

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-14-22



Ранняя прогрессия фолликулярной лимфомы: взгляд на проблему и собственный опыт

М.А. Вернюк, А.М. Червонцева, И.В. Черкашина, Е.Е. Гушина, Л.С. Хайруллина, А.А. Феденко

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Мария Андреевна Вернюк vernyuk_mnoi@mail.ru

Фолликулярная лимфома (ФЛ) относится к индолентным зрелоклеточным В-клеточным лимфомам и, несмотря на рецидивирующее течение, в целом характеризуется благоприятным прогнозом с многолетней общей выживаемостью. Однако примерно в 20 % случаев заболевание имеет агрессивное течение с ранним прогрессированием и 5-летней общей выживаемостью всего 50 %, что свидетельствует о биологической неоднородности ФЛ. Ввиду крайне неблагоприятного прогноза случаи с прогрессированием заболевания в течение 2 лет от начала лечения представляют большую клиническую проблему.

Какие прогностические модели риска ранней прогрессии ФЛ нам доступны и какие режимы 2-й и последующих линий противоопухолевой терапии использовать? Нужна ли высокодозная консолидация и когда?

Выбор оптимальной терапии при ранней прогрессии ФЛ является сложной задачей и зависит как от варианта проведенного ранее лечения и статуса пациента, так и от объективно доступных терапевтических возможностей. В случае ранней прогрессии ФЛ после проведенной иммунохимиотерапии применяют альтернативный режим на основе ранее не использованного моноклонального антитела к CD20 (ритуксимаба или обинутумаба) и химиопрепаратов неперекрестного действия. При CHOP-подобной индукционной терапии оптимальным препаратом 2-й линии является бендамустин. Кроме цитостатиков в комбинации с моноклональными антителами к CD20 в настоящее время в терапии ФЛ активно применяют новые агенты (иммуномодуляторы, ингибиторы сигнальных путей В-клеточного рецептора и гистонметилтрансферазы, BCL-2-ингибиторы и др.). В многочисленных клинических исследованиях продолжается активный поиск перспективных терапевтических опций для лечения ФЛ с тестированием новых лекарственных препаратов к другим В-клеточным мишеням и различными механизмами действия.

В статье представлен клинический случай ФЛ с ранней генерализованной прогрессией, неэффективностью последующей интенсификации лечения с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и выбором терапии спасения в реалиях 2009–2012 гг.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, ранняя прогрессия, терапия, прогноз

Для цитирования: Вернюк М.А., Червонцева А.М., Черкашина И.В. и др. Ранняя прогрессия фолликулярной лимфомы: взгляд на проблему и собственный опыт. Онкогематология 2022;17(2):14–22. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-14-22.

Early progression of follicular lymphoma: a view of the problem and personal experience

M.A. Vernyuk, A.M. Chervontseva, I.V. Cherkashina, E.E. Gushchina, L.S. Khayrullina, A.A. Fedenko

P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Maria Andreevna Vernyuk vernyuk_mnoi@mail.ru

Follicular lymphoma (FL) refers to indolent mature B-cell lymphomas and, despite the recurrent course, is generally characterized by a favorable prognosis with long-term overall survival. However, in about 20 %, the disease has an aggressive course with early progression and 5-year overall survival of only 50 %, which indicates the biological heterogeneity of FL. Due to the extremely poor prognosis, cases with disease progression within 2 years from the start of treatment represent a major clinical problem.

What predictive risk models of FL early progression are available to us and what regimens of the second and subsequent lines of anticancer therapy should be used? Is high-dose consolidation necessary and when?

Choosing the optimal therapy in early progression of FL is a complex task and depends both on the variant of the previous treatment and the patient's status, as well as the objectively available therapeutic options. In the case of FL early progression after immunochemotherapy, an alternative regimen is used based on a previously unused anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab or obinutuzumab) and non-cross-acting chemotherapeutic agents. For CHOP-like induction

therapy, the optimal second-line drug is bendamustine. In addition to cytostatics in combination with anti-CD20 monoclonal antibodies, new agents are currently actively used in FL therapy (such as immunomodulators, inhibitors of B-cell receptor and histone methyltransferase signaling pathways, BCL-2 inhibitors, etc.). Numerous clinical trials continue to actively search for promising therapeutic options for the treatment of FL, with testing of new drugs to other B-cell targets and with different mechanisms of action.

We present a clinical case of FL with early generalized progression, ineffectiveness of subsequent intensification of treatment with autologous hematopoietic stem cell transplantation and the choice of salvage therapy in the realities of 2009–2012.

Key words: follicular lymphoma, early progression, therapy, prognosis

For citation: Vernyuk M.A., Chervontseva A.M., Cherkashina I.V. et al. Early progression of follicular lymphoma: a view of the problem and personal experience. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(2):14–22. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-14-22.

Введение

Фолликулярная лимфома (ФЛ) является самым частым вариантом индолентных лимфом. Несмотря на относительно благоприятное течение с 10-летней общей выживаемостью (ОВ) около 80 % [1], заболевание неизлечимо стандартными режимами химиотерапии (ХТ) [2] на основе таких препаратов, как циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон. Рецидивы ФЛ, к сожалению, неизбежны. Подбор терапии при каждом последующем рецидиве представляется все более сложным, а каждая последующая ремиссия, если она достигнута, короче предыдущей.

