

# СИМПТОМЫ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ Фолликулярной Лимфоме: Вероятный Патогенез и Клиническое Значение

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

**Введение.** У 25 % больных фолликулярной лимфомой (ФЛ) на момент установления диагноза присутствуют симптомы интоксикации, или В-симптомы. Вероятно, это обусловлено возникающим при лимфомах дисбалансом эндогенных цитокинов. Усиление продукции некоторых цитокинов сопровождается подъемом температуры тела, нарушением липогенеза, анорексией и, как следствие, снижением массы тела, возникновением ночной профузной потливости, что, возможно, связано с опосредованным влиянием цитокинов на вегетативную нервную систему.

**Цель исследования** — изучение клинической и прогностической значимости присутствия симптомов интоксикации в дебюте ФЛ. **Материалы и методы.** В исследовании анализировалась группа из 74 больных ФЛ, у которых в дебюте заболевания отмечались В-симптомы. Группу сравнения составили 207 больных ФЛ, не имевших на момент установления диагноза симптомов интоксикации, связанных с опухолью.

**Результаты.** У больных с В-симптомами имела место достоверно более высокая оценка по шкале ECOG, достоверно чаще наблюдалось снижение уровня гемоглобина < 120 г/л, достоверно чаще отмечались повышение уровня лактатдегидрогеназы и снижение общего белка в сыворотке крови. Наличие В-симптомов при ФЛ указывает на высокую опухолевую нагрузку. У большинства таких больных установлены распространенные стадии ФЛ (90,5 %), достоверно чаще встречалось поражение более чем 4 зон лимфатических узлов (75,7 %), как проявление генерализованного нодального опухолевого процесса достоверно чаще отмечалось поражение периферических лимфатических узлов, расположенных выше диафрагмы (81,1 %), лимфатических узлов средостения (35,1 %), забрюшинного пространства (74,3 %). На момент диагностики ФЛ у значительного числа больных выявлялось поражение более 1 экстранодального органа, достоверно чаще диагностировалось поражение селезенки и печени. В соответствии с критериями FLIPI 64,2 % больных ФЛ, имеющих В-симптомы, были отнесены к группе высокого риска. У больных с В-симптомами качество ответа на терапию первой линии было достоверно хуже: у 25 % отмечена прогрессия опухоли во время лечения или сразу после его окончания. Наличие В-симптомов достоверно ухудшает показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

**Заключение.** Наличие симптомов интоксикации является самостоятельным неблагоприятным прогностическим фактором и должно учитываться при выборе тактики ведения больных ФЛ.

**Ключевые слова:** фолликулярная лимфома, симптом интоксикации

DOI: 10.17650/1726-9784-2016-15-4-117-122

## INTOXICATION SYMPTOMS IN FOLLICULAR LYMPHOMA: PROBABLE PATHOGENESIS AND CLINICAL SIGNIFICANCE

N.A. Falaleeva

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

**Introduction.** About 25 % of patients at diagnosis of follicular lymphoma have intoxication symptoms, which are probably induced by endogenous cytokines. Production of several cytokines may be followed by temperature, lipogenesis disturbances, anorexia, body weight loss and so on. The pathogenesis of intoxication symptoms and its clinical significance are not completely understood in follicular lymphoma.

**Objective** — to investigate the clinical and prognostic significance of presence of intoxication symptoms at the opening stages of follicular lymphomas.

**Materials and methods.** We've characterized a group of 74 follicular lymphoma patients, which had at time of diagnosis B-symptoms. Comparison group included 207 patients without intoxication symptoms.

**Results.** In patients with B-symptoms we noted higher estimation according to ECOG scale, more frequent of haemoglobin diminution less than 120 g/l. It was more frequently noted elevation of LDH levels and diminution of serum total protein concentration. Presense of intoxication symptoms usually indicated the more tumor burden in patients: in 90,5 % advanced disease stages, in 75,7 % involvement of more than 4 nodal zones, in 81,1 % peripheral lymph nodes above diaphragm were involved, in 35,1 % mediastinal lymph nodes,

and in 74,3 % of patients retroperitoneal lymph nodes were involved. More frequently in patients with intoxication symptoms more than one extranodal zone was involved, especially spleen and hepar. According to FLIPI 64,2 % of follicular lymphoma patients with B-symptoms were of high risk group, and they had worse quality of treatment response: in 25 % of cases progression during or soon after treatment was noted. Intoxication symptoms negatively influenced on overall survival, but not on the duration of treatment response.

