https://doi.org/10.17116/terarkh201789745-50

© Коллектив авторов, 2017

Лейкемизация фолликулярной лимфомы: особенности диагностики и клинического течения редкой формы заболевания

Е.С. НЕСТЕРОВА[1], С.К. КРАВЧЕНКО[1], Я.К. МАНГАСАРОВА[1], Л.В. ПЛАСТИНИНА[1], В.Н. ДВИРНЫК[1], А.М. КОВРИГИНА[1], И.А. ШУПЛЕЦОВА[1], Т.Н ОБУХОВА[1], Э.Г. ГЕМДЖЯН[1], И.А. ВОРОБЬЕВ[2], А.И. ВОРОБЬЕВ[1]

[1]ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия; [2]ФГОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Охарактеризовать группу больных фолликулярной лимфомой (ФЛ) с лейкемизацией и оценить эффективность разных вариантов терапии (R-CHOP/R-FMC/высокодозной химиотерапии — ВХТ).

Материалы и методы. Из 250 пациентов с диагнозом ФЛ, которые обследовались и получали терапию в ФГБУ ГНЦ МЗ РФ, у 18 (7,2%) выявлен лейкемический вариант ФЛ (обнаружены опухолевые клетки в мазках периферической крови цитологически и методом проточной цитофлюориметрии — ПЦФМ). У 8 из 18 пациентов определялись экстранодальные очаги поражения: вовлечение легких, желудка, селезенки, поясничных мышц, верхней челюсти, позвонков. В 17 из 18 случаев вовлечен костный мозг. Морфологически в биоптате опухолей у большинства пациентов отмечалась картина индолентной ФЛ (у 10 из 18 I—II цитологический тип опухоли, у 14 из 18 нодулярный и нодулярно-диффузный характер опухолевого роста). В качестве терапии первой линии пациентам проводились курсы R-CHOP/R-FMC или ВХТ с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови (ауто-ТСКК).

Результаты. Медиана наблюдения составила 66 мес (12—217 мес). Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (БПВ) составили 70% (стандартная ошибка 10%) и 35% (15%) соответственно. Медиана общей продолжительности жизни не достигнута, медиана продолжительности жизни без прогрессирования составила 3 года.

Заключение. Лейкемический вариант ФЛ характеризуется низкими ОВ и БПВ. Наиболее эффективными оказались следующие химиотерапевтические режимы: R-CHOP с последующей ВХТ и ауто-ТСКК в первой ремиссии или R-FMC. Данные курсы позволяют в большей степени добиться полной эрадикации опухолевого клона в костном мозге. В связи с рецидивирующим течением ФЛ, а также агрессивностью лейкемического варианта ФЛ в первой ремиссии целесообразно проводить ауто-ТСКК.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, лейкемизация, неблагоприятный прогноз.

Leukemization of follicular lymphoma: The features of diagnostic and clinical course of a rare form of the disease

E.S. NESTEROVA[1], S.K. KRAVCHENKO[1], Ya.K. MANGASAROVA[1], L.V. PLASTININA[1], V.N. DVIRNYK[1], A.M. KOVRIGINA[1], I.A. SHCHUPLETSOVA[1], T.N. OBUKHOVA[1], E.G. GEMDZHIAN[1], I.A. VOROBYEV[2], A.I. VOROBYEV[1]

[1]National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; [2]M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Aim. To characterize a group of patients with follicular lymphoma (FL) with leukemization and to evaluate the efficiency of different therapy options (R-CHOP/R-FMC/high-dose chemotherapy (HDCT)).

Subjects and methods. 18 (7.2%) out of 250 patients diagnosed with FL, who were examined and treated at the National Research Center for Hematology, Ministry of Health of the Russian Federation, were found to have leukemic FL (tumor cells in the peripheral blood smears were detected by cytology and flow cytofluorometry. Eight of the 18 patients had extranodal foci of involvement: lung, stomach, spleen, lumbar muscles, upper jaw, and vertebrae. Bone marrow was involved in 17 of the 18 patients. Tumor biopsy specimens displayed a morphological pattern of indolent FL in the majority of patients (10 of the 18 patients had cytological grade 1—2 tumors and 14 patients had a nodular or nodular-diffuse tumor growth pattern). The patients underwent R-CHOP/R-FMC) or HDCT cycles as first-line therapy, followed by autologous stem cell transplantation (auto-SCT).

Results. The median follow-up was 66 months (range 12—217 months). The 5-year overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) rates were 70% (10% SEM) and 35% (15% SEM), respectively. The median OS was not reached; the median PFS was 3 years.

Conclusion. Leukemic FL is characterized by low OS and PFS rates. The most effective chemotherapy regimens were R-CHOP, followed by HDCT and auto-SCT in first remission or R-FMC. These cycles can to a greater extent achieve a complete eradication of the bone marrow tumor clone. Due to the relapsing course of FL and the aggressiveness of leukemic FL, it is expedient to carry out auto-SCT in first remission.

Keywords: follicular lymphoma, leukemization, poor prognosis.

Ауто-ТСКК — трансплантация аутологичных стволовых клеток крови
БПВ — выживаемость без прогрессирования
БРВ — безрецидивная выживаемость
ВХТ — высокодозная химиотерапия
ДВККЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома
КМ — костный мозг
ЛУ — лимфатические узлы
ЛХ — лимфома Ходжкина
МПИ — международный прогностический индекс
НХЛ — неходжкинская лимфома

ОВ — общая выживаемость
ПР — полная ремиссия
ПХТ — полихимиотерапия
ПЦФМ — проточная цитофлюориметрия
ФЛ — фолликулярная лимфома
FLIPI — Follicular Lymphoma International Prognostic Index — международный прогностический индекс для ФЛ
Ki-67 — индекс пролиферативной активности

Фолликулярная лимфома (ФЛ) является второй по распространенности неходжкинской лимфомой (НХЛ), характеризующейся в 80% случаев индолентным течением. Заболевание отличается своей гетерогенностью: в то время как при I—II цитологическом типе 97% пациентов переживают 5 лет без лечения [R. Advani, Stanford University MC, USA], другие 20% пациентов имеет гораздо более агрессивное течение опухоли с низкой общей выживаемостью (ОВ) [1]. Прогностические индексы, такие как международный прогностический индекс для фолликулярных лимфом (Follicular Lymphoma International Prognostic Index — FLIPI-1 и FLIPI-2) [2, 3], активно используются в клинической практике, но не являются достаточно надежными, поэтому поиск дополнительных критериев прогноза остается актуальным. Ни один из существующих прогностических индексов (FLIPI-1, FLIPI-2, международный прогностический индекс — МПИ и др.) не учитывает наличие опухолевых клеток в периферической крови (лейкемическая фаза/лейкемизация). В 80% случаев при ФЛ наблюдается поражение костного мозга (КМ), и только в единичных случаях на момент установления диагноза у пациентов диагностируется лейкемическая фаза (лейкемизация), что позволяет отнести ее к редкой форме проявления болезни.

