



Лечение фолликулярной лимфомы

Р.А. Зуков, д.м.н.^{1, 2, 3}, Ю.В. Батухтина, к.м.н.^{1, 2}, В.А. Хоржевский, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Руслан Александрович Зуков, zukov_rus@mail.ru

Для цитирования: Зуков Р.А., Батухтина Ю.В., Хоржевский В.А. Лечение фолликулярной лимфомы. Эффективная фармакотерапия. 2021; 18 (13): 30–33.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-13-30-33

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

² Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского

³ Сибирский научно-клинический центр ФМБА России

В статье представлен клинический случай лечения индолентной неходжкинской лимфомы (фолликулярной лимфомы) четвертой стадии в молодом возрасте с рецидивирующим течением заболевания, достижением частичного ответа и отсутствием трансформации опухоли. Перспективы лечения фолликулярной лимфомы на данный момент представляются весьма обнадеживающими.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, выживаемость без прогрессирования, ритуксимаб, обинутузумаб

Введение

Фолликулярная лимфома (ФЛ) является наиболее распространенной индолентной неходжкинской лимфомой (НХЛ) в западных странах с ежегодной заболеваемостью 3,4–5 случаев на 100 тыс. населения в Европе и США. Средний возраст постановки диагноза составляет 65 лет, но чаще заболевание регистрируется среди лиц молодого возраста. ФЛ относится к гетерогенным заболеваниям с разным прогнозом, на который влияют клинические, лабораторные показатели и параметры заболевания в каждом конкретном случае. Спонтанные регрессии могут возникать примерно у 5–10% пациентов. Пациенты могут изначально находиться под наблюдением, при этом большинству из них потребует терапия в среднем через три-четыре года после постановки диагноза. Приблизительно у 20% пациентов ранний рецидив наблюдается в течение двух лет после начала терапии первой линии. Таким образом, ФЛ в большинстве случаев имеет затяжное течение с множественными ремиссиями и рецидивами [1]. ФЛ характеризуется диффузной лимфоаденопатией, поражением костного мозга и спленомегалией. Экстранодальное поражение встречается реже. Цитопения считается относительно распространенной, но конституциональные симптомы лихорадки, ночной потливости и потери веса встречаются редко в отсутствие трансформации в диффузную В-крупноклеточную лимфому [2].

Клинический случай

Пациент М., 42 лет, в январе 2018 г. направлен в Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского (КККОД) с жалобами на увеличение лимфоузлов в левой надключичной, подмышечной и паховой областях. При осмотре отмечались отечность мошонки, полового члена, нижних конечностей, в паховых областях диффузно увеличенные лимфоузлы плотные, в надключичных областях справа и слева лимфоузлы до 1 см в диаметре, в подмышечных областях лимфоузлы

до 3 см конгломератами. В КККОД выполнено обследование. Рентгенография грудной клетки от 30 января 2018 г. показала наличие жидкости в плевральной полости слева до 5-го ребра. Плевральная полость дренирована, справа жидкость не определяется. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости от 22 января 2018 г. выявило асцит, очаговое образование в печени 1,1 см. Состояние пациента средней степени тяжести обусловлено двусторонним плевритом и асцитом. В анализах крови – лейкоцитоз $10,44 \times 10^9/\text{л}$ (норма $4-9 \times 10^9/\text{л}$), повышение уровня креатинина до 119 мкмоль/л (норма 61–106 мкмоль/л), снижение уровня общего белка крови до 52,5 г/л (норма 64–83 г/л). 1 февраля 2018 г. выполнена инцизионная биопсия лимфоузла надключичной области слева. В отношении удаленных лимфатических узлов проведены рутинное гистологическое исследование, иммуногистохимическое исследование с панелью антител: CD3, CD20, CD21, CD23, CD5, Cyclin D1, bcl2, bcl6, Ki67, MUM1, CD10. В отношении материала, полученного при отсроченной эксцизионной биопсии, дополнительно осуществлены цитогенетические (FISH) исследования с оценкой реаранжировки генов c-MYC (8q24), BCL2 (18q21), BCL6 (3q27), IGH (14q32).

