

# РЕФРАКТЕРНОЕ ТЕЧЕНИЕ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ И КОРОТКИЕ СРОКИ ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ В ЭРУ ПРЕПАРАТОВ НАПРАВЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ. В ЧЕМ ПРИЧИНА?

Н.А. Фалалеева

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

**Контакты:** Наталья Александровна Фалалеева [falaleeva-n@mail.ru](mailto:falaleeva-n@mail.ru)

**Введение.** Разработанные специально для фолликулярной лимфомы (ФЛ) прогностические индексы FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) и FLIPI-2 недостаточно отражают вариабельность течения заболевания и не в полной мере характеризуют его прогноз. На сегодняшний день опубликованы многочисленные результаты поиска новых прогностических факторов, позволяющих более точно предсказывать прогноз ФЛ уже на этапе первого обращения больного. Это диктует необходимость поиска новых прогностических факторов оценки прогноза у больных в ранние и поздние сроки наблюдения и лечения.

**Цель исследования** — сравнительный анализ частоты встречаемости ряда клинических и лабораторных характеристик в дебюте ФЛ для определения факторов, негативно влияющих на исход заболевания.

**Материалы и методы.** В настоящем исследовании у 79 (36 %) из 222 больных ФЛ течение заболевания характеризовалось как агрессивное (1-я группа), часть больных погибла на фоне прогрессирования ФЛ в сроки менее чем 3 года от момента постановки диагноза, у остальных наблюдалось развитие ранних рецидивов/прогрессирования в сроки менее чем 24 мес от начала противоопухолевого лечения. Для определения факторов, негативно повлиявших на исход заболевания, проводили сравнение частоты встречаемости ряда клинических и лабораторных характеристик в дебюте ФЛ в исследуемой и группе сравнения ( $n = 143$ ).

**Результаты.** Было установлено, что в 1-й группе больные имели достоверно худшую оценку по шкале ECOG, достоверно чаще наблюдалось снижение уровня общего белка сыворотки крови, а также гемоглобина  $< 120$  г/л, заболевание более часто сопровождалось симптомами интоксикации, на момент диагностики ФЛ у значительного числа больных выявлялось поражение более 1 экстра nodального органа, достоверно чаще диагностировали поражение селезенки, качество ответа на противолимфомную терапию 1-й линии было достоверно хуже, в соответствии с критериями FLIPI почти половина больных была отнесена к группе высокого риска. Изучено прогностическое значение факторов, не вошедших в существующие прогностические модели. Достоверно отрицательное влияние на общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) оказывают снижение уровня общего белка сыворотки крови (для ОВ  $p = 0,03$ , для ВБП  $p = 0,021$ ), поражение селезенки (для ОВ  $p = 0,000$ , для ВБП  $p = 0,002$ ) и неудовлетворительный ответ на противолимфомную терапию 1-й линии — стабилизация опухоли или ее прогрессирование (для ОВ  $p = 0,000$ , для ВБП  $p = 0,000$ ). Наличие симптомов интоксикации достоверно ухудшает показатели ОВ ( $p = 0,000$ ) и не влияет на ВБП ( $p = 0,127$ ).

**Заключение.** Помимо стандартных факторов прогноза ФЛ существуют признаки, не включенные в прогностические индексы FLIPI. При оценке ОВ и ВБП нами установлена неблагоприятная прогностическая роль снижения уровня общего белка сыворотки крови, поражения селезенки и неудовлетворительного ответа на противолимфомную терапию 1-й линии (стабилизация опухоли или ее прогрессия). Наличие симптомов интоксикации достоверно ухудшало показатели ОВ, но не влияло на ВБП. Перечисленные признаки целесообразно использовать в выборе лечебной тактики при анализе риска прогрессирования у больных ФЛ.

**Ключевые слова:** фолликулярная лимфома, прогноз, общий белок сыворотки крови

DOI: 10.17650/1726-9784-2016-15-3-79-86

## REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA AND SHORT-TERM PATIENTS SURVIVAL IN THE ERA OF TARGETED TREATMENT. WHAT IS THE REASON?

N.A. Falaleeva

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashyrskoe shosse, Moscow, 115478, Russia

**Introduction.** Prognostical indexes for follicular lymphoma (FLIPI, FLIPI-2 (Follicular Lymphoma International Prognostic Index)) not completely reflect the variability of disease and its prognosis. There appeared new data concerning the prognostic factors which can predict the disease behaviour more thoroughly. Search for new prognostic factors which can predict both immediate and late progression risk in follicular lymphoma is one of the most important tasks in oncohaematology.

**Objective.** To compare the frequencies of clinical and laboratory characteristics at diagnosis which negatively influenced the prognosis of follicular lymphoma was the purpose of this research.