Первые отечественные работы по изучению поражения КМ при лимфомах опубликованы еще в 80-е годы прошлого века [4]. Авторами дано определение «лейкемизации лимфомы» — поражение опухолью КМ с развитием клинической картины «лейкоза», при котором наблюдалось не только генерализованное поражение, но и циркуляция опухолевых клеток в периферической крови. В работе описано три наиболее характерных морфологических варианта поражения КМ: бластный, смешанно-клеточный, лимфоцитарный. Именно от варианта поражения КМ зависит морфология опухолевых клеток в крови (лимфоидные клетки с «расщепленным» ядром/лимфоидные клетки по типу центробластов).

В клинической картине ФЛ доминирует нодальное генерализованное поражение, но в 20% встречаются случаи экстранодальных локализаций опухоли [5—8]. ФЛ с лейкемизацией встречается в 4—23% случаев [9], не всегда сопровождается абсолютным лимфоцитозом периферической крови. Лейкемические проявления ФЛ чаще встречаются в Японии (45%) в отличие от Западных стран (7—9%) [10].

Вероятность выявления опухолевых клеток в периферической крови при ФЛ методом стандартной световой микроскопии составляет 18%, методом полимеразной цепной реакции — 60% [11]. По данным литературы, лейкемическая стадия ФЛ может сочетаться как с нодальным и/или экстранодальным поражением, так и встречаться изолированно, т.е. без лимфаденопатии. В работе C. Al-Nawakil и соавт. [12] описано 10 случаев лейкемизации ФЛ: в 6 наблюдалось сопутствующее поражение лимфатических узлов (ЛУ), в 4 — определение опухолевых клеток только в крови, что связано с индолентным клиническим течением заболевания. По замечанию большинства авторов, ФЛ с лейкемизацией протекает более агрессивно [13, 14]. Например, по данным B. Beltran и соавт. [10], из 7 пациентов лейкемизации ФЛ только один, которому выполнена высокодозная химиотерапия (ВХТ) с трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови (ауто-ТСКК) в первой линии терапии, жив и находится в ремиссии заболевания; все остальные пациенты умерли или живы с признаками болезни. Подобные результаты представили M. Kodaira и соавт. [15]: лейкемическая форма ФЛ, на долю которой приходится 21% случаев, характеризуется худшей выживаемостью без прогрессирования.

По данным C. Sarkozy и соавт. [16], ФЛ с лейкемизацией составляет 7,4% (37 из 499) всех случаев заболевания. Из 37 пациентов в данной работе у 51% выявлено поражение КМ. Наличие и количество циркулирующих опухолевых клеток в периферической крови в исследовании определяли методом ПЦФМ. Результаты исследования оказались следующими: даже при нормальном количестве лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови не исключается факт наличия опухолевых клеток в крови; ФЛ с лейкемизацией характеризуется более короткой выживаемостью без прогрессирования (БПВ) и ОВ; циркуляция опухолевых лимфоидных клеток в количестве более $4{,}0 \cdot 10^9$/л является независимым прогностическим фактором ОВ. Таким образом, лейкемическая форма ФЛ ассоциирована с более короткой БПВ, имеет зависимость от

Сведения об авторах:

Кравченко Сергей Кириллович — к.м.н., доцент, зав. научно-клиническим отд-нием химиотерапии гемобластозов

Мангасарова Яна Константиновна — к.м.н., врач-гематолог, научно-клиническое отд-ние химиотерапии гемобластозов

Пластинина Любовь Васильевна — врач-гематолог научно-клинического отд-ния химиотерапии гемобластозов

Двирныk Валентина Николаевна — к.м.н., зав. клинико-диагностической лаб.

Ковригина Алла Михайловна — д.м.н., зав. патологоанатомическим отд-нием

Шуплецова Ирина Александровна — аспирант патологоанатомического отд-ния

Обухова Татьяна Никифоровна — к.м.н., зав. лаб. кариологии; ФГБУ ГНЦ Минздрава России

Гемджян Эдуард Георгиевич — ст.н.с. лаб. биостатистики

Воробьев Иван Андреевич — д.б.н., проф., зав. каф. клеточной биологии и гистологии

Воробьев Андрей Иванович — д.м.н., акад. РАН, г.н.с., научно-клиническое отд-ние химиотерапии гемобластозов

Контактная информация:

Нестерова Екатерина Сергеевна — к.м.н., н.с., научно-клиническое отд-ние химиотерапии гемобластозов; 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4а; e-mail: nest.ek@yandex.ru

FLIP), а также напрямую зависит от концентрации сывороточного β_2-микроглобулина.

ФЛ с лейкемизацией является не только редкой формой заболевания, но имеет биологические особенности (например, потеря опухолевыми клетками факторов адгезии), что выражается высокой агрессивностью клинического течения.

Терапия лейкемического варианта ФЛ до настоящего времени не определена. Остается неясным, стоит ли проводить интенсификацию терапии данной группы пациентов или лейкемизация не является определяющим прогностическим критерием и терапию необходимо проводить согласно клиническим рекомендациям (курсы R-CHOP или R-B в качестве индукции).

Поддерживающая терапия ритуксимабом в течение 2 лет, особенно у больных ФЛ с лейкемической фазой, существенно снижает риск рецидива или прогрессирования заболевания [16].

Материалы и методы

С 2001 по 2016 г. в ГНЦ МЗ РФ под наблюдением находились 250 больных ФЛ, у которых в 80% случаев наблюдалось поражение КМ и только у 18 (7,2%) выявлен лейкемический вариант ФЛ. У 2 из 18 пациентов циркуляция опухолевых клеток в периферической крови подтверждена методом ПЦФМ (в лимфоцитарном полигоне преобладали В-лимфоциты, клональные по легкой κ-цепи иммуноглобулинов, коэкспрессирующие CD10/CD19/CD20). В остальных 16 случаях подтверждение лейкемизации основывалось на повышении доли лимфоцитов при подсчете лейкоцитарной формулы (более 45%) и характерных морфологических особенностях лимфоцитов: в мазке периферической крови определялись преимущественно атипичные лимфоидные клетки крупных размеров с «уродливыми» ядрами с омоложенной структурой хроматина, 2—3 светлыми ядрышками/лимфоидные клетки средних размеров со зрелой структурой ядра, «рассеченной» структурой ядра **(рис. 1—4 см. на цв. вклейке)**.

Из 18 больных с лейкемическим вариантом ФЛ было 8 мужчин и 8 женщин. Медиана возраста составила 54 года (27—72 лет). У 5 больных в дебюте заболевания определялись опухолевые конгломераты размером более 7 см внутрибрюшной или забрюшинной локализаций (bulky). У 8 пациентов наблюдались экстранодальные очаги: у 5 отмечалось поражение легких, у 1 — желудка, у 1 — селезенки («гигантская» селезенка), у 1— поясничных мышц, у 1 — поражение верхней челюсти, у 1 — позвонков. Во всех 8 случаях экстранодального поражения наблюдалось сочетанное поражение ЛУ различной локализации, экстранодальных очагов и поражения КМ. У 17 пациентов имелось поражение КМ.

