

# Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома и фолликулярная лимфома: российские реалии

И.В. Поддубная, Л.Г. Бабичева✉

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»  
Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Неходжкинские лимфомы (НХЛ) представляют собой гетерогенную группу гематологических злокачественных новообразований, подавляющее большинство которых составляют В-клеточные опухоли. Наиболее частым вариантом НХЛ является диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), характеризующаяся агрессивным течением, на долю которой приходится 30–40% всех НХЛ. Второй по частоте возникновения принято считать фолликулярную лимфому (ФЛ), традиционно причисляемую к индолентным вариантам, на долю которой приходится до 25% всех НХЛ. Современные варианты лечения приведенных лимфопролиферативных заболеваний с включением в 1-й линии терапии (ЛТ) инновационных препаратов продемонстрировали высокую эффективность. Тем не менее у части пациентов развивается рецидив или констатируется рефрактерное течение. Несмотря на значительные успехи в разработке и внедрении инновационных таргетных препаратов в течение последних лет, в большинстве случаев не удается достичь стойких длительных ремиссий в условиях рецидива заболевания, что оставляет пациентов с неудовлетворенной потребностью в эффективных и хорошо переносимых вариантах терапии.

**Цель.** Получение объективных данных по заболеваемости, клиническому течению, эффективности терапии при наиболее частых вариантах НХЛ в повседневной практике в России.

**Материалы и методы.** С февраля по март 2023 г. проведен опрос 130 гематологов и онкологов из 30 регионов России с целью актуализации данных при ДВККЛ и ФЛ.

**Результаты.** За последние 12 мес под наблюдением респондентов находились 5689 пациентов с НХЛ, из которых на долю ДВККЛ приходилось 56%, из них 1-ю ЛТ получили 62%, 2-ю – 22%, 3-ю – 10%, до последующих линий дошли лишь единицы. Анализ вариантов назначаемого лечения во 2 и 3-й ЛТ говорит об отсутствии стандарта терапии для приведенной популяции и крайне низкой эффективности применяемых в реальной российской практике режимов. На долю ФЛ приходилось 23% от всех 5689 пациентов с НХЛ, из них 56% являлись впервые выявленными, а 44% находились на этапе лечения по поводу рецидива. Большинство пациентов с ФЛ, получивших  $\geq 3$  ЛТ, имели крайне неблагоприятный прогноз и быстрое развитие заболевания: медиана времени от постановки диагноза до начала 3-й ЛТ составила всего 26,4 мес. Анализ вариантов лечения пациентов с рецидивами ФЛ говорит об отсутствии стандарта и реальных эффективных опций.

**Заключение.** Рецидивы и рефрактерное течение ДВККЛ и ФЛ представляют собой сложную клиническую ситуацию, при которой приоритетной задачей терапии становится контроль над заболеванием ввиду невозможности достижения стойких ремиссий при использовании существующих вариантов лечения. Клиницисты с большой надеждой смотрят на появление новых классов препаратов, которые смогут улучшить прогноз для данной сложной популяции.

**Ключевые слова:** диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, неходжкинская лимфома, фолликулярная лимфома, заболеваемость, рецидив, рефрактерность, эффективность, прогноз

**Для цитирования:** Поддубная И.В., Бабичева Л.Г. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома и фолликулярная лимфома: российские реалии. Современная Онкология. 2024;26(2):140–148. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202798

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Введение

Тенденция к неуклонному росту заболеваемости неходжкинскими лимфомами (НХЛ) во всем мире и быстро меняющийся ландшафт лечения с внедрением инновационных опций требуют актуализации эпидемиологических данных. В 2022 г. в России число взрослых пациентов, взятых на учет с впервые в жизни установленным диагнозом НХЛ, достигло 14 798 с уровнем одногодичной летальности 17,4% [1]. Ежегодно в России диагностируется примерно 3 тыс. первичных случаев диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) [2]. После проведения стандартной иммунохимиотерапии (ИХТ) 1-й линии (R-СНОР) около 60% пациентов с ДВККЛ достигают длительной ремиссии (ДР) с потенциалом излечения [3]. К сожалению, возникновение рецидива или констатация рефрактерности заболевания у оставшихся 40% больных обуславливает крайне неблагоприятный прогноз

с медианой общей выживаемости (ОВ) около 6 мес, с тенденцией к ее уменьшению с каждой последующей линией терапии (ЛТ) [4]. Так, например, медиана ОВ на 3-й и последующих ЛТ у пациентов с ДВККЛ составляет 4,4 мес [5].

Количество впервые выявленных случаев фолликулярной лимфомы (ФЛ) в России составляет до 2 тыс. в год. К сожалению, биология приведенного индолентного варианта НХЛ подразумевает непрерывно рецидивирующее течение у подавляющего большинства пациентов. При этом анализ реальной практики терапии ФЛ показывает, что число пациентов, получающих каждую последующую ЛТ, значительно сокращается. Так, 1-ю линию получают 92% всех первично диагностированных пациентов с ФЛ, 2-ю – 37% популяции, получившей 1-ю, каждую последующую линию терапии проводят половине больных от предыдущей ЛТ (например, 3-ю – 49%, 4-ю – 52%, 5-ю – 54%). В итоге 3 и более линий терапии получают всего 17% от общей популяции [6].

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Бабичева Лали Галимовна** – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач-онколог высшей категории. E-mail: lalibabicheva@mail.ru

**Поддубная Ирина Владимировна** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого, профессор по лечебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. деят. образования РФ, председатель Российского общества онкогематологов

✉ **Lali G. Babicheva** – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: lalibabicheva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8290-5564

**Irina V. Poddubnaya** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-0995-1801

# Diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma: problem state in Russia

Irina V. Poddubnaya, Lali G. Babicheva✉

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** Non-Hodgkin's lymphomas (NHL) are a heterogeneous group of hematological malignancies, the vast majority of which are B-cell tumors. The most common variant of NHL is diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), characterized by an aggressive course, which accounts for 30–40% of all NHL. The second most common is follicular lymphoma (FL), traditionally classified as an indolent variant accounting for up to 25% of all NHL. Current therapies for these lymphoproliferative disorders which includes innovative drugs in the 1st line of therapy (LT) have demonstrated high efficacy. However, some patients develop a relapse or a refractory disease. Despite recent significant progress in the development and implementation of innovative targeted drugs, in most cases, it is not possible to achieve persistent long-term remissions after disease relapse, which leaves patients with an unmet need for effective and well-tolerated treatment options.

**Aim.** To obtain objective data on the incidence, clinical course, and effectiveness of therapy for the most common variants of NHL in real-world practice in Russia.

**Materials and methods.** From February to March 2023, 130 hematologists and oncologists from 30 regions of Russia were surveyed to update the data on DLBCL and FL.

**Results.** Over the past 12 months, 5,689 patients with NHL were observed, of which 56% had DLBCL; 62% of them received the 1st LT, 22% received the 2nd LT, 10% received the 3rd LT, and only a few reached later lines. Analysis of the administered treatment options in the 2nd and 3rd LTs shows that there is no standard of care for this population, and the effectiveness of the regimens used in real-world Russian practice is extremely low. FL accounted for 23% of all 5,689 patients with NHL, of which 56% were newly diagnosed and 44% received treatment for relapse. The majority of patients with FL who received  $\geq 3$  LTs had an inferior prognosis and rapid disease progression: the median time from diagnosis to the beginning of the 3rd LT was only 26.4 months. The analysis of treatment options for patients with relapsed FL indicates a lack of standard and effective therapies.