**Materials and methods.** From 222 patients with follicular lymphoma we have identified 79 (36 %) aggressive course of the disease (1<sup>st</sup> group): some patients died from follicular lymphoma progression during less than 3 years from diagnosis, in others — early relapses/progression took place in less than 24 months from start of treatment. We compared the frequencies of clinical and laboratory characteristics at diagnosis which negatively influenced the prognosis of follicular lymphoma in patients of 1<sup>st</sup> group with 143 patients of control (standard prognosis) group. 2 groups of follicular lymphoma patients were compared: 1<sup>st</sup> group — 79 patients with unfavourable prognosis and 2<sup>nd</sup> group — 143 patients with favourable prognosis.

**Results.** Patients from the 1<sup>st</sup> group compared to the 2<sup>nd</sup> group had worse estimation according to ECOG, more frequent diminution of serum protein, more frequent Hb lower than 120 g/l, more frequent intoxication symptoms at diagnostics, more frequent involvement of more than 1 extranodal organ, more frequent involvement of spleen, worse treatment response, higher proportion of high risk according to FLIPI. New prognostic factors not included into existing prognostic models were identified. Negative prognostic factors for overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were diminution of serum protein level (OS  $p = 0,03$ ; PFS  $p = 0,021$ ), involvement of spleen (OS  $p = 0,000$ , PFS  $p = 0,002$ ) and bad response (stabilization, progression) to 1<sup>st</sup> line therapy (OS  $p = 0,000$ , PFS  $p = 0,000$ ). Symptoms of intoxication negatively influenced OS ( $p = 0,000$ ), but not PFS ( $p = 0,0127$ ).

**Conclusion.** Except of standard prognostic factors, several other factors can negatively influence the prognosis of follicular lymphoma: diminution of total serum protein, involvement of spleen, unsatisfactory response to 1<sup>st</sup> line treatment (stabilization, progression), intoxication symptoms. These parameters are necessary to estimate and use for more thorough estimation of progression risk in follicular lymphoma.

**Key words:** follicular lymphoma, prognosis, total serum protein level

## Введение

Фолликулярная лимфома (ФЛ) — 2-я по частоте среди всех неходжкинских лимфом взрослых [1]. Этот иммуноморфологический вариант опухоли подтверждается у 22 % пациентов, страдающих лимфопрлиферативными заболеваниями [2].

Открытие в 1990-х годах моноклональных антител, специфичных к опухолевым клеткам, затем конъюгированных радиоиммунопрепаратов и наконец таргетных ингибиторов сигнальных молекул благоприятно повлияло на судьбы большинства больных ФЛ, значительно улучшая показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) и, по данным ряда авторов, некоторые показатели общей выживаемости (ОВ) [3–5]. Однако ФЛ по-прежнему остается неизлечимым заболеванием с медианой продолжительности жизни пациентов в среднем 7–10 лет [6].

ФЛ — индолентная лимфома (такие лимфомы обычно характеризуются длительным и относительно благоприятным течением), однако в 10–15 % наблюдений отмечаются быстрое прогрессирование и рефрактерное течение заболевания с гибелью больных в течение 1,5–2 лет после постановки диагноза [7]. Еще приблизительно у 20 % больных ФЛ опухоль рецидивирует в сроки менее 2 лет после начала терапии 1-й линии [4, 8, 9], причем половина этих больных рискует погибнуть в течение 5 лет от момента подтверждения диагноза ФЛ [1]. Таким образом, приблизительно у 35 % больных ФЛ отмечено не индолентное, а агрессивное течение заболевания.

Разнообразие клинического течения и ответа на терапию ФЛ стало причиной создания прогностических моделей: необходимо еще до начала лечения определить больных с ожидаемым неблагоприятным

исходом ФЛ. В настоящее время в клинической практике применяются 2 прогностические модели — FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) и FLIPI-2.

Прогностическую модель FLIPI клиницисты используют с 2004 г. FLIPI представляет собой совокупность некоторых исходных клинических и лабораторных параметров, каждый из которых в отдельности является независимым прогностическим фактором. К ним отнесены:

- возраст старше 60 лет,
- уровень гемоглобина крови  $< 120$  г/л,
- повышение уровня лактатдегидрогеназы,
- III–IV стадии заболевания в соответствии с классификацией Ann Arbor,
- наличие более 4 зон специфического нодального поражения [10].

Эти 5 исходных признаков составили основу международного прогностического индекса ФЛ FLIPI. Группы риска раннего прогрессирования сформированы в зависимости от количества исходных неблагоприятных факторов прогноза: низкий риск — 0–1 фактор, промежуточный риск — 2 фактора, высокий риск — 3 фактора и более.

Ожидаемые сроки жизни больных в различных прогностических группах, выделенных в соответствии с критериями FLIPI, достоверно различаются.

Второй прогностической моделью является FLIPI-2. В соответствии с этой системой факторами прогноза, влияющими на отдаленные результаты лечения, являются:

- возраст старше 60 лет,
- поражение костного мозга,
- уровень гемоглобина крови  $< 120$  г/л,

- уровень  $\beta 2$ -микроглобулина выше нормы,
- максимальные измеряемые размеры пораженного лимфатического узла более 6 см [11].