Примерно в 20 % ФЛ имеет агрессивное течение с ранней прогрессией от начала лечения – POD24 (progression of disease within 24 month) [3]. Пациенты с POD24 представляют наиболее сложную популяцию и имеют крайне неблагоприятный прогноз. Продолжительность первой ремиссии более 2 лет является абсолютно критичным событием при ФЛ и, возможно, самым важным предиктором долгосрочных результатов лечения. Прогностическое значение раннего прогрессирования как надежного индикатора меньшей выживаемости при ФЛ было достоверно подтверждено объединенными результатами 13 крупных клинических рандомизированных исследований, в которые вошли почти 5,5 тыс. больных ФЛ [4]. В национальном исследовании LymphoCare было выявлено, что у 20 % пациентов с ФЛ после инициальной терапии по программе R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) в течение 24 мес отмечалось прогрессирование заболевания с 5-летней ОВ всего 50 % по сравнению с 90 % без POD24 [5]. Более низкая ОВ у пациентов с ранней прогрессией ФЛ, по сравнению с пациентами без таковой, наблюдается не только после индукционной иммунохимиотерапии (ИХТ) по программе R-CHOP, но и при использовании в качестве 1-й линии нехимиотерапевтических дуплетов на основе ритуксимаба [6].

Можно ли прогнозировать вероятность ранней прогрессии ФЛ? В рутинной клинической практике по наличию неблагоприятных факторов мы стратифицируем пациентов согласно Международному прогностическому индексу для ФЛ на 3 группы с определением

индивидуального риска раннего прогрессирования и прогнозирования долгосрочной выживаемости, разработанному в 2004 г. – FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) [7] и модифицированному в эру ритуксимаба – FLIPI-2 [8]. Однако с помощью этих прогностических индексов не представляется возможным идентифицировать пациентов группы крайне высокого риска с наихудшим прогнозом, что с учетом значительной вариабельности течения ФЛ является крайне важным уже на момент постановки диагноза. В связи с этим для детекции пациентов с высоким и крайне высоким риском ранней прогрессии ФЛ и прогнозирования результатов лечения с большей точностью ведется активный поиск новых прогностических моделей, учитывающих не только клинические факторы риска, но и характеристики самой опухоли.

Хорошо известно, что ФЛ во многом подвержена регуляции со стороны клеток неопухолевого микроокружения – Т-лимфоцитов и макрофагов. В 2019 г. были представлены результаты 10-летнего исследования, в котором показано, что отсутствие CD4⁺-Т-клеток внутри зародышевого центра является важным предиктором выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ. В результате была создана новая прогностическая модель bio-FLIPI, которая стратифицирует больных уже не на 3 группы, как FLIPI, а на 4 группы риска и позволяет выделить внутри группы высокого риска примерно 10 % больных очень высокого риска с крайне неблагоприятным прогнозом [9]. Определение интрафолликулярных CD4⁺-Т-лимфоцитов доступно и может быть выполнено в рутинной практике.

В клинических исследованиях предпринимаются попытки создания прогностических шкал с учетом молекулярных особенностей ФЛ. Активно проводятся исследования профиля экспрессии генов, мутации которых ассоциированы с высоким риском ранней прогрессии ФЛ. Уже создано несколько цитогенетических моделей риска, таких как m7-FLIPI, учитывающей мутационный статус 7 генов (*EZH2*, *ARID1A*, *EP300*, *FOXO1*, *MEF2B*, *CREBBP*, *CARD11*) в сочетании с клиническими факторами (FLIPI, ECOG) [10], и независимый от FLIPI и поддерживающей терапии ритуксимабом прогностический индекс, в который вошли

23 гена-предиктора, ответственных за пролиферацию и микроокружение опухоли [11]. Кроме идентификации пациентов с крайне неблагоприятным прогнозом изучается прогностическая значимость цитогенетических моделей риска в зависимости от варианта применяемой лекарственной противоопухолевой терапии, а также выясняется роль статуса отдельных генов (например, *EZH2*) как предикторов разной эффективности ХТ при ФЛ. Однако в настоящее время рутинно в клинической практике прогностические модели на основе оценки профиля экспрессии генов не могут быть реализованы.

Сегодня нам доступна позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с 18-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ), с помощью которой возможно визуализировать не только реальную распространенность заболевания, но и определить уровень патологической метаболической активности в доминантном очаге, а также оценить эффективность лечения. Существенное увеличение метаболической активности по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в динамике может свидетельствовать о трансформации ФЛ в более агрессивный вариант, частота которой составляет в среднем 2–3 % в год [12, 13]. В исследованиях при индолентных лимфомах показано, что при стандартизированном уровне захвата (SUV) >10 можно предположить трансформацию с 80 % уверенностью, при SUV >13 – с 90 %, при SUV >17 – практически со 100 % уверенностью [12].

Трансформация ФЛ – сложный процесс, возникающий в результате ряда эпигенетических и генетических повреждений, происходящих в популяции опухолевых клеток, а также изменений в неопухолевом микроокружении. Очередность последовательных или одновременных генетических процессов, ведущих к трансформации в более агрессивный гистотип, остается неясной. Важную роль отводят эпигенетическим драйверам, регулирующим хроматин (*MLL2*, *EZH2* и *CREBBP*), регуляторам клеточного цикла (*CDKN2A/B*, *MYC*), мутациям *p53* и *p16*, транслокации *BCL-6* и др. [12, 13].

Существуют клинические критерии, свидетельствующие о возможной трансформации ФЛ. Это появление выраженных симптомов опухолевой интоксикации, быстрый дискордантный рост отдельных опухолевых узлов, нередко с экстранодальной локализацией, гиперкальциемия или внезапное повышение уровня лактатдегидрогеназы [2, 12, 13]. При трансформации ФЛ в большинстве случаев диагностируют диффузную В-крупноклеточную лимфому, реже – лимфому Беркитта и крайне редко – другие гистологические подтипы, такие как лимфобластная лимфома [2], В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности (без дополнительного уточнения) с транслокациями *MYC* и *BCL-2* и/или *BCL-6*, острый лимфобластный лейкоз или лимфома Ходжкина [12]. С учетом вероятности трансформации ФЛ факт ранней прогрессии нужно

подтверждать исследованием биоптата опухоли. Как и при первичной диагностике, для определения дальнейшей тактики необходимо оценить опухолевую нагрузку (низкая/высокая) согласно обобщенным критериям GELF (Groupe d'Etudes Lymphomes Folliculaire) и BNLI (British National Lymphoma Investigators).