При гистологическом исследовании биоптата лимфоузла, полученного при эксцизии в 2018 г., отмечались следующие изменения. Рисунок гистологического строения лимфоузла стерт за счет нодулярной пролиферации опухолевых клеток с цитологическими характеристиками centrocyta с примесью единичных центробластов. Нодулярные структуры без отчетливой зоны мантии, варибельной формы и размеров, с различной плотностью расположения. При иммуногистохимическом исследовании – ко-экспрессия клетками, образующими фолликулярные структуры: мембранно CD20, ядерно bcl6, цитоплазматически интенсивно bcl2. Экспрессия интерфолликулярными Т-лимфоцитами CD3 и CD5. В основе опухолевых нодулей определяется организованная сеть фолликулярных дендритных клеток.



Гистиоцитами и эндотелиоцитами экспрессируется Cyclin D1. Индекс пролиферации опухолевых клеток по экспрессии ядерного белка Ki67 – 10–15%. На основании проведенного исследования установлен диагноз фолликулярной лимфомы (цитологический тип 1) с фолликулярным типом роста (рис. 1).

Установлен диагноз: фолликулярная лимфома четвертой стадии (цитологический тип 1) с фолликулярным типом роста, поражением надключичных, подмышечных, паховых лимфоузлов, асцит, двусторонний плеврит, промежуточный риск по FLIP1.

С 19 февраля по 22 июня 2018 г. в КККОД проведено шесть курсов R-СНОР в первой линии терапии. Далее пациент получил два курса ритуксимаба 700 мг один раз в 21 день в монорежиме. После лечения выполнено контрольное обследование. По данным ПЭТ-КТ (позитронно-эмиссионная томография – компьютерная томография) от 19 ноября 2018 г. выявлена метаболическая активность радиофармпрепарата в участках уплотнения корня брыжейки и брыжейки поперечно-ободочной кишки, в подмышечных и паховых лимфоузлах с обеих сторон.

С учетом частичного ответа была начата поддерживающая терапия ритуксимабом один раз в два месяца. Через шесть месяцев выполнено контрольное обследование. По данным ПЭТ-КТ с введением фтордезоксиглюкозы (ФДГ) от 5 февраля 2020 г., генерализованное поражение шейно-надключичных, забрюшинных, подвздошных лимфоузлов, тотальный гидроторакс справа.

ПЭТ-КТ-картина расценена как прогрессирование заболевания. С 28 февраля по 12 июня 2020 г. пациенту в рамках терапии второй линии проведено шесть курсов по схеме R-СНОР, с 2 июля 2020 г. – два курса ритуксимаба в монорежиме. После лечения проведен контрольный осмотр. ПЭТ-КТ с ФДГ от 27 августа 2020 г. показала положительную динамику – уменьшение размеров и метаболической активности поражения лимфоузлов, частичный ответ. В сентябре 2020 г. пациент получил консультацию с помощью средств телемедицины ФГБУ «НМИЦ гематологии». Рекомендовано проведение двух курсов R-ДНАР с целью консолидации. С 12 октября по 6 ноября 2020 г. проведено два курса по схеме R-ДНАР. В декабре 2020 г. выполнено контрольное обследование. Данные ПЭТ-КТ с ФДГ от 8 декабря 2020 г.: по сравнению с исследованием от 27 августа 2020 г. динамика положительная – регресс пораженных лимфоузлов, полный ответ. С декабря 2020 г. пациенту повторно проведены телемедицинские консультации ФГБУ «НМИЦ гематологии» для решения вопроса о тактике лечения. Во время консультаций осуществлен пересмотр гистосканов, морфологический диагноз подтвержден. С учетом морфологической картины опухоли (при пересмотре материала в ФГБУ «НМИЦ гематологии» картина фолликулярной лимфомы 1–2-го цитологического типа с фолликулоподобным ростом), положительной динамики после двух курсов R-ДНАР и гипоплазии костного мозга рекомендована поддерживающая терапия. С 1 апреля 2021 г. в КККОД проведено четыре курса поддерживающей терапии. В октябре 2021 г. пациенту выполнено контрольное обследование. ПЭТ-КТ с ФДГ от 11 октября 2021 г. по сравнению с исследованием от 28 июня 2021 г. показала отрицательную динамику (рис. 2).