**Conclusion.** Relapsed and refractory DLBCL and FL represent a complex clinical situation where the main goal of treatment is disease control due to the impossibility of achieving stable remissions with existing treatment options. Clinicians with great hope are looking to the emergence of new classes of drugs that will be able to improve the prognosis for this complex population.

**Keywords:** diffuse B-cell large cell lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, follicular lymphoma, incidence, relapse, refractory disease, efficacy, prognosis

**For citation:** Poddubnaya IV, Babicheva LG. Diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma: problem state in Russia. Journal of Modern Oncology. 2024;26(2):140–148. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202798

Инициальная терапия ФЛ включает использование моноклональных анти-CD20-антител в монорежиме или, как правило, в комбинации с цитостатическими агентами (СVP, СНОР, бендамустином) и/или лучевой терапией при локальных стадиях. Длительность первой ремиссии определяет дальнейший прогноз для пациента. Так, в случае развития рецидива в первые 24 мес (POD24) от начала 1-й ЛТ 5-летняя ОВ снижается с 90 до 50% [7]. Терапия пациентов с рецидивами ФЛ также представляет большую проблему, особенно в 3-й и последующих ЛТ, где полного ответа удается достичь только у каждого 5-го пациента, а медиана выживаемости без прогрессирования (ВВП) составляет около 10 мес [8]. Возможности стандартной ИХТ уже ко 2-му рецидиву зачастую исчерпаны, прогноз заболевания неблагоприятен, а эффективных лечебных опций крайне мало.

Следует отметить, что в России отсутствует централизованный регистр лимфолипролиферативных заболеваний, позволяющий детально анализировать эпидемиологические данные по отдельным нозологическим единицам.

**Цель исследования** – получение объективных данных по заболеваемости, клиническому течению, эффективности терапии при наиболее частых вариантах НХЛ в повседневной практике в России.

## Материалы и методы

С февраля по март 2023 г. в онлайн-анкетировании приняли участие 130 медицинских специалистов из 30 регионов Российской Федерации. Исследование, посвященное вопросам эпидемиологии и терапии НХЛ (ДВККЛ и ФЛ) в России, проведено путем онлайн-анкетирования с помощью системы CAWI (Computer Assisted Web Interviewing) компанией Mar Consult при активном участии общества онкогематологов.

Критериями включения медицинских специалистов в анкетирование являлись подтвержденная специальность в области

гематологии или онкологии, стаж работы от 5 лет, наличие опыта в терапии пациентов с ДВККЛ и ФЛ.

Анкетирование осуществлено для получения данных о текущих тенденциях в диагностике и лечении НХЛ, а также в целях анализа взглядов медицинских экспертов на современные методы терапии. С учетом обширного объема информации, собранного за указанный период, применены различные статистические методики обработки полученных данных.

Для анализа параметров использованы методы описательной статистики, включая оценку распределения признака и расчет медианы. Кроме того, проведен анализ наиболее часто назначаемых опций терапии с последующей визуализацией полученных результатов с применением диаграммы Sankey plot для иллюстрации сложных взаимосвязей и потоков между различными переменными в исследовании. Приведенный метод позволяет эффективно демонстрировать динамику и взаимодействие факторов, подчеркивая ключевые составляющие в полученных данных. Методы статистического анализа позволили выявить важные закономерности и тенденции в представленных результатах, обеспечивая основу для интерпретации данных и формирования выводов.

## Результаты

Среди 130 медицинских специалистов гематологами являлись 64%, онкологами – 36%. Средний стаж работы респондентов составил 15 лет, почти 1/2 (49%) опрошенных работали врачами круглосуточного стационара, 26% – врачами дневного стационара, а 1/4 (25%) представляли амбулаторное звено специализированной помощи пациентам с НХЛ.

## Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома

Согласно полученным 130 интервью за последние 12 мес под наблюдением врачей находились 5689 пациентов с НХЛ, из

которых на долю ДВККЛ приходилось 3158 (56%) больных. Из всех пациентов с ДВККЛ диагноз впервые установлен в 1990 (63%) случаях, а 1168 (37%) больных наблюдались по поводу рецидива заболевания или рефрактерного течения (р/р); рис. 1.

В результате исследования диагностического материала в реальной российской клинической практике (КП) только у 119 (21%) пациентов установлен диагноз неспецифицированной ДВККЛ (ДВККЛ NOS). При ДВККЛ NOS в 37% с помощью иммуногистохимии (ИГХ) установлен подтип GCB, в 32% случаев – подтип non-GCB, без уточнения ИГХ-подтипа ДВККЛ NOS остались 1/3 (31%) пациентов. Так, 8 врачей из разных городов констатировали, что в их лечебном учреждении больным не уточняется тип ДВККЛ из-за проблем с диагностикой.

Для оценки прогноза течения ДВККЛ и выбора адекватной терапии подавляющее большинство (92%) опрошенных российских врачей используют прогностические шкалы оценки риска раннего прогрессирования (РРП), при этом в 88% случаев предпочтение отдается стандартному международному прогностическому индексу (МПИ), включающему 5 факторов РРП: возраст старше 60 лет, III–IV стадии, статус ECOG 2 и более, повышение уровня лактатдегидрогеназы, вовлечение 2 экстранодальных зон и более [9]. По количеству неблагоприятных факторов почти 1/2 (48%) первичных пациентов с ДВККЛ отнесены к промежуточному/высокому РРП (3–5 баллов по МПИ).

Интересным представляется анализ портрета пациента с первым рецидивом ДВККЛ. Респонденты заполнили 97 дневников больных, получающих терапию по поводу р/р ДВККЛ в течение последних 12 мес.

Отмечается незначительное преобладание женщин над мужчинами – 53 и 47% соответственно. Популяция пациентов старше 60 лет составляет 40%, что говорит о небольшом преобладании лиц молодого возраста, при этом 37% больных приходится на возрастной диапазон 40–60 лет. На момент развития рецидива подавляющее большинство больных имеют генерализованный процесс (у 81% – III–IV стадии), почти в 1/2 (44%) случаев выявлены экстранодальные локализации, более чем у 1/2 (56%) этих пациентов исходный прогностический индекс соответствует промежуточному/высокому РРП (3–5 баллов по МПИ).

При развитии рецидива заболевания после 1-й ЛТ повторную биопсию с целью подтверждения рецидива ДВККЛ проводили только у 1/2 (55%) пациентов.