**Conclusion.** Intoxication symptoms significantly affects overall survival and survival without progression in follicular lymphoma patients.

**Key words:** follicular lymphoma, intoxication symptom

## Введение

Фолликулярная лимфома (ФЛ) — периферическая В-клеточная лимфома, возникающая из клеток светлых центров фолликулов и характеризующаяся патологической пролиферацией и накоплением этих клеток [1]. Выгодно взаимодействуя с нормальными неопухолевыми клетками — фолликулярными дендритическими клетками, фибробластами, макрофагами, Т-лимфоцитами, а также клетками стромы и микроокружения, лимфомные клетки приобретают преимущества для выживания, роста и метастазирования [2, 3].

Приблизительно в 25 % случаев у больных ФЛ наблюдаются так называемые симптомы интоксикации, или общие симптомы, или В-симптомы: лихорадка без видимого инфекционного процесса, значимое снижение массы тела, профузная ночная потливость [4]. Присутствие В-симптомов клинически расценивается как высокая биологическая активность опухоли и ассоциируется с плохим прогнозом, высокой частотой трансформации ФЛ в диффузную В-крупноклеточную лимфому, указывает на высокую опухолевую нагрузку в соответствии с критериями GELF [4, 5].

Причины возникновения В-симптомов неизвестны. Однако получено достаточное количество свидетельств в пользу того, что их возникновение при лимфомах обусловлено нарушением продукции эндогенных цитокинов как самими опухолевыми клетками, так и клетками микроокружения [1, 2, 6]. С одной стороны, цитокины играют важнейшую роль в патогенезе самой лимфомы, являясь механизмом взаимодействия опухоли с микроокружением, с другой стороны, возникающий цитокиновый дисбаланс ведет к патологической выработке определенных цитокинов и к адекватному ответу на них нетрансформированных клеток, т. е. к реализации системной реакции организма [1, 6]. Усиление продукции некоторых цитокинов и интерлейкинов, накопление их в крови ( $\gamma$ -интерферона, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина 1 $\beta$  и интерлейкина 6 (ИЛ-6)) сопровождается подъемом температуры тела, а длительное воздействие этих медиаторов ведет к нарушению липогенеза, анорексии и, как следствие, к снижению массы тела и кахексии. Возникновение ночной профузной потливости, по всей вероятности, связано с опосредованным влиянием цитокинов на вегетативную нервную систему [6–10]. Отмечена

достоверная положительная корреляция между повышением уровня ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  и присутствием В-симптомов у больных ФЛ [1, 2, 6].

Следует отметить, что системное действие цитокинов не ограничивается развитием В-симптомов. Так, по данным разных авторов, при повышении уровня цитокинов, в частности ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , у больных достоверно чаще отмечается снижение уровня гемоглобина, вероятно, как следствие подавления процесса дифференцировки клеток эритроидного ряда и негативного влияния на выработку эритропоэтина [1, 6, 11], а также сокращения времени жизни эритроцита до 60–90 дней [12]. Уровни цитокинов прямо коррелируют с объемом опухоли, стадией заболевания, уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и альбумина [1, 2, 6].

С недавнего времени установлено, что действие большинства цитокинов подавляется глюкокортикоидами. Клиницистам известно, что назначение их больному лимфомой, страдающему В-симптомами, позволяет быстро справиться с последними и облегчить общее состояние, и это также косвенно свидетельствует о причастности цитокинов к возникновению В-симптомов. Стойкое исчезновение В-симптомов после проведения противоопухолевого лечения характеризует его эффективность и коррелирует со снижением уровня ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ . **Цель исследования** — изучение клинической и прогностической значимости присутствия симптомов интоксикации в дебюте ФЛ.