Прогрессивными в этой модели стали исключение стадии распространения лимфомы как фактора, влияющего на прогноз, и выбор лечебной тактики [9].

Однако разработанные специально для ФЛ FLIPI и FLIPI-2 недостаточно отражают вариабельность течения заболевания и не в полной мере характеризуют его прогноз. На сегодняшний день опубликованы многочисленные результаты поиска новых прогностических факторов, позволяющих более точно предсказывать прогноз ФЛ уже на этапе первого обращения больного.

Авторы одних исследований считают неудачи лечения следствием серьезных генетических поломок в клетках лимфомы [12]. В настоящее время проводится детальное изучение клеток микроокружения — определение профилей генной экспрессии — показатель, характеризующий уровни инфильтрации опухоли Т-лимфоцитами и макрофагами [13]. Однако ни одна из этих методик широкого применения в повседневной практике пока не нашла.

Другие исследователи обнаруживают достоверную корреляцию между прогнозом ФЛ и такими параметрами, как:

- II–III цитологический тип опухоли,
- скорость оседания эритроцитов,
- снижение уровня альбумина,
- оценка состояния больного по шкале ECOG.

Наличие любого из этих признаков — дополнительный фактор плохого прогноза у больных ФЛ группы высокого риска по шкалам FLIPI и FLIPI-2 [14].

Предметом обсуждения V. Prochazka и соавт. явилась прогностическая значимость качества достигнутого ответа на лечение (полнота ремиссии). Исследователи считают необходимым определение МОБ — транскрипта Bcl-2/IgH в костном мозге после завершения лечения, а также использование позитронно-эмиссионной томографии всего тела в эти же сроки. В случае положительных результатов вероятность развития раннего рецидива велика, причем независимо от того, проводится поддерживающая терапия ритуксимабом или нет [15].

В настоящем исследовании из 222 больных у 79 (36 %) течение заболевания характеризовалось как агрессивное. Часть больных погибла на фоне прогрессирования ФЛ в сроки менее чем 3 года от момента постановки диагноза, у остальных наблюдалось развитие ранних рецидивов или прогрессирование в срок менее 24 мес от начала противолимфомного лечения.

**Цель исследования** — сравнительный анализ частоты встречаемости ряда клинических и лабораторных характеристик в дебюте ФЛ для определения факторов, негативно влияющих на исход заболевания.

### Материалы и методы

Работа выполнена в НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Все 222 больных проходили обследование, лечение и наблюдение в отделении химиотерапии гемобластозов НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Проведен сравнительный анализ частоты некоторых клинических и лабораторных характеристик, а также результатов лечения больных ФЛ 2 групп: в 1-ю группу вошли 79 больных, у которых течение заболевания характеризовалось как агрессивное, во 2-ю (группа сравнения) — 143 с индолентным (благоприятным) течением ФЛ.

Морфологическая диагностика ФЛ проведена в отделе патологической анатомии опухолей человека по результатам гистологического исследования опухолевой ткани. Для установления иммуноморфологического варианта лимфомы применяли иммуногистохимическое (иммуноферментное) окрашивание биоптата опухоли по парафиновым блокам в отделе патологической анатомии опухолей человека и/или иммунофенотипирование клеток экстрамедуллярной опухоли методом иммунофлуоресцентного окрашивания свежемороженых (криостатных) срезов в лаборатории иммунологии гемопоэза НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Во всех случаях диагноз ФЛ устанавливали в соответствии с критериями классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2008 г. [16].

С целью определения факторов, отрицательно влияющих на сроки жизни больных и длительность противоопухолевого ответа, нами были проанализированы различные клинические и лабораторные параметры и дана сравнительная характеристика ФЛ обеих групп.

Всем больным проведено общеклиническое обследование, включающее все современные общепринятые методы диагностики онкогематологических заболеваний.

Для установления степени распространения опухолевого процесса использована классификация, принятая в Ann Arbor (1971).

Анализ непосредственных результатов терапии проведен с учетом международных стандартизованных критериев ответа на лечение при неходжкинских лимфомах [17].

Статистический анализ ОВ и ВБП больных проводился по методике Каплана — Майера. Непараметрические данные сравнивались с помощью таблиц сопряженности признаков по критерию  $\chi^2$  Пирсона. Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программы SPSS Statistics 22.0 for Windows.

### Результаты и обсуждение

В настоящем исследовании у всех 222 больных диагноз ФЛ был установлен впервые. Больные оставались под наблюдением в сроки от 4 до 216 мес, среднее значение — 64 мес, медиана времени наблюдения не достигнута. В 1-й группе (неблагоприятного прогноза) сроки жизни 31 (14 %) больного не превышали 36 мес от момента постановки диагноза, у остальных 48 (22 %) в сроки менее 24 мес от начала противопролиферативного лечения наблюдалось развитие ранних рецидивов или прогрессирование.