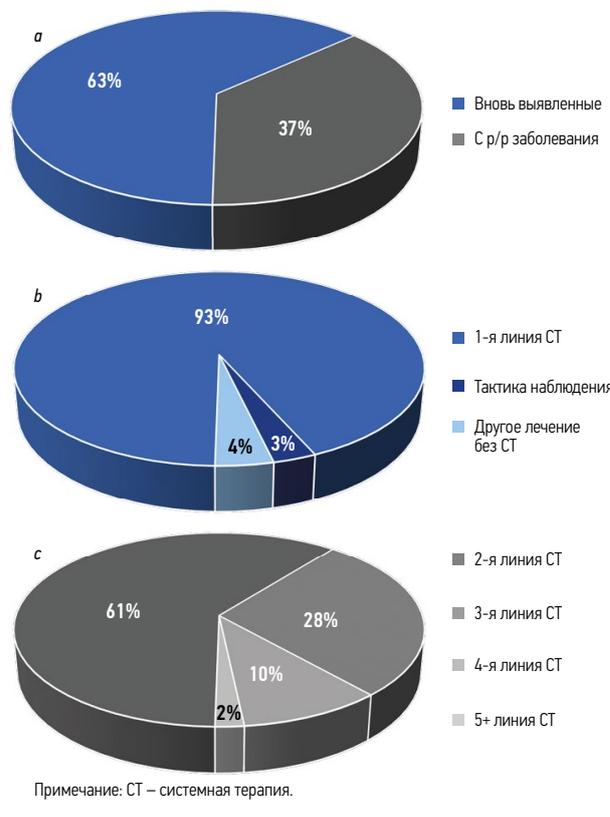
Сопутствующие заболевания присутствовали у 70% больных: на первом месте в перечне коморбидности – артериальная гипертензия (54%), на втором – сахарный диабет (26%), а также хроническая сердечная недостаточность (13%), заболевания печени (10%), почек (5%).

Перед началом лечения каждый врач совместно с пациентом должен определить цели предстоящей терапии. Для ДВККЛ целью 1-й ЛТ должно быть достижение полного ответа длительностью не менее 2 лет, что позволяет говорить о возможном излечении. И действительно, более 1/2 респондентов видят цель в излечении (37%) или в достижении ДР (19%). Достижение полного ответа в качестве цели 1-й ЛТ отметили 1/3 (33%) опрошенных гематологов и онкологов. Следует еще раз обратить внимание на то, что помимо достижения важно удержание полного ответа в течение не менее 2 лет. Только при таком сценарии вероятность возникновения рецидива ДВККЛ составляет всего порядка 5–6%, а выживаемость сопоставима с общепопуляционными данными [10, 11]. Для 2-й ЛТ преобладающим ответом стало достижение длительной безрецидивной выживаемости (27%), лишь 20% врачей рассматривают на получение полного ответа. В корне меняются цели 3-й ЛТ пациентов с ДВККЛ, которые обусловлены нашей реальностью: большинство врачей видят цель лечения в стабилизации заболевания (28%) или в достижении любого ответа на проводимое лечение (23%); рис. 2.

Спектр наибольших сложностей в терапии больных ДВККЛ, по мнению респондентов, зависит от ЛТ. Так, при возможности мультिवыбора в 1-й ЛТ 65% врачей наибольшую сложность видят в выборе варианта лечения для пациентов с высоким РРП ДВККЛ. Примерно с такой же частотой (60%) респонденты

**Рис. 1. Структура пациентов с ДВККЛ, %:** а – распределение пациентов в зависимости от статуса заболевания на момент проведения опроса; б – распределение вновь выявленных пациентов в зависимости от инициальной тактики ведения; в – распределение пациентов с р/р заболевания в зависимости от ЛТ. Под наблюдением участников опроса за последние 12 мес находились 3158 пациентов с ДВККЛ.

**Fig. 1. Structure of patients with DLBCL, %:** A – distribution of patients depending on the disease status at the time of the survey; b – distribution of newly diagnosed patients depending on the initial management tactics; c – distribution of patients with relapse/refractory disease (RD) depending on LT. Over the last 12 months, 3,158 patients with DLBCL were observed by the survey participants.



отмечают низкую вероятность достижения полного ответа на доступных опциях. В 55% случаев специалисты считали низкой возможностью проведения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) в случае развития рецидива заболевания. На 2-й ЛТ ситуация некоторым образом меняется: 68% респондентов видят проблему в низком уровне достижения полного ответа, 52% – в неблагоприятном прогнозе выживаемости, 50% врачей отмечают невозможность достижения ДР на доступных методах терапии. Для 3-й ЛТ на первый план выходит накопленная за предшествующие ЛТ токсичность, которую выделили 62% врачей, низкую вероятность достижения полного ответа считают проблемой 56% респондентов, а невозможность достижения ДР – 55% (рис. 3).

Согласно проведенному опросу за последние 12 мес среди пациентов с ДВККЛ 1-ю ЛТ получили 62%, 2-ю – 22%, 3-ю – 10%, до последующих ЛТ дошли лишь единицы.

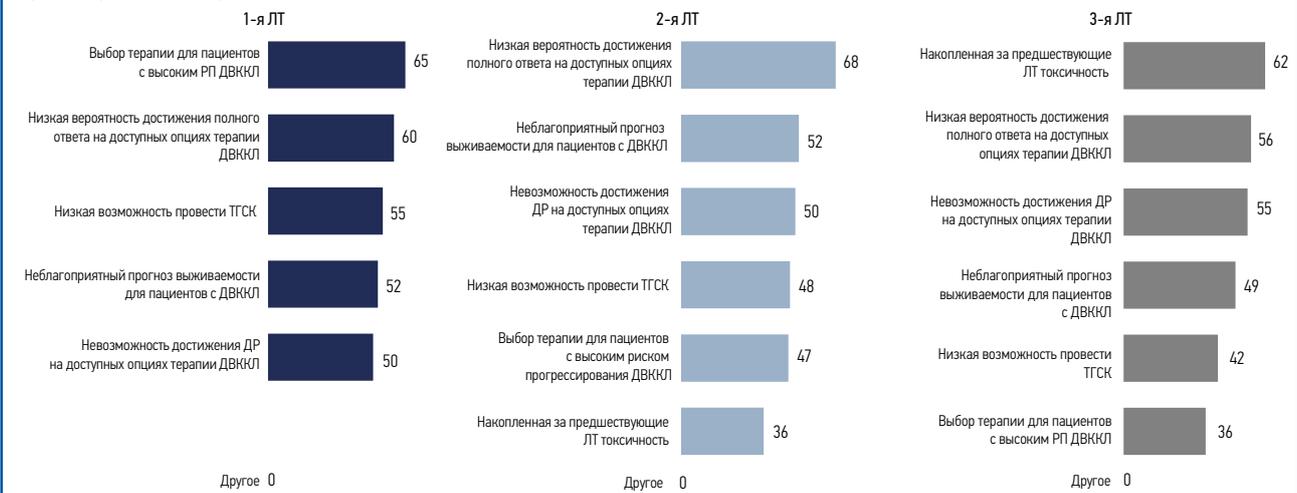
При анализе вариантов системной терапии (СТ), которую получают большинство пациентов с ДВККЛ на различных этапах лечения, следует отметить, что чуть больше половины (56%) в 1-й ЛТ получали классический режим R-CHOP, еще около 16% больных – R-CHOP-подобные режимы (R-CHOPR, R-miniCHOP, R-CNOR, R-CEOR и др.), высокоинтенсивные опции назначались всего лишь в 15% случаях, а оставшиеся 13% пациентов получали паллиативные схемы или лечение без моноклональных антител.

Несмотря на относительно молодую возрастную популяцию, 62% пациентов, находящихся на 2-й ЛТ, расцениваются лечащими врачами как не кандидаты для аутоТГСК. В 3-й ЛТ к не кандидатам для аутоТГСК респонденты относят подавляющее большинство больных – 78%.