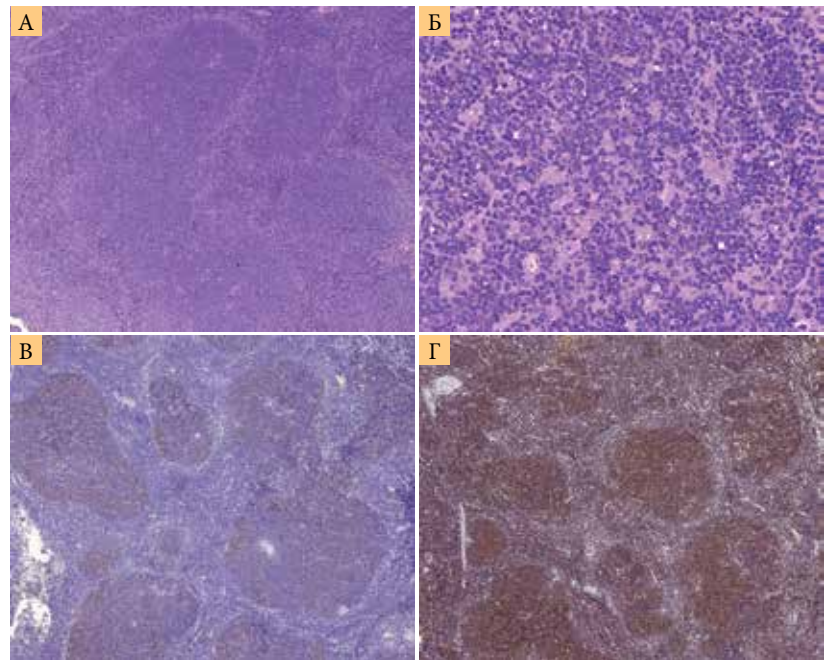


Рис. 1. Результаты иммуногистохимического исследования лимфатического узла 2018 г. (А, Б – опухолевые клетки формируют нодулярные пролифераты, образованные клетками с цитологическими чертами центроцита. В – клетки опухоли экспрессируют bcl6. Г – экспрессия bcl2 клетками опухоли. Увеличение: А, В, Г – 200-кратное, Б – 400-кратное. Окраска: А, Б – гематоксилином и эозином, В, Г – иммуногистохимическая реакция с антителами bcl2 и bcl6 соответственно)