Возраст больных 1-й группы варьировал от 27 до 85 лет при среднем значении 58 лет, во 2-й группе среднее значение возраста равнялось 54,5 года с разбросом от 23 до 84 лет. Число больных старше 60 лет в 2 исследуемых группах достоверно не различалось ( $p = 0,079$ ). Соотношение мужчин и женщин также было сопоставимым, с некоторым преобладанием женщин в обеих группах ( $p = 0,476$ ).

При анализе иммуногистохимических характеристик экстрамедуллярной опухолевой ткани достоверных различий не выявлено. В обеих группах все 3 цитологических типа ФЛ присутствовали в равных пропорциях: 1-й цитологический тип — 35,5 и 32,1 %, 2-й — 54 и 52,6 %, 3-й — 10,5 и 14,6 % ( $p = 0,715$ ) в 1-й и 2-й группах соответственно.

Не отмечено различий при анализе уровня пролиферативной активности опухоли — Ki67. Количество случаев с высоким ( $> 30$  %) уровнем этого маркера достоверно не различалось ( $p = 0,978$ ).

При анализе иммунологических параметров опухолевых клеток в анализируемых группах частота экспрессии CD10, активационного антигена CD23 и CD21, сопоставима ( $p = 0,119$ ;  $0,230$ ;  $0,352$  соответственно).

Согласно критериям FLIPI 3 фактора и более неблагоприятного прогноза определялись у 46,8 % ( $n = 37$ ) больных 1-й группы и у 28,7 % ( $n = 41$ ) 2-й группы. Обратное соотношение обнаруживалось в группе благоприятного прогноза по FLIPI — наличие 0–1 фактора наблюдалось с частотой 26,6 и 38,5 % соответственно. Признаки достоверно взаимосвязаны ( $p = 0,023$ ).

Распределение больных по стадиям в 2 группах достоверно не различалось. У большинства на момент постановки диагноза выявлены распространенные — III и IV стадии заболевания: 77,2 и 67,8 % ( $p = 0,139$ ).

При анализе общего состояния больных по шкале ECOG перед началом противопролиферативной терапии 1-й линии 46,8 % больных 1-й группы имели значительные соматические нарушения; во 2-й группе больные с неудовлетворительным общим статусом составляли 23,8 %. Взаимосвязь высокодостоверна ( $p = 0,000$ ).

Симптомы интоксикации, связанные с ФЛ, наблюдались у 35,4 % больных 1-й группы и лишь у 19,6 % больных 2-й ( $p = 0,009$ ).

Нами проанализирован ряд лабораторных параметров у больных ФЛ обеих групп. Уровень ЛДГ оказался повышенным в дебюте заболевания у 34,3 % больных 1-й группы, во 2-й группе доля больных с уровнем ЛДГ  $> 450$  Ед/л, оказалась меньшей — 22,4 % ( $p = 0,057$ ).

При анализе прочих биохимических показателей наше внимание привлекло достоверно более частое снижение уровня общего белка сыворотки крови в группе больных неблагоприятного прогноза — 21,6 % против 7,9 % ( $p = 0,014$ ). При анализе гемограмм больных выявлено достоверно более частое снижение уровня гемоглобина  $< 120$  г/л у больных 1-й группы ( $p = 0,001$ ).

Мы сопоставили прочие показатели гемограмм больных и достоверных различий между группами не выявили, в том числе при изучении количества лимфоцитов, частота случаев повышения уровня лимфоцитов крови сопоставима — 7,2 и 7,4 %. Примечательно, что по данным миелограмм повышение уровня лимфоцитов костного мозга было несколько выше у больных 2-й группы (50,4 % против 41 %). При этом поражение костного мозга по данным морфологического исследования трепанобиоптатов из подвздошных костей отмечали с несколько большей частотой в 1-й группе — 44,9 % ( $n = 35$ ) против 32,9 % ( $n = 47$ ) ( $p = 0,077$ ).

Процент больных ФЛ, у которых при обследовании в дебюте заболевания обнаружено опухолевое поражение лимфатических узлов в 4 зонах и более, достоверно не различался (58,2 % — в 1-й группе и 49,0 % — во 2-й,  $p = 0,185$ ). Также не выявлено никаких различий в частоте встречаемости различных локализаций лимфатических узлов (периферические, средостенные, внутрибрюшинные, забрюшинные). Опухолевые образования размерами  $> 6$  см одинаково часто наблюдали в обеих группах — 51,9 и 49,0 % ( $p = 0,185$ ).

Проанализирован и другой параметр, отражающий распространенность опухолевого процесса, — поражение 2 экстранодальных органов и более. Такие клинические ситуации наблюдали достоверно чаще в 1-й группе больных — 40,5 % против 24,5 % во 2-й группе ( $p = 0,013$ ). Из экстранодальных органов лимфатической системы в 1-й группе достоверно чаще встречалось поражение селезенки — 34,2 % против 17,5 % ( $p = 0,005$ ). Различий в частоте поражения других экстранодальных органов не отмечено.