По критериям FLIPI-1 пациенты разделились на 3 группы: в 1-й группе риска — 2 больных, во 2-й — 5, в 3-й — 11. В 13 случаях наблюдалось наличие В-симптомов. У 10 пациентов диагностирован I—II цитологический тип ФЛ, у 8 — IIIA. По характеру пролиферации опухоли распределение оказалось следующим: нодулярный характер роста — у 10 больных, нодулярно-диффузный — у 4, диффузный — у 4. Индекс пролиферативной активности (Ki-67) в среднем составил 27% (1—70%).

Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи проведено в 10 случаях, из них повышение концентрации сывороточного β_2-микроглобулина как фактора неблагоприятного прогноза диагностировано в одном. Активность лактатдегидрогеназы превышала норму (274—7000 ед/л) у 12 пациентов, из них у 5 более 1000 ед/л.

У 14 больных выполнено цитогенетическое исследование. Стандартное цитогенетическое исследование (кариотипирование) выполнено 3 больным. В 11 из 14 случаев выполнялось FISH-исследование для выявления перестроек локуса гена *BCL-2* (t(14;18)(q32;q21) и вариантных.

При стандартном цитогенетическом исследовании (3 из 14 случаев) кариотипы опухоли оказались следующими: в первом случае — кариотип 48—49, XX, +7, +der(X)t(X;14;18), i(17q)(q11), +der(18)del(18)(q12); во втором — 47—48, XX, +2, der(9)inv(9)? t(14;18)(q32;q21), +20, t(14;18)(q32;q21); в третьем — 46, XX, t(1;11)(q32;q10—11),t(14;18)(q32;q21) [21]/46, XX[9]. Данные кариотипы при ФЛ с лейкемизацией свидетельствуют о частом сочетании транслокации (14;18) с другими генетическими поломками, что указывает на высокую агрессивность опухолевого процесса.

При FISH-исследовании (выполнено в 11 из 14 случаев) помимо характерной для ФЛ транслокации t(14;18)(q32;q21), в одном случае выявлена del(17p13)del(6q), во втором — (+der(18) t (14:18)(q32:q21), в третьем случае — трисомия 18-й хромосомы.

Во всех 14 случаях, при которых выполнено цитогенетическое исследование, выявлена транслокация t(14;18)(q32;q21).

Учитывая крайнюю редкость данной формы ФЛ, непредсказуемость клинического течения и отсутствие мирового опыта ведения таких больных, в качестве индукционной терапии применяли вариантные курсы полихимиотерапии (ПХТ): ВХТ, R-CHOP, R-CHOP с последующей ВХТ (R-DHAP), R-CHOP с ауто-ТСКК, R-FMC **(см. таблицу)**.

Статистический анализ. Выполнен частотный анализ данных с использованием таблиц сопряженности (с точным критерием Фишера). Порог статистической значимости принят равным 0,05. Расчеты проводились в статистическом пакете SAS 9.1.

Результаты

ВХТ в первой линии проведена двум пациентам. В первом случае (II цитологический тип опухоли, диффузный характер опухолевого роста, FLIPI-1 III) проводилась ПХТ согласно протоколу mNHL-BFM-90 — блоки A, C, A, C с ритуксимабом, после которых опухоль сократилась не более чем на 50%; далее проведено последовательно 2 курса R-DHAP, высокие дозы циклофосфамида с ритуксимабом, после чего достигнута полная ремиссия (ПР) заболевания. Учитывая невозможность мобилизации клеток CD34+, продолжена поддерживающая терапия ритуксимабом 1 раз в 3 мес. Спустя 42 мес у больной развился рецидив заболевания с резистентным течением фолликулярной лимфомы к проводимым режимам терапии со смертельным исходом.

Лечение больных ФЛ с лейкемизацией

Схема терапии	Результат терапии	Период наблюдения
I. ВХТ (*n*=2)	1 — первично-резистентное течение — СМ	2 мес
	1 — поздний рецидив (18 мес) — СМ	42 мес
II. R-CHOP+ВХТ (*n*=4)	2 — ПР — живы	25, 60 мес
	2 — первично-резистентное течение	12, 36 мес
III. R-FMC (*n*=3)	1 — ПР — жив	45 мес
	2 — поздний рецидив (14, 24 мес)	128, 159 мес
IV. R-CHOP (*n*=7)	3 — ПР — живы	15, 62, 103 мес
	4 — поздний рецидив (41, 36, 45 и 60 мес) — 2 СМ	132, 217 мес
	1 — ауто-ТСКК	60 мес
	1 — жива	151 мес
V. Ауто-ТСКК (*n*=2)	2 — живы	45, 186 мес

Примечание. СМ — спинной мозг.

Во втором случае (II цитологический тип опухоли, нодулярно-диффузный характер опухолевого роста, FLIPI-1 III) пациентке в качестве терапии первой линии проводили курсы R-ESHAP, содержащие оксалиплатин, несмотря на которые отмечалось первично-резистентное течение опухоли. Случай окончился смертельным исходом в очень короткий период наблюдения — 2 мес.

Терапия по схеме R-CHOP с последующей ВХТ проведена 4 больным. В 2 случаях (IIIA цитологический тип опухоли, нодулярно-диффузный характер опухолевого роста, FLIPI-1 III) выбранная схема терапии позволила достичь ПР заболевания. Пациенты живы и находятся в ПР до настоящего времени при сроке наблюдения 25 и 60 мес.

В 2 случаях из 4 (II и IIIA цитологический тип опухоли, диффузный характер опухолевого роста, FLIPI-1 II и III), несмотря на интенсификацию стандартных схем терапии (терапия курсами R-CHOP с последующим проведением курсов, содержащих цисплатину), наблюдалось первично-резистентное течение ФЛ при периоде наблюдения 12 и 36 мес.

Курсы R-FMC проведены 3 больным (II, I и IIIA цитологический тип опухоли, во всех 3 случаях нодулярный характер опухолевого роста, в одном случае FLIPI-1 II, в 2 — III—IV): в 1 случае достигнута ПР заболевания и пациент жив до настоящего времени при периоде наблюдения 45 мес; в 2 случаях терапия позволила добиться ПР ФЛ, но спустя 14 и 24 мес развились поздние рецидивы, при которых проводилась вторая линия терапии с достижением частичной ремиссии.

Терапия R-CHOP в первой линии терапии выполнена 7 больным. У 3 пациентов достигнута ПР заболевания, которая сохраняется до настоящего времени (период наблюдения составляет 15, 62 и 103 мес).

