

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-24-30



Современные подходы к лечению рецидива фолликулярной лимфомы

Ю.Е. Рябухина, Ф.М. Аббасбейли, П.А. Зейналова, О.Л. Тимофеева, А.Ф. Бацев, Г.Ф. Аллахвердиева, О.В. Синицына, А.Г. Жуков

Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

Контакты: Юлия Евгеньевна Рябухина gemonk.yur@mail.ru

Фолликулярная лимфома – опухоль из зрелых В-лимфоцитов, характеризующаяся преимущественно индолентным течением. Несмотря на успехи в лекарственной терапии 1-й линии, неизбежно возникают рецидивы заболевания, а с увеличением сроков наблюдения возрастает риск трансформации в диффузную В-крупноклеточную лимфому. Выбор дальнейшей программы противоопухолевой терапии основан на результатах проведенного комплексного обследования, повторной биопсии. Кроме этого, учитываются длительность предшествующей ремиссии, вариант ранее проведенного лечения, клиническая манифестация рецидива, соматическое состояние больного и наличие сопутствующих заболеваний.

Представлено клиническое наблюдение пациентки 57 лет с рецидивирующим течением фолликулярной лимфомы, получившей в 1-ю и последующие линии различные режимы химиотерапии в комбинации с ритуксимабом. После выполнения повторной биопсии опухолевого очага и исключения трансформации в диффузную В-крупноклеточную лимфому больной была начата терапия леналидомидом в комбинации с обинутузумабом с достижением частичного противоопухолевого ответа после 4 циклов и уменьшением объема опухоли более чем на 80 % к моменту окончания индукционного этапа лечения. Отсутствие значимых нежелательных явлений на фоне проводимой терапии в совокупности с выраженным противоопухолевым эффектом значительно улучшило качество жизни пациентки.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, рефрактерное/рецидивирующее течение, обинутузумаб, леналидомид

Для цитирования: Рябухина Ю.Е., Аббасбейли Ф.М., Зейналова П.А. и др. Современные подходы к лечению рецидива фолликулярной лимфомы. Онкогематология 2022;17(3):24–30. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-24-30

Modern approaches to the treatment of relapsed follicular lymphoma

Yu. E. Ryabukhina, F. M. Abbasbeyli, P. A. Zeynalova, O. L. Timofeeva, A. F. Batsev, G. F. Allahverdieva, O. V. Sinitsina, A. G. Zhukov

Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia

Contacts: Yuliya Evgen'evna Ryabukhina gemonk.yur@mail.ru

Follicular lymphoma is a tumor of mature B-lymphocytes, characterized by a predominantly indolent course. Despite advances in first-line therapy, disease relapses still occur, and with an increase in the follow-up period, the risk of transformation into diffuse large B-cell lymphoma also increases. The choice of a further anticancer therapy is based on the results of a comprehensive examination and repeated biopsy. In addition, previous remission duration, previous treatment, clinical manifestation of relapse, the patient's somatic condition and comorbidity are taken into account.

A clinical observation of a 57-year-old patient with relapsed follicular lymphoma, who received various chemotherapy regimens in combination with rituximab in the 1st and subsequent lines, is presented. After repeated biopsy and exclusion of transformation into diffuse large B-cell lymphoma, the patient received lenalidomide therapy in combination with obinutuzumab. A partial antitumor response after 4 cycles with decrease in tumor volume by more than 80 % by the end of induction was achieved. The absence of severe adverse events, together with a pronounced antitumor effect, significantly improved the patient's quality of life.

Keywords: follicular lymphoma, refractory/relapsed, obinutuzumab, lenalidomide

For citation: Ryabukhina Yu. E., Abbasbeyli F. M., Zeynalova P. A. et al. Modern approaches to the treatment of relapsed follicular lymphoma. Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(3):24–30. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-24-30

Введение

Фолликулярная лимфома (ФЛ) — опухоль из зрелых В-лимфоцитов, характеризующаяся преимущественно индолентным течением. Несмотря на успехи лекарственной терапии (1-й линии) ФЛ, полное излечение в настоящее время невозможно и рецидивы заболевания остаются неизбежными. Кроме этого, с увеличением сроков наблюдения возрастает риск трансформации в диффузную В-крупноклеточную лимфому, что является одним из определяющих факторов в выборе дальнейшей лечебной тактики. Поэтому наряду с инструментальными методами оценки распространенности рецидива ФЛ необходимо выполнение повторной биопсии с последующим морфоиммуногистохимическим исследованием. После получения результатов комплексного обследования, подтверждения рецидива ФЛ и выявления показаний осуществляется выбор режима лекарственной противоопухолевой терапии. При этом решающими факторами являются длительность предшествующей ремиссии, вариант ранее проведенного лечения, клиническая манифестация рецидива, соматическое состояние больного, наличие сопутствующих заболеваний [1].

