

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-76-88>

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕЖИМОВ RB И R-СНОР В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ У 277 ПАЦИЕНТОВ С Фолликулярной лимфомой 1–2-го цитологического типа: ретроспективный одноцентровый анализ

М.А. Санникова¹, Е.А. Никитин^{1, 2}, М.В. Черников¹, М.И. Кислова¹, А.А. Агаширинова¹, Г.Р. Аракелян¹, В.В. Птушкин^{1–4}

¹ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117198 Москва, ул. Саморы Машела, 1;

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Мария Александровна Санникова mariya.sannikowa@yandex.ru

Введение. Химиоиммунотерапия, включающая применение цитостатиков и анти-CD20-моноклональных антител, значительно улучшила исходы у пациентов с впервые выявленной фолликулярной лимфомой (ФЛ) по сравнению с химиотерапией. При сравнении результативности 2 наиболее эффективных режимов терапии — ритуксимаба в комбинации с бендамустином (RB) и ритуксимаба в комбинации с циклофосфаном, доксорубицином, винкристином и преднизолоном (R-СНОР) — в ряде клинических исследований получены противоречивые результаты.

Цель исследования — провести ретроспективный анализ данных большой группы пациентов с ФЛ 1–2-го цитологического типа для сравнения эффективности режимов RB и R-СНОР в 1-й линии терапии в клинической практике, а также анализ влияния отдельных факторов прогноза и поддерживающей терапии ритуксимабом на выживаемость, частоты встречаемости вторичных злокачественных новообразований и причин смертности.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ данных пациентов с ФЛ 1–2-го цитологического типа, которые получили лечение в МГГЦ ГКБ им. С.П. Боткина в период с ноября 2006 г. по ноябрь 2022 г. Критериями включения в исследование были наличие впервые выявленной гистологически подтвержденной ФЛ 1–2-го цитологического типа, возраст ≥ 18 лет, проведение терапии по схеме RB или R-СНОР в качестве 1-й линии. Применение лучевой терапии не допускалось. Оценку ответа осуществляли по критериям Международной рабочей группы 2007 г.

Результаты. Критериям включения соответствовали 277 пациентов. Терапию в режиме R-СНОР получили 164 пациента, в режиме RB — 113 пациентов. Частота общего ответа в группах RB и R-СНОР была сопоставима (96 % против 94 %, $p = 0,3396$). Медианы срока наблюдения составили 35 (3–117) мес в группе RB и 50 (3–200) мес в группе R-СНОР. Медиана беспрогрессивной выживаемости (БПВ) в группе R-СНОР составила 86 мес, в то время как в группе RB не была достигнута, различия не достигли статистической значимости (отношение рисков (ОР) 0,65; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,42–1,004; $p = 0,0665$). Трехлетняя БПВ составила 81 и 72 %, 5-летняя — 66 и 57 % в группах RB и R-СНОР соответственно. Прогрессирование в течение 24 мес от начала терапии чаще наблюдалось в группе R-СНОР (20 % против 11 %, $p = 0,0466$). Медиана времени до следующей линии терапии в группе R-СНОР составила 90 мес и не была достигнута в группе RB (ОР 0,75; 95 % ДИ 0,48–1,18; $p = 0,2277$). Однофакторный анализ отдельных прогностических факторов показал более высокую БПВ в большинстве подгрупп при применении режима RB. Режим R-СНОР продемонстрировал тенденцию к лучшей БПВ только у пациентов с максимальным стандартизированным уровнем накопления радиофармпрепарата ($SUV_{max} > 14$) (ОР 2,46; 95 % ДИ 0,52–11,62; $p = 0,2211$). Применение поддерживающей терапии ритуксимабом улучшало БПВ в обеих группах лечения: в группе R-СНОР различия достигли уровня статистической значимости (ОР 0,22; 95 % ДИ 0,05–1,01; $p < 0,0001$), в группе RB — не достигли (ОР 0,41; 95 % ДИ 0,02–8,67; $p = 0,3605$). Не выявлено статистически значимых различий в общей выживаемости. Пятилетняя кумулятивная частота развития вторичных злокачественных новообразований, а также частота инфекций V степени были сопоставимы в анализируемых группах.

Заключение. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что режим RB в целом имеет долгосрочную эффективность, сопоставимую с таковой режима R-СНОР в 1-й линии терапии у пациентов с ФЛ 1–2-го цитологического типа. Однофакторный анализ отдельных прогностических факторов показал более высокую БПВ в большинстве подгрупп при использовании режима RB. Применение поддерживающей терапии ритуксимабом значимо улучшало БПВ в группе R-СНОР в сравнении с режимом RB. В нашем исследовании при значительной медиане наблюдения не выявлены различия в частоте развития вторичных злокачественных новообразований, а также в уровне смертности, не связанной с лимфомой.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, первая линия терапии, бендамустин, R-CHOP, ритуксимаб, поддерживающая терапия, выживаемость, вторичное злокачественное новообразование, инфекция

Для цитирования: Санникова М.А., Никитин Е.А., Черников М.В. и др. Сравнение эффективности режимов RB и R-CHOP в первой линии терапии у 277 пациентов с фолликулярной лимфомой 1–2-го цитологического типа: ретроспективный одно-центровый анализ. MD-Onco 2024;4(4):76–88.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-76-88>

COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF RB AND R-CHOP REGIMENS IN FIRST-LINE THERAPY IN 277 PATIENTS WITH GRADE 1–2 FOLLICULAR LYMPHOMA: A RETROSPECTIVE SINGLE-CENTER ANALYSIS

M.M. Sannikova¹, E.A. Nikitin^{1,2}, M.V. Chernikov¹, M.I. Kislova¹, A.A. Agashirina¹, G.R. Arakelyan¹, V.V. Ptushkin^{1–4}

¹S.P. Botkin Moscow multidisciplinary scientific and clinical center, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinsky proezd, Moscow 125284, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

³Dmitry Rogachev National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow 117198, Russia;

⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia

Contacts: Maria Alexandrovna Sannikova mariya.sannikowa@yandex.ru

Background. Chemoimmunotherapy, including cytotoxic drugs and anti-CD20 monoclonal antibodies have significantly improved outcomes in patients with newly diagnosed follicular lymphoma (FL) compared with chemotherapy. A number of clinical studies have compared the effectiveness of the two most popular treatment regimens, rituximab plus bendamustine (RB) and rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone (R-CHOP), with conflicting results.

Aim. To conduct a retrospective analysis of the treatment results of a large cohort of patients with grade 1–2 FL who received RB or R-CHOP regimens in the first line therapy in real-life clinical practice, to analyze the impact of individual prognostic factors, as well as rituximab maintenance therapy on survival, the incidence of secondary malignancies and causes of mortality.

Materials and methods. Data were collected on patients with grade 1–2 FL who were treated at the Botkin Hospital from November 2006 to November 2022. The inclusion criteria for the study were newly diagnosed histologically confirmed FL of grade 1–2, age ≥ 18 years, RB or R-CHOP therapy as first line. No radiation therapy was allowed. Response assessment was performed according to the 2007 International Working Group criteria.