Перед началом лечения необходимо оценить преимущества и возможные риски всех доступных терапевтических опций. Решение о варианте терапии принимается с учетом распространенности процесса и проведенного ранее лечения, а также возраста, коморбидности и предпочтений конкретного больного. В случае лекарственной предлеченности пациента планируемая терапия должна обладать хорошим профилем безопасности и приемлемой токсичностью. Пациентам, получившим ИХТ в 1-й линии, проводят альтернативный режим с включением цитостатических препаратов неперекрестного действия и ранее неиспользованного моноклонального антитела к CD20 с последующей поддерживающей терапией этим моноклональным антителом. При применении СНОР-подобной ХТ на этапе индукции оптимальным препаратом 2-й линии является бендамустин [14]. В случае использования бендамустина в 1-й линии СНОР-подобная терапия считается допустимым вариантом лечения пациентов с POD24, ранее не получавших антрациклины [3].

Длительное время для лечения ФЛ в нашем арсенале было одно моноклональное антитело к CD20 – ритуксимаб. После индукционного этапа лечения на его основе при проведении последующей поддерживающей терапии (при условии достижения и сохранения ответа) отмечается значительное преимущество в показателях ВБП по сравнению с наблюдением. По результатам международного многоцентрового открытого исследования III фазы PRIMA при проведении поддерживающей терапии ритуксимабом после индукционной ИХТ с ним было продемонстрировано существенное увеличение выживаемости без признаков заболевания с улучшением качества ответа: при 3-летней медиане наблюдения пациенты, получающие поддерживающую терапию, имели существенно лучшие показатели ВБП по сравнению с больными без нее: 74,9 % против 57,6 % [15]. При анализе долгосрочных данных медиана ВБП в группе поддерживающей терапии ритуксимабом составила 10,5 года по сравнению с 4,1 года в группе наблюдения [16].

С 2016 г. для лечения рецидивов ФЛ, а с 2017 г. и для 1-й линии терапии в нашей стране зарегистрировано моноклональное антитело к CD20 2-го типа – обинутумаб. Сравнительный анализ эффективности и безопасности комбинаций обинутумаб + ХТ и ритуксимаб + ХТ был проведен в крупном международном исследовании III фазы GALLIUM, по результатам которого показано, что при индукционной ИХТ на основе обинутумаба отмечается значимо более длительная ВБП, чем при режимах с ритуксимабом

(при медиане наблюдения 57,3 мес ВБП составила 78,1 % против 67,2 % соответственно) с существенным снижением риска событий POD24. Эти данные свидетельствуют в пользу применения обинутузумаба у первичных пациентов с ФЛ с высоким риском раннего прогрессирования [3, 17]. Однако по данным этого исследования при ХТ с обинутузумабом чаще отмечались тяжелые нежелательные явления, чем при ХТ с ритуксимабом [17].

При резистентной к ритуксимабу или ритуксимаб-содержащим режимам ФЛ, а также при прогрессировании заболевания после такого лечения в 2016 г. по результатам международного открытого рандомизированного исследования III фазы GADOLIN была зарегистрирована комбинация обинутузумаб + бендамустин с последующей поддерживающей терапией обинутузумабом [18]. Возможной нехимиотерапевтической опцией для пациентов, ранее не получавших ритуксимаб, является комбинация леналидомид + ритуксимаб [19], а в случае ранней прогрессии после ритуксимаба — леналидомид + обинутузумаб [20].

Что касается схем, используемых для лечения агрессивных неходжкинских лимфом, то они также могут быть эффективны. У соматически сохраненных молодых больных ФЛ при химиочувствительной POD24 рассматривается возможность проведения высокодозной ХТ с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Достоверно показано увеличение выживаемости при проведении высокодозной консолидации с ауто-ТГСК в этой прогностически крайне неблагоприятной группе. Так, V. Jurinovic и соавт. предоставили результаты исследования о значительном увеличении 5-летней ВБП и ОВ больных ФЛ с POD24 при выполнении высокодозной ХТ с ауто-ТГСК: 51 % против 19 % и 77 % против 59 % соответственно [21]. Также показана зависимость увеличения выживаемости больных ФЛ с POD24 от срока выполнения высокодозной консолидации. Улучшение показателей 5-летней ОВ пациентов с ранней прогрессией ФЛ выявлено при высокодозной консолидации с ауто-ТГСК, выполненной в течение первого года [22]. Поэтому у соматически сохраненных молодых больных ФЛ с POD24 разумно рассматривать возможность проведения высокодозной ХТ с ауто-ТГСК. Однако этот метод нельзя считать стандартом. Ведутся исследования по сравнению эффективности ауто-ТГСК и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у больных ФЛ с POD24. Есть данные, что, несмотря на большую частоту рецидивов после ауто-ТГСК, 5-летняя ОВ сопоставима с таковой при трансплантации от HLA-подходящего родственного донора [23].

В попытке улучшить результаты лечения ФЛ ведется активный поиск новых терапевтических опций. Проводится большое количество клинических исследований при ФЛ, в которых тестируются новые препараты с различными механизмами противоопухоле-

вого действия и к различным В-клеточным мишеням, применяемые как в монотерапии, так и в комбинациях (новые моноклональные и биспецифические антитела, конъюгаты антитела и лекарственных токсинов, ингибиторы PI3K, иммуномодулирующие агенты, ингибиторы иммунных контрольных точек, ингибиторы гистонметилтрансферазы, опухолеспецифические вакцины, CAR T-клеточная терапия и др.) [24]. В России из новых опций 3-й и последующих линий терапии при рецидивирующем/рефрактерном течении ФЛ в настоящее время зарегистрирован только дувелисиб (пероральный двойной селективный ингибитор дельта- и гамма-изоформ PI3K) [25].