**Рис. 2. Цели, которые ставят перед собой врачи, при проведении 1, 2 и 3-й ЛТ ДВККЛ, %.**  
**Fig. 2. Goals set by the doctors during the 1st, 2nd, and 3rd LTs for DLBCL, %.**



**Рис. 3. Наибольшие сложности в терапии пациентов с ДВККЛ, которые видят врачи в 1, 2 и 3-й ЛТ, %.**  
**Fig. 3. The greatest challenges in the treatment of patients with DLBCL in the 1st, 2nd, and 3rd LTs, %.**

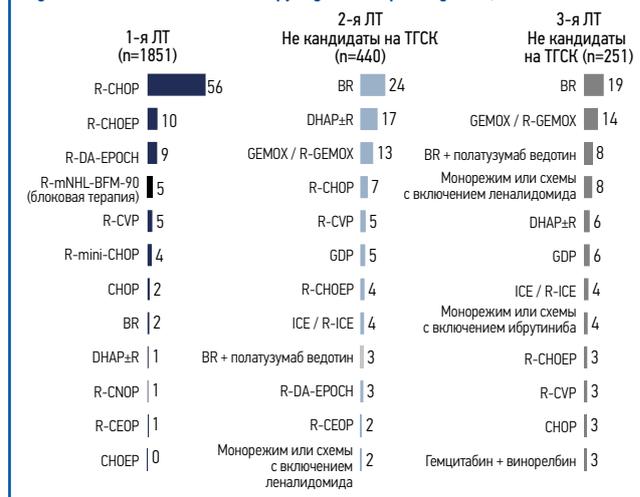


Анализ вариантов назначаемого лечения во 2 и 3-й ЛТ для не кандидатов на аутоТГСК говорит об отсутствии стандарта терапии для данной популяции. Наиболее часто назначаемыми режимами во 2-й ЛТ являются BR, R-DHAP и R-GemOX, около 13% пациентов и в рецидиве продолжают получать R-CHOP-подобные режимы. Для 3-й ЛТ наиболее часто назначают схемы BR, R-GemOX и Pola-BR. Следует отметить, что в 12% случаев врачи отдают предпочтение таргетным препаратам off-label (рис. 4).

При оценке реального времени развития рецидива/прогрессирования ДВККЛ наибольший риск приходится на первый год после окончания 1-й ЛТ. Так, по результатам опроса, 75% всех рецидивов зарегистрированы в первые 12 мес после окончания лечения, а 57% можно отнести к рефрактерности заболевания, поскольку они возникли в первые полгода после завершения 1-й ЛТ. При этом у подавляющего большинства (94%) прогрессирование произошло в течение 2 лет. Длительность ремиссии после 2-й ЛТ значительно короче, а у 95% пациентов она составляла не более одного года. У 33% возникла рефрактерность к выбранной схеме лечения, у 37% рецидив развился менее чем через 6 мес после завершения 2-й ЛТ (табл. 1), что может свидетельствовать о низкой эффективности стандартных опций 2-й ЛТ.

Одним из наиболее важных параметров, определяющих успех лечения, является длительность ремиссии. Подавляющее большинство (85%) опрошенных врачей считают, что по окончании 1-й ЛТ длительность ремиссии должна быть не менее 2 лет. После 2-й ЛТ 42% респондентов воспринимают длительность ремиссии в 1,5 года как достаточную, 41% опрошенных считают, что после 3-й ЛТ ремиссия должна длиться не менее года, а 32% врачей довольствуются 6-месячным периодом без признаков прогрессирования заболевания (рис. 5).

**Рис. 4. Распределение режимов терапии ДВККЛ в зависимости от ЛТ, %.**  
**Fig. 4. Distribution of DLBCL therapy regimens depending on LT, %.**



### Обсуждение ДВККЛ

Согласно международным данным пик заболеваемости ДВККЛ приходится на возраст старше 60 лет [12, 13]. Опрос врачей гематологов/онкологов показал, что отечественная популяция пациентов относительно молодая – преобладают лица <60 лет. На момент установления диагноза генерализованный процесс диагностируется у большинства (81%) пациентов, а в каждом четвертом случае выявляются экстранодальные очаги.

Таблица 1. Распределение пациентов с р/р ДВККЛ в зависимости от времени развития рефрактерности или наступления рецидива, % Table 1. Distribution of patients with relapse/RD DLBCL by the time of refractory disease or relapse onset, %		
Время наступления прогрессирования (рецидив/рефрактерность)	1-я ЛТ	2-я ЛТ
Рефрактерность к терапии	23	33
Рецидив до 6 мес	34	37
Рецидив через 6–12 мес после окончания терапии	18	25
Рецидив через 1–2 года после окончания терапии	19	5
Рецидив более чем через 2 года после окончания терапии	4	0
Рецидив более чем через 5 лет после окончания терапии	2	0

К сожалению, на диагностическом этапе в реальной российской КП всего в 21% первичных случаев установлен диагноз ДВККЛ NOS, что в корне отличается от мировых данных, которые свидетельствуют о тотальном превалировании данного варианта ВККЛ, составляющем >80% всех случаев [14]. Кроме того, следует отметить, что в 1/3 случаев иммуногистохимическое заключение не включает определение подтипа ДВККЛ NOS (GCB или non-GCB). Полученные данные свидетельствуют о том, что в реальной практике не уделяется должного внимания выделению пациентов с ДВККЛ NOS либо уровень диагностических процедур при анализе первичного биопсийного материала недостаточен высок. При рецидиве ДВККЛ повторную биопсию выполняют лишь 1/2 больных, хотя ее должны проводить всем.

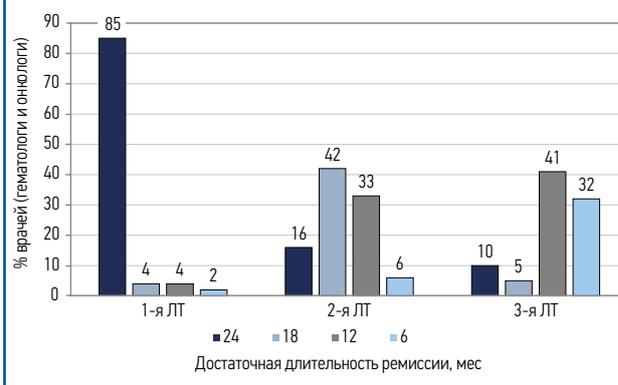
Анализ эффективности проводимой терапии на основании опроса российских специалистов показал, что у 1/3 (33%) первичных пациентов развивается рецидив или является рефрактерность к выбранным режимам терапии, что коррелирует с мировыми данными. К сожалению, опрос не включал в себя показатели летальности, что может искажать реальную оценку эффективности и безопасности проводимого лечения.

Наибольшую сложность в 1-й ЛТ подавляющее большинство (65%) врачей видят в выборе варианта лечения для пациентов с высоким РП ДВККЛ. Согласно мировым подходам МПИ действительно сохраняет свою актуальность и является прогностическим инструментом при ДВККЛ, применяемым большинством российских специалистов, согласно которому почти 1/2 (48%) наших пациентов может быть отнесена к промежуточному/высокому РП. Кроме того, важно помнить о пациентах с double expressor лимфомой: наличие двойной гиперэкспрессии белков MYC (>40%) и BCL2 (>50%) ассоциируется с худшим прогнозом.

Аналогично реальной КП большинства стран мира R-CHOP является наиболее часто назначаемой опцией 1-й ЛТ. Однако ввиду неутешительного прогноза для пациентов с рецидивами ДВККЛ современный подход к инициальной терапии требует перехода от единого стандарта к риск-адаптированной стратегии. Так, для пациентов с высоким РП (МПИ 3–5 баллов) или с double expressor лимфомой независимо от МПИ опцией терапии может являться режим Pola-R-CHP (полатузумаб ведотин, ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин и преднизолон). В исследовании POLARIX данный режим позволил снизить РП и смерти на 30% у больных с МПИ 3–5 баллов, на 40% – у пациентов с double expressor лимфомой [15].