В настоящем исследовании у 74 (26,3 %) из 281 больного ФЛ в дебюте заболевания наблюдались симптомы интоксикации: фебрильная лихорадка, значимое снижение массы тела, профузная ночная потливость. Нами проанализированы клинические характеристики этой группы больных, а также непосредственные и отдаленные результаты лечения.

## Материалы и методы

Работа выполнена в НИИ клинической онкологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина») Минздрава России. Все включенные в исследование больные ФЛ ( $n = 281$ ) наблюдались, проходили обследование и лечение в отделении химиотерапии гемобластозов.

Проведен сравнительный анализ частоты некоторых клинических и лабораторных характеристик,

а также результатов лечения и сроков жизни больных ФЛ в 2 группах: 1-ю группу составили 74 пациента, у которых заболевание сопровождалось симптомами интоксикации; во 2-ю группу включены 207 больных, у которых в дебюте заболевания В-симптомы отсутствовали.

Морфологическая диагностика ФЛ проводилась в отделе патологической анатомии опухолей человека по результатам гистологического исследования опухолевой ткани. Для установления иммуноморфологического варианта лимфомы применяли иммуногистохимическое (иммуоферментное) окрашивание биоптата опухоли по парафиновым блокам и/или иммунофенотипирование клеток экстрамедуллярной опухоли методом иммунофлуоресцентного окрашивания свежемороженых (криостатных) срезов в лаборатории иммунологии гемопоеза. Во всех случаях диагноз ФЛ устанавливали в соответствии с критериями классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения 2008 г. [13].

Всем больным проведено общеклиническое обследование с применением современных общепринятых методов диагностики онкогематологических заболеваний. В том числе были изучены показатели крови с использованием норм, принятых в РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

Для установления степени распространения опухолевого процесса использовали классификацию, принятую в Энн-Арбор (1971).

Анализ непосредственных результатов терапии проведен с учетом международных стандартизованных критериев ответа на лечение при неходжкинских лимфомах [14].

Статистический анализ общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования выполнен по методике Каплана–Майера (1956). Непараметрические данные сравнивали с помощью таблиц сопряженности признаков по критерию  $\chi^2$  Пирсона (1990). Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программы SPSS 22.0 for Windows.

### Результаты и обсуждение

Нами проведен сравнительный анализ частоты некоторых клинических и лабораторных характеристик, а также результатов лечения и сроков жизни больных с симптомами интоксикации (лихорадка без видимого инфекционного процесса, значимое снижение массы тела, профузная ночная потливость) и без таких симптомов.

У всех включенных в исследование пациентов ( $n = 281$ ) диагноз ФЛ был установлен впервые, из них 225 находились под наблюдением от 4 до 216 мес, среднее значение — 64 мес, медиана времени наблюдения

не достигнута. Первую группу составили 74 (26,3 %) пациента, у которых в дебюте ФЛ отмечались В-симптомы. Во 2-ю группу (сравнения) вошли 207 (73,7 %) больных, у которых В-симптомы отсутствовали.

Возраст больных 1-й группы варьировал от 23 до 85 лет при среднем значении 57,9 года; во 2-й группе средний возраст составил 54,5 года, с разбросом от 23 до 84 лет. Число пациентов старше 60 лет достоверно не различалось ( $p = 0,148$ ). Соотношение мужчин и женщин также было сопоставимым, с некоторым преобладанием женщин в обеих группах ( $p = 0,566$ ).

Клинические параметры больных в 2 группах на момент установления диагноза представлены в таблице.

При анализе иммуногистохимических характеристик экстрамедуллярной опухолевой ткани получены следующие результаты. В обеих группах I, II и III цитологические типы ФЛ присутствовали в сопоставимых пропорциях: I цитологический тип — 39,1 и 30,5 %, II — 44,9 и 57,0 %, III — 16,0 и 12,5 %, различия статистически недостоверны ( $p = 0,273$ ). Не выявлены различия при анализе уровня пролиферативной активности опухоли — Ki67. Количество случаев с высоким ( $> 30$  %) уровнем этого маркера достоверно не различалось ( $p = 0,998$ ).

