



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.11.2.002>



Куневич Е.О.¹✉, Один В.И.², Криволапов Ю.А.^{1,3}, Волошин С.В.^{1,2}, Алексеев С.М.^{1,4}

¹ Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Россия

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

³ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

Столетие фолликулярной лимфомы: от первого описания до современных подходов к диагностике и лечению

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн, сбор материала, интерпретация данных, написание текста, редактирование, окончательное одобрение рукописи – Куневич Е.О.; редактирование, обработка, написание текста, окончательное одобрение рукописи, административная поддержка – все авторы.

Благодарности: авторы глубоко признательны профессору, д.м.н. Мельниченко Владимиру Ярославовичу за предоставление ценных материалов, которые легли в основу его диссертационного исследования. Неоценимая поддержка и доступ к уникальным данным значительно обогатили нашу работу, посвященную истории изучения фолликулярной лимфомы. Благодаря предоставленным материалам нам удалось детально проанализировать эволюцию подходов к диагностике и лечению этого заболевания.

Подана: 02.05.2025

Принята: 10.06.2025

Контакты: kunevich17@gmail.com

Резюме

Исследования лимфом и острых лейкозов сыграли важнейшую роль в зарождении клинической онкологии и внесли существенный вклад в современное понимание механизмов онкогенеза и злокачественной трансформации при гемобластозах. История изучения лимфом начинается с описания нескольких клинических случаев Томасом Ходжкиным в 1832 г. Бурный рост иммунологии и развитие молекулярных методов исследования во второй половине XX в. предопределили современное становление клинической онкогематологии и позволили систематизировать большое количество описанных лимфопролиферативных новообразований в виде современной классификации, принятой Всемирной организацией здравоохранения.

Фолликулярная лимфома (ФЛ) представляет собой одну из наиболее распространенных и морфологически уникальных форм неходжкинских лимфом. На сегодняшний день получены уникальные данные о механизмах патогенеза, развития и прогрессирования заболевания, однако, несмотря на индолентный характер течения, в 20% случаев ФЛ характеризуется неблагоприятным прогнозом. Данный обзор посвящен 100-летней истории изучения ФЛ с момента создания современной концепции клеточной биологии на рубеже XIX–XX вв. до внедрения в клиническую практику методов высокопроизводительного секвенирования и иммуно- и таргетной терапии.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, история медицины, лимфаденопатия, стадирование, таргетная терапия, иммунотерапия, Т-клетки с химерными антигенными рецепторами (CAR-T), биспецифические моноклональные антитела (BsAbs)

Kunevich E.¹✉, Odin V.², Krivolapov Yu.^{1,3}, Voloshin S.^{1,2}, Alekseev S.^{1,4}

¹ Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg, Russia

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
St. Petersburg, Russia

⁴ National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov,
St. Petersburg, Russia

A Century of Follicular Lymphoma: From its First Description to Modern Approaches

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design, collecting material, data interpretation, writing, editing, final approval of the manuscript – Kunevich E.; editing, processing, writing, final approval of the manuscript, administrative support – all authors.

Gratitude: the authors are deeply grateful to Professor, PhD, MD Vladimir Melnichenko for providing valuable materials that formed the basis of his dissertation research. Invaluable support and access to unique data significantly enriched our work devoted to the history of follicular lymphoma research. Thanks to the materials provided, we were able to analyze in detail the evolution of approaches to diagnostics and treatment of this disease.

Submitted: 02.05.2025

Accepted: 10.06.2025

Contacts: kunevich17@gmail.com

Abstract

Studies of lymphomas and acute leukemias played a key role in the emergence of clinical oncology and made a significant contribution to the modern understanding of the mechanisms of oncogenesis and transformation of the hematological malignances. The history of lymphoma research began with the description of several clinical cases by Thomas Hodgkin in 1832. The rapid growth of immunology and the development of molecular research methods in the second half of the 20th century predetermined the modern development of clinical oncohematology and made it possible to systematize a large number of described lymphoid neoplasms in the form of a modern classification adopted by the World Health Organization. Follicular lymphoma (FL) is one of the most common and morphologically unique forms of non-Hodgkin's lymphomas. To date, unique data have been obtained on the mechanisms of pathogenesis, development and progression of the disease, however, despite the indolent nature, in 20% of cases FL is characterized by an unfavorable prognosis. This review is devoted to the 100-year history of FL studies from the creation of the modern concept of cell biology at the turn of the 19th and 20th centuries to the introduction of high-throughput sequencing methods and immuno- and targeted therapy into clinical practice.

Keywords: follicular lymphoma (FL), history of medicine, lymphadenopathy, staging, targeted therapy, immunotherapy, chimeric antigen receptor T cells (CAR-T), bispecific monoclonal antibodies (BsAbs)

■ С ЧЕГО ВСЕ НАЧИНАЛОСЬ

Изучение лимфом было бы невозможно без открытий в области анатомии и гистологии. Первое описание лимфатических узлов принадлежит итальянскому



профессору анатомии и хирургии Гаспару Азелли (Gaspare Aselli). В 1622 г. он обнаружил у собак скопление лимфатических узлов в корне брыжейки тонкой кишки, которое подробно описал в труде *De lactibus sive lacteis venis*, опубликованном посмертно в 1627 г. в Милане [2]. Однако более детальное описание лимфатической системы человека дал Уильям Хьюсон (William Hewson) (рис. 1) [2]. Он стал первооткрывателем лимфоцитов и автором первого труда о вилочковой железе, вышедшего в свет уже после его смерти, в котором он описал ее возрастную инволюцию [3, 4].

В 1832 г. Томас Ходжкин (Thomas Hodgkin, рис. 2) опубликовал статью под названием *On Some Morbid Appearances of the Absorbant Glands and the Spleen* («О некоторых болезненных проявлениях впитывающих желез и селезенки») [5], в которой описал заболевание, впоследствии названное его именем. Проведение аутопсий в медицинской школе при больнице Гая (Guy's Hospital) позволило молодому Т. Ходжкину распознать 6 случаев, по крайней мере 3 из которых (включая случай 2, описанный ниже) столетие спустя были морфологически верифицированы как болезнь Ходжкина [6].



Gaspard Aselli (1581 – 1625)



William Hewson (1739 – 1774)

Рис. 1. Гаспар Азелли (1581–1625) и Уильям Хьюсон (1739–1774)
Fig. 1. Gaspard Aselli (1581–1625) and William Hewson (1739–1774)

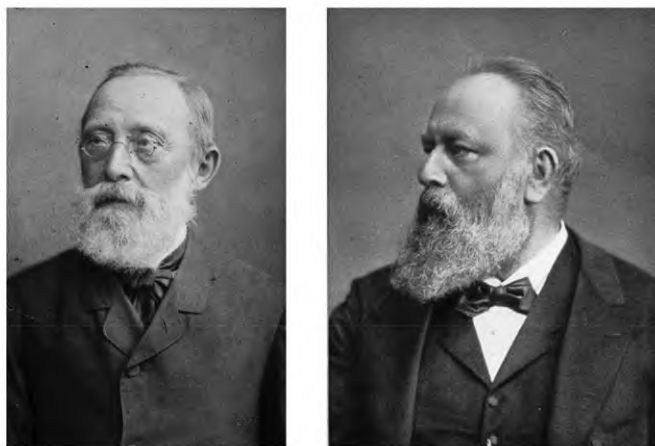


Рис. 2. Томас Ходжкин (1798–1866)
Fig. 2. Thomas Hodgkin (1798–1866)

Случай 2. «24 сентября 1828 г., Элленборо Кинг (Ellenborough King), 10 лет, 6 августа 1828 г. находится на курации доктора Брайта (Dr. Bright). Ребенок был младшим из шести детей, пятеро из которых были здоровы. Последние 13 месяцев начал отмечать ухудшение общего самочувствия, снижение силы. В левом подреберье в области селезенки отмечалась обширная опухоль, шейные железы справа были значительно увеличены. При госпитализации опухоль выходила за пределы левого подреберья, но, как сообщалось, уменьшилась в размерах. Железы на левой стороне шеи были увеличены, как и на правой, живот несколько вздут, мошонка сильно отечна.

Железы на шее имели форму больших яйцевидных скоплений, связанных друг с другом рыхлой клетчаткой и мелкими сосудами. При разрезе они были светлого цвета и имели хрящевую структуру и слабую васкуляризацию без видимого нагноения и размягчения. Аналогичные пораженные железы были в средостении и перибронхиально. В легком отмечались спайки застарелых плевритов, ткань легкого была здоровой. В перикарде визуализировалось много прозрачной жидкости. Сам перикард и ткань сердца были нормальными. В брюшной полости отмечалось большое количество прозрачной сыворотки соломенного цвета с примесью тонких прозрачных пленок. Слизистая оболочка желудка и кишечника нормальная. Брыжечные железы были немного увеличены и незначительно уплотнены. Узлы, сопровождающие аорту, селезеночную и подвздошную артерию, имели такую же структуру, что и шейные. Печень ровная, структура печени нормальная. Поджелудочная железа была довольно плотной. Селезенка увеличена как минимум в четыре раза, ее поверхность усеяна бугорками, имеющими ту же структуру, что и описанные увеличенные железы» [7].

После публикации Т. Ходжкина немецкий патологоанатом Рудольф Вирхов (Rudolf Virchow) [8] и независимо от него английский врач Джон Беннет (John Bennett) [9] в 1845 г. описали первые случаи лейкоза, характеризующиеся увеличением количества «бесцветных кровяных телец» и часто связанные со спленоmegалией и лимфаденопатией. В своем сборнике лекций, посвященном опухолям и опубликованном спустя 2 десятилетия (1864–1865), Р. Вирхов разделил лейкозы на «лейкемический» и «алейкемический» варианты, именуя последний термином «лимфосаркома» [10]. В то же время (1865 г.) немецкий патологоанатом Юлиус Конгейм (Julius Cohnheim) впервые представил случай лимфомы, используя термин «псевдолейкемия» [11]. Ю. Конгейм, описывая 24-летнего мужчину с лимфаденопатией и массивной спленоmegалией, который после непродолжительной болезни умер, отмечал, что лимфоциты проникают в большинство органов, но, в отличие от лейкоза, поражение крови отсутствовало. В 1871 г. Теодор Бильрот (Theodor Billroth) впервые вводит понятие «злокачественная лимфома» при описании первичной опухоли желудочно-кишечного тракта (рис. 3) [12]. Далее последовало большое число публикаций, которые констатировали, что существуют разные типы лимфом, но оставалось неясным, из каких клеток-предшественников возникают эти заболевания. Фундаментальная неопределенность привела к возникновению сложных, противоречивых и постоянно меняющихся систем классификации, которые были резюмированы Яном Магратом (Magrath I.T.) в 1997 г. [13]. Только в последние 4 десятилетия благодаря пониманию механизмов функционирования Т- и В-лимфоцитов, изучению цитогенетики и молекулярного патогенеза классификация лимфом стала более точной и логичной. Однако даже до появления современных методов диагностики и стадирования



Rudolf Ludwig Carl Virchow (1821 – 1902) Christian Albert Theodor Billroth (1829 – 1894)

Рис. 3. Рудольф Вирхов (1821–1902) и Теодор Бильрот (1829–1894)
Fig. 3. Rudolf Virchow (1821–1902) and Theodor Billroth (1829–1894)



Рис. 4. Натан Эдвин Брилл (1860–1925)
Fig. 4. Nathan Edwin Brill (1860–1925)

специалистами выделялись 2 варианта лимфом – болезнь Ходжкина и фолликулярная лимфома (ФЛ), так как имели четкие морфологические особенности.