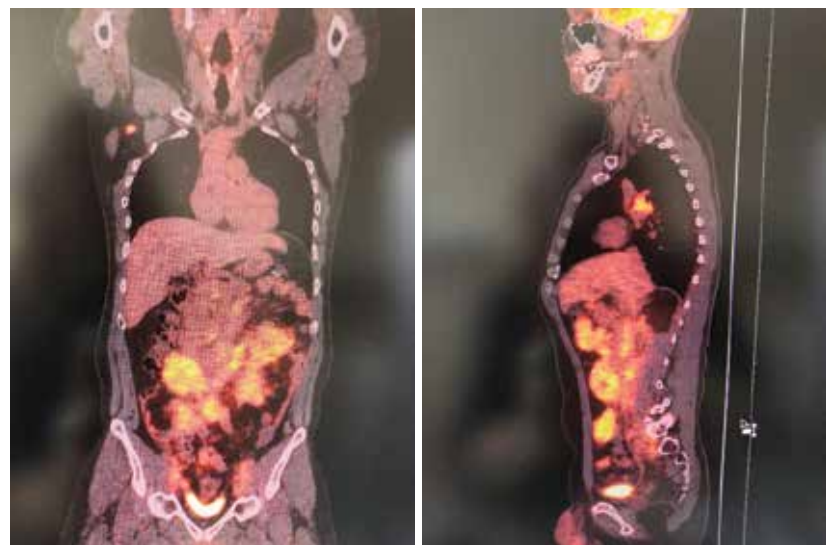


Рис. 2. Результаты ПЭТ-КТ с ФДГ от 11 октября 2021 г. Патологическая гиперметаболическая активность в единичном подчелюстном лимфоузле слева – SUV max 3,8, сцинтиграфический диаметр 10 мм, в единичном подмышечном лимфоузле справа SUV max 6,1, сцинтиграфический диаметр 11 мм, в бронхо-пульмональных лимфоузлах справа и слева SUV max 5,4, сцинтиграфический диаметр 15 мм, в конгломератах забрюшинных парааортальных и парааортальных лимфоузлов SUV max 7,38, в конгломератах брыжеечных лимфоузлов SUV max до 10,10 (было 9,27), в наружных подвздошных лимфоузлах справа и слева SUV max 6,45

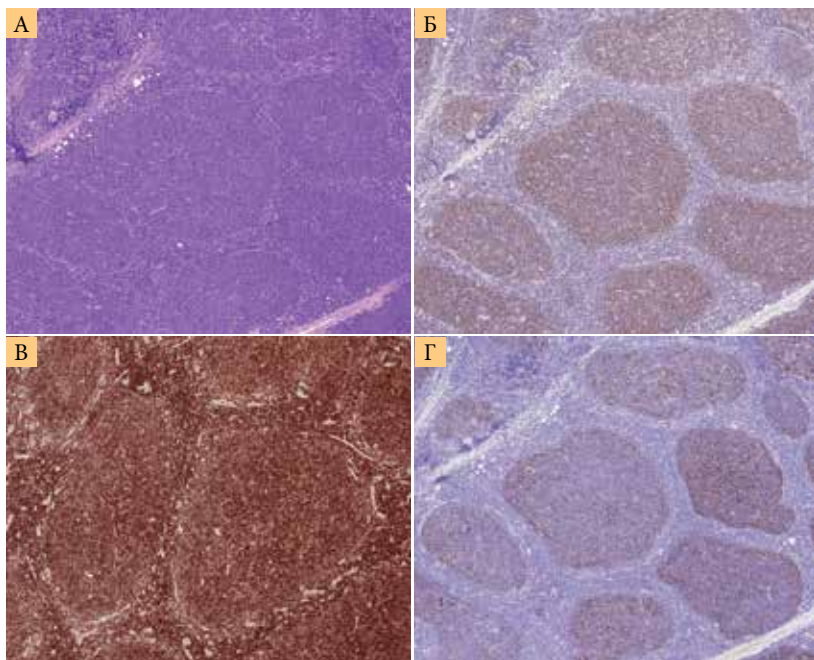


Рис. 3. Результаты иммуногистохимического исследования лимфатического узла, удаленного в 2021 г. (А – опухолевые клетки формируют нодулярные пролифераты, образованные клетками с цитологическими чертами centrocyta. Б – клетки опухоли экспрессируют bcl6. В – экспрессия bcl2 клетками опухоли. Г – организованная сеть фолликулярных дендритных клеток, экспрессирующих CD21. 200-кратное увеличение. Окраска: А – гематоксилином и эозином, Б, В, Г – иммуногистохимическая реакция с антителами bcl6, bcl2, CD21 соответственно)