Results. The inclusion criteria for the study were met by 277 patients; 164 patients received R-CHOP and 113 patients received RB. Overall response rate was comparable between groups (96 % vs 94 % in the RB and R-CHOP groups, respectively, $p = 0.3396$). The median follow-up period was 35 (3–117) months in the RB group and 50 (3–200) months in R-CHOP group. The median progression-free survival (PFS) in the R-CHOP group was 86 months, while the median of PFS in the RB group was not reached, the differences did not reach statistical significance (hazard ratio (HR) 0.65; 95 % confidential interval (CI) 0.42–1.004; $p = 0.0665$). Three-year PFS was 81 and 72 %, and five-year PFS was 66 and 57 % in the RB and R-CHOP groups, respectively. Progression within 24 months of initiation of therapy was more common in R-CHOP group (20 % vs 11 %, $p = 0.0466$). The median time to next therapy in R-CHOP group was 90 months and was not reached in RB group (HR 0.75; 95 % CI 0.48–1.18; $p = 0.2277$). Unifactor analysis of individual prognostic factors showed superior PFS in most subgroups receiving RB regimen. R-CHOP regimen showed a trend towards improved PFS only in patients with maximum standardized uptake value (SUV_{max}) > 14 (HR 2.46; 95 % CI 0.52–11.62; $p = 0.2211$). The use of rituximab maintenance therapy improved PFS in both treatment groups: in R-CHOP group, the differences reached the level of significance (HR 0.22; 95 % CI 0.05–1.01; $p < 0.0001$), in RB group they did not reach the level of significance (HR 0.41; 95 % CI 0.02–8.67; $p = 0.3605$). There were no significant differences in overall survival. The 5-year cumulative incidence of secondary malignancies as well as the incidence of grade 5 infections were comparable between groups.

Conclusion. In summary, our study shows that RB regimen generally has comparable long-term efficacy to R-CHOP regimen in first-line therapy in patients with grade 1–2 FL. Unifactor analysis of individual prognostic factors showed better PFS in most subgroups using the RB regimen. The use of rituximab maintenance therapy significantly improved PFS in R-CHOP group compared with RB regimen. Our study with a significant median follow-up did not find differences in the incidence of secondary malignancies or non-lymphoma related mortality.

Keywords: follicular lymphoma, first line of therapy, bendamustine, R-CHOP, rituximab, maintenance therapy, survival, secondary malignant neoplasm, infection

For citation: Sannikova M.A., Nikitin E.A., Chernikov M.V. et al. Comparison of the effectiveness of RB and R-CHOP regimens in first-line therapy in 277 patients with grade 1–2 follicular lymphoma: a retrospective single-center analysis. MD-Onco 2024;4(4):76–88. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-76-88>

ВВЕДЕНИЕ

Фолликулярная лимфома (ФЛ) в большинстве случаев характеризуется индолентным течением: 10-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет около 80 %. Однако ОВ может различаться в зависимости от цитологического типа опухоли: у пациентов с ФЛ 3-го цитологического типа ОВ меньше, чем при ФЛ 1–2-го цитологического типа [1, 2]. Факторами неблагоприятного прогноза также являются высокий уровень лактатдегидрогеназы, объемные опухолевые образования >7 см, экстранодальные поражения, высокий уровень Ki-67, В-симптомы, высокие стандартизированные значения поглощения радиофармпрепарата (SUV_{max}) по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) [3–10].

Химиоиммунотерапия, включающая применение цитостатиков и анти-CD20-моноклональных антител, значительно улучшила исходы у пациентов с впервые выявленной ФЛ по сравнению с химиотерапией [11–15]. Однако критерии выбора конкретной схемы химиотерапии по-прежнему не определены [16, 17]. Наиболее эффективными режимами для достижения глубокого ответа и длительной беспрогрессивной выживаемости (БПВ), длительно применяемыми в практике, являются схемы химиотерапии, включающие циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон в комбинации с ритуксимабом (R-CHOP), а также бендамустин в комбинации с ритуксимабом (RB). Эти данные получены в крупных проспективных рандомизированных многоцентровых исследованиях GLSG'00, StiL и Bright [12, 18–21]. Сравнение результативности этих 2 вариантов терапии не показало абсолютного преимущества ни одной из этих схем. Если в исследовании StiL выявлено достоверное превосходство режима RB при сравнении с R-CHOP у первичных больных с ФЛ 1–2-го цитологического типа по такому показателю, как БПВ, то в исследовании Bright, проводившемся по сходной схеме, достоверных различий в 5-летней БПВ в группе RB по сравнению с R-CHOP/R-CVP (ритуксимаб в комбинации с циклофосфаном, винкристином и преднизолоном) не выявлено [18, 21].

В серии ретроспективных исследований было показано, что исходы лечения могут зависеть от цитологического типа ФЛ: при цитологическом типе 3A только в части исследований выявлено превосходство RB над R-CHOP, тогда как при ФЛ 1–2-го цитологического типа в большинстве исследований продемонстрировано превосходство режима RB [22–25].

В недавно опубликованной работе, посвященной сравнению эффективности режимов RB и R-CHOP у пациентов, включенных в рандомизированное исследование FOLL12, выявлена сопоставимая долгосрочная эффективность этих 2 схем лечения у пациентов с ФЛ цитологических типов 1–3A [26]. Возможно, различные результаты всех перечисленных выше исследований обусловлены гетерогенными характеристиками пациентов.

Длительное время режим R-CHOP был стандартом терапии ФЛ 1-й линии. Позже терапией выбора стал режим RB в связи с меньшей эффективностью, а также лучшими профилем токсичности и качеством жизни пациентов в сравнении с другими стандартными химиотерапевтическими режимами, основанными на комбинации с ритуксимабом [18–21, 27]. Кроме того, в 2015 г. стало известно, что у ~20 % пациентов, получивших R-CHOP в 1-й линии терапии, наблюдается прогрессирование в течение 24 мес после постановки диагноза, что коррелирует с достоверным сокращением 5-летней ОВ [28]. В то же время есть данные об увеличении частоты развития вторичных злокачественных новообразований и тяжелых инфекций при применении бендамустинсодержащих режимов [21, 29].

Цель исследования — провести ретроспективный анализ данных большой группы пациентов с ФЛ 1–2-го цитологического типа для сравнения эффективности режимов RB и R-CHOP в 1-й линии терапии в клинической практике, а также анализ влияния отдельных факторов прогноза и поддерживающей терапии ритуксимабом на выживаемость, частоты встречаемости вторичных злокачественных новообразований и причин смертности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения. В анализ включены пациенты с ФЛ 1–2-го цитологического типа, которые получили лечение в МГГЦ ГКБ им. С.П. Боткина в период с ноября 2006 г. по ноябрь 2022 г. Все пациенты соответствовали следующим критериям включения: наличие впервые выявленной гистологически подтвержденной ФЛ 1–2-го цитологического типа, возраст ≥ 18 лет, проведение терапии по схеме RB или R-CHOP в качестве 1-й линии. Применение лучевой терапии не допускалось.

Терапия и оценка ответа. Всем пациентам проводили химиоиммунотерапию по схемам R-CHOP или RB с последующей поддерживающей терапией ритуксимабом по решению врача. Оценку ответа выполняли по критериям Международной рабочей группы 2007 г. с использованием компьютерной томографии или ПЭТ/КТ с фтордезоксиглюкозой.