Фолликулярная лимфома впервые была описана Н. Бриллом (Brill N.E.) (рис. 4), Г. Баером (Baehr G.) и Н. Розенталем (Rosenthal N.) – сотрудниками больницы Mount Sinai в Нью-Йорке в 1925 г. [14]. Они сообщили о 2 молодых пациентах в возрасте 28 и 32 лет с лимфаденопатией и массивной спленомегалией. У одного из пациентов отмечалась желтуха и мог быть сопутствующий гемолиз. Обоим пациентам была выполнена биопсия лимфатического узла. При исследовании биоптата авторы

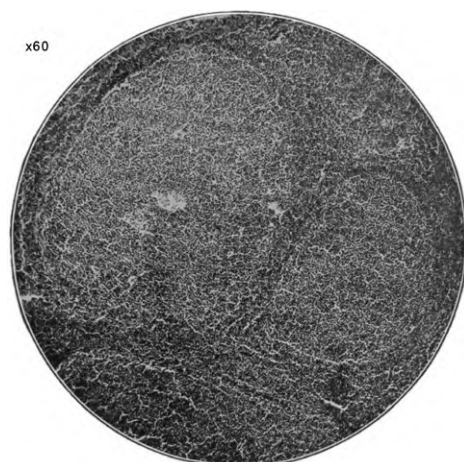


Рис. 5. Микрофотография первого зарегистрированного случая фолликулярной лимфомы.

Цитировано из Brill N.E. et al., 1925 [14]

Fig. 5. Micrograph of the first reported case of follicular lymphoma. Cited by Brill N.E. et al., 1925 [14]

отметили, что капсула оставалась неповрежденной, фолликулы сильно увеличены, большинство из них видны макроскопически, а некоторые – размером с булавочную головку. В связи с выраженной гипертрофией лимфатических фолликулов они тесно примыкали друг к другу и приводили к сжатию периферических областей. Таким образом, лимфатические узлы состояли из плотно упакованной массы сильно увеличенных лимфатических фолликулов. Микроскопически картина выглядела столь же уникально и отличалась от обычной фолликулярной гиперплазии. Авторы подробно описывают гистологические и цитологические особенности болезни и иллюстрируют представленный клинический случай микрофотографией (рис. 5).

У обоих пациентов отмечался быстрый, но непродолжительный ответ на лучевую терапию [15] – метод лечения, который на тот момент применялся при лимфомах уже около 20 лет. Вскоре после этого Д. Симмерс (Symmers D.) из больницы Bellevue сообщил о 3 подобных случаях, один из которых был описан у ребенка [16]. И Брилл, и Симмерс изначально расценивали изменения лимфатических узлов как фолликулярную гиперплазию и как доброкачественное заболевание, которое стало широко известно под эпонимическим названием болезнь Брилла – Симмерса. Лишь только через 2 десятилетия было признано, что болезнь Брилла – Симмерса представляет собой злокачественное новообразование и может трансформироваться в более агрессивную форму лимфомы [17].

Термин «ретикулоэндотелиоз» был введен О. Эвальдом (Ewald O.) в 1923 г. для обозначения гиперплазии ретикулоэндотелиальной ткани [18], а термин «ретикулез» – Э. Леттерером (Letterer E.) в 1924 г. [19]. В 1930 г. Ф. Роулет (Roulet F.) для наименования новообразований лимфатических узлов ввел термин «ретикулярно-клеточная саркома», что внесло еще большую путаницу в классификацию многообразных форм лимфопролиферативных заболеваний [20]. А. Робб-Смит (Robb-Smith A.H.T.) в 1938 г. был первым, кто предложил гистологическую классификацию лимфом,



основываясь на вышеуказанной терминологии. Классификация была хорошо обоснована и включала болезнь Ходжкина и другие состояния, однако характеризовалась чрезмерной детализацией, сложностью и использовала множество довольно запутанных терминов, поэтому не нашла большого признания среди патологоанатомов [21].

В 1941 г. Э. Галл (Gall E.A.) с коллегами опубликовали первую большую серию из 63 пациентов с ФЛ, лечившихся в Массачусетской больнице в период с 1917 по 1939 г. Авторы описали вялотекущее течение и длительную выживаемость у большинства пациентов. В течение первых 2 лет после постановки диагноза 20% пациентов умерли, в то время как при других типах лимфом за такой же промежуток времени смерть от заболевания наступала в 56% случаев. Авторы подчеркнули, что ФЛ обладает хорошей чувствительностью к лучевой терапии по сравнению с другими типами лимфом, что отражено на рис. 6 [22].

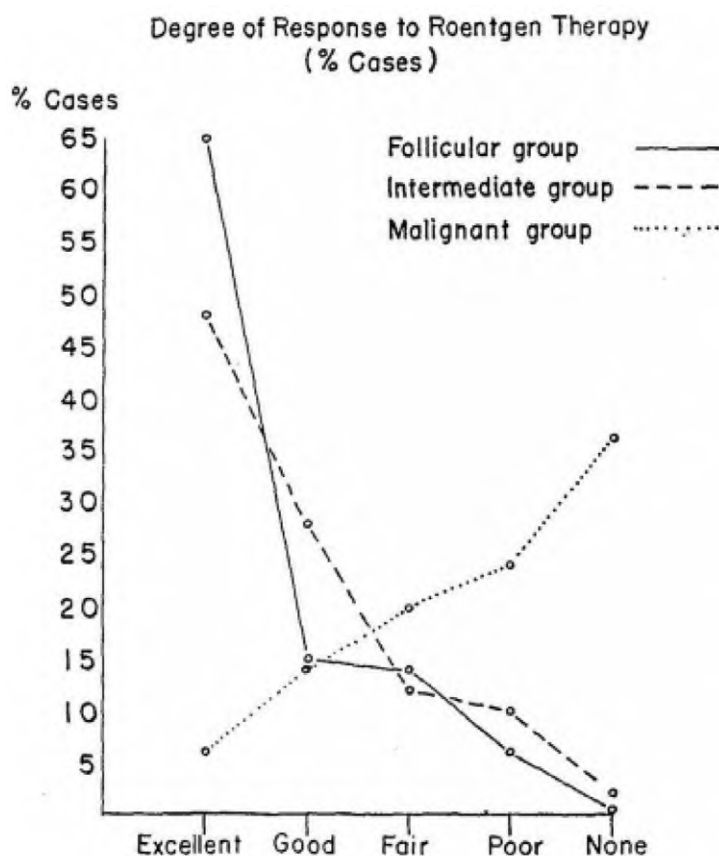


Рис. 6. Частота ответа на лучевую терапию при различных типах лимфом. Цитировано из Gall E.A. et al., 1941 [22]

Fig. 6. Rate of response to radiotherapy in different types of lymphomas. Cited by Gall E.A. et al., 1941 [22]

Одна из первых попыток систематизировать лимфомы по принципу их клеточно-го происхождения была сделана Robb-Smith в 1937 г., однако из-за сложности применения в практике она не нашла широкого распространения [23]. Э. Галл и Т. Мэлори (Mallory T.B.) в 1942 г. представили классификацию, основанную на клинко-морфологических параметрах 618 случаев злокачественных лимфом, которая, несмотря на ее недостатки, была первой попыткой систематизировать хаотические знания в области неходжкинских лимфом (НХЛ) [24]. Р. Уиллис (Willis R.A.) в 1948 г. в своем руководстве «Патология опухолей» с сожалением отмечал, что «нет другой области патологии, в которой хаос имен и туманность концепций были бы сопоставимы с наблюдающимися в разделе лимфоидных опухолей» [25].

В 1956 г. Г. Раппапорт (Rappaport H.) с коллегами сообщили о серии 253 случаев НХЛ, изученных в Институте патологии Вооруженных сил США [26]. В то время как большинство исследователей того времени подчеркивали различия между гистоархитектурой фолликулярной и диффузной лимфом, Г. Раппапорт отмечал определенное сходство. Он предположил, что «ФЛ не является отдельным заболеванием, а представляет собой вариант диффузной лимфомы с соответствующим цитологическим составом». Его классификация, основанная на 2 цитологических критериях (наличие или отсутствие узловатости и размер клеток), получила широкое распространение, особенно в США. Впоследствии классификация Раппапорта была значительно изменена по мере накопления новых знаний о патоморфологических и клинических особенностях лимфом. В 1973 г. К. Леннерт (Lennert K.) с коллегами установили, что клетка центра фолликула является предшественником большинства типов лимфом [27], а в 1974 г. предложили собственную классификацию НХЛ [28]. В период с 1970 по 1980 г. было разработано множество классификаций лимфом, в том числе первая классификация ВОЗ (1976) [29]. Однако наибольшее распространение в то время получили классификации Раппапорта и Леннерта.

Одновременное существование нескольких сильно отличающихся друг от друга классификаций приводило к замешательству клиницистов и патологоанатомов. Были трудности с переводом одной классификации в другую, похожие термины имели разную смысловую нагрузку, а схожие нозологические формы получили отличающиеся обозначения. Более того, поскольку НХЛ представляют собой разнообразную группу заболеваний, неудивительно, что каждая из этих схем классификации не могла охватить весь спектр нозологий, а различные сущности, описанные в одной из классификаций, могли отсутствовать в другой.