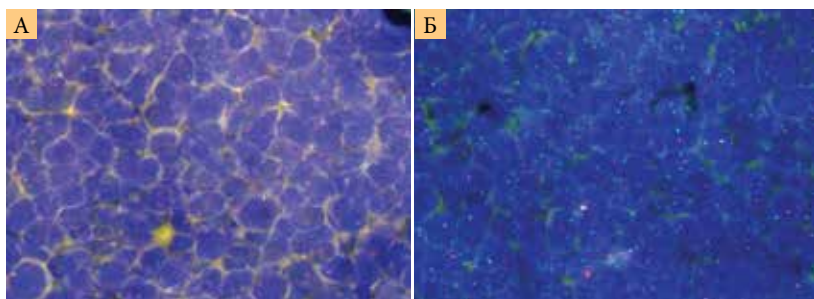


Рис. 4. Цитогенетическое исследование (А – реаранжировка гена bcl2 (18q21) обнаружена в 80% клеток (nuc ish (3'bcl2, 5'bcl2)x2 (3'bcl2sep5'bcl2x1) [42/50]). Б – реаранжировка гена IGH (14q32) обнаружена в 84% клеток (nuc ish;(IgHC, IgHV)x2 (IgHCsepIgHVx1)[42/50])

Учитывая возможность трансформации фолликулярной лимфомы, 9 ноября 2021 г. в КККОД выполнили биопсию лимфоузла верхней трети шеи слева с целью подтверждения рецидива заболевания. При исследовании лимфатического узла, удаленного в 2021 г., иммуноморфологическая картина в целом соответствовала наблюдавшейся в 2018 г. Рисунок гистологического строения лимфатического узла небольших размеров изменен за счет нодулярной пролиферации клеток с преимущественно centrocytarными цитологическими характеристиками и наличием единичных centroblasts. Опухолевые клетки экспрессируют CD20, bcl6, bcl2, CD10 и не экспрессируют Cyclin D1, MUM1, CD3. Ki67 – до 20%. В основе опухолевых фолликулов определя-

ется оформленная сеть фолликулярных дендритных клеток, экспрессирующих CD21, CD23 (рис. 3). На основании результатов исследования установлен диагноз фолликулярной лимфомы, цитологический тип 1–2.

При цитогенетическом исследовании реаранжировка гена IGH (14q32) обнаружена в 84% опухолевых клеток, гена BCL2 (18q21) – в 80% опухолевых клеток (рис. 4). Реаранжировки генов c-MYC (8q24) и BCL6 (2q27) не выявлены. Рецидив заболевания подтвержден. Согласно международным клиническим рекомендациям NCCN 2020 [3], пациенту начали терапию по схеме «обинутузумаб + бендамустин».