Анализ иммунологических параметров опухолевых клеток показал, что частота экспрессии CD10 была выше во 2-й группе больных (без В-симптомов) — 76,4 % против 62,3 %,  $p = 0,035$ . Экспрессия активационного антигена CD23 на опухолевых клетках также чаще определялась во 2-й группе — 39,6 % против 23,6 %,  $p = 0,035$ . Антиген CD21 экспрессировался в сопоставимых процентах случаев — 28 и 25 % ( $p = 0,785$ ).

В соответствии с критериями FLIPI 3 и более факторов неблагоприятного прогноза определены у 52 (64,2 %) больных в 1-й группе и 51 (24,6 %) во 2-й группе. Обратное соотношение обнаружено в группе благоприятного прогноза по FLIPI — наличие 0–1 фактора наблюдали с частотой 9,9 и 44,0 % соответственно. Различие статистически достоверно ( $p = 0,000$ ).

Распределение больных по стадиям заболевания в 2 группах также достоверно различалось. У подавляющего большинства больных, имеющих симптомы интоксикации на момент установления диагноза (1-я группа), диагностировались распространенные — III и IV стадии заболевания: 90,5 % против 63,8 % во 2-й группе ( $p = 0,000$ ).

При анализе общего состояния пациентов на момент определения тактики лечения по шкале ECOG 67,6 % больных 1-й группы имели значительные соматические нарушения, во 2-й группе больные с неудовлетворительным общим статусом составили 19,3 %. Различие высокодостоверно ( $p = 0,000$ ).

Сопоставление клинических характеристик больных фолликулярной лимфомой с симптомами интоксикации и без таковых

Признак	1-я группа: В-симптомы+ (n = 74)		2-я группа: В-симптомы – (n = 207)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Возраст > 60 лет	32	43,2	70	33,8	0,148
Пол: мужской женский	22 52	29,7 70,3	70 137	33,8 66,2	0,566
Цитологический тип фолликулярной лимфомы: I II III	27 31 11	39,1 44,9 16	60 113 24	30,5 57 12,5	0,273
Ki67 ≥ 30 %	15	39,9	47	39,9	0,998
Прогноз по FLIPi: хороший промежуточный плохой	8 21 52	9,9 25,9 64,2	91 65 51	44 31,4 24,6	0,000
Стадия: I–II III–IV	7 67	9,5 90,5	75 132	36,2 63,8	0,000
Оценка по шкале ECOG: 0–1 2–4	24 50	32,4 67,6	167 40	80,7 19,3	0,000
Повышение уровня лактатдегидрогеназы	32	43,2	41	19,8	0,000
Гемоглобин < 20 г/л	33	45,8	35	16,9	0,000
Снижение уровня общего белка < 66 г/л	19	26,8	15	7,5	0,000
Поражение костного мозга	41	55,4	62	30	0,000
Число зон нодального поражения ≥ 4	56	75,7	91	44	0,000
Опухолевые образования размером > 6,0 см	40	54,1	87	42	0,074
Количество зон экстра nodального поражения > 1	40	50,1	43	20,8	0,000
Поражение селезенки	37	50	32	15,5	0,000
Поражение печени	15	20,3	10	4,8	0,000

Нами проанализирован ряд лабораторных параметров у больных обеих групп. Уровень ЛДГ был повышенным в дебюте заболевания у 43,2 % пациентов 1-й группы, во 2-й группе доля больных с уровнем ЛДГ > 450 Ел/л оказалась меньше – 19,8 %, различие высокодостоверно ( $p = 0,000$ ). При анализе прочих биохимических показателей отмечено достоверно более частое снижение уровня общего белка в группе больных с неблагоприятным прогнозом – 25,8 % против 7,5 %. Различия статистически достоверно ( $p = 0,000$ ).