Клинический случай

Пациентка, 36 лет, в ноябре 2009 г. обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена с жалобами на увеличение шейных лимфатических узлов. При обследовании (ультразвуковом исследовании (УЗИ) шеи, периферических лимфатических узлов, органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, компьютерной томографии органов грудной и брюшной полостей, забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием) были обнаружены увеличенные и структурно измененные околоушные слюнные железы, практически все группы периферических лимфатических узлов, внутригрудные, брыжеечные и множественные забрюшинные лимфатические узлы (с наибольшим конгломератом в мезо- и эпигастрии более 13,5 см (рис. 1, а), определялись инфильтрация головки поджелудочной железы, спленомегалия и множественные очаги в легочной паренхиме с обеих сторон размером до 12 мм (рис. 1, б). ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ не проводилась по причине малой доступности исследования на тот момент.

В-симптомов не отмечалось. Пациентке была выполнена эксцизионная биопсия надключичного лимфатического узла. При гистологическом и иммуногистохимическом (ИГХ) исследованиях биоптата выявлена картина, характерная для ФЛ 1-го цитологического типа с фолликулярным характером роста: отмечено практически полное стирание нормального строения лимфатического узла, опухолевая популяция была представлена преимущественно клетками с морфологией centrocytoid, которые формировали фолликулоподобные структуры (рис. 2, а) с высокой экспрессией BCL-2 в них (рис. 2, б), CD20⁺ составляли около 90 % клеток опухоли, их пролиферативная активность (Ki-67⁺) — около 15 % (рис. 2, в); CD4⁺-Т-лимфоцитов не выявлено. При билатеральной трепанобиопсии костного мозга обнаружено его специфическое поражение (рис. 3).

Таким образом, по результатам комплексного обследования пациентке установлен диагноз: ФЛ 1-го цитологического типа с преимущественно фолликулярным характером роста, стадия IVA, с поражением околоушных слюнных желез, периферических (затылочного слева, над- и подключичных, подмышечных и паховых с обеих сторон), внутригрудных, брыжеечных и забрюшинных

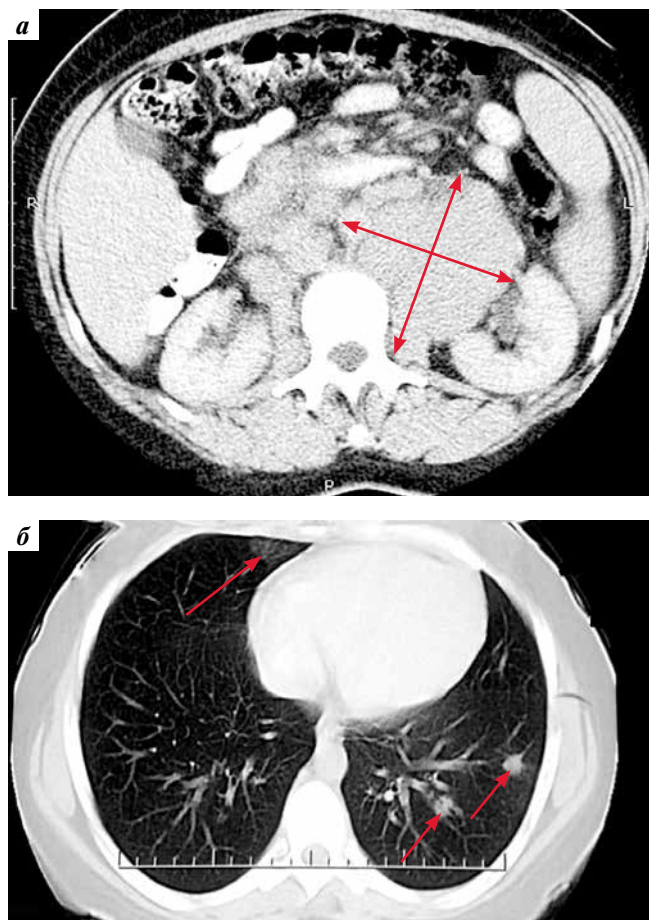


Рис. 1. Компьютерная томография в дебюте заболевания: а — массивный забрюшинный конгломерат (стрелки); б — многоочаговое поражение легочной ткани (стрелки)

Fig. 1. Computed tomography at the onset of the disease: a — massive retroperitoneal conglomerate (arrows); б — multifocal lesion of the lung tissue (arrows)

лимфатических узлов, инфильтрацией головки поджелудочной железы, многоочаговым поражением легких и костного мозга; спленомегалия.

Согласно FLIPI и FLIPI-2 риск раннего прогрессирования заболевания был оценен как высокий. Опухолевая нагрузка по критериям GELF определена как высокая. Было признано целесообразным провести антрациклин-содержащую индукционную ИХТ. За период с 27.11.2009 по 01.05.2010 больной было выполнено 8 курсов R-CHOP в стандартных дозах. Переносимость ИХТ относительно удовлетворительная. Частичная ремиссия заболевания была достигнута после 4-го курса, по завершению этапа индукции визуализировались лишь единичные мелкие периферические, паратрахеальные и забрюшинные лимфатические узлы. При контрольной билатеральной трепанобиопсии костного мозга специфического поражения не было выявлено. С июля 2010 г. пациентке проводилась поддерживающая терапия ритуксимабом (375 мг/м² каждые 3 мес), через год по данным ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ была констатирована полная ремиссия заболевания.