В попытке решить эти вопросы было проведено международное исследование, спонсируемое Национальным институтом рака США (National Cancer Institute – NCI). Сторонники 6 основных классификационных схем с использованием соответствующих алгоритмов исследовали и классифицировали в общей сложности 1175 биоптатов ранее не леченных пациентов из 4 клинических центров. За ними 6 независимых опытных патологов, не являющихся сторонниками какой-либо из существующих классификационных систем, с использованием установленного алгоритма повторно исследовали все биоптаты. Анализ показал, что ни одна классификация не имела преимуществ и каждая схема позволяла стратифицировать пациентов на подгруппы со спектром прогноза от благоприятного к плохому. Таким образом, в 1982 г. была разработана «Рабочая схема (формулировка)» для клинического применения и возможности сопоставления морфологических вариантов из различных



классифицирующих систем [30]. Эта схема была основана на морфологических критериях (наличие фолликулярного или диффузного роста, состав из больших и малых клеток в лимфатическом узле), которые коррелировали с низкой, промежуточной и высокой степенью злокачественности и характером течения заболевания.

До недавнего времени использовалась пересмотренная европейско-американская классификация лимфом (Revised European-American Lymphoma, REAL), основанная на предыдущих классификациях, но впервые разделяющая лимфомы на подтипы не только по морфологическим, но и прежде всего клиническим критериям, а также на основании данных иммунофенотипирования и генотипа [31]. В настоящее время общепризнанными классификациями опухолей гемопозитической и лимфоидной ткани является 5-е издание классификации ВОЗ (2022) [32, 33] и пересмотренная международная консенсусная классификация (International Consensus Classification – ICC, 2022) [34, 35].

Во всех классификационных системах ФЛ была выделена как отдельное заболевание, определены ее морфология, клиническая картина и естественное течение. Довольно рано была отмечена высокая чувствительность ФЛ к облучению, и более полувекa лучевая терапия оставалась единственным предпочтительным методом лечения.

■ СОВРЕМЕННЫЙ ЭТАП

Развитие в 1970-х гг. иммуногистохимии, первоначально с использованием поликлональных, а после и моноклональных антител (МКАТ) в сочетании с методами проточной цитометрии, произвело революцию в понимании развития и функционирования иммунной системы и биологии лимфом [36]. Были распознаны Т- и В-клеточные лимфомы, показано, что ФЛ возникает из В-клеток герминативного центра лимфатического фолликула [37, 38]. Установлено, что опухолевые клетки экспрессируют карпа(k)- и lambda(λ)-легкие цепи, а также ряд ассоциированных с В-клетками антигенов, таких как CD19 и CD20, CD22 и CD79a [39]. Так как В-клетки играют важную роль в презентации антигена, было обнаружено, что клетки ФЛ также экспрессируют HLA-DR. Клональность В-клеточных лимфом подтверждалась наличием перестроек в генах тяжелой и легкой цепей иммуноглобулинов [40].

В 1972 г. были совершены первые открытия в области цитогенетики лимфом. Г. Манолов (Manolov G.) у пациента с лимфомой Беркитта идентифицировал на 14-й хромосоме (14q1) дополнительный хромосомный материал [41]. Несколько лет спустя Л. Цех (Zech L.) с коллегами показали [42], что данное открытие является результатом несбалансированной транслокации между 8-й и 14-й хромосомами – t(8;14)(q24;q32). По мере совершенствования цитогенетических методов исследования все чаще выявлялись дополнительные хромосомные аномалии, специфичные для определенных типов лимфом [43]. Так, Ш. Фукухара (Fukuhara S.) и соавт. в 1979 г. [44] идентифицировали специфичную для ФЛ транслокацию между 14-й и 18-й хромосомами t(14;18)(q32;q21), а в 1984 г. была клонирована точка разрыва t(14;18) [45]. В результате транслокации t(14;18) к сегменту транскрипционно-активного гена тяжелой цепи иммуноглобулина (IGH), расположенного на длинном плече хромосомы 14 в полосе q32, присоединяется локус протоонкогена BCL2, расположенного на длинном плече 18-й хромосомы в полосе q21. Белковый продукт химерного гена приводит к увеличению числа клеток не за счет ускорения пролиферации, а путем ингибирования

апоптоза [46]. Впоследствии были обнаружены другие варианты транслокаций, регистрируемых у пациентов с ФЛ: t(2;18)(p12;q21) и t(18;22)(q21;q11) [47, 48].

В соответствии с современной концепцией, ФЛ – это клональное заболевание из клеток герминативного центра лимфатических фолликулов, основополагающим событием которого считается сверхэкспрессия гена BCL2, приводящая к ослаблению проапоптотических механизмов [49]. Однако было показано, что только одной транслокации t(14;18) недостаточно и для лимфомагенеза необходимы дополнительные события. Они становятся возможны благодаря тому, что В-клетки с транслокацией t(14;18) способны возвращаться в герминативные центры и заново проходить этапы гипермутации иммуноглобулиновых локусов В-клеточных рецепторов (BCR), что приводит к накоплению новых aberrаций, способствующих селекции данных клеток и развитию ФЛ [50, 51]. На мышиных моделях было продемонстрировано, что гиперэкспрессия BCL2 не приводит к развитию лимфомы [52] и у части здоровых людей в лимфоидных клетках обнаруживается перестройка гена BCL2. Наконец, встречаются лимфомы с отсутствием t(14;18) или реаранжировки гена BCL2, что предполагает наличие альтернативных генетических событий [53]. Как уже было отмечено, транслокация t(14;18) редко является единственной цитогенетической аномалией [54]. Показано, что в среднем присутствует 6 дополнительных хромосомных изменений на 1 кариотип. Подавляющее большинство этих aberrаций представляет собой несбалансированное увеличение или уменьшение хромосомного материала, а сбалансированные транслокации встречаются довольно редко.

Изучение молекулярного профиля НХЛ, включая ФЛ, стало возможным благодаря разработке концепции секвенирования ДНК, предложенной Фредериком Сэнгером (Sanger F.) в 1977 г. [55]. История технологии высокопроизводительного секвенирования, или секвенирования нового поколения (next generation sequencing – NGS), началась с создания метода пиросеквенирования [56], а ее первая коммерчески доступная платформа – 454/Roche была представлена в 2005 г. [57]. NGS использует подход массового параллельного секвенирования с возможностью обработки больших образцов ДНК при значительно меньших финансовых и временных затратах. Внедрение технологий NGS в клиническую практику позволило исследователям идентифицировать множество повторяющихся соматических мутаций, которые раскрыли новые механизмы молекулярного патогенеза фолликулярной лимфомы. С высокой частотой регистрируются мутации генов, участвующих в эпигенетической регуляции транскрипции: KMT2D, CREBBP, EP300, EZH2, ARID1A и HIST1H1 [58, 59]. Исследования с применением NGS показали, что нарушение эпигенетической регуляции транскрипции, вероятно, является основополагающим событием на ранних этапах лимфомагенеза и в более чем 95% случаев клетки ФЛ несут по крайней мере 1 мутацию в указанных генах [60, 61]. Согласно последним опубликованным данным с суммарным включением более тысячи пациентов, наибольшая частота мутаций отмечается в генах KMT2D (63%), CREBBP (58%), TNFRSF14 (34–40%), BCL2 (33–53%), EZH2 (20–27%) и STAT6 (13–18%) [62, 63]. При ФЛ часто идентифицируют aberrации негистоновых генов, таких как MYC, TP53, FOXO1, BCL6, TNFAIP3, MYD88, BCL10, CD79b и CARD11, способствующих ускоренной пролиферации и трансформации в более агрессивную диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому [59, 63, 64].



Изменение передачи сигналов BCR является третьим ключевым моментом в патогенезе ФЛ. Так, до 80% клеток ФЛ содержат BCR с N-гликозилированными вариабельными областями иммуноглобулинового домена (79 против 9% в нормальных В-лимфоцитах) [65]. Это обстоятельство приводит к усиленной сигнальной активности BCR, более того, поверхностные иммуноглобулины после связывания с лигандом не интернализуются и остаются на поверхности мембраны, что способствует постоянной передаче сигнала и выживанию клеток.

Концепция, согласно которой микроокружение опухоли непосредственно изменяет биологию и течение заболевания [66], получившая бурное развитие в 1960-е гг., нашла отражение и при ФЛ. Микроокружение лимфомы преимущественно состоит из Т-клеток, фолликулярных дендритных клеток, моноцитов, макрофагов и ретикулярных клеток. Т-лимфоциты-хелперы активируют опухолевые клетки путем

Хронология наиболее значимых событий в истории изучения фолликулярной лимфомы Chronology of the most significant events in the history of the study of follicular lymphoma

Год	Авторство	Событие
1774	Hewson W. [2]	Описание лимфатической системы человека
1832	Hodgkin T. [5]	Первое описание злокачественной опухоли лимфатических узлов
1845	Virchow R. [8]	Определение природы лейкемии
1895	Röntgen W. [87]	Открытие рентгеновских лучей
1902	Pusey W.A. [88]	Рентгеновские лучи применены для лечения болезни Ходжкина
1925	Brill N.E. et al. [14]	Первое описание ФЛ
1942	Gall E.A., Mallory T.B. [24]	Первая классификация НХЛ
1956	Rappaport H. et al. [26]	Первая современная классификация НХЛ
1961	Nisonoff A., Rivers M.M. [129]	Получение биспецифического антитела
1973	Hounsfield G.N. [69]	Создание КТ
1974	Lennert K. et al. [27, 28]	Разработка концепции клетки фолликулярного центра
1975	Köhler G., Milstein C. [116]	Методика получения МКАТ
1975	Phelps M. et al. [71]	Использование ПЭТ
1976	McKelvey E.M. et al. [94]	Применение схемы полихимиотерапии СНОР для лечения агрессивных НХЛ
1977	Sanger F. [55]	Секвенирование ДНК
1979	Fukuhara S. et al. [44]	Обнаружение t(14;18)(q32;q21)
1981	Korsmeyer S.J. et al. [40]	Определение происхождения и клональности В-клеточных лимфом с помощью реаранжировки гена IGН
1989	Gross G. et al. [140]	Создание CAR Т-клеток 1-го поколения
1991, 1994	Maloney D.G. et al. [119]	Создание и успешное применение первого зарегистрированного терапевтического МКАТ – ритуксимаба
1994	Harris N.L. et al. [31]	Классификация REAL
1996	Ronaghi M. et al. [56]	Разработка технологии NGS
1998	Beyer T. et al. [73]	Создание первого совмещенного аппарата ПЭТ-КТ
1993, 2004	Fukushima N. et al. [76] Solal-Celigny P. et al. [78]	Создание первого международного прогностического индекса (IPI) и индекса для ФЛ (FLIPI)
2014	Cheson B.D. et al. [74]	Критерии Lugano

Примечание: КТ – компьютерная томография, МКАТ – моноклональное антитело, НХЛ – неходжкинская лимфома, ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография, ФЛ – фолликулярная лимфома, СНОР – циклофосфамид, винкристин, доксорубин, преднизолон, NGS – секвенирование нового поколения.