Статистический анализ данных. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы GraphPad Prism версии 8.0.0 для Windows (GraphPad Software, США; www.graphpad.com). Тест χ^2 применяли для оценки различий между категориальными переменными. Для оценки различий между количественными переменными, не удовлетворяющими условиям параметрических критериев, использовали тест Манна–Уитни. ОВ, БПВ и время до следующей линии терапии были рассчитаны по методу Каплана–Майера. ОВ определена как время от начала лечения до смерти от любой причины, БПВ — как время от начала лечения до прогрессирования заболевания или смерти от любой причины, время до следующей терапии — как время от на-

чала терапии до начала новой линии терапии или смерти от любой причины. Проверку статистической значимости (p -value) кривых выживаемости проводили с помощью $\log$ -rank-теста. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализ выполнен с использованием оценки отношения рисков (ОР) с расчетом 95 % доверительного интервала (ДИ) и построением форрест-графика. Данные пациентов, умерших от новой коронавирусной инфекции (НКВИ), были цензурированы на дату смерти.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов. По данным регистра МГГЦ ГКБ им. С.П. Боткина, в период с ноября 2006 г. по ноябрь 2022 г. 605 пациентов с ФЛ получили как минимум 1 линию терапии. Критериям включения в исследование соответствовали 277 пациентов с ФЛ 1–2-го цитологического типа (рис. 1). Сбор данных завершен 1 августа 2023 г.

Терапию по схеме R-CHOP получили 164 пациента, по схеме RB – 113 пациентов. Демографические и клинические характеристики пациентов были хорошо сбалансированы между группами, за исключением наличия В-симптомов (табл. 1). При наличии В-симптомов чаще применялся режим R-CHOP ($p = 0,0105$). Пациенты получили в среднем 6 курсов химиотерапии (разброс для R-CHOP – 3–9, для RB – 3–7 курсов). Из всех вклю-

ченных в исследование пациентов поддерживающую терапию ритуксимабом начали 246 (89 %) пациентов: 142 (87 %) пациента в группе R-CHOP и 104 (92 %) – в группе RB ($p = 0,1574$). На момент выполнения анализа поддерживающую терапию продолжали 44 (42 %) пациента в группе RB и 30 (21 %) пациентов – в группе R-CHOP. Медиана времени от верификации диагноза до начала терапии составила 2 (0–45) мес в группе RB и 1 (0–60) мес – в группе R-CHOP ($p = 0,2615$).

Непосредственная эффективность терапии. По критериям Международной рабочей группы 2007 г. по данным компьютерной томографии или ПЭТ/КТ с фтордезоксиглюкозой общего ответа достигли 109 (96 %) пациентов в группе RB и 154 (94 %) – в группе R-CHOP ($p = 0,3396$), прогрессирование или стабилизация наблюдались у 3 (3 %) и 8 (5 %) пациентов в группах RB и R-CHOP соответственно ($p = 0,3518$), ответ не оценен у 1 (1 %) и 2 (1 %) пациентов в группах RB и R-CHOP соответственно.

Долгосрочная эффективность терапии. Медиана длительности наблюдения составила 35 (3–117) мес в группе RB и 50 (3–200) мес в группе R-CHOP. Результаты анализа выживаемости представлены на рис. 2. Медиана БПВ в группе R-CHOP составила 86 мес, в то время в группе RB не была достигнута, различия не достигли статистической значимости (ОР 0,65; 95 % ДИ 0,42–1,004; $p = 0,0665$). Трехлетняя БПВ составила

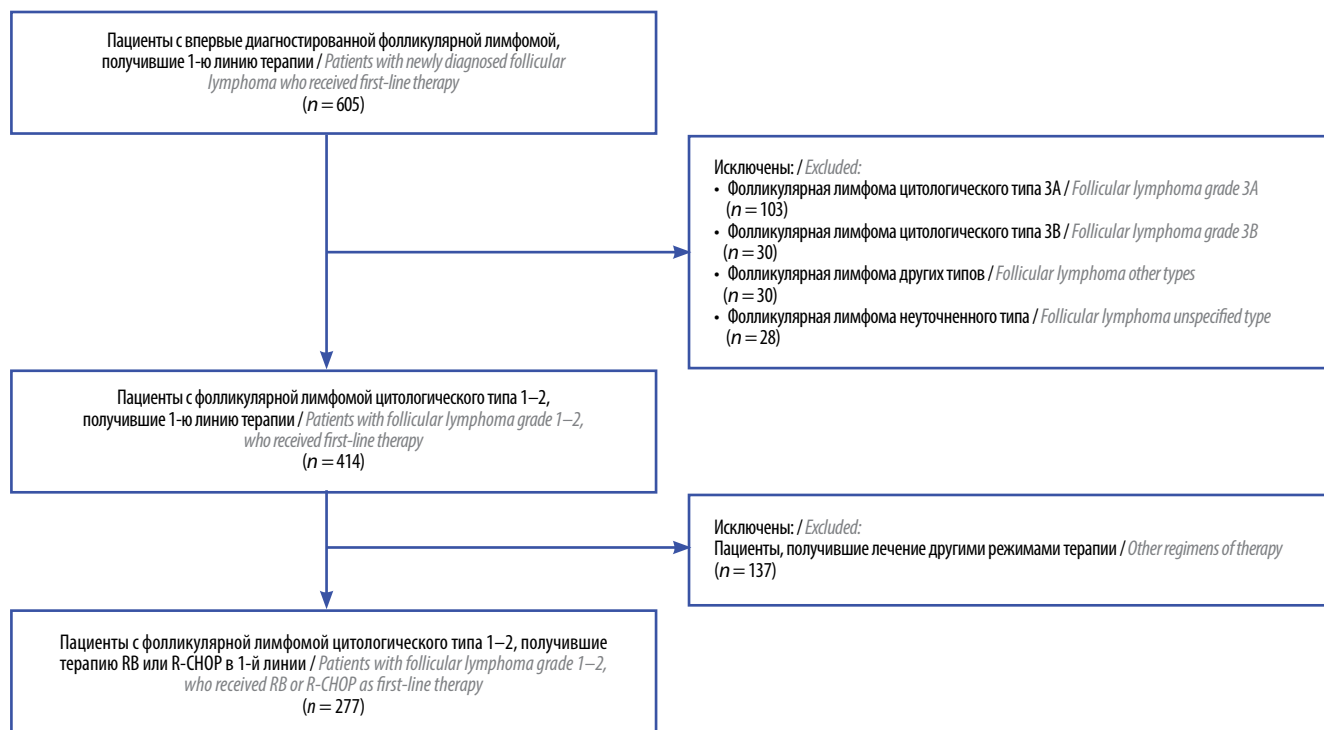


Рис. 1. Схема отбора пациентов в группу исследования. Здесь и на рис. 2, 3: RB – ритуксимаб в комбинации с бендамустином; R-CHOP – ритуксимаб в комбинации с циклофосфаном, доксорубицином, винкристином и преднизолоном

Fig. 1. Diagram of selection of the study group of patients. Here and on Fig. 2, 3: RB – rituximab plus bendamustine; R-CHOP – rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone

Таблица 1. Характеристика пациентов на дату верификации диагноза

Table 1. Patients' characteristics at baseline

Характеристика Characteristic	RB (n = 113)	R-CHOP (n = 164)	p
Пол, n (%): Sex, n (%): мужской male женский female	41 (36) 72 (64)	59 (36) 105 (64)	0,9582
Возраст, n (%): Age, n (%): ≤60 лет ≤60 years >60 лет >60 years	54 (48) 59 (52)	86 (52) 78 (48)	0,4467
Медиана (диапазон) возраста на дату верификации диагноза, лет Median (range) age at diagnosis verification date, years	61 (30–84)	59 (26–76)	0,0887
Медиана (диапазон) возраста на дату начала терапии, лет Median (range) age at start of therapy, years	61 (30–86)	60 (26–77)	0,1208
Медиана (диапазон) времени от верификации диагноза до начала терапии, мес Median (range) time from diagnosis verification to start of therapy, months	2 (0–45)	1 (0–60)	0,2615
Стадия, n (%): Stage, n (%): I–II III–IV	14 (12) 99 (88)	11 (7) 153 (93)	0,1048
Категория риска FLIPI, n (%): FLIPI risk group, n (%): низкий low промежуточный intermediate высокий high нет данных no data	12 (13) 20 (22) 59 (65) 22	11 (10) 19 (17) 84 (74) 50	0,1795
В-симптомы, n (%): B-symptoms, n (%): да yes нет данных no data	21 (23) 23	54 (40) 28	0,0105
Уровень гемоглобина: Hemoglobin: ≤120 г/л ≤ 120 g/L нет данных no data	14 (15) 20	28 (24) 48	0,1034
Уровень лактатдегидрогеназы, n (%): Lactate dehydrogenase level, n (%): >ВГН >ULN нет данных no data	22 (30) 39	31 (38) 82	0,2876
Количество вовлеченных зон лимфатических узлов, n (%): Nodal sites, n (%): > 4 нет данных no data	83 (78) 6	120 (76) 7	0,8296

Окончание табл. 1
End of table 1

Характеристика Characteristic	RB (n = 113)	R-CHOP (n = 164)	p
Опухолевые массы >7 см, n (%): Bulky disease >7 cm, n (%):			
да yes	45 (45)	54 (39)	0,3303
нет данных no data	14	26	
Экстранодальное вовлечение, n (%): Extranodal disease, n (%):			
да yes	36 (34)	67 (43)	0,1731
нет данных no data	8	7	
Вовлечение костного мозга, n (%): Bone marrow involvement, n (%):			
да yes	57 (66)	88 (69)	0,6195
нет данных no data	26	36	
Лейкемизация*, n (%): Leukemization*, n (%):			
да yes	4 (5)	16 (12)	0,0514
нет данных no data	25	34	
Ki-67, n (%):			
≤30 %	85 (91)	110 (89)	0,5162
>30 %	8 (9)	14 (11)	
нет данных no data	20	40	
SUV _{max} *, n (%):			
≤ 14	62 (85)	55 (76)	0,1926
>14	11 (15)	17 (24)	
нет данных no data	10	10	

*Лейкемизацию понимали как количество циркулирующих клеток лимфомы $>5 \times 10^9/L$, подтвержденное методом проточной цитометрии при верификации диагноза.

Примечание. FLIPI – международный прогностический индекс фолликулярной лимфомы; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ВГН – верхняя граница нормы; Ki-67 – индекс пролиферативной активности, SUV_{max} – максимальный стандартизованный уровень накопления. Здесь и в табл. 2–4: RB – ритуксимаб в комбинации с бендамустинем; R-CHOP – ритуксимаб в комбинации с циклофосфаном, доксорубицином, винкристином и преднизолоном.

*Leukemization was assessed as the number of circulating lymphoma cells $>5 \times 10^9/L$, confirmed by flow cytometry at time of diagnosis.

Note. FLIPI – Follicular Lymphoma International Prognostic Index; LDH – lactate dehydrogenase; ULN – upper limit of normal; Ki-67 – index of proliferative activity; SUV_{max} – maximum standardized uptake value. Here and in Tables 2–4: RB – rituximab plus bendamustine; R-CHOP – rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone.

81 и 72 %, 5-летняя – 66 и 57 % в группах RB и R-CHOP соответственно (см. рис. 2, а). Сравнение подгрупп пациентов, получивших поддерживающую терапию ритуксимабом, также показало сопоставимую эффективность режимов (ОР 0,75; 95 % ДИ 0,46–1,25; $p = 0,2909$). Применение поддерживающей терапии ритуксимабом улучшало БПВ в обеих группах лечения: в группе R-CHOP различия достигли уровня статистической значимости (ОР 0,22; 95 % ДИ 0,05–1,01; $p < 0,0001$), в группе RB – не достигли (ОР 0,41; 95 % ДИ 0,02–8,67; $p = 0,3605$) (см. рис. 2, в, г). За период наблюдения у 82 (30 %) пациентов из общей когорты

констатированы рецидив/прогрессирование. Прогрессирование в течение 24 мес от начала терапии чаще наблюдалось в группе R-CHOP (у 32 (20 %) пациентов), чем в группе RB (у 12 (11%) пациентов) ($p = 0,0466$). Медиана времени от прогрессирования до начала новой линии терапии составила 1 (0–32) мес в группе RB и 2,5 (0–87) мес – в группе R-CHOP ($p = 0,5881$). Медиана времени до следующей линии терапии в группе R-CHOP составила 90 мес и не была достигнута в группе RB (ОР 0,75; 95 % ДИ 0,48–1,18; $p = 0,2277$).

Однофакторный анализ отдельных прогностических факторов в целом показал тенденцию к лучшей

БПВ при применении режима RB (рис. 3). Режим R-CHOP продемонстрировал улучшение БПВ только у пациентов с $SUV_{max} > 14$, однако без достижения уровня статистической значимости (ОР 2,46; 95 % ДИ 0,52–11,62; $p = 0,2211$). Наличие В-симптомов не повлияло на снижение эффективности RB (ОР 0,50; 95 % ДИ 0,21–1,18; $p = 0,1862$).

Общая выживаемость в группах лечения была сопоставима: 3-летняя ОВ составила 98 и 97 %, 5-летняя ОВ – по 96 % в группах RB и R-CHOP соответственно (ОР 0,50; 95 % ДИ 0,17–1,48; $p = 0,2710$) (см. рис. 2, б). Подгрупповой анализ влияния отдельных прогностических факторов на ОВ не показал статистически значимых различий между RB и R-CHOP. Наблюдалась тенденция к улучшению ОВ при применении R-CHOP у пациентов с В-симптомами (ОР 1,98; 95 % ДИ 0,27–14,36; $p = 0,3692$). Применение поддерживающей терапии ритуксимабом не оказало влияния на ОВ в группе RB (ОР 0; 95 % ДИ –1... –1; $p = 0,8003$), в группе R-CHOP наблюдалась тенденция к улучшению ОВ при применении поддерживающей терапии ритуксимабом (ОР 0,25; 95 % ДИ 0,01–3,37; $p = 0,0585$).

Структура смертности. В группе RB умерли 15 пациентов, в группе R-CHOP – 27 пациентов (табл. 2).

Основной причиной смерти была НКВИ, от которой умерли 12 (10,6 %) пациентов в группе RB и 16 (9,8 %) – в группе R-CHOP. Среди пациентов, умерших от НКВИ, у 13 (46 %) человек летальный исход произошел на фоне 1-й линии терапии – у 6 (46 %) и 7 (54 %) пациентов в группах RB и R-CHOP соответственно. Большая часть этих пациентов умерли в период поддерживающей терапии 1-й линии – 5 (83 %) и 5 (71 %) пациентов в группах RB и R-CHOP соответственно (табл. 3).