В начале февраля 2012 г. на фоне поддерживающей терапии ритуксимабом пациентка обнаружила уплотнения кожи в волосистой части головы. При УЗИ в местах

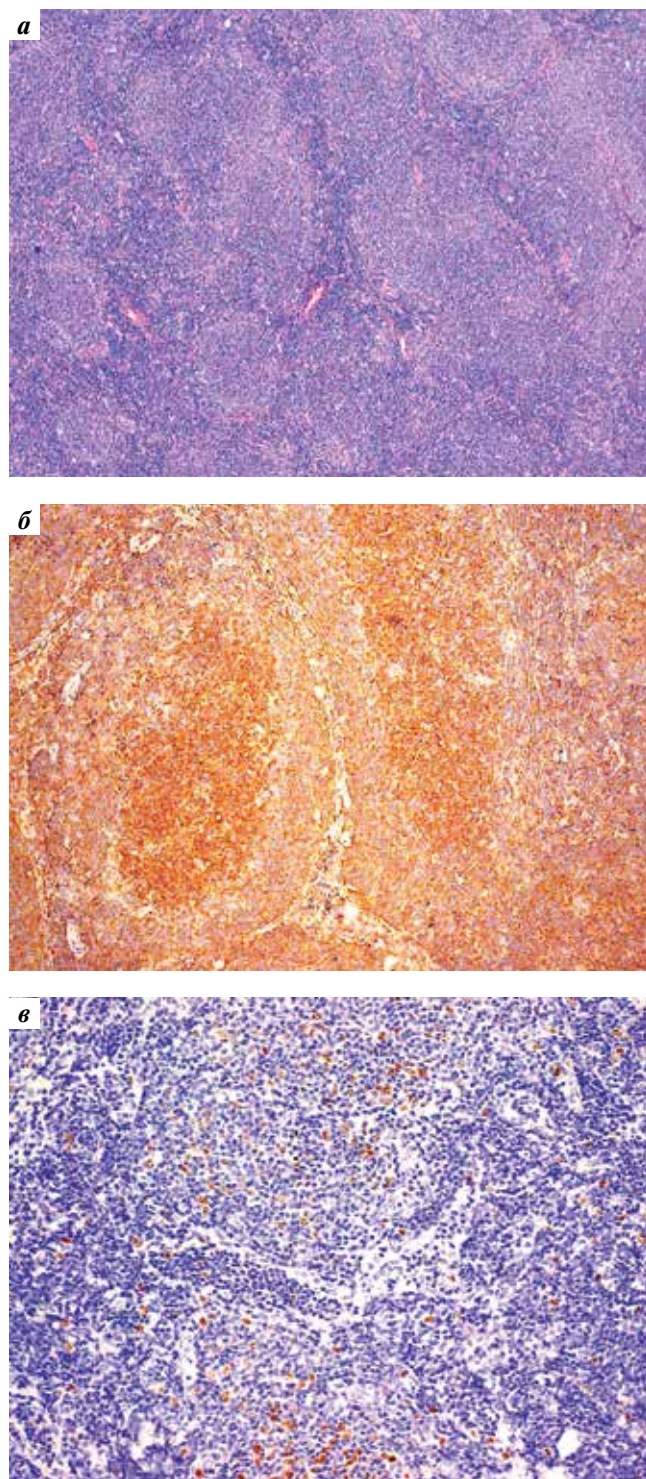


Рис. 2. Биоптат лимфатического узла при диагностике заболевания: а — опухолевые клетки преимущественно с морфологией центроцитов формируют фолликулоподобные структуры (окраска гематоксилином и эозином, ×100); б — высокая экспрессия BCL-2 в фолликулоподобных структурах (иммуногистохимическое исследование с BCL-2, ×100); в — пролиферативная активность опухолевых клеток около 15 % (иммуногистохимическое исследование с Ki-67, ×100)

Fig. 2. Biopsy of the lymph node at the time of diagnosis: a — tumor cells with predominantly morphological pattern of centrocytes form follicle-like structures (staining with hematoxylin and eosin, ×100); б — high expression of BCL-2 in follicle-like structures (immunohistochemical study with BCL-2, ×100); в — proliferative activity of tumor cells about 15 % (immunohistochemical study with Ki-67, ×100)

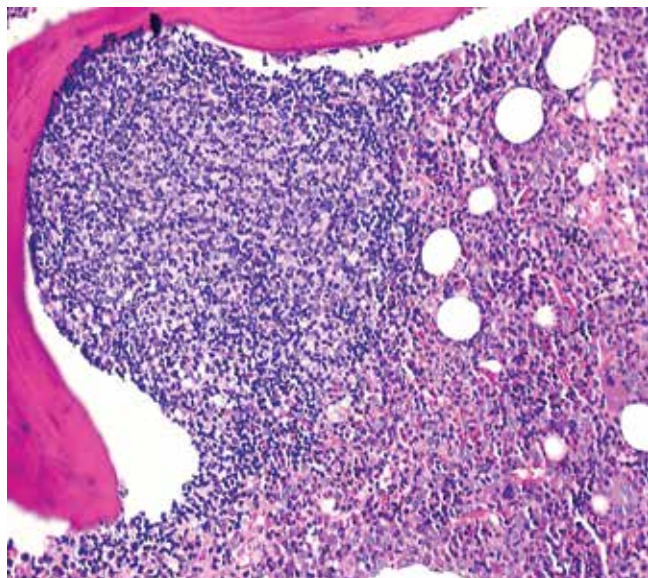


Рис. 3. Массивный инфильтрат мономорфных лимфоидных клеток в трепанобиоптате костного мозга (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$)

Fig. 3. Massive infiltrate of monomorphic lymphoid cells in bone marrow trephine biopsy (staining with hematoxylin and eosin, $\times 200$)

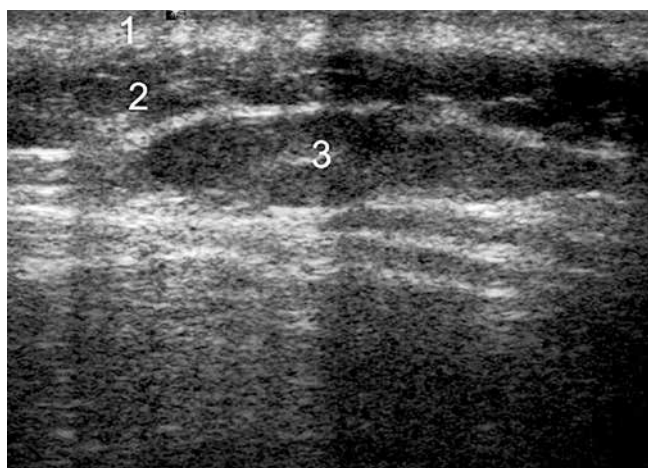


Рис. 4. Ультразвуковое исследование мягких тканей височной области: 1 – неизменная кожа; 2 – неизменная подкожная клетчатка; 3 – опухолевый узел размером $20 \times 20 \times 3$ мм