При анализе гемограмм выявлено достоверно более частое снижение уровня гемоглобина, < 120 г/л, у больных 1-й группы ( $p = 0,000$ ). Мы сопоставили прочие показатели гемограмм больных. Частота повышения уровня лимфоцитов крови в 1-й группе составила 14,8 %, во 2-й – только 5,2 %, снижение

абсолютного числа лимфоцитов чаще выявлялось в группе больных с В-симптомами – 23 % против 17,3 %, различие достоверно ( $p = 0,02$ ). Примечательно, что изучение состава миелограмм обнаружило сопоставимую частоту повышения уровня лимфоцитов костного мозга в 2 группах – 48,6 и 45,2 % ( $p = 0,696$ ). При этом поражение костного мозга по данным морфологического исследования трепанобиоптатов подвздошных костей устанавливалось достоверно чаще в 1-й группе – 55,4 % ( $n = 41$ ) против 30 % ( $n = 62$ ) во 2-й группе,  $p = 0,000$ .

Процент больных, у которых при обследовании в дебюте лимфомы обнаружено опухолевое поражение лимфатических узлов (ЛУ) в 4 и более зонах, был достоверно выше в 1-й группе – 75,7 % против 44 %,  $p = 0,000$ . Также проанализирована частота встречаемости различных локализаций поражений ЛУ

(периферические, средостенные, внутрибрюшинные, забрюшинные). У больных, имевших в дебюте заболевания В-симптомы, достоверно чаще в лимфотический процесс вовлекались периферические ЛУ, расположенные выше диафрагмы, — 81,1 % против 67,1 % ( $p = 0,024$ ), ЛУ средостения — 35,1 % против 14 % ( $p = 0,000$ ), ЛУ забрюшинного пространства — 74,3 % против 51,2 % ( $p = 0,02$ ). Опухолевые образования более 6 см одинаково часто наблюдались в обеих группах — 51,4 и 42,0 % ( $p = 0,074$ ).

Был проанализирован другой параметр, отражающий распространенность опухолевого процесса, — поражение 2 и более экстранодальных органов. Такие клинические ситуации наблюдались достоверно чаще в 1-й группе — 50,1 % против 20,8 % во 2-й группе. Различия высокодостоверно ( $p = 0,000$ ). Среди экстранодальных органов в 1-й группе достоверно чаще встречалось поражение селезенки — 50 % против 15,5 % ( $p = 0,000$ ) и печени — 20,3 % против 4,8 %. Различия высокодостоверно ( $p = 0,000$ ). Различия в частоте поражения других экстранодальных органов не отмечены.

Мы изучили непосредственные результаты терапии первой линии ФЛ у 64 больных 1-й группы и у 171 больного 2-й группы. Терапевтические подходы и методы лечения, предложенные больным обеих групп, оказались сопоставимы. Первое лечение оказалось успешным, достигнута полная или частичная ремиссия у 41 (64,1 %) пациента 1-й группы и 130 (76 %) больных 2-й группы. Прогрессирование опухоли во время лечения или сразу после его окончания достоверно чаще наблюдалось у больных 1-й группы — 25 % против 9,9 %,  $p = 0,032$ .

В завершение мы проанализировали отдаленные результаты лечения у 225 больных ФЛ, включенных в исследование. При изучении кривых общей выживаемости выявлено достоверно неблагоприятное влияние присутствия у больного ФЛ симптомов интоксикации, связанных с опухолью, на результаты лечения; медиана сроков жизни больных 1-й группы — 93 мес, во 2-й группе — не достигнута,  $p = 0,000$  (рис. 1). Фактор достоверно влияет и на показатели выживаемости без прогрессирования, медианы 20 и 54 мес соответственно,  $p = 0,007$

### Заключение

Известно, что у чуть менее трети больных ФЛ на момент установления диагноза отмечается присутствие симптомов интоксикации [4]. В последние 20 лет обсуждается вероятная патогенетическая связь возникновения В-симптомов при лимфомах с нарушением продукции эндогенных цитокинов как самими опухолевыми клетками, так и клетками микроокружения. В ряде работ выявлена достоверная положительная корреляция между повышением уровня некоторых из них — цитокинов ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ ,