передачи сигнала CD40-CD40L, что приводит к ингибированию апоптоза и повышению экспрессии хемокинов CCL17 и CCL22 [67]. Фолликулярные дендритные клетки с высокой экспрессией VCAM-1 усиливают к себе адгезию опухолевых В-клеток с поверхностным интегрином VLA-4, защищая злокачественные клетки от апоптоза и способствуя развитию лекарственной устойчивости [68].

Таким образом, ФЛ за последние 40 лет превратилась из заболевания, определяемого только гистологическими критериями, в злокачественное новообразование с частично выясненными биологией и патогенезом (см. таблицу). Установлено, что развитие болезни происходит на стадии пролиферации и гипермутагенеза иммуноглобулиновых доменов В-клеточных рецепторов в герминативных центрах лимфатических фолликулов. Лимфомагенез обусловлен по крайней мере 3 основополагающими событиями: t(14;18) с активацией гена BCL2, мутации в генах эпигенетической регуляции транскрипции и изменение передачи сигнала В-клеточного рецептора (N-гликозилирование BCR). На основе накопленных молекулярно-генетических данных были предложены новые таргетные (целенаправленные) методы лечения. В частности, первое терапевтическое анти-CD20 МКАТ оказалось чрезвычайно эффективным, а признание центральной роли в патогенезе ФЛ реаранжировки гена BCL2 и мутаций генов, регулирующих транскрипцию, привело к появлению новых диагностических и терапевтических стратегий. Накопление знаний об опухолевой микросреде ФЛ позволило разработать иммуномодулирующие методы терапии с использованием таких препаратов, как леналидомид, который стимулирует цитотоксичность, опосредованную Т- и NK-клетками, и позволяет восстанавливать иммунный синапс между Т-лимфоцитами и клетками ФЛ. Тем не менее остаются большие пробелы в текущих знаниях об этиологии и факторах риска ФЛ, частота встречаемости которой постепенно растет.

■ СТАДИРОВАНИЕ И ПРОГНОЗ

Впервые компьютерная томография (КТ) была представлена в 1973 г. Годфри Хаунсфилдом (Gogfri Hounsfield), который впоследствии в 1979 г. совместно с Алланом Кормаком (Allan Cormack) получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине «за разработку компьютерной томографии» [69]. К концу 1970-х гг. КТ зарекомендовала себя как основной метод визуализации в современной радиологии. Разработка четырехуровневой системы стадирования лимфомы Ходжкина стала возможной благодаря активному использованию лучевых и изотопных методов диагностики. Первый вариант вышеупомянутой классификации был одобрен на конференции, проведенной в американском городе Энн-Арбор (Ann Arbor) в 1971 г. В модифицированной форме эта система используется для стадирования большинства нодальных злокачественных лимфом, в которой в качестве основного метода диагностики с 1989 г. рекомендуется КТ [70].

На сегодняшний день решающее значение для стадирования ФЛ и оценки ответа на терапию имеет проведение позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ-КТ). Первый ПЭТ-томограф сконструировали в 1975 г. [71], и немногим позже, через 3 года, был получен фторированный аналог глюкозы – ¹⁸F-дезоксиглюкоза (18-ФДГ) [72]. Концепция совмещенного ПЭТ-КТ появилась в начале 1990-х гг., а первый прототип ПЭТ-КТ томографа был введен в эксплуатацию в 1998 г. [73]. Достижения в области медицинской физики и радиологии позволили разработать современную



систему стадирования НХЛ, которая была принята на международной конференции по злокачественным лимфомам в швейцарском городе Лугано (Lugano) в 2014 г. [74]. Классификация Лугано учитывает использование ПЭТ-КТ как максимально информативного метода диагностики.

В 90-х гг. прошлого столетия рядом ученых и клиницистов были разработаны и внедрены в практику алгоритмы диагностики НХЛ. Так, в 1993 г. А.А. Новиком был предложен трехэтапный алгоритм общей диагностики НХЛ, который был модифицирован им в 2002 г., а на сегодняшний день включает 11 этапов [76]. Для оценки прогноза у пациентов со злокачественными неходжкинскими лимфомами в 1993 г. был разработан Международный прогностический индекс (IPI), который также использовался у пациентов с ФЛ. Он включает 5 факторов риска: возраст, стадию заболевания, уровень сывороточной лактатдегидрогеназы, статус по шкале ECOG и количество экстранодальных поражений [76]. Однако IPI не учитывал другие более значимые факторы риска ФЛ, в результате чего в 2004 г. на основании ретроспективных данных 4167 пациентов с ФЛ, собранных в период с 1985 по 1992 г., был разработан международный прогностический индекс ФЛ (Follicular Lymphoma International Prognostic Index – FLIPI) [78]. Индекс FLIPI изначально базировался исключительно на клинических данных без учета изменений, связанных с внедрением ритуксимаба в клиническую практику. В связи с этим в 2003 г. Международный проект по изучению прогностических факторов ФЛ инициировал крупное проспективное исследование (F2), в котором приняли участие 942 пациента. На основании данного исследования был разработан новый прогностический индекс FLIPI-2 [79]. Прогностические модели, которые включают биологическую информацию, например основанные на профилях экспрессии генов, потенциально должны быть более эффективны. Так, в 2015 г. на основании анализа мутаций 74 генов по данным секвенирования, оцененных у 154 пациентов с ФЛ, был разработан биологический прогностический индекс m7-FLIPI, стратифицирующий пациентов на группы высокого и низкого риска при постановке диагноза и включающий мутационный статус 7 генов (EZH2, ARID1A, MEF2B, EP300, FOXO1, CREBBP, CARD11), а также клинические характеристики (статус ECOG и критерии FLIPI) [80]. Помимо указанных прогностических систем различными исследовательскими группами были представлены другие модели для стратификации: FCG [81], PRIMA-PI [82], Bio-FLIPI [83], FLIPI-L [84], FLEX [85] и ICPI [86], однако они не нашли широкого клинического применения. Тем не менее, несмотря на ограниченность разработанных прогностических шкал, за последние десятилетия был достигнут прогресс в лечении ФЛ, что является результатом многолетних эмпирических и клинических исследований с применением различных методов терапии, изложенных ниже.

■ ЛЕЧЕНИЕ

С самых ранних описаний ФЛ считалась чувствительной к лучевой терапии и часто характеризовалась вялотекущим течением. Указанные обстоятельства и сложность прогнозирования исходов заболевания для отдельных пациентов значительно усложнили разработку эффективных лекарственных препаратов. При этом у существенной части пациентов лечение может быть отсрочено на годы или не потребоваться никогда.

Лучевая терапия. Рентгеновские лучи были открыты Вильгельмом Рентгеном (Wilhelm Röntgen) в декабре 1895 г. [87] и к 1901 г. начали применяться для лечения

злокачественных новообразований. В 1902 г. Уильям Пьюзи (William Pusey) сообщил о терапевтическом ответе на рентгеновское воздействие у пациента с лимфомой Ходжкина [88]. Лучевая терапия на долгие годы стала единственным методом лечения в силу чувствительности большинства типов лимфом к этому методу лечения. В литературе того времени констатировалось, что «радиочувствительность использовалась в качестве диагностического критерия для опухолей, недоступных для гистологического исследования» [24]. В целом реакция различных типов лимфом на лучевую терапию чаще всего была неполной и непродолжительной, однако при ФЛ отмечалась высокая частота полных ответов [22]. В одном из недавних проспективных исследований, на основании данных National Lympho Care, оценивалась эффективность лучевой терапии в сравнении с подходами «наблюдай и жди», монотерапией ритуксимабом или комбинацией ритуксимаба с химиотерапией у 206 пациентов с I стадией. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) после лучевой терапии составила 72 месяца и не была достигнута при других подходах [89]. В 2020 г. были представлены результаты длительного популяционного исследования 237 пациентов с ФЛ I–II стадии без массивного опухолевого поражения и В-симптомов, которые получили лучевую терапию. При медиане наблюдения 16,1 года у 50% пациентов отсутствовали рецидивы заболевания в течение 15 лет, а 10-летняя общая выживаемость (ОВ) у пациентов до 60 лет составила 88,1% [90]. Таким образом, на сегодняшний день лучевая терапия остается важной клинической опцией в лечении пациентов с ФЛ I и II стадии без больших опухолевых образований как в монорежиме, так и в комбинации с другими методами терапии.

Химиотерапия. Впервые комбинированная химиотерапия была применена у детей с острым лимфобластным лейкозом, и многие ее современные принципы основаны на данных первоначальных исследований [91]. Первые испытания комбинированной химиотерапии при лимфомах начались в 1970-х гг. [92]. Указанный метод лечения применялся у пациентов с агрессивными НХЛ и лимфомой Ходжкина. В случае с ФЛ были получены неудовлетворительные результаты без значимого влияния на ОВ, за исключением некоторых подгрупп пациентов, которые имели хороший ответ на терапию [93]. В 1976 г. опубликованы первые сведения об эффективности новой комбинации препаратов на основе доксорубина у пациентов с лимфомами промежуточной и высокой степени злокачественности – схема СНОР (циклофосфамид, винкристин, доксорубин и преднизолон) [94]. В более поздних исследованиях было показано, что химиотерапия СНОР в сравнении с циклофосфамидом в монорежиме [95] и в сравнении с комбинацией хлорамбуцил + преднизолон [96] не продемонстрировала увеличения эффективности лечения. Аналоги нуклеозидов, такие как флударабин, показали высокую активность в отношении ФЛ, однако при сравнении с режимом CVR не было значимого изменения ВБП и ОВ [97]. Синтезированный в 1960-е гг. в ГДР бендамустин в настоящее время активно применяется у пациентов с ФЛ в комбинации как с ритуксимабом [98], так и с обинутузумабом [99].

Учитывая индолентный характер течения ФЛ, в 1997 г. на основании данных клинических рандомизированных исследований французскими исследователями были предложены критерии активности заболевания (GELF-критерии), являющиеся основанием для начала специфической терапии [100].

Интерферон. Интерес к интерферону как к противоопухолевому препарату с момента его открытия в 1957 г. [101, 102] возник после его очистки и выделения.