У 4 больных при достижении ПР ФЛ развились поздние рецидивы (спустя 36, 41, 45 и 60 мес). Из 4 случаев поздних рецидивов у 2 больных терапия окончилась смертельным исходом (II и IIIA цитологический тип, нодулярный тип роста в обоих случаях, FLIPI-1 II и IV). Двум пациентам (I—II цитологический тип, нодулярный тип роста в обоих случаях, FLIPI-1 II и III) с благоприятным исходом проводилась следующая терапия: одной пациентке проведена терапия курсами R-DHAP с последующей ауто-ТСКК (пациентка жива и находится в ПР при наблюдении 60 мес), в другом случае с учетом возраста старше 55 лет и соматического статуса проводилась непрограммная терапия с достижением стабилизации состояния.

Двоим больным ФЛ (II цитологический тип, нодулярный и нодулярно-диффузный тип роста в обоих случаях, FLIPI-1 I и II), учитывая большую опухолевую массу в дебюте заболевания, высокий индекс FLIPI-1, недостаточную эффективность индукционной терапии курсами R-CHOP, в первой линии терапии выполнена ауто-ТСКК. Пациенты живы, находятся в ПР заболевания при сроке наблюдения 45 и 186 мес.

Из 18 пациентов умерли 4 (25%) на различных линиях терапии.

Из представленного анализа результатов лечения 18 больных лейкемического варианта ФЛ наиболее эффективными схемами терапии, позволяющими добиться полной эрадикации опухолевого клона, являются курсы R-CHOP с последующей ауто-ТСКК и R-FMC. Эффективность данных схем терапии может объясняться тем, что при сохранении опухоли в КМ (а поражение КМ при ФЛ наблюдается у 80% пациентов; у всех 18 больных ФЛ с лейкемизацией поражен КМ) имеется высокий риск рецидива. Режим кондиционирования перед ауто-ТСКК — R-BEAM/R-CEAM и курс R-FMC по сравнению с другими режимами в большинстве случаев позволяет добиться санации КМ. В связи с высоким риском развития выраженной гипоплазии КМ и рецидивирующим течением ФЛ применение курсов с флударабином в первой линии терапии нецелесообразно [17].

Обсуждение

Лейкемический вариант ФЛ встречается крайне редко — 18 (7,2%) случаев из 250; диагностируется преимущественно при микроскопии мазков периферической крови, а также методом ПЦФМ. В данном исследовании у 2 из 18 пациентов циркуляция опухолевых клеток в периферической крови подтверждена методом ПЦФМ (в лимфоцитарном полигоне преобладали В-лимфоциты, клональные по легкой κ-цепи иммуноглобулинов, коэкспрессирующие CD10/CD19/CD20). Не всегда наличие опухолевых клеток в периферической крови ассоциировано с лейкоцитозом и лимфоцитозом [18].

В настоящее время индекс FLIPI является самым часто используемым в практике прогностическим индексом при ФЛ [2] и только FLIPI-2 учитывает вовлечение КМ в качестве неблагоприятного фактора [3]. Тем не менее лейкемизация как самостоятельный признак не оценена как прогностический фактор. Клинически в дебюте не во всех случаях заболевание ведет себя агрессивно подобно лейкозу, однако часто рецидивирует и уже в рецидиве наблюдается резистентность опухоли к проводимым курсам. Из 18 проанализированных больных с лейкемизацией ФЛ живы 14 при медиане наблюдения 66 мес (12—217 мес). В 2 случаях при той же медиане наблюдения пациенты живы, но имеют первично-резистентное течение опухоли. Пятилетняя ОВ больных с лейкемическим вариантом ФЛ составила 70%, 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) — 35%. При анализе случаев смерти вследствие прогрессирования опухоли результаты оказались следующими: I—II цитологический тип у 2 из 4 больных, нодулярный и нодулярно-диффузный характер опухолевого роста — 3 из 4, Ki-67 выше 20% — в 2 случаях, FLIPI-1 III—IV — 3 из 4. Из 4 умерших 3 относились к группе высокого риска. При анализе случаев ранней смерти и первично-резистентного течения опухоли не выявлено зависимости между цитологическим типом опухоли, Ki-67 и характером опухолевого роста.

Точный выбор терапии не определен; вероятнее всего, должен склоняться в пользу интенсивных режимов. Анализ результатов лечения 18 пациентов показал, что эффективным препаратом является флударабин: из 3 больных, получавших данный препарат, все живы. Применение аналогов пуринов в первой линии не рекомендовано, особенно у молодых пациентов, в связи с миелоаблативным действием препаратов. Миелоаблативное действие пуринов снизит возможность заготовки стволовых клеток крови и проведения ВХТ пациентам, которым она будет показана в дальнейшем.

Применение анти-CD20 моноклональных антител привело к увеличению ОВ и БРВ [19, 20]. В большинстве

случаев эффективность режимов иммунохимиотерапии, наиболее широко применяемых в клинической практике, считается недостаточно эффективной.

В последнее время большинство исследований посвящено биологии лимфатических опухолей [21—22], в частности изучению молекул адгезии. Ряд исследователей предполагают, что повышенная концентрация молекул клеточной адгезии в сыворотке крови (например, CD44, ICAM1, CD54 или VCAM1, CD106) ассоциирована с наличием экстранодальных очагов и агрессивным течением лимфомы [23]. Данные молекулы присутствуют на поверхности В-клеток и регулируют как клеточные взаимодействия, так и миграцию клеток. Они постоянно циркулируют в крови, их концентрация в сыворотке может быть измерена с помощью иммуноферментного анализа.

В исследуемой нами группе больных у 8 из 18 определялись экстранодальные очаги поражения: вовлечение легких, желудка, селезенки, поясничных мышц, верхней челюсти, позвонков. Одной из возможных причин наличия множества экстранодальных очагов может являться именно потеря факторов адгезии опухолевыми клетками. Например, повышение уровня CD54 в крови может объясняться протеолитическим высвобождением факторов адгезии от опухоли. Это свидетельствует о потере адгезивной способности опухолевой клетки и объясняет циркуляцию данных клеток в крови. Подобные исследования проведены при диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВККЛ) [24—26].

Клеточный гликопротеин CD44 регулирует пролиферацию клеток и инвазию [27]. Высокая концентрация данного продукта свидетельствует о метастатическом потенциале опухолевых клеток [28, 29].

ICAM-1 представляет собой молекулу адгезии клеток семейства иммуноглобулинов. Механизмы работы данного фактора заключаются в следующем: ICAM-1 на В-лимфоцитах взаимодействует с антигеном (LFA-1) на Т-лимфоцитах, что увеличивает активацию В-клеток [30]; связывание ICAM-1 с его различными лигандами может привести к повышению инвазивных свойств лимфоцита. Минимальное повышение в сыворотке крови ICAM-1 при ФЛ, ДВККЛ и лимфоме Ходжкина (ЛХ) ассоциировано с резистентностью опухолевых клеток к терапии.