Согласно проведенному опросу среди пациентов с ДВККЛ за последние 12 мес 1-ю ЛТ получили 62%, 2-ю – 22%, 3-ю – 10%. В единичных случаях использовались 4, 5-я и последующие ЛТ. Подобное распределение в очередной раз подтверждает крайне неблагоприятный прогноз, низкую выживаемость и отсутствие эффективных опций, которые можно предложить пациентам с рецидивами/рефрактерностью ДВККЛ.

Рис. 5. Ожидаемая длительность ремиссии пациентов с ДВККЛ после разных ЛТ, %.  
Fig. 5. The expected duration of remission in patients with DLBCL after different LTs, %.



Большинство пациентов с р/р ДВККЛ в России оцениваются как не кандидаты на проведение аутоТГСК, кроме того, доступность данной процедуры в реальной практике крайне ограничена – ее получают не более 10% больных [2]. У не кандидатов для аутоТГСК наиболее часто применяют Гемзар/платиносодержащие режимы, которые, к сожалению, не отличаются достаточной эффективностью. Кроме того, около 13% пациентов и в рецидиве продолжают получать R-CHOP-подобные режимы, что недопустимо в отношении р/р ДВККЛ и не соответствует ни международным, ни отечественным клиническим рекомендациям. Новый вариант терапии для не кандидатов на аутоТГСК – режим Pola-BR – вошел в тройку наиболее активно применяемых опций лишь в 3-й ЛТ ДВККЛ. При таком подходе невозможно рассчитывать на оптимальную эффективность данного режима, т.к. его использование во 2-й ЛТ может в 2 раза увеличить ОВ (18,4 мес против 9,5 мес при применении в 3-й и последующих ЛТ) [16]. Факт применения в российской практике в 12% случаев таргетных препаратов off-label в очередной раз подтверждает острую необходимость в инновационных, высокоэффективных подходах для 3-й и последующих ЛТ у пациентов с ДВККЛ.

### Фолликулярная лимфома

Среди 5689 пациентов с НХЛ, которые находились под наблюдением участников анкетирования за последние 12 мес, у 1309 (23%) выявлена ФЛ. Чуть более 1/2 этих пациентов – 738 (56%) – были первичными или впервые выявленными, а 571 (44%) человек находился на этапе лечения по поводу рецидива заболевания. Большинство (80%) вновь выявленных пациентов с ФЛ получили СТ, в то время как тактику «наблюдай и жди» предлагали лишь 17% (рис. 6).

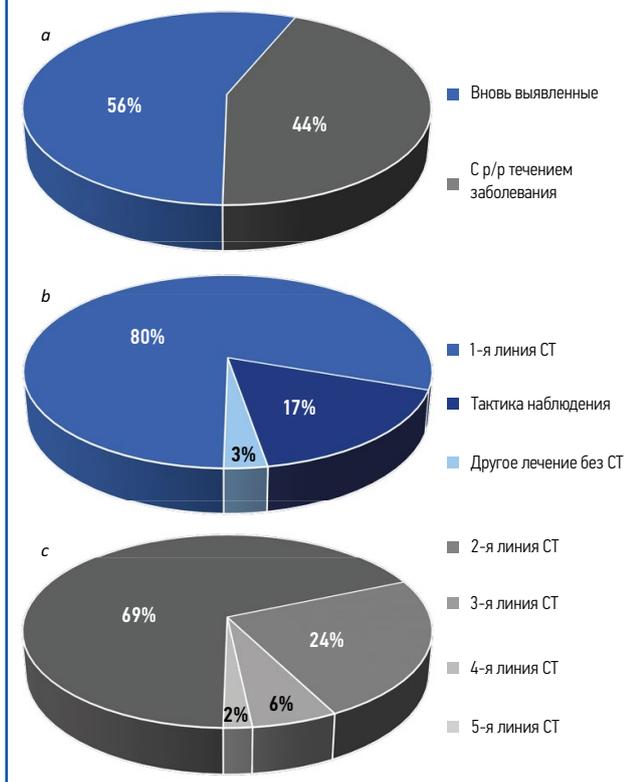
По ЛТ все пациенты с рецидивами ФЛ распределены следующим образом: 69% получили 2-ю ЛТ, 24% – 3-ю, 6% – 4-ю, тогда как 5-ю ЛТ получили единичные пациенты (см. рис. 6).

В отличие от 1-й ЛТ, где ИХТ является стандартом лечения большинства больных с распространенными стадиями, терапия рецидивов ФЛ отличается большей гетерогенностью. Анализ распределения различных вариантов лечения в зависимости от ЛТ ФЛ представляет особый интерес. Согласно проведенному анализу в терапии рецидивов превалируют стандартные режимы ИХТ на основе ритуксимаба и обинутузумаба, однако доля подобных опций закономерно сокращается с каждой последующей ЛТ, составляя 68% во 2-й ЛТ, 51% – в 3-й, 33% – в 4-й. Монотерапию ритуксимабом применяют редко – в 1–6% случаев, что зависит от ЛТ. При этом с возрастанием ЛТ отмечается четкий тренд к увеличению применения chemo-free режимов: от 12% во 2-й ЛТ до 45% в 4-й. Кроме того, стоит также отметить значительную вариативность подходов к терапии начиная с 3-й ЛТ (рис. 7).

Прежде чем назначить тот или иной вариант лечения, целесообразно определить цели терапии с учетом клинических проявлений заболевания, характеристик и предпочтений

**Рис. 6. Распределение пациентов с ФЛ, находившихся под наблюдением респондентов за последние 12 мес, %:** *a* – распределение пациентов в зависимости от статуса заболевания на момент проведения опроса; *b* – распределение вновь выявленных пациентов в зависимости от инициальной тактики ведения; *c* – распределение пациентов с р/р заболевания в зависимости от ЛТ. Под наблюдением участников опроса за последние 12 мес находились 1309 пациентов с ФЛ.

**Fig. 6. Distribution of patients with FL managed by respondents over the past 12 months, %:** *a* – distribution of patients depending on the disease status at the time of the survey; *b* – distribution of newly diagnosed patients depending on the initial management tactics; *c* – distribution of patients with relapse/RD depending on LT. Over the last 12 months, 1,309 patients with FL were observed by the survey participants.



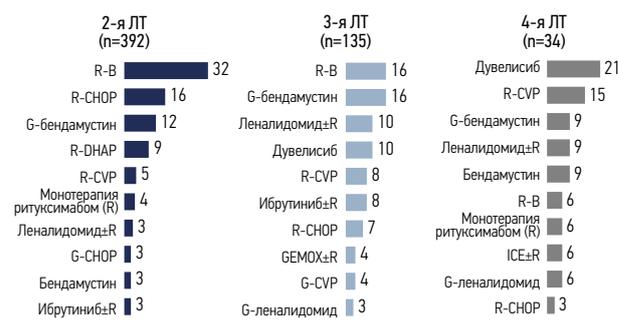
пациента. В результате проведенного опроса удалось определить приоритетные цели врачей-респондентов для каждой планируемой линии. Так, при назначении лечения по поводу первого рецидива или прогрессирования большинство (58%) врачей рассчитывают на получение полного ответа, а к 4-й ЛТ качество жизни (КЖ) становится приоритетом для 56% опрошенных гематологов и онкологов. Что же касается 3-й ЛТ, то на этом этапе мнения врачей разделились в равных пропорциях: улучшение ОВ назвали 31%, получение любого ответа в виде полной или частичной ремиссии – 30%, увеличение времени до следующей терапии – 28% (рис. 8).