Вторичные злокачественные новообразования. За весь период наблюдения вторичные злокачественные новообразования обнаружены у 9 (8,0 %) пациентов в группе RB и у 10 (6,1 %) – в группе R-CHOP ($p = 0,5189$): немеланомный рак кожи развился у 4 пациентов в каждой группе (3,5 и 2,4 % на фоне терапии RB и R-CHOP соответственно), вторичные солидные опухоли – у 5 пациентов в каждой группе (4,4 и 3,0 % соответственно), острый миелоидный лейкоз развился у 1 пациентки после 2 линий терапии по схеме RB и 1 линии терапии по схеме R-CHOPmini. Случаи вторичных злокачественных новообразований у пациентов, получивших только 1-ю линию терапии, отражены в табл. 4. Пятилетняя кумулятивная частота развития вторичных злокачественных новообразований на фоне или только

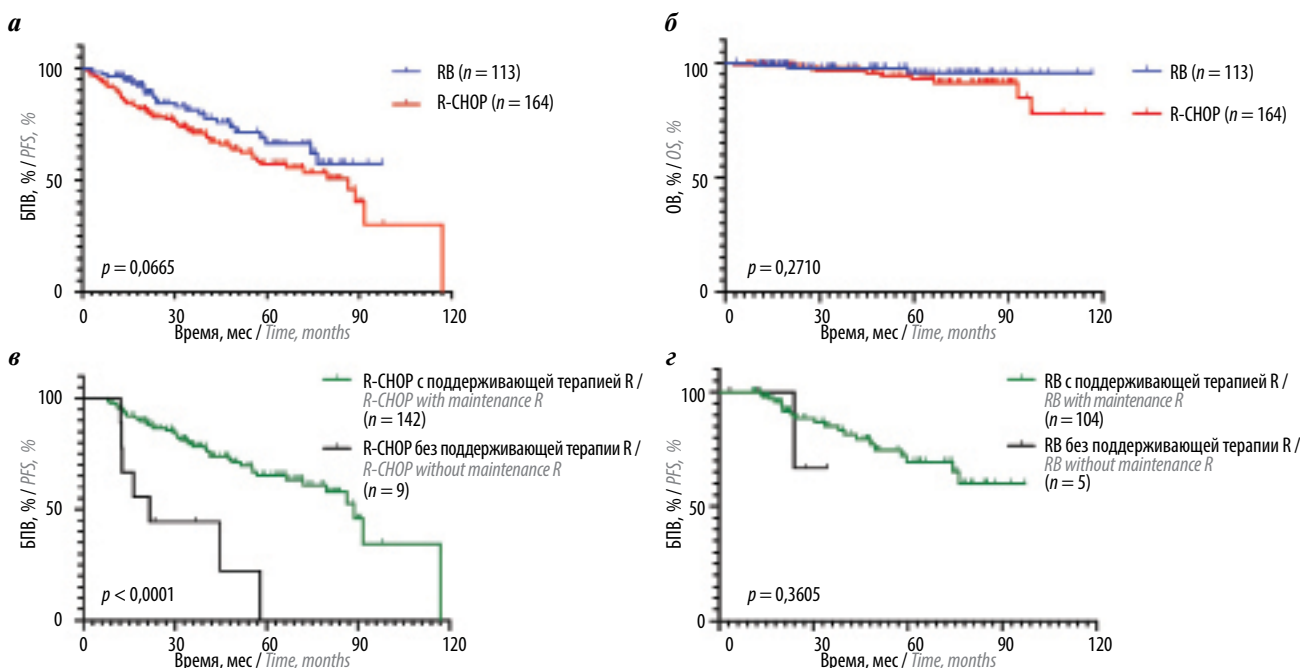


Рис. 2. Анализ выживаемости пациентов в зависимости от режима терапии: а – прогрессивная выживаемость (БПВ): RB против R-CHOP; б – общая выживаемость (ОВ): RB против R-CHOP; г – БПВ: R-CHOP с поддерживающей терапией ритуксимабом (R) и без поддерживающей терапии; з – БПВ: RB с поддерживающей терапией R и без поддерживающей терапии

Fig. 2. Analysis of patient survival depending on the treatment regimen: а – progression-free survival (PFS): RB regimen versus R-CHOP regimen; б – overall survival (OS): RB regimen versus R-CHOP regimen; г – PFS: R-CHOP regimen with maintenance with rituximab (R) versus R-CHOP without maintenance; з – PFS: RB regimen with maintenance with R versus RB without maintenance

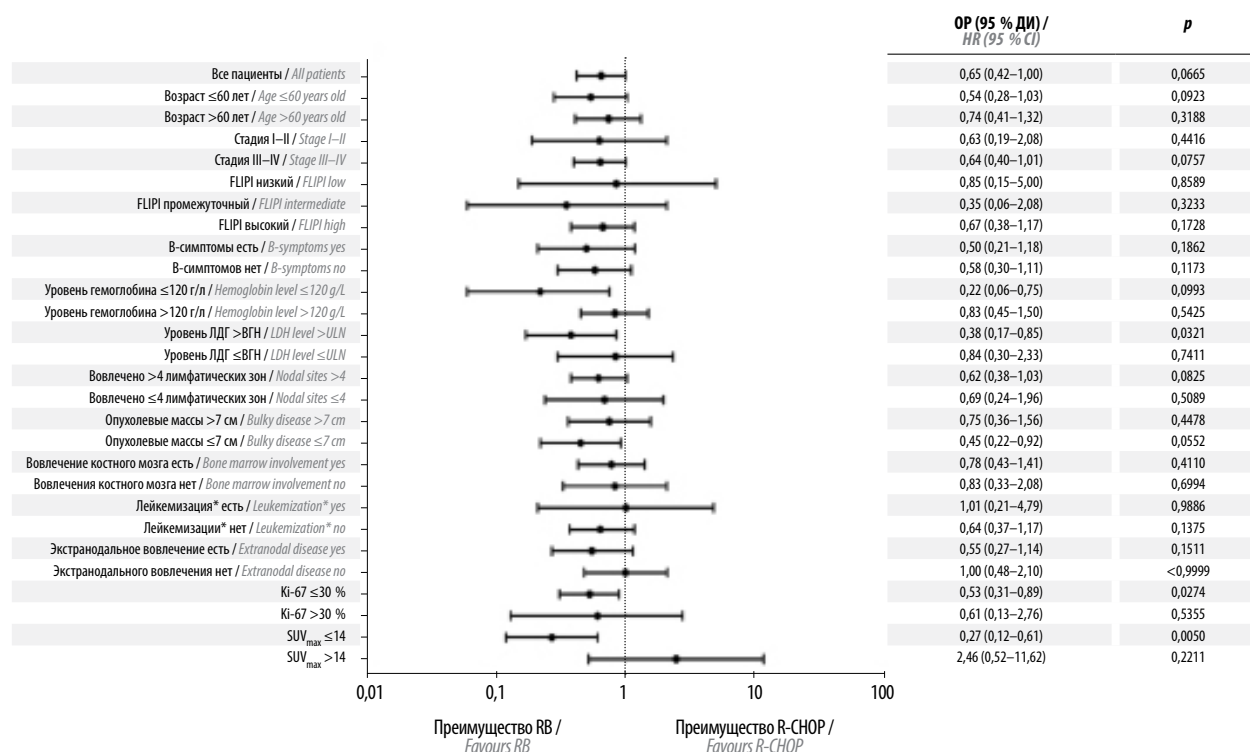


Рис. 3. Однофакторный анализ влияния прогностических факторов на беспрогрессивную выживаемость. FLIPI — международный прогностический индекс фолликулярной лимфомы; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ВГН — верхняя граница нормы; Ki-67 — индекс пролиферативной активности; SUV_{max} — максимальный стандартизованный уровень накопления; ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал. *Под лейкоемизацией в рамках исследования понимали количество циркулирующих клеток лимфомы $>5 \times 10^9/L$, подтвержденное методом проточной цитометрии при верификации диагноза