VCAM-1 представляет собой молекулу адгезии клеток, которая опосредует связывание лимфоцита с эндотелием. Взаимодействие VCAM-1 на эндотелиальных клетках и антигена (VLA-4) на лимфоцитах имеет большое значение для миграции последнего через сосудистую стенку и в ткани [31]. Взаимосвязь повышения уровня VCAM-1 в сыворотке крови и неблагоприятного прогноза продемонстрирована при НХЛ, ЛХ, а также при остром лимфобластном лейкозе.

Заключение

Анализ особенностей клинической картины ФЛ с лейкемизацией и результатов проводимой терапии позволяет предположить, что в диагностике лейкемического варианта ФЛ определяющим является цитологическое исследование мазков периферической крови для выявления циркулирующих опухолевых клеток. При обнаружении опухолевых клеток в цитологическом препарате периферической крови показано проведение иммунофенотипирования.

Наиболее эффективными режимами терапии для лечения больных ФЛ с лейкемизацией являются R-FMC и R-CHOP с последующей ВХТ и ауто-ТСКК, однако назначение режимов R-FMC в первой линии терапии нецелесообразно у молодых больных, которым, возможно, понадобится ВХТ [32—36].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

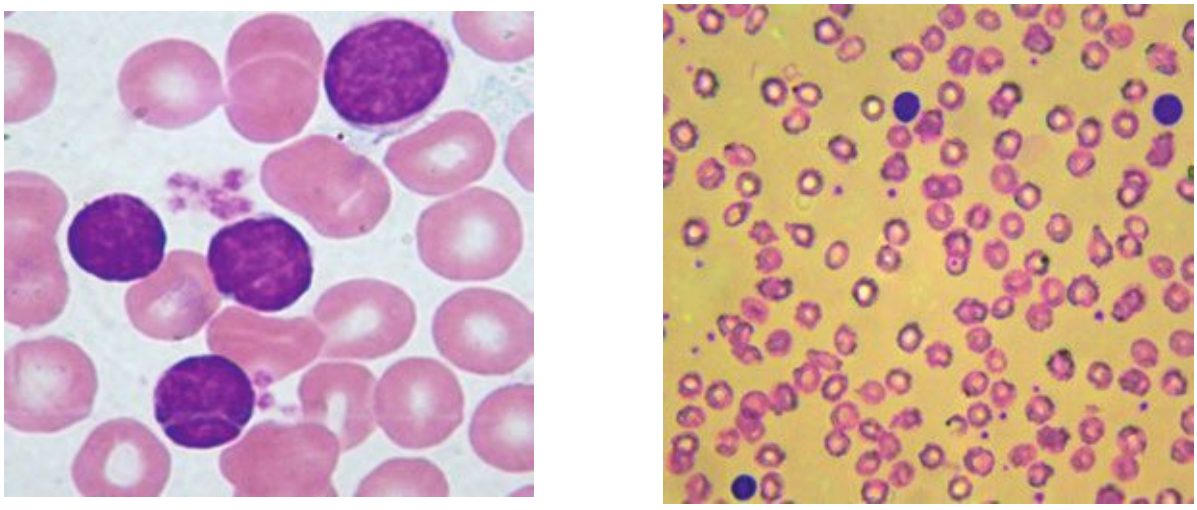
1. Ladetto M, De Marco F, Benedetti F, Vitolo U, Patti C, Rambaldi A, Pulsoni A, Musso M, Liberati AM, Olivieri A, Gallamini A, Pogliani E, Rota Scalabrini D,Callea V, Di Raimondo F, Pavone V, Tucci A, Cortelazzo S, Levis A, Boccadoro M, Majolino I, Pileri A, Gianni AM, Passera R, Corradini P, Tarella C; Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO); Intergruppo Italiano Linfomi (IIL). Prospective, multicenter randomized GITMO/IIL trial comparing intensive (R-HDS) versus conventional (CHOP-R) chemoimmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis: the superior disease control of R-HDS does not translate into an overall survival advantage. *Blood*. 2008;111:4004-4013.
2. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, Au WY, Bellei M, Brice P, Caballero D, Coiffier B, Conde-Garcia E, Doyen C,Federico M, Fisher RI, Garcia-Conde JF, Guglielmi C, Hagenbeek A, Haïoun C, LeBlanc M, Lister AT, Lopez-Guillermo A, McLaughlin P, Milpied N, Morel P,Mounier N, Proctor SJ, Rohatiner A, Smith P, Soubeyran P, Tilly H, Vitolo U, Zinzani PL, Zucca E, Montserrat E. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004;104(5):1258-1265.
3. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, Pro B, Pileri S, Pulsoni A, Soubeyran P, Cortelazzo S, Martinelli G, Martelli M,Rigacci L, Arcaini L, Di Raimondo F, Merli F, Sabattini E, McLaughlin P, Solal-Céligny P. 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):4555-4562.
4. Лорие Ю.И., Соловьева Е.А., Круглова Г.В. Клинико-морфологические параллели при лейкемизации лимфосаркомы по пролимфоцитарному типу. *Проблемы гематологии*. 1975;10:3-8.
5. Chim CS, Loong F, Leung AY. et al. Primary follicular lymphoma of the small intestine. *Leuk Lymphoma*. 2004;45(7):1463-1466.
6. Fernandez de Larrea C, Martinez-Pozo A, Mercadal S, et al. Initial features and outcome of cutaneous and non-cutaneous primary extranodal follicular lymphoma. *Br J Haematol*. 2011; 153(3):334-340.
7. Goodlad JR, MacPherson S, Jackson R. et al. Extranodal follicular lymphoma: a clinicopathological and genetic analysis of 15 cases arising at non-cutaneous extranodal sites. *Histopathology*. 2004;44(3):268-276.
8. Martinelli G, Ryan G, Seymour JF. et al. Primary follicular and marginal-zone lymphoma of the breast: clinical features, prognostic factors and outcome: a study by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *Ann Oncol*. 2009;20(12):1993-1999.
9. Anday GJ, Schmitz HL. Follicular lymphoma with transient leukemic phase; brief review of literature and report of a case. *AMA Arch Intern Med*. 1952;89(4):621-634.