С 1980-х гг. проводились рандомизированные исследования по оценке эффективности рекомбинантного интерферона у пациентов с ФЛ в сочетании с химиотерапией или в качестве поддерживающей терапии после курса индукции. Несколько исследований продемонстрировали увеличение частоты объективных ответов и улучшение показателей выживаемости у пациентов с интерферон-содержащими схемами химиотерапии. В связи с этим интерферон был одобрен для применения при ФЛ как в США, так и в Европе [103, 104]. Однако дальнейшие исследования, сравнивающие режимы химиотерапии с интерфероном или без него, показали отсутствие влияния последнего на общую частоту ответов, продолжительность ремиссии и выживаемость [105, 106]. Метаанализ с суммарным включением 1583 пациентов с ФЛ продемонстрировал, что поддерживающая терапия интерфероном улучшает ВБП, но не влияет на ОВ и характеризуется выраженной токсичностью, значимо ухудшая качество жизни [107]. Повышенная частота побочных эффектов интерферон-содержащих схем химиотерапии, неудобства введения препарата вызвали снижение интереса к его применению, и в настоящее время интерферон как метод лечения ФЛ не используется.

Аутологичная и аллогенная трансплантация. Высокодозная химиотерапия с последующей аутологичной (ауто-) или аллогенной (алло-) трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является единственным потенциально излечивающим методом лечения для соматически сохраненных молодых пациентов с ФЛ [108]. В эпоху до внедрения ритуксимаба исследования по оценке эффективности ауто-ТГСК при рецидивирующем течении ФЛ продемонстрировали улучшение ВБП по сравнению с контрольной группой, получавшей стандартную полихимиотерапию [109]. Кривые выживаемости, полученные на более поздних данных, демонстрируют фазу «плато» на уровне 48% через 12 лет [110], что свидетельствует о том, что часть пациентов, вероятно, излечивается с помощью этого подхода. Ауто-ТГСК при трансформированной ФЛ показала стойкую ремиссию у большинства пациентов [111]. Аналогичные результаты отмечаются и у пациентов с I стадией, получивших иммунохимиотерапию с ритуксимабом и/или лучевую терапию [112]. Прогрессирование или рецидив ФЛ в течение 24 месяцев после начала терапии 1-й линии (POD24) в настоящее время признаны одними из самых значимых негативных факторов прогнозирования ОВ [113]. Использование ауто-ТГСК у соматически сохраненных пациентов с POD24 в качестве консолидации во 2-й линии терапии приводит к значительному увеличению 5-летних ОВ (77 против 59%) и ВБП (51 против 19%) [114]. Алло-ТГСК может быть показана отдельным пациентам с ранней неэффективностью стандартных режимов терапии и характеризуется более низкой частотой рецидивов по сравнению с ауто-ТГСК [115], но аналогичной ОВ и сопряжена с высокой частотой летальных исходов, что ограничивает применение данного метода терапии.

Таргетная терапия. Идея о разработке таргетных методов лечения опухолей восходит к концу XIX в., когда немецкий иммунолог Пауль Эрлих (Paul Ehrlich) выдвинул концепцию «волшебной пули» – лекарства, способного действовать на патологический очаг, не затрагивая здоровые клетки. Она получила дальнейшее развитие благодаря созданию в 1975 г. технологии получения МКАТ Георгом Кёлером (Georges Köhler) и Сезаром Мильштейном (César Milstein) [116]. В 1986 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA)

одобрило МКАТ муромонаб-CD3 (ОКТ3) для лечения острого отторжения почечного трансплантата путем воздействия на CD3+ Т-лимфоциты [117].

Первые препараты на основе мышиных МКАТ были использованы у пациентов с лимфомой в 1980 г. [118]. В 1991 г. в лаборатории IDEC Pharmaceuticals получили химерное моноклональное IgG1 анти-CD20-антитело, впоследствии названное ритуксимабом, которое произвело революцию в терапии В-клеточных НХЛ и ФЛ, в частности. В 1994 г. Maloney D.G. и соавт. сообщили о первой фазе клинических испытаний ритуксимаба, первоначально названного IDEC-C2B8, после того как он продемонстрировал свою эффективность в отношении CD20-клеток *in vitro*, а также в крови и лимфе макака. Пятнадцати пациентам с рецидивом НХЛ был назначен 1 из 5 диапазонов доз от 10 до 500 мг/м², и у 6 из этих пациентов наблюдалась регрессия размеров опухоли [119]. В 1997 г. были опубликованы результаты исследования 1-й и 2-й фазы 20 пациентов, получавших ритуксимаб в дозе 125, 250 или 375 мг/м² еженедельно в течение 4 недель [120]. Таким образом, на основании вышеупомянутого исследования 26 ноября 1997 г. ритуксимаб был одобрен FDA в качестве терапии рефрактерной или рецидивирующей CD20-позитивной В-клеточной лимфомы [121]. Частота объективных ответов у пациентов с индолентными лимфомами при монотерапии ритуксимабом составляет 50% [122]. В настоящее время у пациентов с ФЛ в возрасте до 60 лет с продвинутой стадией и высокой опухолевой нагрузкой ритуксимаб применяется в комбинации в виде следующих схем терапии: R-CHOP, RB (ритуксимаб, бендамустин) [123] и R-CVP (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин, преднизолон) [124], которые продемонстрировали хорошие показатели 5-летней ВБП в пределах 60% и ОВ, достигающей 80%. Были инициированы исследования, оценивающие роль ритуксимаба в качестве поддерживающей терапии [125]. Окончательную точку в данном вопросе поставило исследование PRIMA с включением 1217 пациентов с ранее не леченной ФЛ, которое показало, что поддерживающая терапия ритуксимабом в течение 2 лет после 1-й линии иммунохимиотерапии приводит к ВБП, равной 74,9%, что достоверно больше, чем при наблюдении, – 57,6% [126].

Поскольку добавление ритуксимаба к химиотерапии значительно улучшило ответ, ВБП и ОВ, было разработано новое поколение анти-CD20 МКАТ. Обинутумаб представляет собой гуманизированное МКАТ 2-го типа с модифицированной схемой гликозилирования, принадлежащее к классу IgG1. Исследование GALLIUM, сравнивающее обинутумаб и ритуксимаб в комбинации с химиотерапией и последующей поддерживающей терапией МКАТ в течение 2 лет, показало, что режимы с обинутумабом приводят к более высокой 3-летней ВБП (80,0 против 73,3%) в сравнении с ритуксимабом, но без изменений ОВ [127]. Основываясь на результатах исследования GALLIUM, обинутумаб в комбинации с химиотерапией был одобрен при ранее не леченной ФЛ.

В настоящее время разрабатываются и проходят клинические испытания для терапии рефрактерной или рецидивирующей ФЛ различные инновационные методы лечения. В клинических испытаниях участвуют новые МКАТ: анти-CD20 (ублитуксимаб), конъюгированные (анти-CD22 – инотумаб озогамидин, анти-CD20 – ибритумаб тиуксетан, анти-CD22 – инотумаб озогамидин, анти-CD79b – полатумаб ведотин) и ингибиторы иммунных контрольных точек (ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, пидилизумаб). Изучается возможность терапии с помощью ингибиторов внутриклеточных сигнальных путей: Btk-ингибиторы (ибрутиниб,



акалабрутиниб, занубрутиниб), ингибиторы Bcl-2 (венетоклакс). Внедряются в клиническую практику препараты с альтернативными механизмами действия: иммуномодуляторы (леналидомид), EZH2-ингибитор (таземетостат) и ингибитор гистондеацетилаз (вориностат) [128].

Биспецифические моноклональные антитела. Биспецифические антитела (bispecific antibodies – BsAbs) впервые были получены в результате слияния 2 различных антигенсвязывающих участков (Fab-фрагментов) антител в мягкой окислительно-восстановительной реакции Альфредом Нисоноффом (Alfred Nisonoff) в 1961 г. [129]. Сконструированное антитело состояло из 2 моновалентных фрагментов антибычьего гамма-глобулина и анти-овальбумина, специфичность которого была подтверждена также с помощью электронной микроскопии [130]. В 1983 г. разработали гибридно-гибридную технологию (quadroma) [131], которая позволила получать BsAbs, хотя ее эффективность оставалась низкой [132].

В 1988 г. Джеймс Хьюстон (James Huston) разработал метод получения однопочечных вариабельных фрагментов (single-chain variable fragment – scFv), который позволил решить проблемы агрегации и неправильного спаривания цепей иммуноглобулинов [133]. Позже компанией Genentech в 1996 г. была представлена технология «выступы в отверстия» (knobs-into-holes), которая до 90% повысила правильность связывания тяжелых цепей [134]. Эти достижения стали отправной точкой для дальнейшего развития инженерии антител, что позволило создавать разнообразные конструкции BsAbs с улучшенными характеристиками. В функциональном плане BsAbs можно разделить на 4 группы: связывающие 2 эпитопа 1 антигена, клеточно-клеточные активаторы (например, биспецифические активаторы Т-клеток – BiTE, Bispecific T-cell engager), модуляторы с двойной функцией и BsAb, применяемые в клеточной терапии [135]. Эпкоритамаб [136] и мосунетузмаб [137] в настоящее время используются для терапии рецидивирующей и/или рефрактерной ФЛ, а 14 ноября 2023 г. мосунетузмаб был одобрен для применения в Российской Федерации [138].

Терапия Т-клетками с химерными антигенными рецепторами (CAR-T). Концепция химерного рецептора Т-клеток, который объединяет вариабельные фрагменты антител (VH/VL) с константными областями Т-клеточного рецептора (T-cell receptor – TCR), была впервые описана в 1987 г. японским иммунологом Йошиказу Куросавой (Kuwana Y.) [139]. Два года спустя израильские иммунологи Гидеон Гросс (Gideon Gross) и Зелиг Эшхар (Zelig Eshhar) с коллегами из Института Вейцмана создали химерный Т-клеточный рецептор, способный к МНС-независимой активации Т-клеток, что продемонстрировано способностью связывания антигена и продукции IL-2 измененными Т-клетками [140]. Вторым значимым достижением в создании терапевтически активных CAR-T-клеток (Т-клетки с химерными антигенными рецепторами) послужило включение в состав молекулы костимулирующего домена CD137 [141] или 4-1BB [142], что позже было названо как CAR-T второго поколения.