Обсуждение

Фолликулярная лимфома относится к индолентным лимфомам, однако течение заболевания и прогноз у пациентов могут значительно отличаться. Клиническая агрессивность опухоли увеличивается с количеством centroblasts, согласно цитологическому типу фолликулярной лимфомы от 1 до 3. Важными факторами, негативно влияющими на исход заболевания, признаны возраст старше 60 лет, третья или четвертая стадии, число вовлеченных лимфатических зон (более четырех), повышенный уровень лактатдегидрогеназы и уровень гемоглобина ниже 120 г/дл, объединенные в шкалу FLIPI. Кроме того, к факторам неблагоприятного прогноза относятся наличие определенных генетических поломок (делеция TP53) и высокая опухолевая нагрузка по критериям GELF (любой конгломерат лимфоузла более 7 см, три или более очага диаметром свыше 3 см, наличие В-симптомов, спленомегалия, симптомы сдавления, плевральный или перитонеальный выпот, лимфоцитоз и нейтропения). В рассматриваемом случае у пациента определена фолликулярная лимфома низкого грейда (цитологического типа) – 1, TP53-делеция не обнаружена. В то же время у пациента выявлены два из пяти факторов риска по шкале FLIPI, что позволяло отнести его к группе промежуточного риска с прогнозом двухлетней общей выживаемости (ОВ) 92% и двухлетней безрецидивной выживаемости 70%. Терапия была начата безотлагательно. Пациент достаточно быстро прогрессировал на терапии первой линии по схеме R-CHOP. Несмотря на эффективность лечения на основе комбинации ритуксимаба и химиотерапии в случае индолентных НХЛ, в том числе ФЛ, значительная часть пациентов становятся устойчивыми к лечению или возникает рецидив заболевания. Для улучшения беспрогрессивной выживаемости и соответственно прогноза пациентов непрерывно идет поиск наиболее эффективных вариантов терапии первой линии. В 2017 г. были опубликованы результаты прямого сравнительного слепого рандомизированного исследования обинутузумаба и ритуксимаба в комбинации с химиотерапией в первой линии терапии ФЛ с последующей моноиммунотерапией в поддержке с участием 1202 пациентов (GALLIUM). Обинутузумаб – первое гликоинженерное гуманизированное анти-CD20-моноклональное антитело 2-го типа. Показано, что комбинация обинутузумаба и химиотерапии с последующей поддержкой позволяет на 34% снизить риск рецидива, прогрессирующего или смерти по сравнению со схемами иммунохимиотерапии и поддержкой на основе ритуксимаба. К сожалению, на момент постановки диагноза данному пациенту в 2018 г. схемы лечения ФЛ в первой линии терапии с обинутузумабом



не входили в российские клинические рекомендации. Эта опция появилась в отечественных рекомендациях в 2020 г. Однако в большинстве случаев заболевание прогрессирует. В связи с этим требуется эффективная последующая терапия. Применение обинутузумаба в комбинации с химиотерапией у пациентов, рефрактерных к ритуксимабу, позволяет достигать ответа в 93–98% случаев. На данный момент, согласно международным рекомендациям NCCN 2020 [3], одной из предпочтительных схем лечения второй и последующих линий терапии является схема «обинутузумаб + бендамустин». В открытом рандомизированном исследовании III фазы GADOLIN сравнивали эффективность и безопасность индукции комбинации обинутузумаба и бендамустина с последующей поддерживающей терапией обинутузумабом и только индукцией бендамустином. Показано, что при медиане наблюдения 31,8 месяца медиана выживаемости без прогрессирования (ВВП) в группе обинутузумаба и бендамустина была выше, чем в группе бендамустина, – 25,8 и 14,1 месяца соответственно. В группе обинутузумаба и бендамустина риск прогрессирования или смерти снизился на 43%, отмечалась также польза от лечения в отношении ОВ, риск смерти снизился на 33% [4].

В последующих линиях изучали несколько новых препаратов. Некоторые из них продемонстрировали обнадеживающие результаты в монорежиме или комбинации. Леналидомид – иммуномодулирующий агент. В исследовании III фазы AUGMENT пациенты были разделены на две группы. Пациенты первой группы получали леналидомид в комбинации с ритуксимабом, пациенты второй – плацебо в комбинации с ритуксимабом. Леналидомид способствовал значительному повышению ВВП – 39,4 против 25,3 месяца [5]. В исследовании II фазы GALEN отмечалась эффективность комбинации обинутузумаба и леналидомида при рецидивирующей ФЛ: через два года бессобытийная выживаемость составила 62,3%, ВВП – 64,7%, ОВ – 86,9%. В отличие от ритуксимаба обинутузумаб усиливает антителозависимую клеточную цитотоксичность, фагоцитоз и прямое уничтожение В-клеток [6]. Персонализированный подход к лечению пациентов с ФЛ основан на биологии заболевания, характеристиках пациента и других факторах. В настоящее время появляются данные исследований I/II фазы нового класса моноклональных антител, применяемых при НХЛ, – биспецифических моноклональных антител, которые одновременно связывают CD20-рецепторы В-клеток и CD3-рецепторы Т-клеток, вызывая опосредованное Т-клетками уничтожение опухолевых В-лимфоцитов. В частности, новое биспецифическое моноклональное антитело мосунетузумаб в монотерапии показало стойкий полный ответ у больных с рефрактерными и рецидивирующими НХЛ, включая фолликулярную лимфому [7]. Таким образом, перспективы в лечении ФЛ на данный момент представляются весьма обнадеживающими. ☺