10. Brady E. Beltran, Jorge J. Castillo, Pilar Quicones3, Domingo Morales, Jose C. Alva, Roberto N. Miranda, Bijal D. Shah5, and Eduardo M. Sotomayor. Follicular lymphoma with leukemic phase at diagnosis: An aggressive disease. Report of seven cases and review of the literature. *Leuk Res*. 2013;37(9):1116-1119. https://doi.org/10.1016/j.leukres.2013.05.016
11. Nathwani BN, Anderson JR, Armitage JO, Cavalli F, Diebold J, Drachenberg MR, Harris NL, MacLennan KA, Muller-Hermelink HK, Ullrich FA, Weisenburger DD. Clinical significance of follicular lymphoma with monocytoid B cells. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Hum Pathol*. 1999;30(3):263-268.
12. Al-Nawakil C, Kosmider O, Stern MH, Manié E, Bardet V, Leblond V, Park S, Dreyfus F, Bouscary D, Tamburini J. Leukemic phase of follicular lymphomas: an atypical presentation. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(8):1504-1508.
13. Rymkiewicz G, Paszkiewicz-Kozik E, Blachnio K, Pastwiska A, Kulik J, Pienkowska-Grela B, Walewski J. Unusual IgD+/CD38- follicular lymphoma with leukemic presentation. *Med Oncol*. 2006;23(1):131-135.
14. Ono Y, Aoki K, Kato A, Arima H, Takiuchi Y, Nagano S, Tabata S, Yanagita S, Matsushita A, Maruoka H, Imai Y, Ishikawa T, Takahashi T. Systemic follicular lymphoma with massive intestinal involvement with leukemic manifestation. *J Clin Exp Hematop*. 2011;51(2):135-140.
15. Kodaira M, Takeuchi K, Nara E. Leukemic Presentation Is Predictive Indicator for Relapse for Patients with Follicular Lymphoma Treated with Rituximab Containing Initial Therapy. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2009;114(22):4763.
16. Sarkozy C, Baseggio L, Feugier P, Callet-Bauchu E, Karlin L, Seymour JF, Lebras L, Michallet AS, Offner F, Dumas O, Traverse-Glehen A, Ffrench M,Lopez-Guillermo A, Berger F, Coiffier B, Felman P, Salles G. Peripheral blood involvement in patients with follicular lymphoma: a rare disease manifestation associated with poor prognosis. *Br J Haematol*. 2014;164(5):659-667. https://doi.org/ 10.1111/bjh.12675
17. Tomás JF, Montalbán C, De Sevilla AF, Martínez-López J, Díaz N, Canales M, Martínez R, Sánchez-Godoy P, Caballero MD, Peñalver J, Prieto E, Salar A, Burgaleta C, Queizán JA, Bajo R, De Oña R, De La Serna J. Frontline treatment of follicular lymphoma with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab followed by rituximab maintenance: toxicities overcome its high antilymphoma effect. Results from a Spanish Cooperative Trial (LNHF-03). *Leuk. Lymphoma*. 2011;52(3):409-416.
18. Charles J. Dimitroff, Jack Y. Lee, Robert C. Fuhlbrigge, Robert Sackstein. A distinct glycoform of CD44 is an L-selectin ligand on human hematopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(25):13841-13846. https://doi.org/10.1073/pnas.250484797
19. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2005;106(12):3725-3732.
20. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(28):4579-4586.
21. Frédéric Mourcin, Céline Pangault, Rada Amin-Ali, Patricia Amé-Thomas, Karin Tarte. Stromal Cell Contribution to Human Follicular Lymphoma Pathogenesis. *Front Immunol*. 2012;3:280. https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00280
22. Charles J. Dimitroff, Jack Y. Lee, Robert C. Fuhlbrigge, Robert Sackstein. A distinct glycoform of CD44 is an L-selectin ligand on human hematopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97(25):13841-13846. https://doi.org/10.1073/pnas.250484797
23. Niitsu N, Iijima K. High serum soluble CD44 is correlated with a poor outcome of aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Res*. 2002;26(3):241-248.
24. Sarah L. Ondrejka and Eric D. His. Pathology of B-Cell Lymphomas: Diagnosis and Biomarker Discovery. Springer International Publishing Switzerland 2015 A.M. Evens and K.A. Blum (eds.), Non-Hodgkin Lymphoma, Cancer Treatment and Research 165, DOI 10.
25. Sarkozy C, Seymour JF, Ferme C, Caballero D, Ghesquieres H, Leppa S, Delarue R, Pedersen LM, Mounier C, Gomes Da Silva M, Chassagne-Clement C, Maerevoet M, Salles G. Rituximab maintenance obviates the poor prognosis associated with circulating lymphoma cells in patients with follicular lymphoma. *Blood*. 2014;123(17):2740-2742.

https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-553693
26. Nina Shah, Fernando Cabanillas, Bradley McIntyre, Lei Feng, Peter McLaughlin, Maria A. Rodriguez, Jorge Romaguera, Anas Younes, Fredrick B. Hagemeister, Larry Kwak, and Luis Fayad. Prognostic value of serum CD44, ICAM-1 and VCAM-1 levels in patients with indolent non-Hodgkin lymphomas. *Blood*. 2014; 123(17):2740-2742. https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-553693
27. Herrlich P, Morrison H, Sleeman J, Orian-Rousseau V, Konig H, Weg-Remers S, Ponta H. CD44 acts both as a growth- and invasiveness-promoting molecule and as a tumor-suppressing cofactor. *Ann NY Acad Sci*. 2000;910:106-118.discussion 118-120.
28. Bartolazzi A, Peach R, Aruffo A, Stamenkovic I. Interaction between CD44 and hyaluronate is directly implicated in the regulation of tumor development. *J Exp Med*. 1994;180:53-66.
29. Wielenga VJ, Heider KH, Offerhaus GJ, Adolf GR, van den Berg FM, Ponta H, Herrlich P, Pals ST. Expression of CD44 variant proteins in human colorectal cancer is related to tumor progression. *Cancer Res*. 1993;53:4754-4756.
30. Holland J, Owens T. Signaling through intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) in a B cell lymphoma line. The activation of Lyn tyrosine kinase and the mitogen-activated protein kinase pathway. *J Biol Chem*. 1997;272:9108-9112.
31. Deem TL, Abdala-Valencia H, Cook-Mills JM. VCAM-1 activation of endothelial cell protein tyrosine phosphatase 1B. *J Immunol*. 2007;178:3865-3873.
32. Нестерова Е.С., Кравченко С.К., Гемджян Э.Г., Магомедова А.У., Капланская И.Б., Ковригина А.М., Барях Е.А., Кременецкая А.М. Итоги десятилетнего опыта лечения больных фолликулярной лимфомой. *Гематология и трансфузиология*. 2012;5:3-8.
33. Нестерова Е.С., Кравченко С.К., Гемджян Э.Г., Османов Е.А., Ковригина А.М. Оценка васкуляризации и микроокружения опухолевой ткани при фолликулярной лимфоме. *Терапевтический архив*. 2013;85(7):57-64.
34. Нестерова Е.С., Ковригина А.М., Гемджян Э.Г., Магомедова А.У., Барях Е.А., Чернова Н.Г., Марьин Д.С., Гаврилина О.А., Лукина А.Е., Васильева К.С., Кравченко С.К. Опыт применения высокодозной терапии с последующей аутоТСКК при фолликулярной лимфоме в первой линии терапии. *Гематология и трансфузиология*. 2014;59(S1):54-55.
35. Nesterova ES, Kravchenko SK, Kovrigina AM, Gemdzhian EG, Magomedova AU, Bariakh EA, Vorobyev VI, Iliushkina EA, Mariin DS, Chernova NG, Gavrilina OA, Lukina AE, Savchenko VG. Front-Line High Dose Therapy with Following Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) for Follicular Lymphoma Patients. *Blood*. 2014;124:5908.
36. Nesterova ES, Kravchenko SK, Gemdjian EG, Kovrigina AM, Osmanov EA. Tumor associated cytotoxic lymphocytes and macrophages as predictive factors in follicular lymphoma. *Biochemistry (Moscow) Supplement. Series A: Membrane and Cell Biology*. 2014;(2):198-205.