В 2009 г. первый в мире пациент с рефрактерной ФЛ получил терапию анти-CD19 CAR-T-лимфоцитами с достижением частичного ответа продолжительностью 32 недели [143]. В настоящее время во многих странах мира для лечения рефрактерной или рецидивирующей ФЛ помимо академических применяются 3 коммерчески одобренных анти-CD19 CAR-T-продукта: axicabtagene ciloleucel [144], lisocabtagene maraleucel [145] и tisagenlecleucel [146]. Современная терапия ФЛ, а также возможные терапевтические возможности представлены на рис. 7.

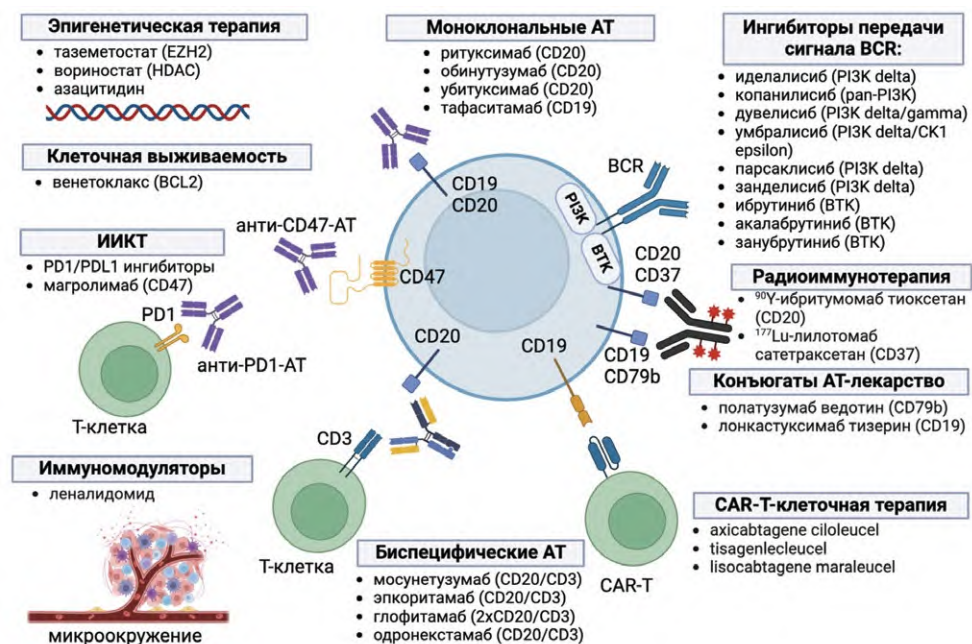


Рис. 7. Таргетная терапия фолликулярной лимфомы: АТ – антитело; ИИКТ – ингибиторы иммунных контрольных точек; BCR – В-клеточный рецептор; BTK – тирозинкиназа Брутона; CAR-T – Т-клетки с химерным антигенным рецептором; PI3K – фосфоинозитол-3-киназа
Fig. 7. Targeted therapy for follicular lymphoma АТ – antibody; ИИКТ – immune checkpoint inhibitors; BCR – B-cell receptors; BTK – Bruton's tyrosine kinase; CAR-T – chimeric antigen receptor T-cells; PI3K – phosphoinositide-3-kinase

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

История медицины характеризуется периодами бурного роста, связанными с инновационными достижениями в науке, которые постепенно внедряются в клиническую практику, а также периодами застоя, после которых происходит смена научной парадигмы. К таким периодам бурного роста в контексте изучения лимфом относится развитие теоретической медицины посредством принятия новой парадигмы, а именно клеточной теории Вирхова в середине XIX в., создание концепции комбинированной химиотерапии, развитие молекулярной биологии, разработка методов получения МКАТ и внедрение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Исследования в области лучевой терапии и лучевых методов диагностики, разработка концепции клинических исследований, а также создание математического аппарата для анализа больших данных являются не менее важными достижениями. За последнее полвека онкогематология значительно продвинулась в понимании биологии и механизмов трансформации ФЛ, а благодаря новым технологиям, в частности транскриптомным методам и секвенированию нового поколения, эти знания экспоненциально накапливаются. Важной задачей для клинициста является определение прогноза заболевания у конкретного пациента и в соответствии с этим решение вопроса



о персонализированной стратегии лечения. Благодаря секвенированию генома стало возможным разработать систему прогнозирования с учетом не только клинических особенностей, но и молекулярных параметров заболевания. В совокупности все эти данные позволяют создавать новые препараты, нацеленные на конкретную молекулярную мишень, потенциально имеющие высокую эффективность и менее выраженные системные побочные эффекты. Большое количество разрабатываемых в настоящее время препаратов, открывая новые возможности, порождает и новые проблемы. Возникают вопросы, как адекватно оценивать эффективность разрабатываемых лекарственных средств, проводить полные, а не только парные сравнения, как интегрировать новые методы терапии в уже существующие программы лечения. Несмотря на значительное улучшение показателей выживаемости пациентов с ФЛ с начала XXI в., частота ее гистологической трансформации остается неизменной. Вопрос ранней идентификации данной группы пациентов, которым необходимо уделять приоритетное внимание и по возможности включать в клинические исследования, остается нерешенным.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Asellius G. De lactibus, sive lacteis venis, quarto vasorum mesaraicorum genere novo invento. Mediolani: Apud Jo Baptistam Bidellium. Milan, 1627.
2. Hewson W. Experimental Enquiries. Part 11. A Description of the Lymphatic System in the Human Subject and other animals. J Johnson, London. 1774: 239.
3. Doyle D. William Hewson (1739-74): the father of haematology. *British Journal of Haematology*. 2006;133(4):375-381. doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06037.x
4. Hewson W. Experimental Enquiries, Part the Third, containing a Description of the Red Particles of the Blood in the Human Subject and in other Animals, with an Account of the Structure and Offices of the Lymphatic Glands, of the Thymus Gland, and of the Spleen; being the remaining part of the Observations and Experiments of the late Mr. William Hewson, FRS and Teacher of Anatomy; by Magnus Falconer, Surgeon and Teacher of Anatomy. Printed for T. Longman. 1777;39.
5. Hodgkin T. On some morbid appearances of absorbant glands and spleen. *Medico-Chirurgical Transactions*. 1832;17:68-114.
6. Fox H. Remarks on microscopical preparations made from some of the original tissue described by Thomas Hodgkin, 1832. *Annals of Medical History*. 1926;8:370-374.
7. Aisenberg A.C. Historical review of lymphomas. *British Journal of Haematology*. 2000;109(3):466-476.
8. Virchow R. Weisses Blut. Neue Notizen aus dem Gebiet der Natur-fund Heilkunde. Floriep's Neue Notizen. 1845;36:151.
9. Bennett J.H. Two cases of disease and enlargement of the spleen in which death took place from the presence of purulent matter in the blood. *Edinburgh Medical Surgical Journal*. 1845;64:413-423.
10. Virchow R. Die Krankhaften Geschwulste. In: Dreissig Vorlesungen gehalten während des Wintersemestes (1862-1863) an der Universität zu Berlin. A Hirschwald, Berlin. 1864-1865;2:728-738.
11. Cohnheim J. Ein Fall von Pseudoleukämie. *Archives of Anatomical Pathology*. 1865;33:451.
12. Billroth T. Multipl lymphoma. Erfolgreiche behandlung mit arsenic. *Wien Med Wochenschr*. 1871;21:1066.
13. Magrath I.T. Historical perspective: the evolution of modern concepts of biology and management. The Non-Hodgkin's Lymphomas, 2nd ed. London: Arnold. 1997:47-76.
14. Brill N.E., Baehr G., Rosenthal N. Generalized giant lymph follicle hyperplasia of lymph nodes and spleen. *Journal of the American Medical Association*. 1925;84:668-670.
15. Besien K., Schouten H. Follicular lymphoma: a historical overview. *Leukemia & Lymphoma*. 2007;48(2):232-243. doi: 10.1080/10428190601059746
16. Symmers D. Follicular lymphadenopathy with splenomegaly. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 1927;3:820.
17. Jackson H. The classification and prognosis of Hodgkin's disease and allied disorders. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1937;64:465.
18. Ewald O. Die leukamische Reticuloendotheliose. *Dtsch Arch Klin Med*. 1923;142:222-228.
19. Letterer E. Aleukamisch Reticulose. *Frankfurt A Pathol*. 1924;30:377-394.
20. Roulet F. Das primäre Rethelsarkom der Lymphknoten. *Virchows Archives of Pathology and Anatomy*. 1930;277:15-47.
21. Robb-Smith A.H.T. Reticulosis and reticulosarcoma. A histological classification. *J. Pathol. Bacteriol*. 1938;47:457-480.
22. Gall E.A., Morrison H.R., Scott A.T. The follicular type of malignant lymphoma: a survey of 63 cases. *Annals of Internal Medicine*. 1941;14:2073-2083.
23. Robb-Smith A.H.T. Reticulosis and reticulosarcoma: a histological classification. *J. Path. Bact*. 1938;47:457-480.
24. Gall E.A., Mallory T.B. Malignant lymphoma: a clinicopathological survey of 618 cases. *American Journal of Pathology*. 1942;18:381-429.
25. Willis R.A. The tumors of lymphoid tissue. In Pathology of Tumors. St. Louis: Mosby. 1948;760.
26. Rappaport H., Winter W.J., Hicks E.B. Follicular lymphoma: a reevaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases. *Cancer*. 1956;9:792-821.
27. Lennert K., Akazaki K., Rappaport H., et al. Follicular lymphoma. A tumor of the germinal centers. In: Malignant Diseases of the Hematopoietic System. *GANN Monograph on Cancer Research*. 1973;15:217-231.
28. Gerard-Merchant R., Hamlin I., Lennert K., et al. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. *Lancet*. 1974;2:406-408.

