B, et al. Combination of EZH2 gene mutation and BCL2 gene rearrangement as an indicator of favorable prognosis of follicular lymphoma. Hemasphere. 2021;5(Suppl 2):368. doi: 10.1097/HS9.0000000000000566.

**28.** Нестерова Е.С., Северина Н.А., Бидерман Б.В. и др. Новое сочетание клинических и молекулярно-биологических маркеров прогнозирования при фолликулярной лимфоме 1–2 и 3А цитологического типа как основа риск-адаптивной терапии. Гематология и трансфузиология. 2022;67(S2):129–30.

[Nesterova ES, Severina NA, Biderman BV, et al. A new combination of clinical and molecular biological markers of prognosis in follicular lymphoma grades 1–2 and 3A as the basis of risk-adaptive therapy. Gematologiya i transfuziologiya. 2022;67(S2):129–30. (In Russ)]

**29.** Leonard JP. POD24 in follicular lymphoma: time to be “wise”. Blood. 2022;139(11):1609–10. doi: 10.1182/blood.2021013437.

**30.** Casulo C, Dixon JG, 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.

**31.** Sortais C, Lok A, Tessoulin B, et al. Progression of disease within 2 years (POD24) is a clinically relevant endpoint to identify high-risk follicular lymphoma patients in real life. Ann Hematol. 2020;99(7):1595–604. doi: 10.1007/s00277-020-04025-2.

**32.** Casulo C, Dixon JG, Ou FS, et al. Outcomes of older patients with follicular lymphoma using individual data from 5922 patients in 18 randomized controlled trials. Blood Adv. 2021;5(6):1737–45. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002724.

**33.** Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M, et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Early Progression of Follicular Lymphoma: A Follow-Up Study of 2 Randomized Trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. Biol Blood Marrow Transplant. 2018;24(6):1172–9. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.03.022.

**34.** Huet S, Tesson B, Jais J-P, et al. A gene-expression profiling score for prediction of outcome in patients with follicular lymphoma: a retrospective training and validation analysis in three international cohorts. Lancet Oncol. 2018;19(4):549–61. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30102-5.

**35.** Luminari S, Manni M, Galimberti S, at al. Response-Adapted Postinduction Strategy in Patients With Advanced-Stage Follicular Lymphoma: The FOLL12 Study. J Clin Oncol. 2022;40(7):729–39. doi: 10.1200/JCO.21.01234.

**36.** Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, et al.; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021;32(3):298–308. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.008.

**37.** Montoto S, Corradini P, Dreyling M, et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. Haematologica. 2013;98(7):1014–21. doi: 10.3324/haematol.2013.084723.

**38.** Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, et al.; German Low-Grade Lymphoma Study Group. 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.

**39.** 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.

**40.** Gyan E, Foussard C, Bertrand P, et al.; Groupe Ouest-Est des Leucemies et des Autres Maladies du Sang (GOELAMS). 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.

**41.** Ladetto M, De Marco F, Benedetti F, et al.; Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO); Intergruppo Italiano Linfomi (IIL). Prospective, multicenter randomized GITMO/IIL trial comparing intensive (R-HDS) versus conventional (CHOP-R) chemoimmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis: the superior disease control of R-HDS does not translate into an overall survival advantage. Blood. 2008;111(8):4004–13. doi: 10.1182/blood-2007-10-116749.

**42.** 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-IIL trial. Haematologica. 2019;104(11):2241–8. doi: 10.3324/haematol.2018.209932.

**43.** Alig S, Jurinovic V, Shahrokh Esfahani M, et al. Evaluating upfront high-dose consolidation after R-CHOP for follicular lymphoma by clinical and genetic risk models. Blood Adv. 2020;4(18):4451–62. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002546.