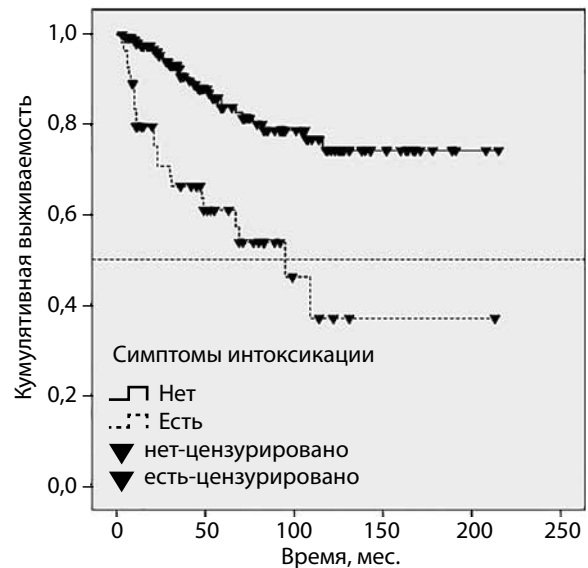


Рис. 1. Общая выживаемость больных фолликулярной лимфомой в зависимости от наличия симптомов интоксикации

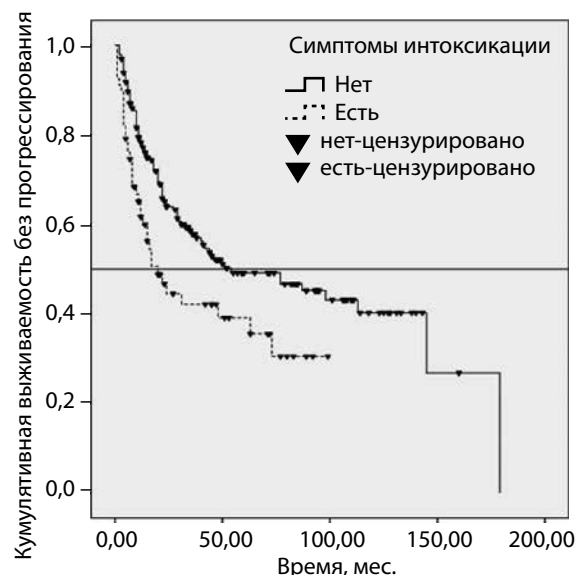


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования больных фолликулярной лимфомой в зависимости от наличия симптомов интоксикации

непосредственно участвующих в патогенезе самой лимфомы, — и наличием В-симптомов [1, 2, 6].

Анализировалась группа больных ФЛ, у которых в дебюте заболевания отмечались В-симптомы: лихорадка без видимого инфекционного процесса, значимое снижение массы тела, профузная ночная потливость. Для определения клинических и биологических особенностей ФЛ проводилось сравнение клинических и лабораторных характеристик, определенных на момент постановки диагноза ФЛ, а также непосредственных и отдаленных результатов лечения у пациентов с В-симптомами и больных без симптомов интоксикации, связанных с опухолью.

Было установлено, что больные с В-симптомами имели достоверно более высокую оценку по шкале ECOG. Их неудовлетворительное общее состояние могло быть обусловлено в том числе и усилением продукции некоторых цитокинов, таких как ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , одним из эффектов которых является развитие астенического синдрома [8, 10].

В группе больных с В-симптомами достоверно чаще наблюдалось снижение уровня гемоглобина < 120 г/л. Одним из механизмов развития анемии, помимо синдрома гиперспленизма и массивного поражения костного мозга, может быть влияние цитокинов [1, 6, 11, 12]. Достоверно чаще отмечались повышение уровня ЛДГ и снижение уровня общего белка – параметров, положительно и отрицательно коррелирующих с уровнем цитокинов [1].