29. Malhe G., Rappaport H., O'Connor G.T., Torloni H. Histological and cytological typing of neoplastic diseases of haematopoietic and lymphoid tissues. *International Histological Classification of Tumours*. Geneva: World Health Organization. 1976;14:45.
30. Rosenberg S.A., Berard C.W., Brown B.W., et al. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas. Summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer*. 1982;49:2112–2135.
31. Harris N.L., Jaffe E.S., Banks P.M., et al. A revised European-American classification of malignant lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994;84:1361–1392.
32. Khoury J.D., Solary E., Abla O., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703–1719. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1
33. Alagori R., Amador C., Anagnostopoulos I., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720–1748. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2
34. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R.P., et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200–1228. doi: https://doi.org/10.1182/blood.2022015850
35. Campo E., Jaffe E.S., Cook J.R., et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140(11):1229–1253. doi: https://doi.org/10.1182/blood.2022015851
36. Selgmann M., Grouet J.C., Preud'homme C., et al. The immunological diagnosis of human leukemias and lymphomas. An overview. *Immunological Diagnosis of Leukemias and Lymphomas*. Berlin: Springer Verlag. 1977:1–16.
37. Jaffe E.S., Shevach E.M., Frank M.M. et al. Nodular lymphoma – evidence for origin from follicular B lymphocytes. *New England Journal of Medicine*. 1974;290:813–819.
38. Glick A.D., Leech J.H., Waldron J.A., et al. Malignant lymphomas of follicular center cell origin in man. II. Ultrastructural and cytochemical studies. *Journal of the National Cancer Institute*. 1975;54:23–36.
39. Harris N.L., Nadler L.M., Bhan A.K. Immunohistologic characterization of two malignant lymphomas of germinal center type (centroblastic/centrocytic and centrocytic) with monoclonal antibodies. Follicular and diffuse lymphomas of small-cleaved-cell type are related but distinct entities. *The American Journal of Pathology*. 1984;117:262–272.
40. Korsmeyer S.J., Hieter P.A., Ravetch J.V., et al. Developmental hierarchy of immunoglobulin gene rearrangements in human leukemia pre-B cells. Proceedings of the *National Academy of Science of the United States of America*. 1981;78:7096–7100.
41. Manolov G., Manolova Y. Marker band in one chromosome 14 from Burkitt lymphoma. *Nature*. 1972;237:33–34.
42. Zech L., Hoglund V., Nilsson K., Klein G. Characteristic chromosome abnormalities in biopsies and lymphoid-cell lines from patients with Burkitt and non-Burkitt lymphomas. *International Journal of Cancer*. 1976;17:47–56.
43. Rowley J.D. Identification of the constant chromosome regions involved in human hematologic malignant disease. *Science*. 1982;216:749–747.
44. Fukuhara S., Rowley J.D., Variakojis D., Golomb H.M. Chromosome abnormalities in poorly differentiated lymphocytic lymphoma. *Cancer Research*. 1979;39:3119–3128.
45. Tsujimoto Y., Finger L.R., Yunis J., et al. Cloning the breakpoint of neoplastic B cells with the t(14; 18) chromosome translocation. *Science*. 1984;226:1098–1099.
46. Hockenberry D., Nunez G., Millman C., et al. Bcl-2 is an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death. *Nature*. 1990;348:334–336.
47. Horsman D.E., Gascoyne R.D., Coupland R.W., et al. Comparison of cytogenetic analysis, southern analysis, and polymerase chain reaction for the detection of t(14;18) in follicular lymphoma. *The American Journal of Pathology*. 1995;103:472–478.
48. Knutsen T. Cytogenetic mechanisms in the pathogenesis and progression of follicular lymphoma. *Journal of Cancer Survivorship*. 1997;30:163–192.
49. Rukavitsyn O.A. *Gematologiya: nacional'noe rukovodstvo*. Moskva: GEOTAR-Media, 2024; 916 p.
50. Sungalee S., Mamesier E., Morgado E., et al. Germinal center reentries of BCL2-overexpressing B cells drive follicular lymphoma progression. *Journal of Clinical Investigation*. 2014;124(12):5337–5351.
51. Roulland S., Faroudi M., Mamesier E., et al. Early steps of follicular lymphoma pathogenesis. *Advances in Immunology*. 2011;111:1–46.
52. McDonnell T.J., Korsmeyer S.J. Progression from lymphoid hyperplasia to high-grade malignant lymphoma in mice transgenic for the t(14;18). *Nature*. 1991;349:254–256.
53. Biagi J.J., Seymour J.F. Insights into the molecular pathogenesis of follicular lymphoma arising from analysis of geographic variation. *Blood*. 2002;99:4265–4275.
54. Hoglund M., Sehn L., Connors J.M. et al. Identification of cytogenetic subgroups and karyotypic pathways of clonal evolution in follicular lymphomas. *Genes Chromosomes Cancer*. 2004;39:195–204.
55. Sanger F., Nicklen S., Coulson A.R. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 1977;74:5463–5467.
56. Ronaghi M., Karamohamed S., Pettersson B., et al. Real-time DNA sequencing using detection of pyrophosphate release. *Anal Biochem*. 1996;242(1):84–89. doi: 10.1006/abio.1996.0432
57. Margulies M., Egholm M., Altman W.E., et al. Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors. *Nature*. 2005;437(7057):376–380. doi: 10.1038/nature03959
58. Kuppers R., Stevenson F.K. Critical influences on the pathogenesis of follicular lymphoma. *Blood*. 2018;131(21):2297–2306.
59. Devan J., Janikova A., Mraz M. New concepts in follicular lymphoma biology: From BCL2 to epigenetic regulators and non-coding RNAs. *Seminars in Oncology*. 2018;45(5–6):291–302.
60. Okosun J., Bodor C., Wang J., et al. Integrated genomic analysis identifies recurrent mutations and evolution patterns driving the initiation and progression of follicular lymphoma. *Nature Genetics*. 2014;46(2):176–181.
61. Bouska A., Zhang W., Gong Q., et al. Combined copy number and mutation analysis identifies oncogenic pathways associated with transformation of follicular lymphoma. *Leukemia*. 2017;31(1):83–91.
62. Crouch S., Painter D., Barrans S.L., et al. Molecular subclusters of follicular lymphoma: a report from the United Kingdom's Haematological Malignancy Research Network. *Blood Adv*. 2022;6(21):5716–5731. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005284
63. Shelton V., Detroja R., Liu T., et al. Identification of genetic subtypes in follicular lymphoma. *Blood Cancer J*. 2024;14(1):128. doi: 10.1038/s41408-024-01111-w
64. Pasqualucci L., Dominguez-Sola D., Chiarenza A. et al. Inactivating mutations of acetyltransferase genes in B-cell lymphoma. *Nature*. 2011;471(7337):189–195.
65. Linley A., Krysov S., Ponzoni M., et al. Lectin binding to surface Ig variable regions provides a universal persistent activating signal for follicular lymphoma cells. *Blood*. 2015;126(16):1902–1910.



66. Vasiliev J.M. The role of the changes on the microenvironment of epithelial and connective-tissue cells in the carcinogenesis. *Acta Unio Int Contra Cancrum*. 1964;20:1431–1432.
67. Rawal S., Chu F., Zhang M., et al. Cross talk between follicular helper T cells and tumor cells in human follicular lymphoma promotes immune evasion in the tumor microenvironment. *The Journal of Immunology*. 2013;190(12):6681–6693.
68. Li L., Choi Y.S. Follicular dendritic cell-signaling molecules required for proliferation and differentiation of GC-B cells. *Seminars in Immunology*. 2002;14(4):259–266.
69. Hounsfield G.N. Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system. *The British Journal of Radiology*. 1973;46(552):1016–1022.
70. Lister T.A., Crowther D., Sutcliffe S.B., et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswold Meeting. *Journal of Clinical Oncology*. 1989;7:1630–1636.
71. Phelps M., Hoffman E., Mullani N., Ter-Pogossian M. Application of annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography. *The Journal of Nuclear Medicine*. 1975;16:210–224.
72. Gallagher B., Fowler J., Gutterson N., et al. Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: some factors responsible for the biodistribution of [18F] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *The Journal of Nuclear Medicine*. 1978;19:1154–1161.
73. Beyer T., Townsend D., Brun T., et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *The Journal of Nuclear Medicine*. 2000;41(8):1369–1379.
74. Cheson B.D., Fisher R.L., Barrington S.F., et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(27):3059–3067.
75. Mel'nichenko V.Ya. *Nekhodzhkinskie limfomy (kliniko-laboratornye osobennosti, prognosticheskie faktory, lechenie)*. PhD Thesis. SPb., 2003; 318 p. (in Russian)
76. Voloshin S.V. *Limfoproliferativnye novobrazovaniya. V Fakul'tetskaya terapiya*. SPb.: VMedA; 2022. (in Russian)
77. Fukushima N., Itamura F., Urata C., et al. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *The New England Journal of Medicine*. 1993;329:987–994.
78. Solal-Celigny P., Roy P., Colombat P., et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004;104:1258–1265.
79. Federico M., Bellei M., Marcheselli L., et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(27):4555–4562.
80. Pastore A., Jurinovic V., Kridel R., et al. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. *Lancet Oncology*. 2015;16(9):1111–1122.
81. Mihaljevic B., Jelicic J., Andjelic B., et al. FCG (FLIPI, Charlson comorbidity index, and histological grade) score is superior to FLIPI in advanced follicular lymphoma. *Int J Hematol*. 2016;104(6):692–699. doi: 10.1007/s12185-016-2099-7
82. Bachy E., Maurer M.J., Habermann T.M., et al. A simplified scoring system in de novo follicular lymphoma treated initially with immunochemotherapy. *Blood*. 2018;132(1):49–58. doi: 10.1182/blood-2017-11-816405
83. Mondello P., Fama A., Larson M.C., et al. Intracellular CD4+ T-Cells As an Independent Predictor of Early Clinical Failure in Newly Diagnosed Follicular Lymphoma. *Blood*. 2019;134(Suppl. 1):121. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-126233>
84. Yang G., Mills M., Kim Y., et al. Enhancement of the Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) with lymphopenia (FLIPI-L): a predictor for overall survival and histologic transformation. *Blood Cancer J*. 2020;9(12):104. doi: 10.1038/s41408-019-0269-6
85. Mir F., Mattiello F., Grigg A., et al. Follicular Lymphoma Evaluation Index (FLEX): A new clinical prognostic model that is superior to existing risk scores for predicting progression-free survival and early treatment failure after frontline immunochemotherapy. *Am J Hematol*. 2020;95(12):1503–1510. doi: 10.1002/ajh.25973
86. Lu Y., Yu J., Gong W., et al. An Immune-Clinical Prognostic Index (ICPI) for Patients with De Novo Follicular Lymphoma Treated with R-CHOP/CHOP Chemotherapy. *Front Oncol*. 2021;11:708784. doi: 10.3389/fonc.2021.708784
87. Röntgen W. Ueber eine neue Art von Strahlen. Vorläufige Mitteilung. in: Aus den Sitzungsberichten der Würzburger Physik.-medic. Gesellschaft Würzburg. 1895:137–147.
88. Pusey W.A. Cases of sarcoma and of Hodgkin's disease treated by exposures to x-rays: a preliminary report. *Journal of the American Medical Association*. 1902;38:166–169.
89. Friedberg J.W., Byrtek M., Link B.K., et al. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(27):3368–3375.
90. Lo A.C., Campbell B.A., Pickles T., et al. Long-term outcomes for patients with limited-stage follicular lymphoma: update of a population-based study. *Blood*. 2020;136(8):1006–1010. doi: 10.1182/blood.201904588
91. Frei E. Acute leukemia in children. Model for the development of scientific methodology for clinical therapeutic research in cancer. *Cancer*. 1984;53:2013–2025.
92. Frei E. Curative cancer chemotherapy. *Cancer Research*. 1985;45:6523–6537.
93. Horning S.J. Treatment approaches to the low-grade lymphomas. *Blood*. 1994;83:881–884.
94. McKelvey E.M., Gottlieb J.A., Wilson H.E., et al. Hydroxydaunomycin (Adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma. *Cancer*. 1976;38:1484–1493.
95. Peterson B.A., Petroni G.R., Frizzera G., et al. Prolonged single-agent versus combination chemotherapy in indolent follicular lymphomas: a study of the Cancer and Leukemia Group B. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21:5–15.
96. Kimby E., Björkholm M., Gahrton G., et al. Chlorambucil/prednisone vs. CHOP in symptomatic low-grade non-Hodgkin's lymphomas: a randomized trial from the Lymphoma Group of Central Sweden. *Annals of Oncology*. 1994;5(2):67–71.
97. Hagenbeek A., Eghbali H., Monfardini S., et al. Phase III intergroup study of fludarabine phosphate compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone chemotherapy in newly diagnosed patients with stage III and IV low-grade malignant Non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24:1590–1596.
98. Rummel M.J., Niederle N., Maschmeyer G., et al. 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):1203–1210. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61763-2
99. Marcus R., Davies A., Ando K., et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1331–1344. doi: 10.1056/NEJMoa1614598
100. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 1997;15(3):1110–1117.