Мы изучили также непосредственные результаты противопролиферативной терапии ФЛ 1-й линии в сопоставляемых группах. Терапевтические подходы и методы лечения, предложенные больным ФЛ, были сопоставимы. Лечение оказалось успешным, достигнуты полные или частичные ремиссии у 84,5 % ( $n = 109$ ) больных 2-й группы и лишь у 53,1 % ( $n = 42$ ) больных



1-й группы. Полные ремиссии достигнуты достоверно чаще во 2-й группе — 62,6 % против 27,8 % ( $p = 0,000$ ). Стабилизация опухоли, прогрессирование во время лечения или сразу после его окончания достоверно чаще наблюдались у больных 1-й группы — 46,9 % против 15,1 % ( $p = 0,000$ ).

Большинство обозначенных выше факторов входят в состав используемых в настоящее время прогностических моделей: высокая оценка по шкале ECOG является фактором неблагоприятного прогноза согласно IPI (International Prognostic Index), уровень гемоглобина крови  $< 120$  г/л — в соответствии с FLIPI и FLIPI-2, повышение уровня ЛДГ — согласно IPI и FLIPI, наличие более 1 экстранодального поражения — согласно IPI.

Прогностическое влияние факторов, не входящих в традиционные системы прогноза (наличие симптомов интоксикации, снижение уровня общего белка сыворотки крови, поражение селезенки, степень ответа на противолимфому терапию 1-й линии), изучено в настоящем исследовании.

#### Симптомы интоксикации

Нами проанализировано влияние этого фактора на отдаленные результаты лечения и сроки жизни больных. Прогностическая ценность фактора изучена во всей группе больных ФЛ, включенных в настоящее исследование ( $n = 222$ ). При анализе кривых ОВ выявлено неблагоприятное влияние наличия симптомов интоксикации, связанных с опухолью, на результаты лечения (рис. 1). Однако этот фактор достоверно не влияет на ВБП ( $p = 0,127$ ).

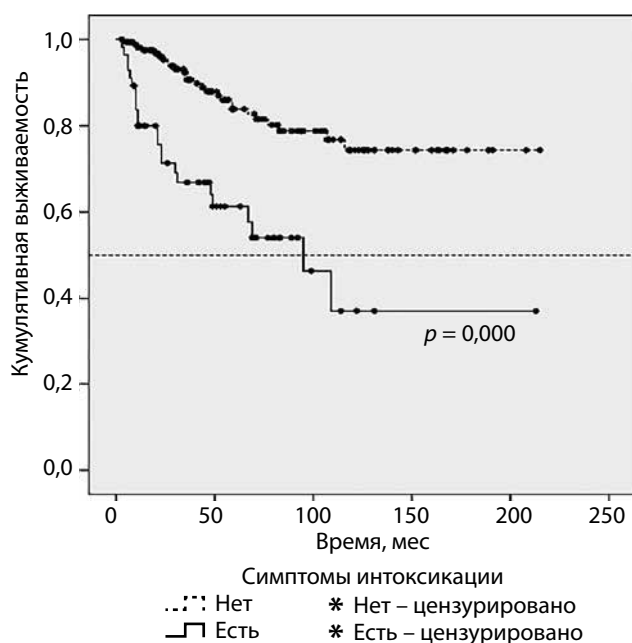


Рис. 1. Зависимость общей выживаемости больных фолликулярной лимфомой от наличия симптомов интоксикации

#### Снижение уровня общего белка сыворотки крови

При анализе кривых ОВ и ВБП в зависимости от уровня общего белка сыворотки крови выявлено достоверно отрицательное прогностическое влияние снижения показателя на сроки жизни больных и продолжительность противоопухолевого ответа (рис. 2, 3).

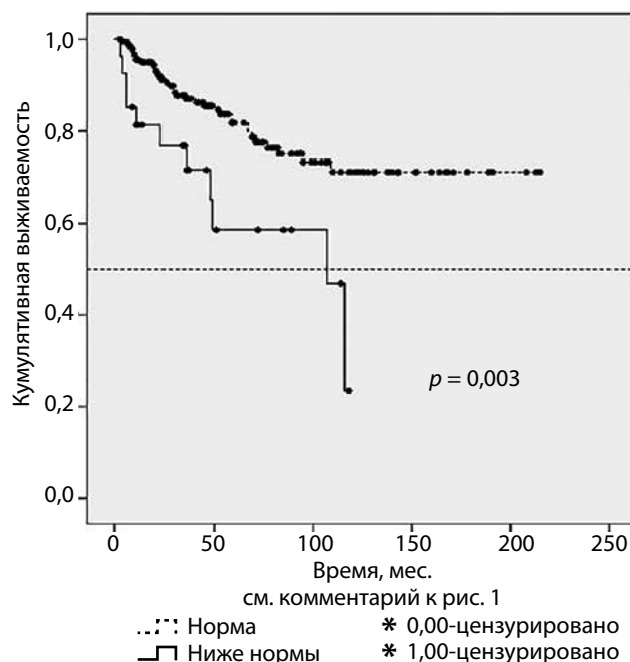


Рис. 2. Общая выживаемость больных ФЛ в зависимости от уровня общего белка сыворотки крови