Fig. 4. Ultrasound examination of temporal region soft tissues: 1 – unchanged skin; 2 – unchanged subcutaneous tissue; 3 – tumor node $20 \times 20 \times 3$ mm in size

пальпируемых уплотнений выявлены участки утолщения кожи 4–5 мм, очаги и инфильтраты в глубоких слоях дермы до 2 см (рис. 4). При дообследовании были обнаружены множественные очаги в мягких тканях шеи и передней грудной стенки слева, мягкотканый паравертебральный компонент на уровне позвонков Th2–5 слева размером до 6,5 см, исходящий из спинномозгового канала и пролабирующий в левую плевральную полость, увеличенные и структурно измененные брыжеечные, забрюшинные и тазовые лимфатические узлы, массивные инфильтраты в параметральной клетчатке с обеих сторон (начиная от уровня отхождения маточных труб до шейки матки, без четкой границы с ними) и у стенок

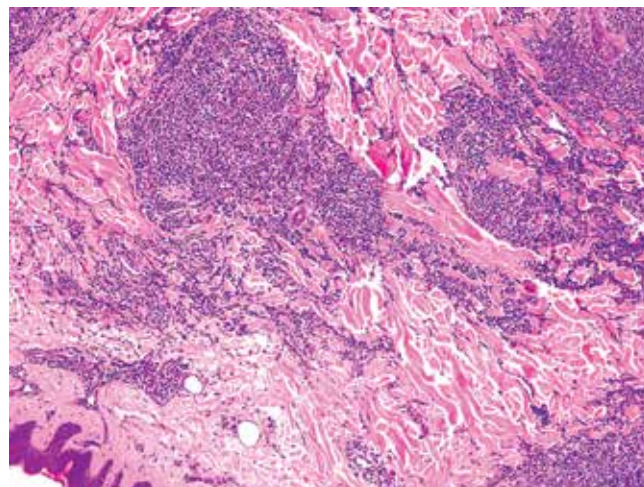


Рис. 5. Опухолевый инфильтрат в глубоких отделах дермы и мышечной ткани (гистологическое исследование, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$)

Fig. 5. Tumor infiltrate in the deep parts of the dermis and muscle tissue (histological examination, stained with hematoxylin and eosin, $\times 100$)

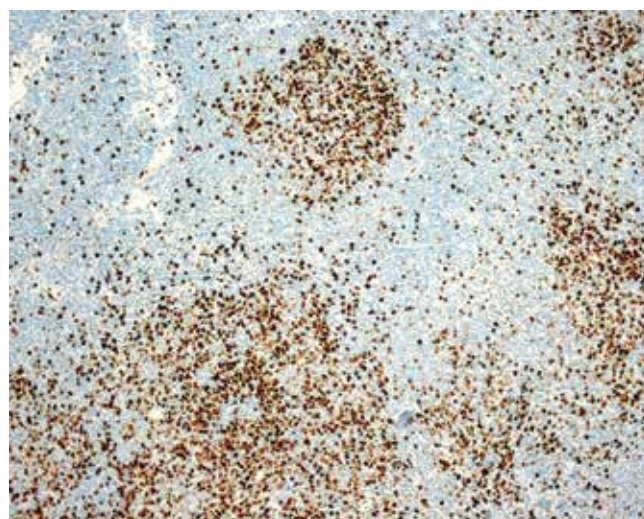


Рис. 6. Пролиферирующая фракция опухолевых клеток около 60 % (иммуногистохимическое исследование с Ki-67, $\times 200$)

Fig. 6. Proliferating fraction of tumor cells about 60 % (immunohistochemical study with Ki-67, $\times 200$)

таза, по ходу наружных и внутренних подвздошных сосудов и мезоректальной фасции. Симптомов опухолевой интоксикации не отмечалось. Пациентке была выполнена тотальная биопсия образования правой височной области. При ИГХ- и гистологическом исследованиях в глубоких отделах дермы обнаружены нодулярно-диффузные опухолевые инфильтраты (рис. 5) с доминированием клеток с морфологией центробластов (>15 в поле зрения), но с присутствием центроцитов, выявлено увеличение пролиферирующей фракции опухолевых клеток до 60 % (рис. 6). Таким образом, подтверждена прогрессия ФЛ (цитологический тип – 3А, с фолликулярно-диффузным типом роста).

Дополнительно под ультразвуковой навигацией пациентке была выполнена трепанобиопсия инфильтрата

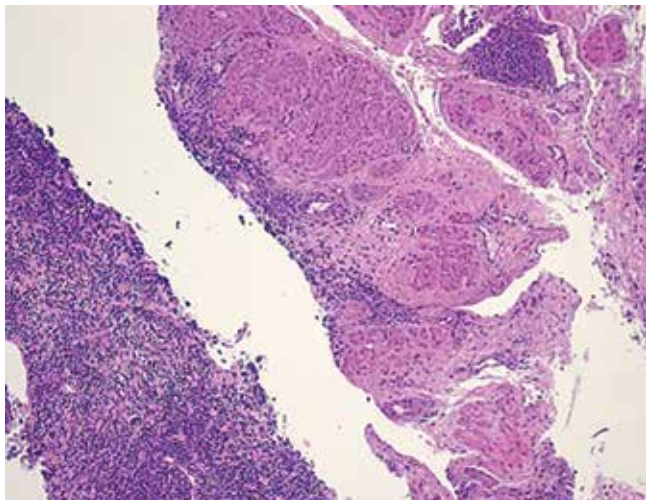


Рис. 7. Лимфоидный инфильтрат в параметральной клетчатке (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$)

Fig. 7. Lymphoid infiltrate in parametric tissue (stained with hematoxylin and eosin, $\times 100$)

параметральной клетчатки, по результатам гистологического исследования подтверждено специфическое поражение (рис. 7).