Fig. 3. Unifactor analysis of progression-free survival by prognostic factors. FLIPI — Follicular Lymphoma International Prognostic Index; LDH — lactate dehydrogenase; ULN — upper limit of normal; Ki-67 — index of proliferative activity; SUV_{max} — maximum standardized uptake value; HR — hazard ratio; CI — confidence interval. *Leukemization was assessed as the number of circulating lymphoma cells $>5 \times 10^9/L$, confirmed by flow cytometry at time of diagnosis

Таблица 2. Показатели смертности пациентов за весь период наблюдения

Table 2. Mortality during the entire follow-up period

Причина смерти Cause of death	RB, n (%)	R-CHOP, n (%)
Новая коронавирусная инфекция Coronavirus disease 2019	12 (10,6)	16 (9,8)
Прогрессирование фолликулярной лимфомы Progression follicular lymphoma	1 (0,9)	4 (2,4)
Сердечно-сосудистое событие Cardiovascular event	—	3 (1,8)
Бактериальная инфекция Bacterial infection	—	1 (0,6)
Реактивация хронического гепатита В Reactivation of chronic hepatitis B	1 (0,9)	—
Вторичное злокачественное новообразование Secondary malignancy	1 (0,9)	1 (0,6)
Перфорация кишечника с перитонитом Colon perforation with peritonitis	—	2 (1,2)
Всего пациентов Total of patients	15 (13)	27 (16)

Таблица 3. Смертность от новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в разные периоды терапии пациентов, получивших только 1-ю линию терапии

Table 3. Mortality of patients from coronavirus disease (COVID-19) in different periods of therapy who received only first-line therapy

Период терапии Period of therapy	RB, n (%)	R-CHOP, n (%)
Индукция Induction	1 (17)	1 (14)
Поддерживающая терапия ритуксимабом Maintenance with rituximab	5 (83)	5 (71)
Наблюдение после поддерживающей терапии ритуксимабом Follow-up after maintenance with rituximab	—	1 (14)
<i>Всего пациентов</i> <i>Total of patients</i>	<i>6 (100)</i>	<i>7 (100)</i>

после 1-й линии терапии не различалась значимо между группами: 15,8 и 9,0 % при включении немеланомного рака кожи ($p = 0,9651$), 8,0 и 5,3 % — при исключении немеланомного рака кожи ($p = 0,5597$) в группах RB и R-CHOP соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

В крупных проспективных рандомизированных исследованиях получены различающиеся результаты в отношении долгосрочной эффективности двух наиболее эффективных режимов терапии 1-й линии — RB и R-CHOP, что усложняет клиническое использование этих данных. Более того, ретроспективные исследования также продемонстрировали противоречивые результаты. Вероятно, различия в результатах обусловле-

ны гетерогенными характеристиками когорт пациентов и дизайном исследований.

По доступным нам данным, наше исследование является самым крупным ретроспективным сравнительным анализом режимов RB и R-CHOP в 1-й линии терапии у пациентов с ФЛ 1–2-го цитологического типа. Несмотря на ретроспективный характер исследования, группы пациентов оказались хорошо сбалансированы по параметрам, оказывающим влияние на исход, за исключением наличия В-симптомов: режим R-CHOP чаще применялся при наличии В-симптомов. Другими ограничениями нашего исследования были одноцентровый сбор данных, отсутствие данных о токсичности, не ассоциированной со смертностью, невозможность оценить частоту гистологической трансфор-

Таблица 4. Вторичные злокачественные новообразования у пациентов, получивших только 1-ю линию терапии

Table 4. Secondary malignancies in patients who received only first-line therapy

Вторичное злокачественное новообразование Secondary malignancies	RB, n	R-CHOP, n
Немеланомный рак кожи Nonmelanoma skin cancer	3	3
Рак щитовидной железы Thyroid cancer	1	—
Рак поджелудочной железы Pancreas cancer	1	—
Рак молочной железы Breast cancer	—	2
Рак матки Uterine cancer	—	1
Рак желудка Stomach cancer	—	1
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>5</i>	<i>8</i>

мации из-за недостаточного количества повторных биопсий, а также невозможность оценить частоту полного ответа по критериям Международной рабочей группы 2007 г. ввиду частого отказа пациентов от контрольного исследования костного мозга после окончания индукционной терапии.

Тем не менее частота общего ответа по критериям Международной рабочей группы 2007 г. была сопоставима в группах RB и R-CHOP, и эти результаты схожи с ранее опубликованными данными [18, 19, 25, 30]. Более того, аналогично результатам исследования StiL и крупного ретроспективного исследования M. Poulouiou и соавт. в когорте пациентов с ФЛ 1–2-го цитологического типа, в которых продемонстрировано достоверное преимущество режима RB перед R-CHOP, в нашем исследовании медиана БПВ также достигнута в группе R-CHOP и не достигнута в группе RB [18, 20, 23]. Однако мы получили более высокую медиану БПВ в группе R-CHOP по сравнению с результатами исследований StiL и M. Poulouiou и соавт. (86, 31 и 31 мес соответственно), что, возможно, связано с отсутствием поддерживающей терапии ритуксимабом в исследовании StiL и меньшей долей пациентов, получивших поддерживающую терапию ритуксимабом, в группе R-CHOP в анализе M. Poulouiou и соавт. по сравнению с нашим исследованием (34 % против 87 % соответственно). В то же время показатели 5-летней БПВ – 66 % в группе RB и 57 % в группе R-CHOP (без достижения уровня статистической значимости) при довольно длительной медиане наблюдения (ОР 0,65; 95 % ДИ 0,42–1,004; $p = 0,0665$) – делают результаты нашего исследования сходными с результатами исследования Bright, *post-hoc*-анализа исследования FOLL12, а также ретроспективного исследования P. Mondello и соавт. [21, 25, 26]. Можно предположить, что на результаты исследования Bright и *post-hoc*-анализа исследования FOLL12 могли оказать влияние применение поддерживающей терапии ритуксимабом только у части пациентов, а также наличие пациентов с ФЛ цитологического типа 3A (24 %) в исследовании FOLL12. Однако в исследовании P. Mondello и соавт. с длительным периодом наблюдения (6,8 года), несмотря на отсутствие поддерживающей терапии ритуксимабом, получены статистически сопоставимые результаты по БПВ. Более того, в этом исследовании в группе R-CHOP медиана БПВ составила 132 мес, что значительно больше, чем и в ранее указанных исследованиях, и в нашей работе. Возможно, на результаты этого исследования повлияли характеристики когорты пациентов.