Не менее важно учитывать развитие рефрактерности к ритуксимабу, поскольку «золотым стандартом» 1-й линии терапии ФЛ в настоящее время, согласно российским и зарубежным клиническим рекомендациям [2, 3], является сочетание химио- и таргетной (ритуксимаб) терапии с последующим лечением ритуксимабом в поддерживающем режиме в целях увеличения выживаемости без прогрессирования. Однако около 20–25 % пациентов с ФЛ либо не отвечают на стандартную терапию, либо у них развиваются рецидивы заболевания.

С появлением обинутузумаба [4–6], иммунотерапевтического препарата нового поколения, возникли реальные, обоснованные результатами многочисленных исследований [7–9] шансы на благоприятный исход.

Клинический случай

Пациентка А., 57 лет, наблюдается в Онкологическом центре Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» с мая 2021 г.

Из анамнеза известно, что в 2009 г. больной был установлен диагноз ФЛ 1–2-го цитологического типа с вовлечением надключичных и паховых лимфатических узлов, IIIA стадия, FLIPI-2 (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) score 1 (низкий риск). Пациентке были проведены 8 циклов иммунохимиотерапии по программе R-COP с достижением полного метаболического ответа, лучевая терапия на паховую область слева (разовая очаговая доза 2 Гр, суммарная очаговая доза 36 Гр), монотерапия ритуксимабом в поддерживающем режиме до 2011 г. В 2013 г. диагностирован первый рецидив ФЛ с вовлечением периферических и внутригрудных лимфатических узлов, в связи с чем больная

получила 5 циклов иммунохимиотерапии по схеме R-B (достигнут полный метаболический ответ) с последующим введением ритуксимаба в поддерживающем режиме до 2017 г. В связи с повторным рецидивом ФЛ с вовлечением зон исходного поражения больной с 2019 по 2020 г. было проведено 6 циклов по программе R-COP с частичным метаболическим эффектом, начата поддерживающая терапия ритуксимабом.

В декабре 2020 г. больная отметила появление и быстрое увеличение в размере опухолевого образования на передней поверхности грудной стенки справа, увеличение подмышечных и паховых лимфатических узлов с 2 сторон. Появился и стал нарастать болевой синдром в паховой области справа с иррадиацией в правую нижнюю конечность. С данными жалобами пациентка обратилась на консультацию гематолога в Онкологический центр Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» в мае 2021 г.

При осмотре обращает на себя внимание наличие опухолевого образования на передней поверхности грудной стенки, у нижне-внутреннего края правой молочной железы, размером около 50 × 40 мм (рис. 1). Пальпаторно определяются увеличенные до 30–40 мм паховые лимфатические узлы справа.

В анализах крови без патологии. По данным ультразвукового исследования в нижне-внутреннем квадранте правой молочной железы, над телом грудины определяется опухолевый узел неоднородной структуры, размером 57 × 47 мм. В паховой области справа — множественные лимфатические узлы размером до 53 × 18 мм. В подключичной области слева — конгломерат увеличенных лимфатических узлов до 35 × 16 мм.

При гистологическом исследовании трепанобиоптата костного мозга данных о наличии опухолевого процесса не получено.



Рис. 1. Опухолевое образование на передней поверхности грудной стенки, у внутреннего края правой молочной железы, размером около 50 × 40 мм (до начала терапии)

Fig. 1. Tumor mass on the chest wall anterior surface, at the inner edge of the right breast, about 50 × 40 mm in size (before therapy)

С учетом анамнеза, результатов проведенного комплексного обследования, включая позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, заподозрен очередной рецидив ФЛ с вовлечением периферических лимфатических узлов, правой молочной железы, мягких тканей передней грудной стенки.

Для определения дальнейшей тактики лечения проведен онкологический консилиум с участием гематологов и хирургов. Принято решение о симультанном выполнении биопсии опухолевого образования на передней поверхности грудной стенки и эксцизионной биопсии правого пахового лимфатического узла с последующим цитологическим, гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями. Цитологическая картина (рис. 2) в отпечатках обоих биоптатов оказалась схожей.

При гистологическом исследовании обоих биоптатов (рис. 3) также отмечается схожая морфологическая картина: диффузный пролиферат из клеток малого и среднего размера, среди которых определяются центроцито- и центробластоподобные формы.

В целях уточнения иммунофенотипа и исключения трансформации в диффузную В-крупноклеточную лимфому было выполнено иммуногистохимическое исследование: $\text{CD}20^+$ (диффузная выраженная мембранная экспрессия), $\text{CD}10^+$ (диффузная слабовыраженная мембранная экспрессия), $\text{CD}23^+$ (диффузная выраженная мембранная экспрессия в опухоли), $\text{BCL}2^+$ (диффузная выраженная мембранная экспрессия), $\text{BCL}6^+$ (диффузная умеренная мембранная экспрессия), Ki-67 около 10 %, $\text{CD}3^-$, $\text{CD}5^-$, $\text{CD}21^-$ (выявляет дезорганизованную сеть фолликулярных