При билатеральной трепанобиопсии костного мозга опухолевого роста не обнаружено. Таким образом, на фоне проведения поддерживающей терапии ритуксимабом констатируется раннее прогрессирование заболевания. С учетом молодого возраста и соматической сохранности пациентки, генерализованной прогрессии ФЛ с появлением таких неблагоприятных характеристик опухоли, как цитологический тип 3 и индекс пролиферации 60 %, было принято решение об интенсификации противоопухолевого лечения. В период с 16.03.2012 по 22.04.2012 больной было проведено 2 курса по программе Dеха-ВЕАМ (дексаметазон, кармустин, мелфалан, цитарабин, этопозид), после 1-го курса выполнены мобилизация и сбор аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. В посткурсовые периоды отмечались фебрильная нейтропения, глубокая тромбоцитопения без геморрагических осложнений, анемия III степени и умеренная гепатотоксичность. После 2 курсов Dеха-ВЕАМ констатируется частичная ремиссия: регресс целевых очагов (паравerteбрального компонента на уровне позвонков Th2–5 слева, массивных инфильтратов в параметральной клетчатке с обеих сторон и у стенок таза, а также по ходу подвздошных сосудов) составил 70 % и более, очаги в мягких тканях головы и шеи перестали визуализироваться.

В период с 01.06.2012 по 06.06.2012 пациентке была проведена высокодозная ХТ по программе ВЕАМ и 07.06.2012 — ауто-ТГСК (перелито $9,8 \times 10^6$ /кг CD34⁺-клеток). Посттрансплантационный период осложнился тяжелым мукозитом (язвенно-некротическим стоматитом, фарингитом, эзофагитом) и правосторонней верхнедолевой пневмонией в условиях миелотоксического агранулоцитоза, глубокой тромбоцитопенией с геморрагическим синдромом, умеренной анемией и токсическим гепатитом. Осложнения были купированы.

При контрольном обследовании через месяц после ауто-ТГСК визуализировался лишь остаточный паравerteбральный компонент на уровне позвонков Th2–4 слева размером около 3 см. В рамках комбинированного лечения на него была проведена лучевая терапия. После завершения химиолучевого лечения (сентябрь 2012 г.) пациентка находилась под строгим динамическим наблюдением.

Через 3 мес при плановом УЗИ были обнаружены гипоплазические периферические (околоушные, подчелюстные, шейные, над- и подключичные, подмышечные), внутригрудные, брыжеечные и забрюшинные лимфатические узлы. По результатам ИГХ- и гистологического исследований биоптата подмышечного лимфатического узла была подтверждена прогрессия ФЛ (цитологический вариант и характер роста прежний, без признаков трансформации). В костном мозге пара- и интертрабекулярно выявлены нодулярные скопления полиморфных опухолевых лимфоидных клеток, определялось преобладание жировых клеток над ядросодержащими. Таким образом, несмотря на интенсификацию лечения с включением высокодозной консолидации с ауто-ТГСК, отмечена дальнейшая прогрессия ФЛ.

В связи с гипоплазией костного мозга флударабинсодержащие режимы были неприменимы. В нашем арсенале был бендамустин. Однако с учетом высокой опухолевой нагрузки эффективность монотерапии препаратом представлялась сомнительной. В связи с отсутствием на тот период альтернативных ритуксимабу моноклональных антител к CD20 было решено включить его в программу лечения. С конца декабря 2012 г. по май 2013 г. проведено 6 курсов R-В (ритуксимаб, бендамустин). В результате достигнута полная ремиссия заболевания, которая сохраняется уже почти 9 лет.

Обсуждение

При существующих на сегодняшний день терапевтических опциях в подобной клинической ситуации индукционный режим вероятнее всего был бы на основе обинутумаба, но остался бы антрациклинсодержащим. После завершения этапа ИХТ поддерживающая терапия моноклональным антителом обязательна. Целесообразность использования обинутумаба в 1-й линии заключается в том, что, во-первых, при проведении индукционной ИХТ на основе обинутумаба показана более длительная ВБП и существенное снижение риска событий POD24, чем при режимах с ритуксимабом. Во-вторых, обинутумаб практически нивелирует различия в эффективности применяемых режимов ХТ (СНОР или бендамустин), которые имеются при комбинации их с ритуксимабом [17]. Дальнейшая тактика зависела бы от длительности ВБП. В случае ранней прогрессии ФЛ при условии ее химиочувствительности к ХТ 2-й линии рассматривалась бы возможность проведения высокодозной консолидации с ауто-ТГСК (в течение первого года с момента диагностики POD24) или аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Заключение

Таким образом, в связи со значительной вариабельностью течения ФЛ существует абсолютно доказанная необходимость детекции пациентов группы крайне высокого риска уже на момент установления диагноза, а не констатируемая после не-