В нашем анализе применение поддерживающей терапии ритуксимабом привело к увеличению БПВ в обеих группах, в группе R-CHOP – достоверно, в группе RB – не достоверно. Положительное влияние поддерживающей терапии ритуксимабом на БПВ после R-CHOP хорошо известно из исследования PRIMA [31, 32]. Интересно, что в группе R-CHOP в сравнении

с группой RB наблюдалась тенденция к улучшению ОБ при применении поддерживающей терапии ритуксимабом (ОР 0,25; 95 % ДИ 0,02–3,37; $p = 0,0585$). Однако к этим данным следует относиться с осторожностью ввиду небольшой популяции пациентов, не получивших поддерживающую терапию ритуксимабом в обеих группах. Тем не менее ранее, по результатам нерандомизированного сравнения поддерживающей терапии ритуксимабом после индукции RB и R-CHOP в исследовании BRIGHT, были представлены данные о пролонгировании ОБ при применении поддерживающей терапии ритуксимабом как в группе RB, так и в группе R-CHOP/RCVP, причем в группе R-CHOP/RCVP различия в ОБ оказались статистически значимыми ($p = 0,0481$) [33].

В настоящем исследовании прогрессирование в течение 24 мес от начала терапии чаще наблюдалось в группе R-CHOP – у 20 % пациентов, тогда как в группе RB – у 11 % пациентов ($p = 0,0466$), что схоже с результатами ранее проведенных исследований [28, 34, 35].

Суррогатным критерием эффективности терапии зачастую является время до следующей терапии (ВДСТ). В нашем исследовании не получено статистически значимой разницы между группами терапии по показателю ВДСТ, однако медиана ВДСТ достигнута только в группе R-CHOP – 90 мес. В исследовании StiL в когорте индолентных лимфом режим RB также пролонгировал ВДСТ, при этом медиана ВДСТ при 9-летнем наблюдении не была достигнута, в то время как при применении режима R-CHOP – достигнута к 56-му месяцу, при этом в данном исследовании различия были статистически значимы. В то же время короткие сроки (медиана ~2 мес) от момента верификации диагноза до начала 1-й линии терапии и от констатации прогрессирования до начала новой линии терапии в обеих группах косвенно могут свидетельствовать о том, что врачи рассматривают любой рецидив как основание для немедленного начала терапии, а не используют критерии GELF, что, в свою очередь, накладывает определенные ограничения на интерпретацию полученных данных по этому критерию [36].

При однофакторном анализе отдельных прогностических факторов режим RB показал более высокую БПВ в большинстве подгрупп. Режим R-CHOP продемонстрировал тенденцию к лучшей БПВ только у пациентов с $SUV_{max} > 14$, однако к этим данным следует относиться с осторожностью с учетом значительной подверженности SUV_{max} изменениям в зависимости от широкого спектра биологических и технических факторов [37]. Нам не удалось подтвердить полученные выводы с помощью многофакторного анализа из-за ограничений нашего исследования.

Анализ ОБ не показал статистически значимых различий между 2 группами, что соответствует результатам ранее проведенных исследований по иммунохимиотерапии индолентных лимфом [18–21].

Ранее в исследовании BRIGHT и GALLIUM сообщалось о более высокой частоте инфекций III–V степени и вторичных злокачественных новообразований при использовании комбинации анти-CD20-моноклонального антитела и бендамустина, что обусловлено подавлением CD4-положительных Т-клеток [21, 29]. По данным исследования GALLIUM, большая часть этих событий произошла во время поддерживающей терапии обинутумабом и ритуксимабом. В *post-hoc*-анализе исследования FOLL12 более высокая частота инфекций III–IV степени также наблюдалась в группе RB [26]. Однако в нашем исследовании при значительном периоде наблюдения мы не нашли различий в уровне смертности от инфекций как в общих группах терапии, так и при анализе смертности от НКВИ в период поддерживающей терапии 1-й линии. Также мы не нашли различий в частоте развития вторичных злокачественных новообразований, что схоже с данными,

полученными в исследовании StiL, *post-hoc*-анализе исследования FOLL12, а также серии ретроспективных анализов [20, 23, 25, 26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что режим RB в целом имеет сопоставимую долгосрочную эффективность с режимом R-CHOP в 1-й линии терапии у пациентов с ФЛ 1–2-го цитологического типа. Однофакторный анализ отдельных прогностических факторов показал более высокую БПВ в большинстве подгрупп при использовании режима RB. Применение поддерживающей терапии ритуксимабом значимо улучшало БПВ в группе R-CHOP в сравнении с режимом RB. В нашем исследовании при значительной медиане наблюдения не выявлены различия в частоте развития вторичных злокачественных новообразований, а также в уровне смертности, не связанной с лимфомой.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Naik A., Gooley T., Loeb K. et al. The impact of histological grade on outcomes in follicular lymphoma: an analysis of patients in the SEER database in the context of evolving disease classification and treatment. *Br J Haematol* 2022;199(5):696–706. DOI: 10.1111/bjh.18404
2. Ganti A.K., Weisenburger D.D., Smith LM. et al. Patients with grade 3 follicular lymphoma have prolonged relapse-free survival following anthracycline-based chemotherapy: the Nebraska Lymphoma Study Group Experience. *Ann Oncol* 2006;17(6):920–7. DOI: 10.1093/annonc/mdl039
3. Federico M., Vitolo U., Zinzani P.L. et al. Prognosis of follicular lymphoma: a predictive model based on a retrospective analysis of 987 cases. *Intergruppo Italiano Linfomi*. *Blood* 2000;95(3):783–9. DOI: 10.1080/1042819021000016050
4. Morabito F., Baldini L., Stelitano C. et al.; Gruppo Italiano per lo studio dei linfomi. Prospective study of indolent non-follicular non-Hodgkin's lymphoma: validation of Gruppo Italiano per lo studio dei linfomi (GISTL) prognostic criteria for watch and wait policy. *Leuk Lymphoma* 2002;43(10):1933–8. DOI: 10.1080/1042819021000016050
5. Angelopoulou M.K., Diavati S., Giannikos T. et al. Examination of Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) score for follicular lymphoma patients in the rituximab era outside clinical trials. *EHA Library*. Available at: <https://library.ehaweb.org/eha/2021/eha2021-virtual-congress/325566/maria.k.angelopoulou.examination.of.follicular.lymphoma.international.html?f=listing%3D3%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Amedia%3D1>
6. Kedmi M., Hedvat C.V., Maragulia J. et al. Association of quantitative assessment of the intrafollicular proliferation index with outcome in follicular lymphoma. *Br J Haematol* 2014;164(5):646–52. DOI: 10.1111/bjh.12667
7. Koster A., Tromp H.A., Raemaekers J.M. et al. The prognostic significance of the intra-follicular tumor cell proliferative rate in follicular lymphoma. *Haematologica* 2007;92(2):184–90. DOI: 10.3324/haematol.10384
8. Moskowitz C.H., Zelenetz A., Schoder H. An update on the role of interim restaging FDG-PET in patients with diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(3):347–52. DOI: 10.6004/jcn.2010.0023
9. Rossi C., Tosolini M., Gravelle P. et al. Baseline SUVmax is related to tumor cell proliferation and patient outcome in follicular lymphoma. *Haematologica* 2022;107(1):221–30. DOI: 10.3324/haematol.2020.263194
10. Xie M., Wang L., Jiang Q. et al. Significance of initial, interim and end-of-therapy 18F-FDG PET/CT for predicting transformation risk in follicular lymphoma. *Cancer Cell Int* 2021;21(1):394. DOI: 10.1186/s12935-021-02094-5
11. Marcus R., Imrie K., Solal-Celigny P. et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26(28):4579–86. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.5376
12. Hiddemann W., Kneba M., Dreyling M. et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005;106(12):3725–32. DOI: 10.1182/blood-2005-01-0016
13. Herold M., Haas A., Srock S. et al.; East German Study Group Hematology and Oncology Study. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol* 2007;25(15):1986–92. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.4618
14. Bachy E., Houot R., Morschhauser F. et al.; Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). Long-term follow up of the FL2000 study comparing CHVP-interferon to CHVP-interferon plus rituximab in follicular lymphoma. *Haematologica* 2013;98(7):1107–14. DOI: 10.3324/haematol.2012.082412
15. Schulz H., Bohlius J.F., Trelle S. et al. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(9):706–14. DOI: 10.1093/jnci/djk152
16. Zelenetz A.D., Gordon L.I., Advani R.H. et al. B-cell lymphomas. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. Version 3.2024. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf
17. Dreyling M., Ghielmini M., Rule S. et al.; ESMO Guidelines Committee. 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