101. Isaacs A., Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. *Proceedings of the Royal Society*. 1957;147(927):258–267.
102. Isaacs A., Lindenmann J., Valentine R.C. Virus interference. II. Some properties of interferon. *Proceedings of the Royal Society*. 1957;147:268–273.
103. Solal-Celigny P., Lepage E., Brousse N., et al. Recombinant interferon alfa-2b combined with a regimen containing doxorubicin in patients with advanced follicular lymphoma. *The New England Journal of Medicine*. 1993;329:1608–1614.
104. Smalley R.V., Andersen J.W., Hawkins M.J., et al. Interferon alfa combined with cytotoxic chemotherapy for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *The New England Journal of Medicine*. 1992;327:1336–1341.
105. Rohatiner A., Radford J., Deakin D., et al. A randomized controlled trial to evaluate the role of interferon as initial and maintenance therapy in patients with follicular lymphoma. *British Journal of Cancer*. 2001;85(1):29–35.
106. Smith S.M., Johnson J., Cheson B.D., et al. Recombinant interferon- α 2b added to oral cyclophosphamide either as induction or maintenance in treatment-naïve follicular lymphoma: Final Analysis of CALGB 8691. *Leukemia & Lymphoma*. 2009;50(10):1606–1617.
107. Baldo P., Rupolo M., Compagnoni A., et al. Interferon-alpha for maintenance of follicular lymphoma. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2010;1:CD004629.
108. Tse W.W., Lazarus H.M., van Besien K. Stem cell transplantation in follicular lymphoma: progress at last? *Bone Marrow Transplant*. 2004;34:929–938.
109. Apostolidis J., Gupta R.K., Grenzelias D., et al. High-dose therapy with autologous bone marrow support as consolidation of remission in 8 APOSTOLIDIS ET AL. follicular lymphoma: long-term clinical and molecular follow-up. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(3):527–536.
110. Rohatiner A.Z., Nadler L., Davies A.J., et al. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission: long-term follow-up. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(18):2554–2559.
111. Wirk B., Fenske T.S., Hamadani M., et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for diffuse large B cell lymphoma transformed from follicular lymphoma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2014;20(7):951–959.
112. Batlevi C.L., 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
113. 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):2516–2522. doi: 10.1200/JCO.2014.59.7534
114. Jurinovic V., Metzner B., Pfeuringschuh M., et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Early Progression of Follicular Lymphoma: A Follow-Up Study of 2 Randomized Trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(6):1172–1179. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.03.022
115. Lunning M.A., Migliacci J.C., Hilden J.C., et al. The potential benefit of allogeneic over autologous transplantation in patients with very early relapse and refractory follicular lymphoma with prior remission duration of ≤ 12 months. *British Journal of Haematology*. 2016;173(2):260–264.
116. Köhler G., Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 1975;5517(256):495–497.
117. Leavy O. Therapeutic antibodies: past, present and future. *Nat Rev Immunol*. 2010;10:297. doi: 10.1038/nri2763
118. Nadler L.M., Stashenko P., Hardy R., et al. Serotherapy of a patient with a monoclonal antibody directed against a human lymphoma-associated antigen. *Cancer Research*. 1980;40:3147–3154.
119. Maloney D.G., Liles T.M., Czerwinski D.K., et al. Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma. *Blood*. 1994;84:2457–2466.
120. Maloney D.G., Grillo-López A.J., Bodkin D.J., et al. IDEC-C2B8: results of a phase I multiple-dose trial in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 1997;15:3266–3274. doi: 10.1200/JCO.1997.15.10.3266
121. Grillo-Lopez A.J. Rituximab: an insider's historical perspective. *Seminars of Oncology*. 2000;27:9–16.
122. McLaughlin P., Hagemeister F.B., Grillo-Lopez A.J. Rituximab in indolent lymphoma: the single-agent pivotal trial. *Seminars of Oncology*. 1999;26:79–87.
123. Rummel M.J., Maschmeyer 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15):7501.
124. Flinn I., Jagt R., Chang J.E., et al. First-line treatment of INHL or MCL patients with BR or R-CHOP/R-CVP: results of the BRIGHT 5-year follow-up study. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15):7500.
125. Buske C., Hiddemann W. Rituximab maintenance therapy in indolent NHL: a clinical review. *Leukemia Research*. 2006;30(1):11–15.
126. 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;377:42–51.
127. Marcus R., Davies A., Ando K., et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *The New England Journal of Medicine*. 2017;377:1331–1344.
128. Zinzani P.L., Muñoz J., Trotman J. Current and future therapies for follicular lymphoma. *Exp Hematol Oncol*. 2024;13(1):87. doi: 10.1186/s40164-024-00551-1
129. Nisonoff A., Rivers M.M. Recombination of a mixture of univalent antibody fragments of different specificity. *Arch Biochem Biophys*. 1961;93:460–462. doi: 10.1016/0003-9861(61)90296-x
130. Fudenberg H.H., Drews G., Nisonoff A. Serologic demonstration of dual specificity of rabbit bivalent hybrid antibody. *J Exp Med*. 1964;119:151–166. doi: 10.1084/jem.119.1.151
131. Milstein C., Cuelllo A.C. Hybrid hybridomas and their use in immunohistochemistry. *Nature*. 1983;305:537–540. doi: 10.1038/305537a0
132. Suresh M.R., Cuelllo A.C., Milstein C. Advantages of bispecific hybridomas in one-step immunocytochemistry and immunoassays. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986;83:7989–7993. doi: 10.1073/pnas.83.20.7989
133. Huston J.S., Levinson D., Muggett-Hunter M., et al. Protein engineering of antibody binding sites: recovery of specific activity in an anti-digoxin single-chain Fv analogue produced in *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85:5879–5883. doi: 10.1073/pnas.85.16.5879
134. Ridgway J.B., Presta L.G., Carter P. 'Knobs-into-holes' engineering of antibody CH3 domains for heavy chain heterodimerization. *Protein Eng*. 1996;9:617–621. doi: 10.1093/protein/9.7.617
135. Moon D., Tae N., Park Y., et al. Development of Bispecific Antibody for Cancer Immunotherapy: Focus on T Cell Engaging Antibody. *Immune Netw*. 2022;22(1):e4. doi: 10.4110/in.2022.22.e4
136. Linton K., Jurczak W., Lugtenburg P., et al. Epcoritamab SC Monotherapy Leads to Deep and Durable Responses in Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma: First Data Disclosure from the Epcor NHL-1 Follicular Lymphoma Dose-Expansion Cohort. *Blood*. 2023;142(Suppl. 1):1655. doi: 10.1182/blood-2023-179887
137. Budde L.E., Sehn L.H., Matasar M., et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2022;23(8):1055–1065. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00335-7



138. The drug mosunetuzumab has been registered in Russia for the treatment of patients with recurrent or refractory follicular lymphoma. RRLS; 2023. Available at: https://www.pharmjournal.ru/jour/announcement/view/1421?locale=ru_RU (access: 09.02.2025) (in Russian)
139. Kuwana Y., Asakura Y., Utsunomiya N., et al. Expression of chimeric receptor composed of immunoglobulin-derived V regions and T-cell receptor-derived C regions. *Biochem Biophys Res Commun.* 1987;149(3):960–968. doi: 10.1016/0006-291x(87)90502-x
140. Gross G., Waks T., Eshhar Z. Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989;86(24):10024–10028. doi: 10.1073/pnas.86.24.10024
141. Finney H.M., Akbar A.N., Lawson A.D. Activation of resting human primary T cells with chimeric receptors: costimulation from CD28, inducible costimulator, CD134, and CD137 in series with signals from the TCR zeta chain. *J Immunol.* 2004;172(1):104–113. doi: 10.4049/jimmunol.172.1.104
142. Imai C., Mihara K., Andreansky M., et al. Chimeric receptors with 4-1BB signaling capacity provoke potent cytotoxicity against acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2004;18(4):676–684. doi: 10.1038/sj.leu.2403302
143. Kochenderfer J.N., Wilson W.H., Janik J.E., et al. Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19. *Blood.* 2010;116(20):4099–4102. doi: 10.1182/blood-2010-04-281931
144. Neelapu S.S., Chavez J.C., Sehgal A.R., et al. Three-year follow-up analysis of axicabtagene ciloleucel in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5). *Blood.* 2024;143(6):496–506. doi: 10.1182/blood.2023021243
145. Morschhauser F., Dahiya S., Palomba M.L., et al. TRANSCEND FL: Phase 2 study results of lisocabtagene maraleucel (liso-cel) in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) follicular lymphoma (FL). *Hematol Oncol.* 2023;41:877–880.
146. Dreyling M., Fowler N.H., Dickinson M., et al. Durable response after tisagenlecleucel in adults with relapsed/refractory follicular lymphoma: ELARA trial update. *Blood.* 2024;143(17):1713–1725. doi: 10.1182/blood.2023021567