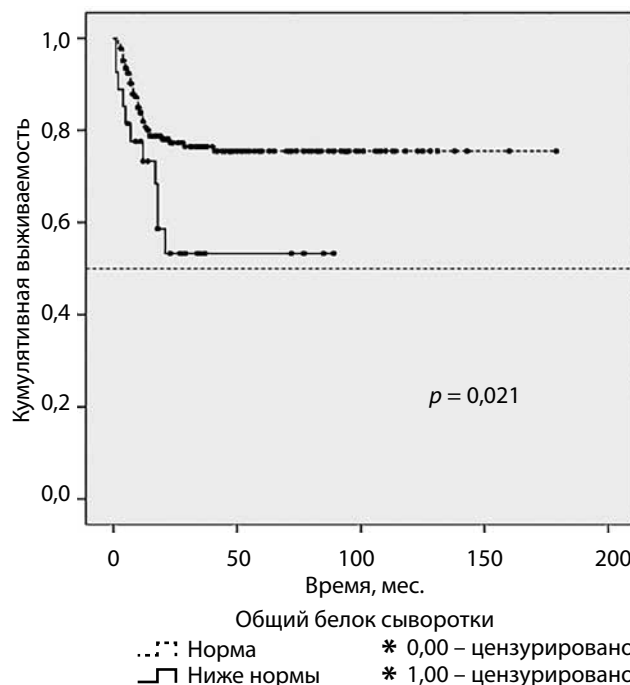


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования заболевания у больных фолликулярной лимфомой в зависимости от уровня общего белка сыворотки крови

### Поражение селезенки

Поражение селезенки в дебюте ФЛ является самостоятельным высокодостоверным прогностическим фактором, негативно влияющим на отдаленные результаты лечения (рис. 4, 5).

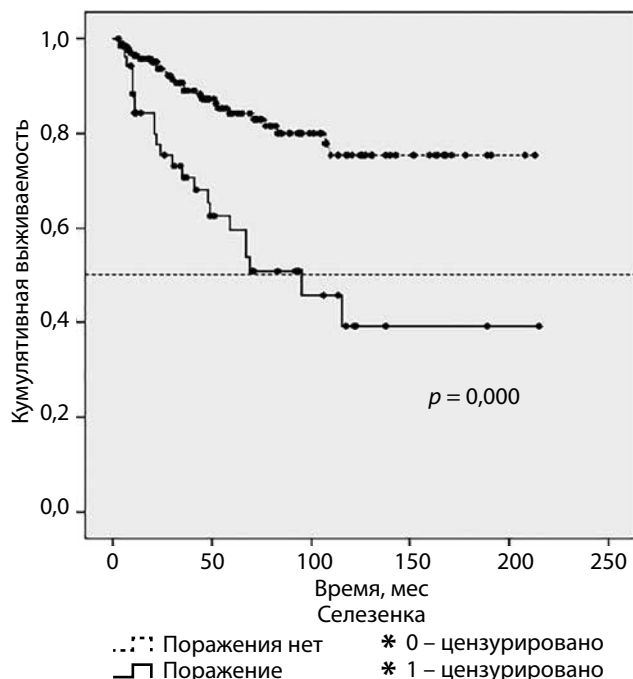


Рис. 4. Общая выживаемость больных фолликулярной лимфомой в зависимости от наличия поражения селезенки

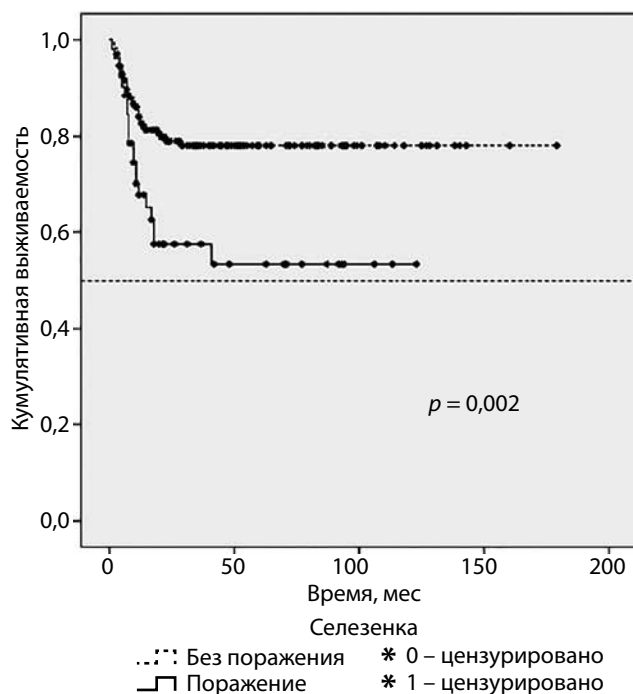


Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования заболевания у больных фолликулярной лимфомой в зависимости от наличия поражения селезенки