18. Rummel M.J., Niederle N., Maschmeyer G. et al.; Study group indolent Lymphomas (StiL). Bendamustine plus rituximab *versus* CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;381(9873):1203–10. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61763-2
19. Flinn I.W., van der Jagt R., Kahl B.S. et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood* 2014;123(19):2944–52. DOI: 10.1182/blood-2013-11-531327
20. Rummel M., Maschemeyer G., Ganser A. et al. Bendamustine plus rituximab (B-R) *versus* CHOP plus rituximab (CHOP-R) as first-line treatment in patients with indolent lymphomas: nine-year updated results from the StiL NHL1 study. *J Clin Oncol* 2017;35(15 Suppl):7501. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.7501
21. Flinn I.W., van der Jagt R., Kahl B. et al. First-line treatment of patients with indolent non-Hodgkin lymphoma or mantle-cell lymphoma with bendamustine plus rituximab *versus* R-CHOP or R-CVP: results of the BRIGHT 5-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2019;37(12):984–91. DOI: 10.1200/JCO.18.00605
22. Mondello P., Steiner N., Willenbacher W. et al. Bendamustine plus rituximab *versus* R-CHOP as first-line treatment for patients with follicular lymphoma grade 3A: evidence from a multicenter, retrospective study. *Oncologist* 2018;23(4):454–60. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0037
23. Pouyiourou M., Meyer A., Stroux A. et al.; East German Study Group for Hematology and Oncology (OSHO). First-line treatment with R-CHOP or rituximab-bendamustine in patients with follicular lymphoma grade 3A—results of a retrospective analysis. *Ann Hematol* 2020;99(12):2821–9. DOI: 10.1007/s00277-020-04171-7
24. Shah N.N., Szabo A., Saba R. et al. Multicenter analysis of advanced stage grade 3A follicular lymphoma outcomes by frontline treatment regimen. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2019;19(2):95–102. DOI: 10.1016/j.clml.2018.11.010
25. Mondello P., Steiner N., Willenbacher W. et al. Bendamustine plus rituximab *versus* R-CHOP as first-line treatment for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma: evidence from a multicenter, retrospective study. *Ann Hematol* 2016;95(7):1107–14. DOI: 10.1007/s00277-016-2668-0
26. Nizzoli M.E., Manni M., Ghiggi C. et al. Impact of immunochemotherapy with R-bendamustine or R-CHOP for treatment naïve advanced-stage follicular lymphoma: a subset analysis of the FOLL12 trial by Fondazione Italiana Linfomi. *Hematol Oncol* 2023;41(4):655–62. DOI: 10.1002/hon.3184
27. Burke J.M., van der Jagt R.H., Kahl B.S. et al. Differences in quality of life between bendamustine-rituximab and R-CHOP/R-CVP in patients with previously untreated advanced indolent non-Hodgkin lymphoma or mantle cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016;16(4):182–190.e1. DOI: 10.1016/j.clml.2016.01.001
28. Casulo C., Byrtek M., Dawson K.L. 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
29. Marcus R., Davies A., Ando K. et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377(14):1331–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1614598
30. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E. et al.; International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(5):579–86. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.2403
31. Salles G., Seymour J.F., Offner F. et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377(9759):42–51. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62175-7
32. Bachy E., Seymour J.F., Feugier P. et al. Sustained progression-free survival benefit of rituximab maintenance in patients with follicular lymphoma: long-term results of the PRIMA Study. *J Clin Oncol* 2019;37(31):2815–24. DOI: 10.1200/JCO.19.01073
33. Kahl B., Burke J.M., van der Jagt R. et al. Assessment of maintenance rituximab after first-line bendamustine-rituximab in patients with follicular lymphoma: an analysis from the BRIGHT trial. *Blood* 2017;130:484. DOI: 10.1182/BLOOD.V130.SUPPL_1.484.484
34. Yoon S.E., Cho J., Kim W.S., Kim S.J. Impact of transformation on the survival of patients diagnosed with follicular lymphoma that progressed within 24 months. *J Cancer* 2021;12(9):2488–97. DOI: 10.7150/jca.54434
35. Freeman C.L., Kridel R., Moccia A.A. et al. Early progression after bendamustine-rituximab is associated with high risk of transformation in advanced stage follicular lymphoma. *Blood* 2019;134(9):761–4. DOI: 10.1182/blood.2019000258
36. Brice P., Bastion Y., Lepage E. et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol* 1997;15(3):1110–7. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.3.1110
37. Brendle C., Kupferschläger J., Nikolaou K. et al. Is the standard uptake value (SUV) appropriate for quantification in clinical PET imaging? Variability induced by different SUV measurements and varying reconstruction methods. *Eur J Radiol* 2015;84(1):158–62. DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.10.018

Вклад авторов

М.А. Санникова, М.В. Черников: разработка концепции и дизайна исследования, предоставление материалов исследования, сбор, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, окончательное утверждение текста статьи;

Е.А. Никитин, В.В. Птушкин: разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, окончательное утверждение текста статьи;

М.А. Кислова: анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, окончательное утверждение текста статьи;

А.А. Агаширинова, Г.Р. Аракелян: сбор и обработка данных, окончательное утверждение текста статьи.

Authors' contributions

M.A. Sannikova, M.V. Chernikov: concept and design development, provision of research materials, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;

E.A. Nikitin, V.V. Ptushkin: concept and design development, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;

M.I. Kislova: data analysis and interpretation, article writing, final article approval;

A.A. Agashirina, G.R. Arakelyan: data collection and processing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.А. Санникова / M.A. Sannikova: <https://orcid.org/0009-0003-4363-8266>

Е.А. Никитин / E.A. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0002-2490-1263>

М.В. Черников / M.V. Chernikov: <https://orcid.org/0000-0002-7869-209X>

М.И. Кислова / M.I. Kislova: <https://orcid.org/0000-0002-8794-0120>

А.А. Агаширинова / A.A. Agashirina: <https://orcid.org/0009-0003-5549-4191>

Г.Р. Аракелян / G.R. Arakelyan: <https://orcid.org/0009-0009-6855-6930>

В.В. Птушкин / V.V. Ptushkin: <https://orcid.org/0000-0002-9368-6050>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The protocol of the study was approved by the Committee on Biomedical Ethics of the S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center of the Moscow Healthcare Department.