Высокая гетерогенность в выборе тактики для ≥3-й ЛТ ФЛ, а также указанные цели могут быть отчасти связаны с низкой удовлетворенностью эффективностью существующих подходов. Все респонденты отметили наличие трудностей при терапии ФЛ после второго рецидива. При этом среди ключевых проблем респонденты выделили низкую вероятность достижения полного ответа – 68%, большую долю пациентов с плохим прогнозом – 60%, неэффективность существующих опций – 51%, накопленную токсичность – 50% (рис. 9).

С целью более глубокого анализа причин недостаточной эффективности терапии после второго рецидива интересным представляется анализ профиля пациента, получающего ≥3 ЛТ. В рамках проведенного опроса врачи заполнили дневники по 262 реальным пациентам с ФЛ, которые получали лечение в течение последних 12 мес по поводу второго и последующих рецидивов (≥3 ЛТ). Все пациенты были старше 18 лет, имели ФЛ 1-3А цитологического типа и получали лечение в рамках рутинной практики вне клинических исследований.

**Рис. 7. Распределение режимов терапии рецидивов ФЛ в зависимости от ЛТ, %.**

**Fig. 7. Distribution of FL relapse treatment regimens depending on LT, %.**



Для ФЛ характерна трансформация заболевания в более агрессивные гистологические варианты, поэтому согласно рекомендациям каждый рецидив/прогрессирование необходимо подтверждать морфоиммуногистохимическим исследованием опухолевой ткани. Согласно нашему опросу повторную биопсию после каждого рецидива ФЛ выполняли менее чем в половине (44%) случаев.

Среди пациентов с ФЛ, получивших ≥3 ЛТ, преобладают лица женского пола (62%) с медианой возраста на момент постановки диагноза 55 лет (старше 60 лет – 41%). В дебюте заболевания у данной категории пациентов часто выявляются генерализованные стадии – у 75% (III стадия – у 46%, IV – у 29%), В-симптомы – у 59%, большая опухолевая масса bulky – у 36%. Весьма интересен факт частого выявления 3А цитологического типа ФЛ у этих пациентов, который определялся в половине (50%) случаев. Согласно международному прогностическому индексу, разработанному для ФЛ (FLIPI), 3/4 (78%) этих больных отнесены к промежуточному/высокому РРП (50% – к промежуточному, 28% – к высокому).

Подавляющее большинство (77%) больных ФЛ, получивших ≥3 ЛТ, имеют ранний рецидив (POD24) в анамнезе. Кроме того, данная группа пациентов характеризуется достаточно быстрым развитием заболевания: медиана времени от постановки диагноза до начала 3-й ЛТ составляет всего 26,4 мес. Соответственно, это говорит о крайне неблагоприятном прогнозе больных ФЛ, которым требуется более 2 линий СТ.

Клиническая характеристика заболевания и самого пациента усугубляется с возрастанием ЛТ. Так, длительность периода между 3 и 4-й ЛТ составляет менее полугода, между 4 и 5-й ЛТ – менее 2 мес (рис. 10). Если к началу 3-й ЛТ ECOG 3-4 имеют 14% пациентов, то к началу 4-й ЛТ данный показатель составляет уже 40%.

Двойная рефрактерность (к ритуксимабу и алкилирующим препаратам, включая циклофосфамид и бендамустин) к началу 3-й ЛТ констатируется у 1/3 (33%) пациентов, к началу 4-й ЛТ – уже у 1/2 (50%) больных. Данная характеристика косвенным образом говорит об отсутствии реальных эффективных опций для предлеченных пациентов с ФЛ, что подтверждается анализом режимов терапии, применяемых в российской КП (рис. 11).

Среди 262 пациентов с ФЛ, получивших ≥3 ЛТ, отмечается высокая гетерогенность в применяемых вариантах терапии, которая становится все нагляднее с каждой последующей ЛТ. Если в 1-й ЛТ прослеживаются четкие правила и тенденции в выборе СТ, то при анализе лечения по поводу рецидивов напрашивается вывод об отсутствии строгой последовательности опций. Так, во 2-й ЛТ более 1/2 (56%) пациентов получили R-ИХТ, 18% – высокоинтенсивные режимы химиотерапии, 13% – G-ИХТ. Для 3-й и последующих ЛТ вообще не существует приоритетных опций: примерно равные доли пациентов получили ритуксимаб или ибрутизумаб с ХТ (21 и 20% соответственно), по 15% пациентов – высокоинтенсивную ХТ или режим без цитостатиков вообще – ритуксимаб + леналидомид, 6% – PI3K-ингибитор – дувелисиб (в настоящее время недоступен в Российской Федерации). Суммарно по всем линиям

Рис. 8. Цели терапии рецидивов ФЛ в зависимости от этапа лечения, %.  
Fig. 8. Relapse FL treatment goals depending on the treatment lines, %.



Рис. 9. Наибольшие сложности в ≥3 ЛТ ФЛ, %.  
Fig. 9. The greatest challenges in ≥3 LTs FL, %.

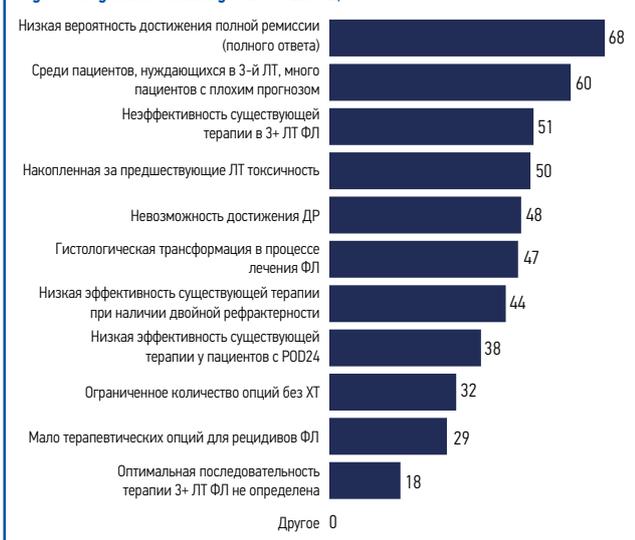
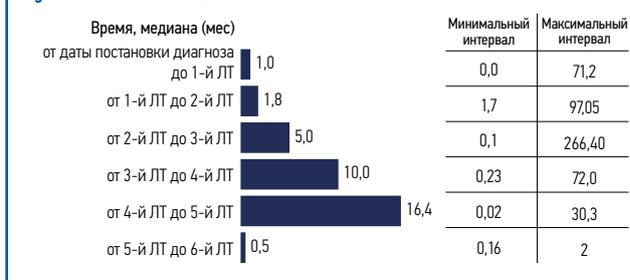


Рис. 10. Время между этапами лечения ФЛ.  
Fig. 10. Time between FL treatment lines.



наиболее часто используемой опцией стали моноклональные анти-CD20-антитела + ХТ, независимо от ЛТ (см. рис. 11).