### Непосредственные результаты лечения

Среди клиницистов бытует мнение о том, что продолжительность жизни больных ФЛ в некоторой степени не зависит от ответа на противоопухолевое лечение. Мы проанализировали ожидаемые сроки жизни больных в зависимости от глубины и качества ответа на противолимфому терапию 1-й линии. При анализе кривых ОВ достоверно показано отрицательное влияние стабилизации опухоли, ее прогрессии на фоне лечения или сразу после его завершения. Кроме того, обращает на себя внимание тот факт, что больные, у которых противоопухолевый эффект соответствовал критериям частичной ремиссии, имеют худшие показатели ОВ по сравнению с больными, у которых была достигнута полная ремиссия (рис. 6). Та же тенденция прослеживается и при анализе кривых, отражающих показатели ВБП (рис. 7).

### Заключение

В представленном исследовании проанализированы данные больных ФЛ, у которых течение индолентной опухоли характеризовалось как агрессивное, быстро рецидивирующее, с неудовлетворительными показателями ОВ. Для определения факторов, ухудшающих исход заболевания у этих пациентов, проведено сравнение частоты встречаемости ряда клинических и лабораторных характеристик, определенных

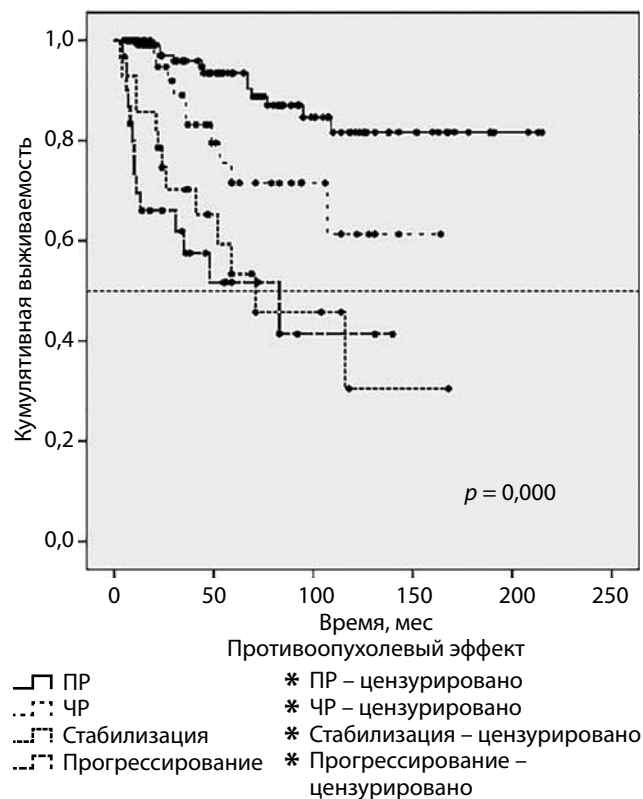
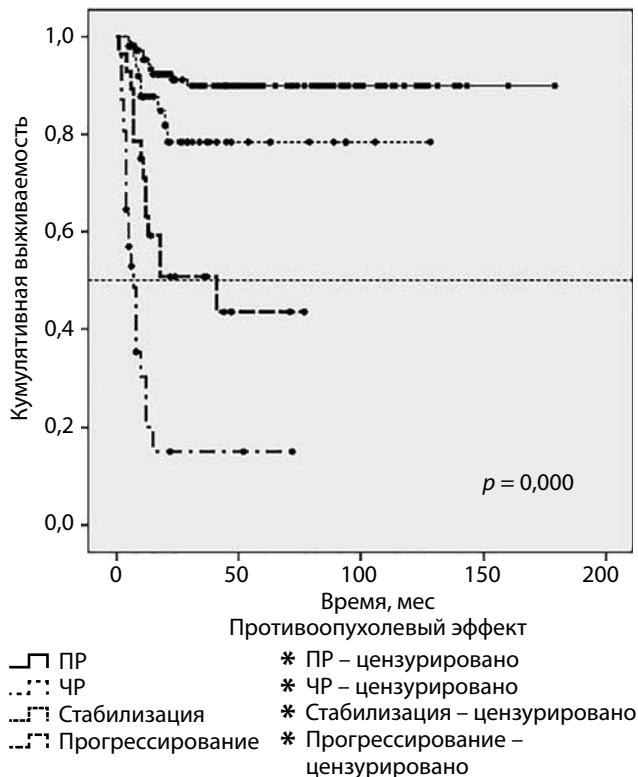


Рис. 6. Общая выживаемость больных фолликулярной лимфомой в зависимости от ответа на противолимфому терапию 1-й линии