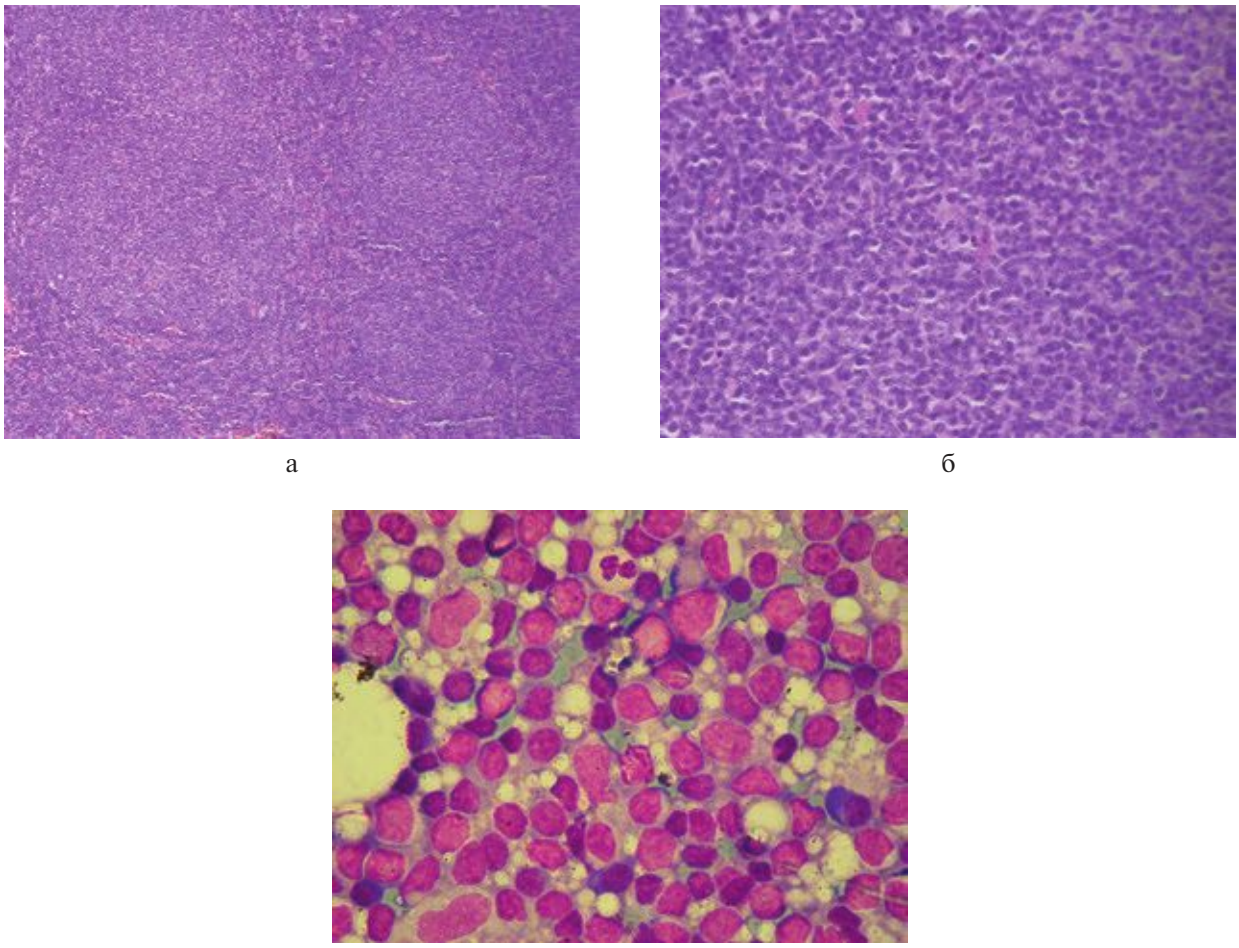
Поступила 10.03.17

К статье *Е.С. Нестеровой и соавт.* «Лейкемизация фолликулярной лимфомы: особенности диагностики и клинического течения редкой формы заболевания»



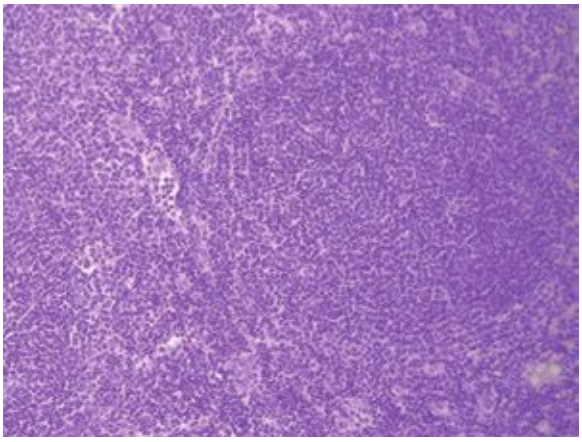
а б

***Рис. 1.* Цитология периферической крови, окраска по Романовскому—Гимзе, ×900.**
а — пациент *Н.*, 56 лет; б — пациентка *С.*, 31 год.

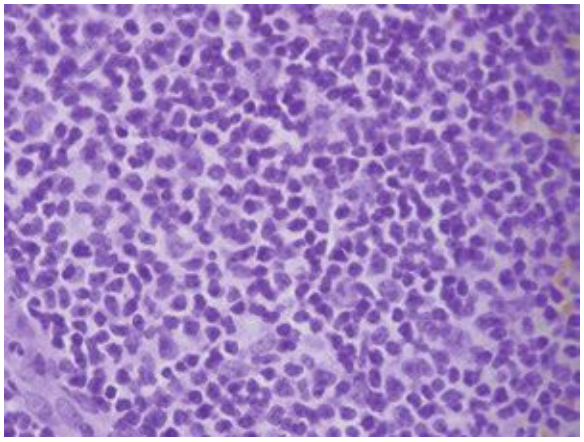


а б в

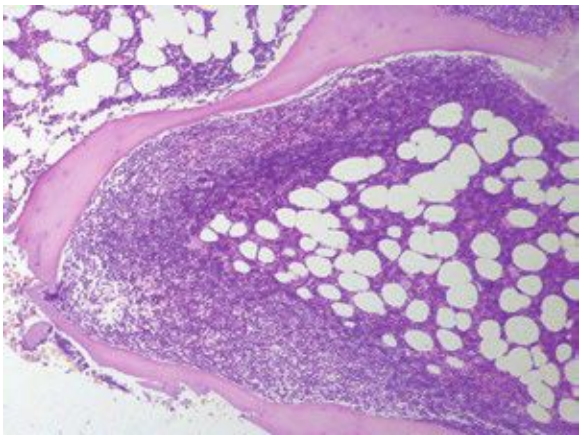
***Рис. 2.* Результаты исследования биоптата периферического ЛУ пациентки *И.*, 21 год.**
а, б — гистологическое исследование: нодулярно-диффузный характер роста, ув. 100 (а) и ув. 400 (б); в — цитология отпечатков, окраска по Романовскому—Гимзе, ув. 900.