удач в лечении. Терапия ФЛ должна быть более персонализирована и основываться на выявленных у конкретного пациента молекулярно-биологических особенностях опухоли с возможностью использования новых таргетных препаратов уже на этапе индукции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shadman M., Li H., Rimsa L. et al. Continued excellent outcomes in previously untreated patients with follicular lymphoma after treatment with CHOP plus Rituximab or CHOP plus ¹³¹I-Tositumomab: long-term follow-up of Phase III Randomized Study SWOOG-S0016. *J Clin Oncol* 2018;36(7):697–703. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.5083.
- Тумян Г.С. Фолликулярная лимфома: современные тенденции и мой выбор. Клиническая онкогематология 2013;6:20–33. [Tumyan G.S. Follicular lymphoma: current trends and my choice. *Klinicheskaya onkogematologiya* = *Clinical Oncohematology* 2013;6:20–33. (In Russ.)].
- Lipof J.J., Barr P.M. Early Progression of Follicular Lymphoma. *Biology and Treatment. Hematol Oncol Clin N Am* 2020;34(4):757–69. DOI: 10.1016/j.hoc.2020.02.009.
- Casulo C., Le-Rademacher J., Dixon J. et al. Validation of POD24 as a robust early clinical endpoint of poor survival in follicular lymphoma: results from the Follicular Lymphoma Analysis of Surrogacy Hypothesis (FLASH) investigation using individual data from 5,453 patients on 13 clinical trials. *Blood* 2017. DOI: 10.1182/BLOOD.V130.SUPPL.1.412.412.
- 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.
- Lansigan F., Barak I., Pitcher B. et al. The prognostic significance of PFS24 in follicular lymphoma following firstline immunotherapy: a combined analysis of 3 CALGB trials. *Cancer Med* 2019;8(1):165–73. DOI: 10.1002/cam4.1918.
- Solal-Celigny P., Roy P., Colombat P. et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004;104(5):1258–65. DOI: 10.1182/blood-2003-12-4434.
- 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. *J Clin Oncol* 2009;27(27):4555–62. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.3991.
- Mondello P. Intrafollicular CD4+ T-cells as an independent predictor of early clinical failure in newly diagnosed Follicular lymphoma. *Blood* 2019;134(Suppl_1):121. DOI: 10.1182/blood-2019-126233.
- 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 Oncol* 2015;16(9):1111–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00169-2.
- Huet S., Tesson B., Jais J.P. et al. A gene-expression profiling score for prediction of outcome in patients with follicular lymphoma: a retrospective training and validation analysis in three international cohorts. *Lancet Oncol* 2018;19(4):549–61. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30102-5.
- Fischer T., Zing, N.P.C., Chiatton C.S. et al. Transformed follicular lymphoma. *Ann Hematol* 2018;97(1):17–29. DOI: 10.1007/s00277-017-3151-2.
- Link B.K. Transformation of follicular lymphoma – Why does it happen and can it be prevented? *Best Pract Res Clin Haematol* 2018;31(1):49–56. DOI: 10.1016/j.beha.2017.10.005.
- Бабичева Л.Г., Капланов К.Д., Поддубная И.В. Современные алгоритмы терапии рецидивов фолликулярной лимфомы. Методическое пособие. М.: Экон-Информ, 2021. 29 с. [Babicheva L.G., Kaplanov K.D., Poddubnaya I.V. Modern algorithms for the treatment of recurrent follicular lymphoma. Methodical manual. Moscow: Ekon-Inform, 2021, 29 p. (In Russ.)].
- 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.
- 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.
- 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.
- Sehn L.H., Chua N., Mayer J. et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multi-centre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(8):1081–93. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30097-3.
- Leonard J., Trneny M., Izutsu K., Fowler N. Augment phase III study: lenalidomide/rituximab (R2) improved efficacy over rituximab/placebo in relapsed/refractory follicular patients irrespective of POD24 status. *Hematol Oncol* 2019;37(S2):114–5. DOI: 10.1002/hon.75_2629.
- Бабичева Л.Г. Новое в лечении фолликулярной лимфомы/лимфомы маргинальной зоны (по материалам конгресса Американской ассоциации гематологов – 2020). Современная онкология 2021;23(1):172–84. [Babicheva L.G. New developments in the treatment of follicular lymphoma/marginal zone lymphoma (according to the Congress of the American Society of Hematology – 2020). *Sovremennaya onkologiya* = *Journal of Modern Oncology* 2021;23(1):172–84. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200748.
- Jurinovic V., Metzner B., Pfeundschoh M. et al. Autologous stem cell transplantation for patients with early progression of follicular lymphoma: a follow-up study of 2 randomized trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24(6):1172–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.03.022.
- Casulo C., Friedberg J.W., Ahn K.W. et al. Autologous transplantation in follicular lymphoma with early therapy failure: a National LymphoCare Study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24(6):1163–71. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.12.771.
- Smith S.M., Godfrey J., Ahn K.W. et al. Autologous transplantation versus allogeneic transplantation in patients with follicular lymphoma experiencing early treatment failure. *Cancer*

2018;124(12):2541–51.
DOI: 10.1002/cncr.31374.

24. Nath K., Gandhi M.K. Targeted treatment of follicular lymphoma. J Pers Med 2021; 11(2):152. DOI: 10.3390/jpm11020152.

25. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Копиктра. ЛП-006892 от 19.03.2021. По данным Государственного реестра лекарственных средств. Доступно по:

<http://grls.rosminzdrav.ru>. [Instructions for the medical use of the drug Copicta. LP-006892 dated 19.03.2021. According to the State Register of Medicines. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru>. (In Russ.)].

Вклад авторов

М.А. Вернюк: разработка концепции и дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; А.М. Червонцева, И.В. Черкашина, Е.Е. Гушина, Л.С. Хайруллина: разработка концепции и дизайна статьи; А.А. Феденко: редактирование и окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

M.A. Vernyuk: concept and design development, reviewing of publications on the article's topic, article writing; A.M. Chervontseva, I.V. Cherkashina, E.E. Gushchina, L.S. Khayrullina: concept and design development; A.A. Fedenko: article editing and final approval of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.А. Вернюк / M.A. Vernyuk: <https://orcid.org/0000-0003-1497-2436>
А.М. Червонцева / A.M. Chervontseva: <https://orcid.org/0000-0002-8498-6289>
И.В. Черкашина / I.V. Cherkashina: <https://orcid.org/0000-0001-7096-4700>
Е.Е. Гушина / E.E. Gushchina: <https://orcid.org/0000-0002-5625-3635>
Л.С. Хайруллина / L.S. Khayrullina: <https://orcid.org/0000-0001-8520-0711>
А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.