В исследовании III фазы AUGMENT пациенты были разделены на две группы. Пациенты первой группы получали леналидомид в комбинации с ритуксимабом, пациенты второй – плацебо в комбинации с ритуксимабом. Леналидомид способствовал значительному повышению ВВП – 39,4 против 25,3 месяца [5]. В исследовании II фазы GALEN отмечалась эффективность комбинации обинутузумаба и леналидомида при рецидивирующей ФЛ: через два года бессобытийная выживаемость составила 62,3%, ВВП – 64,7%, ОВ – 86,9%. В отличие от ритуксимаба обинутузумаб усиливает антителозависимую клеточную цитотоксичность, фагоцитоз и прямое уничтожение В-клеток [6]. Персонализированный подход к лечению пациентов с ФЛ основан на биологии заболевания, характеристиках пациента и других факторах. В настоящее время появляются данные исследований I/II фазы нового класса моноклональных антител, применяемых при НХЛ, – биспецифических моноклональных антител, которые одновременно связывают CD20-рецепторы В-клеток и CD3-рецепторы Т-клеток, вызывая опосредованное Т-клетками уничтожение опухолевых В-лимфоцитов. В частности, новое биспецифическое моноклональное антитело мосунетузумаб в монотерапии показало стойкий полный ответ у больных с рефрактерными и рецидивирующими НХЛ, включая фолликулярную лимфому [7]. Таким образом, перспективы в лечении ФЛ на данный момент представляются весьма обнадеживающими. ☺

Литература

1. Matasar M., Stefano L., Barr P., et al. Follicular lymphoma: recent and emerging therapies, treatment strategies, and remaining unmet needs. *Oncologist*. 2019; 24 (11): 1236–1250.
2. Freedman A. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. *Am. J. Hematol.* 2020; 95 (10): 316–327.
3. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf
4. Bruce D., Chua N., Mayer J., et al. Overall survival benefit in patients with rituximab refractory indolent non-Hodgkin lymphoma who received obinutuzumab plus bendamustine induction and obinutuzumab maintenance in the GADOLIN study. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36 (22): 2259–2266.
5. Dada R. Diagnosis and management of follicular lymphoma: a comprehensive review. *Eur. J. Haematol.* 2019; 103 (10): 152–163.
6. Marcus R., Davies A., Ando K., et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (14): 1331–1344.
7. Budde L., Assouline S., Sehn L., et al. Single-agent mosunetuzumab shows durable complete responses in patients with relapsed or refractory B-cell lymphomas: phase I dose-escalation study. *J. Clin. Oncol.* 2021; 40 (5): 481–491.

Treatment of Follicular Lymphoma

R.A. Zukov, PhD, Prof.^{1,2,3}, Yu.V. Batukhtina, PhD^{1,2}, V.A. Khorzhevsky, PhD¹

¹ V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

² A.I. Kryzhanovskiy Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary

³ Siberian Scientific and Clinical Center of the FMBA of Russia

Contact person: Ruslan A. Zukov, zukov_rus@mail.ru

The article presents a clinical case of treatment of indolent non-Hodgkin's lymphoma (follicular lymphoma) stage IV at a young age with a relapsing course of the disease with a partial response and no tumor transformation. The prospects for the treatment of follicular lymphoma at the moment are very interesting and quite encouraging.

Key words: follicular lymphoma, progression-free survival, rituximab, obinutuzumab