Одновременно с отсутствием четкой последовательности в выборе терапевтических опций при рецидивах ФЛ также отмечается достаточно низкая их эффективность в реальной КП. С каждой последующей линией шансы на получение глубокого полного ответа заметно снижаются. Так, частота общего ответа (ЧОО) в 3-й ЛТ составила 56–62%, из них полные – 13–19%, в 4-й ЛТ ЧОО достигала 25–37%, полные ответы – до 13%.

### Обсуждение ФЛ

ФЛ традиционно относят к индолентным вариантам, при этом ее клиническое течение может варьировать от вялотекущего с периодами ДР до агрессивного, при котором 1/2 пациентов умирают в течение первых 5 лет от постановки диагноза [7]. Согласно отечественным клиническим рекомендациям в 1-й ЛТ в зависимости от распространенности процесса и опухолевой нагрузки возможно применение различных лечебных опций, включая иммунотерапию, ИХТ, лучевую терапию и тактику наблюдения. По данным опроса, подавляющее большинство (80%) пациентов в 1-й ЛТ получают СТ, тактику «наблюдай и жди» предлагают 17% пациентов, что соответствует практике применения динамического наблюдения в других странах [17].

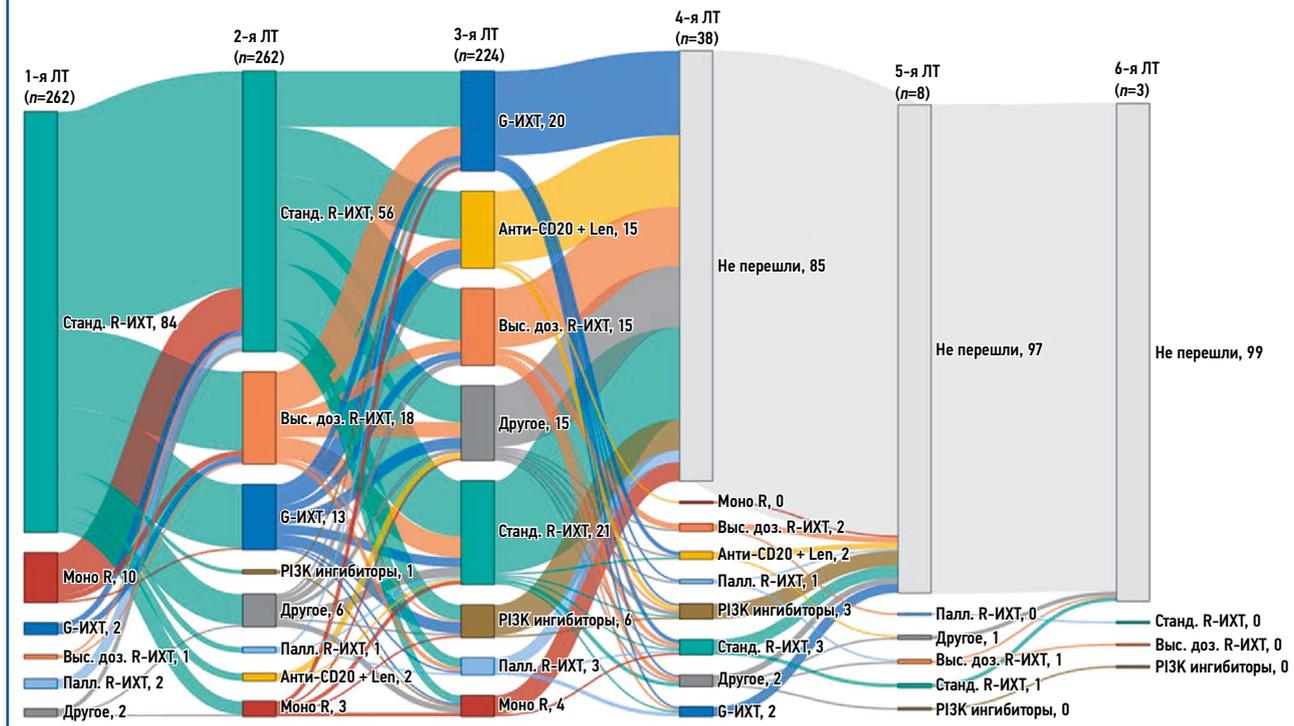
Распределение пациентов с ФЛ по ЛТ в опросе отражает природу данного заболевания. Доля пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом ФЛ составила чуть более 1/2 (56%), в остальных случаях проводили терапию по поводу рецидива заболевания. Преобладание в структуре заболеваемости ФЛ первичных пациентов описано и для реальной практики других стран [6, 18, 19].

Несмотря на широкий выбор вариантов ведения пациентов с ФЛ в дебюте заболевания, 80% отечественных пациентов в 1-й ЛТ подвергают СТ. При этом в подавляющем большинстве (84%) случаев назначают ритуксимаб-содержащую химиоиммунотерапию, и лишь каждый десятый больной получает ритуксимаб в монорежиме. Наиболее эффективную в настоящее время опцию для пациентов с большой опухолевой массой и/или неблагоприятным прогнозом по FLIPI – обинутузумаб + ХТ (G-ИХТ) – назначают крайне редко – в 2% случаев.

Опрос ярко продемонстрировал отсутствие приоритетных и эффективных вариантов для 3-й и последующих ЛТ. В примерно равных пропорциях пациенты получают ХТ с ритуксимабом или обинутузумабом. Очерчена популяция кандидатов для аутоТГСК, которым предпринимаются попытки проведения высокоинтенсивных режимов. Небольшое число пациентов получали режимы без ХТ, например ритуксимаб + леналидомид или дувелисиб, который в настоящее время недоступен в Российской Федерации.

Несмотря на то что ИХТ преобладает во всех ЛТ ФЛ, в данном исследовании прослеживается четкий тренд к сокращению частоты применения цитостатиков и увеличению распространенности использования chemo-free режимов с каждой последующей линией, что может говорить как о недостаточной эффективности ИХТ для сильно предлеченных пациентов, так и о невозможности ее применения в силу выраженной накопленной токсичности. Высокая степень вариативности в выборе

Рис. 11. Распределение схем лечения ФЛ по ЛТ, %. Все пациенты, вошедшие в анализ, получили как минимум 3 ЛТ.  
Fig. 11. Distribution of FL treatment regimens by LT, %. All patients in analysis received ≥ 3 lines of treatment.



терапии рецидивов, особенно начиная с 3-й ЛТ, говорит об отсутствии стандарта лечения данной категории пациентов.

Еще одна особенность ФЛ, которая ярко прослеживается по результатам нашего исследования, – это ухудшение прогноза и усугубление течения заболевания с каждым последующим рецидивом. Вероятно, уже к 3-й ЛТ ФЛ происходит селекция пациентов с преобладанием прогностически неблагоприятной популяции. У подавляющего большинства этих пациентов уже в дебюте заболевания имел место генерализованный процесс (75%), промежуточный/высокий РРП по шкале FLIP1 (78%), присутствовали В-симптомы (59%), больше чем у 1/3 отмечалось наличие большой опухолевой массы (36%). У 1/2 этих больных диагностирован 3А цитологический тип ФЛ, который может предполагать процесс возможной трансформации опухоли. Короткий анамнез до начала 3-й ЛТ (26,4 мес) и высокая доля (77%) пациентов с POD24 также говорят о крайне неблагоприятном прогнозе больных ФЛ, которым требуется более 2 линий СТ.