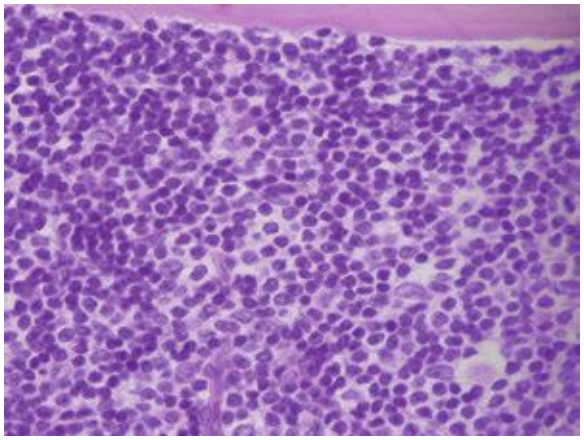
а



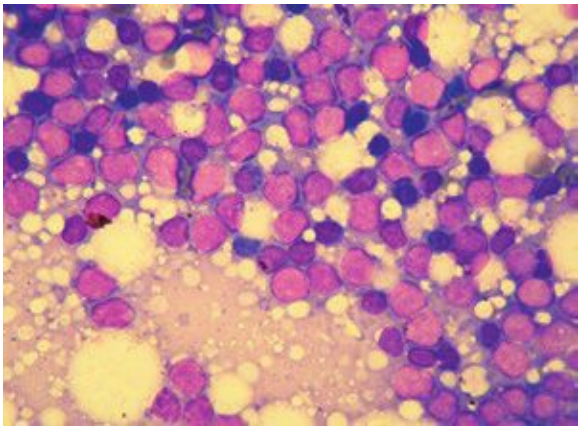
б



в



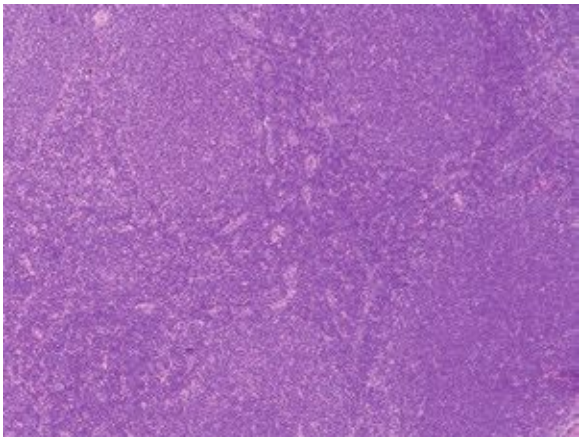
г



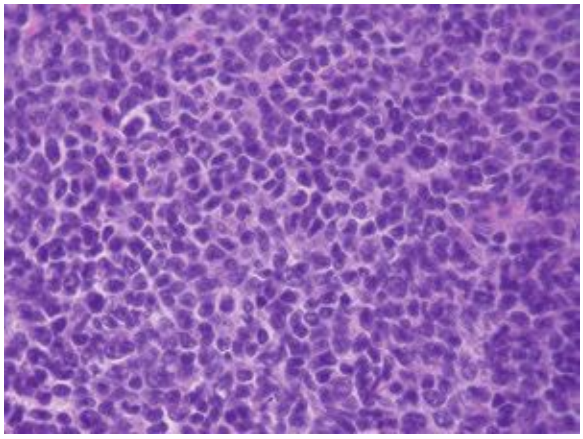
д

Рис. 3. **Результаты исследования биоптата периферического ЛУ и трепанобиоптата КМ пациентки *К.*, 51 год.**
а, б — гистологическое исследование биоптата периферического ЛУ: нодулярно-диффузный характер роста, ув. 200 (а) и ув. 630 (б); в, г — гистологическое исследование трепанобиоптата КМ, ув. 100 (в) и ув. 630 (г); д — цитология отпечатков биоптата периферического ЛУ, окраска по Романовскому—Гимзе, ув. 900.

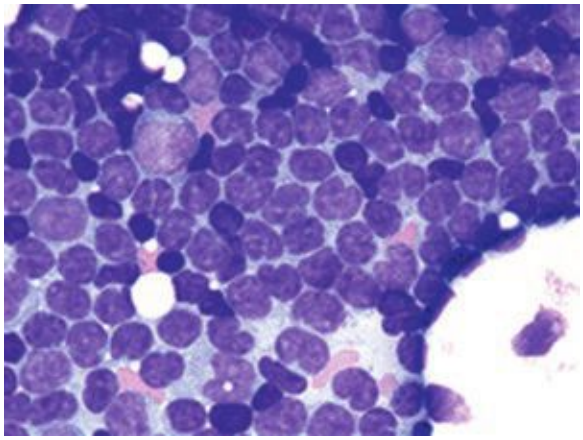
К статье *Е.С. Нестеровой и соавт.* «Лейкемизация фолликулярной лимфомы: особенности диагностики и клинического течения редкой формы заболевания» *(продолжение)*



а



б



в

Рис. 4. **Результаты исследования биоптата периферического ЛУ пациентки *К.*, 69 лет.**
а, б — гистологическое исследование: нодулярно-диффузный характер роста, ув. 299 (а) и ув. 630 (б); в — цитология отпечатков биоптата периферического ЛУ, окраска по Романовскому—Гимзе, ув. 900.

К статье *А.У. Магомедовой и соавт.* «Поражение костного мозга при первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфоме»

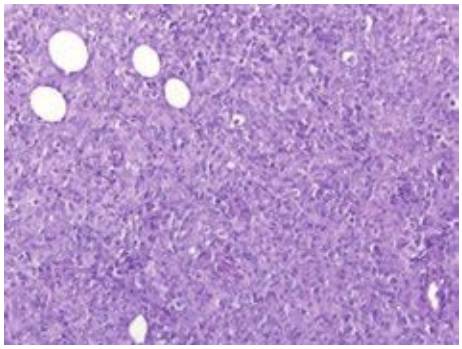


Рис. 1. **Фрагмент фиброзно-жировой ткани с лимфоидным пролифератом из среднего размера и крупных лимфоидных клеток с округло-овальными ядрами, тонкими фиброваскулярными прослойками.**
Окраска гематоксилином и эозином, ув. 200.