**Рис. 7.** Выживаемость без прогрессирования заболевания у больных фолликулярной лимфомой в зависимости от ответа на противолимфому терапию 1-й линии

на момент постановки диагноза ФЛ (продолжительность жизни менее 36 мес, развитие рецидива ранее чем через 24 мес после завершения противолимфом-

ной терапии), в группе с агрессивным течением заболевания (с неблагоприятным прогнозом) и в контрольной группе. Установлено, что в 1-й группе больные имели достоверно более высокую оценку по шкале ECOG, достоверно чаще наблюдали снижение уровня общего белка сыворотки крови, а также гемоглобина  $< 120$  г/л, заболевание часто сопровождалось симптомами интоксикации, на момент диагностики ФЛ у значительного числа больных имело место поражение более 1 экстранодального органа, достоверно чаще диагностировали поражение селезенки, качество ответа на противолимфому терапию 1-й линии было достоверно хуже, в соответствии с критериями FLIPI почти половина больных была отнесена к группе высокого риска.

Мы проанализировали прогностическое значение тех факторов, которые не входят в существующие прогностические модели. Достоверно отрицательное влияние на ОВ и ВБП оказывают снижение уровня общего белка сыворотки крови, поражение селезенки и неудовлетворительный ответ на противолимфому терапию 1-й линии (стабилизация опухоли или ее прогрессия). Наличие симптомов интоксикации достоверно ухудшает показатели ОВ и не влияет на ВБП. Перечисленные признаки целесообразно использовать в выборе лечебной тактики при анализе риска прогрессирования у больных ФЛ.

Прогностическое значение снижения уровня общего белка и поражения селезенки не упоминалось ни в одном из ранее опубликованных исследований и было нами проанализировано впервые.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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. PMID: 26124482. PMCID: 26124482.
2. Zelenetz A.D., Abramson J.S., Advani R.H. et al. Non-Hodgkin's lymphomas. *J Natl Compr Canc Netw* 2011;9(5):484–560. PMID: 21550968.
3. Liu Q., Fayad L., Cabanillas F. et al. Improvement of overall and failure-free survival in stage IV follicular lymphoma: 25 years of treatment experience at The University of Texas M. D Anderson Cancer Center. *J Clin Oncol* 2006;24(10):1582–9. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.3696. PMID: 16575009.
4. Fisher R.I., LeBlanc M., Press O.W. et al. New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23(33): 8447–52. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.1674. PMID: 16230674.
5. Swenson W.T., Wooldridge J.E., Lynch C.F. et al. Improved survival of follicular lymphoma patients in the United States. *J Clin Oncol* 2005;23(22):5019–26. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.503. PMID: 15983392.
6. Press O.W., Unger J.M., Rimsza L.M. et al. Phase III randomized intergroup trial of CHOP plus rituximab compared with CHOP chemotherapy plus (131) iodine-tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin lymphoma: SWOG S0016. *J Clin Oncol* 2013;31(3):314–20. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.4101. PMID: 23233710. PMCID: PMC3732010.
7. Murakami S., Kato H., Higuchi Y. et al. Prediction of high risk for death in patients with follicular lymphoma receiving rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in first-line chemotherapy. *J Ann Hematol* 2016;95(8):1259–69. DOI: 10.1007/s00277-016-2690-2. PMID: 27220639.
8. 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):1203–10. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61763-2. PMID: 23433739.
9. 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. PMID: 21176949.
10. Solal-Celigny P., Roy P., Colombat P. et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *J Blood* 2004;104(5):1258–65. DOI: 10.1182/blood-2003-12-4434. PMID: 15126323.
11. 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 Oncology* 2009;27(27):4555–62. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.3991. PMID: 19652063.
12. O'Shea D., O'Riain C., Taylor C. et al. The presence of TP53 mutation at diagnosis of follicular lymphoma identifies a high-risk group of patients with shortened time to disease progression and poorer overall survival. *Blood* 2008;112(8):3126–9. DOI: 10.1182/blood-2008-05-154013. PMID: 18628487. PMCID: PMC2954748.
13. Dave S.S., Wright G., Tan B. et al. Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells. *N Engl J Med* 2004;351(21):2159–69. DOI: 10.1056/NEJMoa041869. PMID: 15548776.
14. Andjelic B., Todorovic-Balint M., Antic D. et al. Follicular lymphoma patients with a high FLIPI score and a high tumor burden: a risk stratification model. *Vojnosanit Pregl* 2015;72(1):26–32. PMID: 26043587.
15. Prochazka V., Papajik T., Jarosova M. et al. Prognostic factors in follicular lymphoma in the rituximab era: how to identify a high-risk patient? *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2011;155(2):99–108. PMID: 21804618.
16. Swerdlow S.H., Campo E. Harris N.L. et al. (eds.) *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. WHO Press 2008;439.
17. Cheson B.D., Horning S.J., Coiffier B. et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17(4):1244. PMID: 10561185.