Цели терапии пациентов в 3-й и последующих ЛТ продиктованы нашей реальностью, в частности невозможностью достижения глубоких ДР, неблагоприятными характеристиками заболевания и накопленной к этому времени токсичностью. Действительно, в реальной КП, согласно опросу, в 3-й ЛТ объективный ответ зафиксирован у 56–62% больных, из них полный – в 13–19% случаев, а в 4-й ЛТ при ЧОО 25–37% полный ответ достигнут лишь у каждого десятого пациента.

Недостаточная эффективность ≥3 ЛТ ФЛ отмечена практически во всех зарубежных исследованиях реальной КП [20–23]. Данный анализ подчеркивает актуальность проблем в терапии рецидивов ФЛ в России.

### Заключение

Р/р ДВККЛ представляет собой сложную клиническую ситуацию, при которой приоритетной задачей терапии становится контроль над заболеванием ввиду невозможности достижения стойких ремиссий при использовании существующих вариантов лечения. Определенные возможности возлагают на проведение высокодозной ХТ с аутоТГСК при химиочувствительном рецидиве ДВККЛ, однако большинство пациентов оценивают как не кандидатов на проведение аутоТГСК, а доступность

данной процедуры в реальной практике крайне ограничена. Наиболее часто применяемыми вариантами лечения являются комбинации ритуксимаба и ХТ, которые демонстрируют крайне низкую эффективность при рецидивах ДВККЛ. Самую эффективную в настоящее время комбинацию с включением иммуноконъюгата полатузумаба ведотина откладывают на более поздние ЛТ в ущерб ожидаемой эффективности. Накопленная токсичность и низкий процент достижения полных ответов в 3-й ЛТ свидетельствуют об острой необходимости инновационных решений. Неблагоприятный исход в случае р/р диктует ключевую стратегию терапии ДВККЛ – увеличение числа пациентов, излечившихся после 1-й ЛТ.

Р/р ФЛ представляет собой не менее сложную задачу отечественной КП. Клинические характеристики заболевания и короткая медиана времени до начала 3-й ЛТ (25,9 мес) позволяют отнести этих пациентов к неблагоприятной прогностической группе, для которой не существует общепринятой терапевтической стратегии. Среди основных проблем терапии предлеченных больных следует отметить низкую эффективность существующих опций, низкую вероятность достижения полной ремиссии и накопленную токсичность. Поиск новых подходов к терапии рецидивов ФЛ может изменить исход данной группы пациентов.

Таким образом, в терапии рецидивов ДВККЛ и ФЛ по-прежнему остается много нерешенных проблем. Клиницисты с большой надеждой смотрят на появление новых классов препаратов, которые смогут улучшить прогноз для данной сложной популяции пациентов.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 г. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М. 2023 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2022 g. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow. 2023 (in Russian)].
2. Бабичева Л.Г., Барях Е.А., Поддубная И.В. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома: штрихи к эпидемиологическому портрету. *Современная Онкология*. 2020;25(3):342-5 [Poddubnaya IV, Babicheva LG, Variakh EA. Diffuse large B-cell lymphoma: strokes to the epidemiological portrait: A review. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(3):342-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2023.3.202402
3. Бабичева Л.Г., Поддубная И.В. Вызовы и перспективы 1-й линии терапии пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой. *Современная Онкология*. 2020;25(2):178-84 [Babicheva LG, Poddubnaya IV. Challenges and perspectives of first-line therapy in patients with diffuse B-cell lymphoma: A review. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(2):178-84 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2023.2.202238 (in Russian)].
4. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800-8. DOI:10.1182/blood-2017-03-769620
5. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(11):51-7. DOI:10.1038/bmt.2015.213
6. Link BK, Day BM, Zhou X, et al. Second-line and subsequent therapy and outcomes for follicular lymphoma in the United States: data from the observational National LymphoCare Study. *Br J Haematol*. 2019;184(4):660-3. DOI:10.1111/bjh.15149
7. 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
8. Kanters S, Ball G, Kahl B, et al. Clinical outcomes in patients relapsed/refractory after ≥2 prior lines of therapy for follicular lymphoma: a systematic literature review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2023;23(1):74. DOI:10.1186/s12885-023-10546-6
9. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;329(14):987-94. DOI:10.1056/NEJM199309303291402
10. Wang Y, Farooq U, Link BK, et al. Late Relapses in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Immunochemotherapy. *J Clin Oncol*. 2019;37(21):1819-27. DOI:10.1200/JCO.19.00014
11. Maurer MJ, Habermann TM, Shi Q, et al. Progression-free survival at 24 months (PFS24) and subsequent outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) enrolled on randomized clinical trials. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1822-7. DOI:10.1093/annonc/mdy203
12. Garg M, Puckett J, Kamal-Bahl S, et al. Real-World Survival, Healthcare Resource Utilization, and Costs Among U.S. Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Treated With R-GemOx in the Relapsed/Refractory Setting. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2024;24(5):e181-90. DOI:10.1016/j.clml.2024.01.010
13. Pennings ERA, Durmaz M, Visser O, et al. Treatment and outcomes for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a contemporary, nationwide, population-based study in the Netherlands. *Blood Cancer J*. 2024;14(1):3. DOI:10.1038/s41408-023-00970-z
14. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2021;384(9):842-58. DOI:10.1056/NEJMra2027612
15. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatumuzab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(4):351-63. DOI:10.1056/NEJMoa2115304
16. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, et al. Polatumuzab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv*. 2022;6(2):533-43. DOI:10.1182/bloodadvances.2021005794
17. Фолликулярная лимфома: проект клинических рекомендаций 2021–2022. Режим доступа: <https://rusoncohem.ru/klinrec/folikulyarnaya-limfoma-proekt-2022>. Ссылка активна на 01.05.2024 [Folikuliarnaia limfoma: proekt klinicheskikh rekomendatsii 2021–2022. Available at: <https://rusoncohem.ru/klinrec/folikulyarnaya-limfoma-proekt-2022>. Accessed: 01.05.2024 (in Russian)].
18. Huntington SF, Appukkuttan S, Wang W, et al. Treatment Patterns of Follicular Lymphoma in the United States: A Claims Analysis. *J Health Econ Outcomes Res*. 2022;9(2):115-22. DOI:10.36469/001c.38070
19. Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J*. 2020;10(7):74. DOI:10.1038/s41408-020-00340-z
20. Casulo C, Larson MC, Lunde JJ, et al. Treatment patterns and outcomes of patients with relapsed or refractory follicular lymphoma receiving three or more lines of systemic therapy (LEO CReWE): a multicentre cohort study. *Lancet Haematol*. 2022;9(4):e289-300. DOI:10.1016/S2352-3026(22)00033-3
21. Ta JT, Arndorfer S, Julian C, Wu M, et al. Treatment Patterns and Outcomes Among Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma Treated in Routine Clinical Practice in the US with Three or More Lines of Therapy. *Blood*. 2021;138(Suppl. 1):4080. DOI:10.1182/blood-2021-145412
22. Salles G, Schuster SJ, Fischer L, et al. A Retrospective Cohort Study of Treatment Outcomes of Adult Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (ReCORD-FL). *Hemasphere*. 2022;6(7):e745. DOI:10.1097/HS9.0000000000000745
23. Fuji S, Tada Y, Nozaki K, et al. A multi-center retrospective analysis of patients with relapsed/refractory follicular lymphoma after third-line chemotherapy. *Ann Hematol*. 2020;99(9):2133-9. DOI:10.1007/s00277-020-04126-y

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.04.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.06.2024



OMNIDOCTOR.RU