Нами полностью подтвержден тот факт, что наличие В-симптомов при ФЛ указывает на высокую опухолевую нагрузку. У большинства больных установлены распространенные стадии ФЛ (90,5 %), достоверно чаще встречалось поражение более чем 4 зон ЛУ (75,7 %). Как проявление генерализованного

нодального опухолевого процесса достоверно чаще отмечалось поражение периферических ЛУ, расположенных выше диафрагмы (81,1 %), ЛУ средостения (35,1 %), забрюшинного пространства (74,3 %). На момент диагностики ФЛ у значительного числа больных выявлялось поражение более 1 экстранодального органа, достоверно чаще диагностировалось поражение селезенки и печени.

В соответствии с критериями FLIPI 64,2 % больных ФЛ, имеющих В-симптомы, были отнесены к группе высокого риска. Наличие В-симптомов является самостоятельным неблагоприятным прогностическим фактором, качество ответа на терапию первой линии у этих больных было достоверно хуже. У 25 % больных отмечено прогрессирование опухоли во время лечения или сразу после его окончания. Следует отметить, что симптомы интоксикации либо сохранялись, либо исчезали на короткое время, как правило, на время проведения противоопухолевого лечения. Наличие В-симптомов достоверно ухудшает показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Khalifa K., Alkilani A., Hisman I. et al. Evaluation of Biochemical Markers as Prognostic Factors in Malignant Lymphoma. J of Egyptian Nat Cancer Inst 2008;20(1):47–54. PMID: 19847281.
2. Attia F., Hassan A., Maraghy E. et al. The clinical significance of suppressor of cytokine signaling-3 mRNA expression in patients with non-Hodgkin's lymphoma with chemotherapy. Cancer Biomark 2011–2012;11(1):41–7. DOI: 10.3233/CBM-2012-0262. PMID: 22820139.
3. Ame-Thomas P., Maby-EI Hajjami H., Monvoisin C. et al. Human mesenchymal stem cells isolated from bone marrow and lymphoid organs support tumor B-cell growth: role of stromal cells in follicular lymphoma pathogenesis. Blood 2007;109(2):693–702. DOI: 10.1182/blood-2006-05-020800. PMID: 16985173.
4. Wagner-Jonston N.D., Link B.K., Byrtek M. et al. Outcomes of transformer follicular lymphoma in the modern era: a report from the National LymphoCare Study (NLCS). Blood 2015; 126(7):851–57. DOI: 10.1182/blood-2015-01-621375. PMID: 26105149. PMCID: PMC4543911.
5. Ardeshtna K.M., Smith P., Norton A. et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomized controlled trial. Lancet 2003;362(9386):516–22. PMID: 12932382.
6. Kurzrock R., Reman J., Cabanillas F. et al. Serum Interleukin 6 levels Are Elevated in Lymphoma Patients and Correlate with Survival in advanced Hodgkin's Disease and B symptoms. Cancer Res 1993;53(9):2118–22. PMID: 8481913.
7. Quesada J., Talpaz M., Rios A. et al. Clinical toxicity of interferons in cancer patients: a review. J Clin Oncol 1986;4:234–43. PMID: 2418169.
8. Feinberg B., Kurzrock R., Talpaz M. et al. A Phase 1 trial of intravenously-administered recombinant tumor necrosis factor-alpha in cancer patients. J Clin Oncol 1988;6:1328–34. PMID: 3411344.
9. Tewari A., Buhles W., Starnes H. Preliminary report: effect of interleukin-1 on platelet counts. Lancet 1990;336:712–4. PMID: 1975894.
10. Opp M., Obal F., Cady A. et al. Interleukin-6 is pyrogenic but not somnogenic. Physiol. & Behav 1989;45:1069–72. PMID: 2476835.
11. Means R.T. Jr. Pathogenesis of the anemia of chronic disease: a cytokine-mediated anemia. Stem Cells 1995;13:32–7. DOI: 10.1002/stem. 5530130105. PMID: 7719246.
12. Salvarini C., Casali B., Salvo D. et al. The role of interleukine-1, erythropoietin and red cell bound immunoglobulins in the anemia of rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 1991;9:241–6. PMID: 1879083.
13. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. (Eds.) WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. WHO Press, 2008.
14. 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;17:1244. PMID: 10561185.