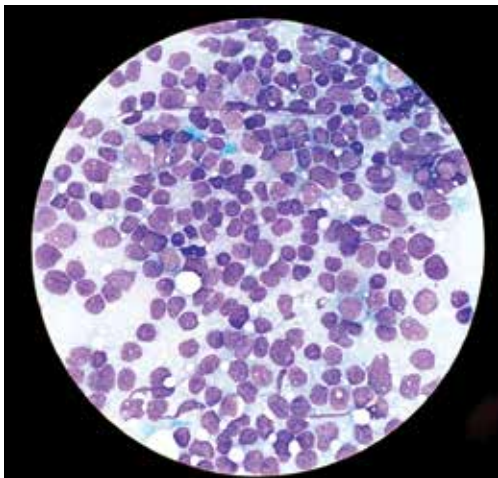


Рис. 2. Цитологическое исследование отпечатков биоптата пахового лимфатического узла и мягких тканей передней грудной стенки ($\times 100$, окраска по Паппенгейму). Популяция лимфоидных клеток относительно крупного размера с мономорфным строением хроматина. Часть клеток содержит округлые ядрышки. Заключение: неходжкинская лимфома (фолликулярная?)

Fig. 2. Cytological examination of biopsy specimen imprints of the inguinal lymph node and anterior chest wall soft tissues ($\times 100$, Papanheim stain). A population of relatively large lymphoid cells with a monomorphic chromatin structure. Some cells contain rounded nucleoli. Conclusion: non-Hodgkin's lymphoma (follicular?)

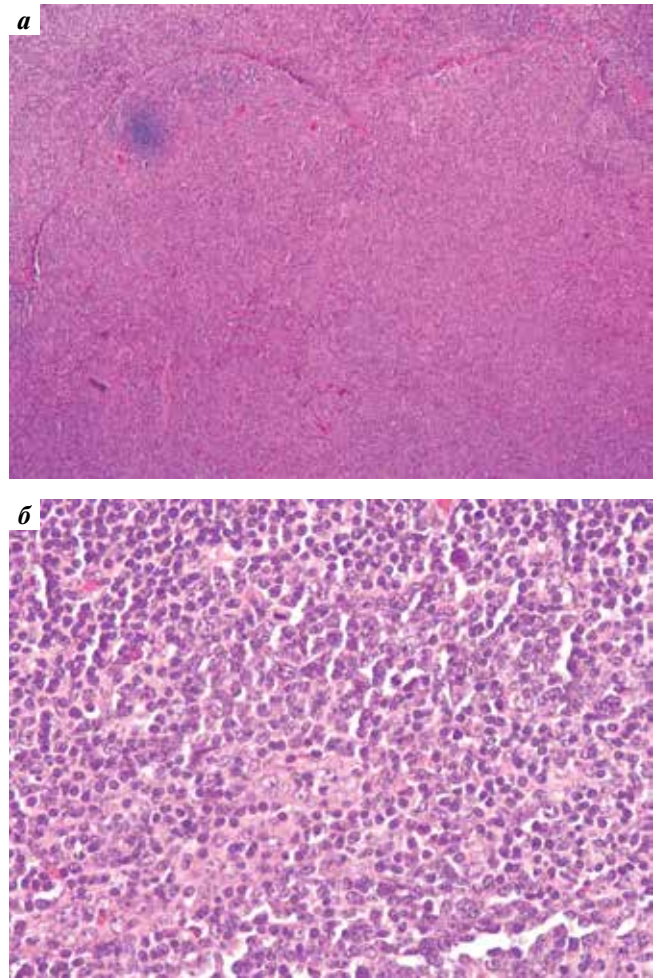


Рис. 3. Гистологическое исследование биоптата пахового лимфатического узла и мягких тканей передней грудной стенки. Гистологическая картина может соответствовать фолликулярной лимфоме с преимущественно диффузным типом роста: а – лимфатический узел с нарушенным строением за счет преимущественно диффузного пролиферата лимфоидных клеток, местами формирующего фолликулы с нечеткими контурами ($\times 50$, окраска гематоксилином и эозином); б – фолликулы состоят преимущественно из центроцитов и немногочисленных центробластов (до 6 в поле зрения) ($\times 400$, окраска гематоксилином и эозином)

Fig. 3. Histological examination of inguinal lymph node and anterior chest wall soft tissues biopsy specimen. The histological picture may correspond to follicular lymphoma with a predominantly diffuse growth pattern: a – deformed lymph node due to a predominantly diffuse proliferation of lymphoid cells, forming follicles with fuzzy contours ($\times 50$, hematoxylin and eosin staining); b – follicles consist mainly of centrocytes and a few centroblasts (up to 6 per field of view) ($\times 400$, hematoxylin and eosin staining)

дендритных клеток), $\text{MUM}1^-$, реакция на циклин $\text{D}1$ отрицательная. Заключение: иммунофенотип ФЛ с преимущественно диффузным типом роста, 1–2-го цитологического типа (рис. 4).

На основании результатов проведенного всестороннего обследования у больной подтвержден 3-й поздний рецидив ФЛ 1–2-го цитологического типа с вовлечением подмышечных лимфатических узлов с обеих сторон, паховых и подвздошных лимфатических узлов справа, правой молочной железы, мягких тканей передней грудной стенки справа (bulk), IVA стадия, FLIPI-2 score 1 (низкий риск).

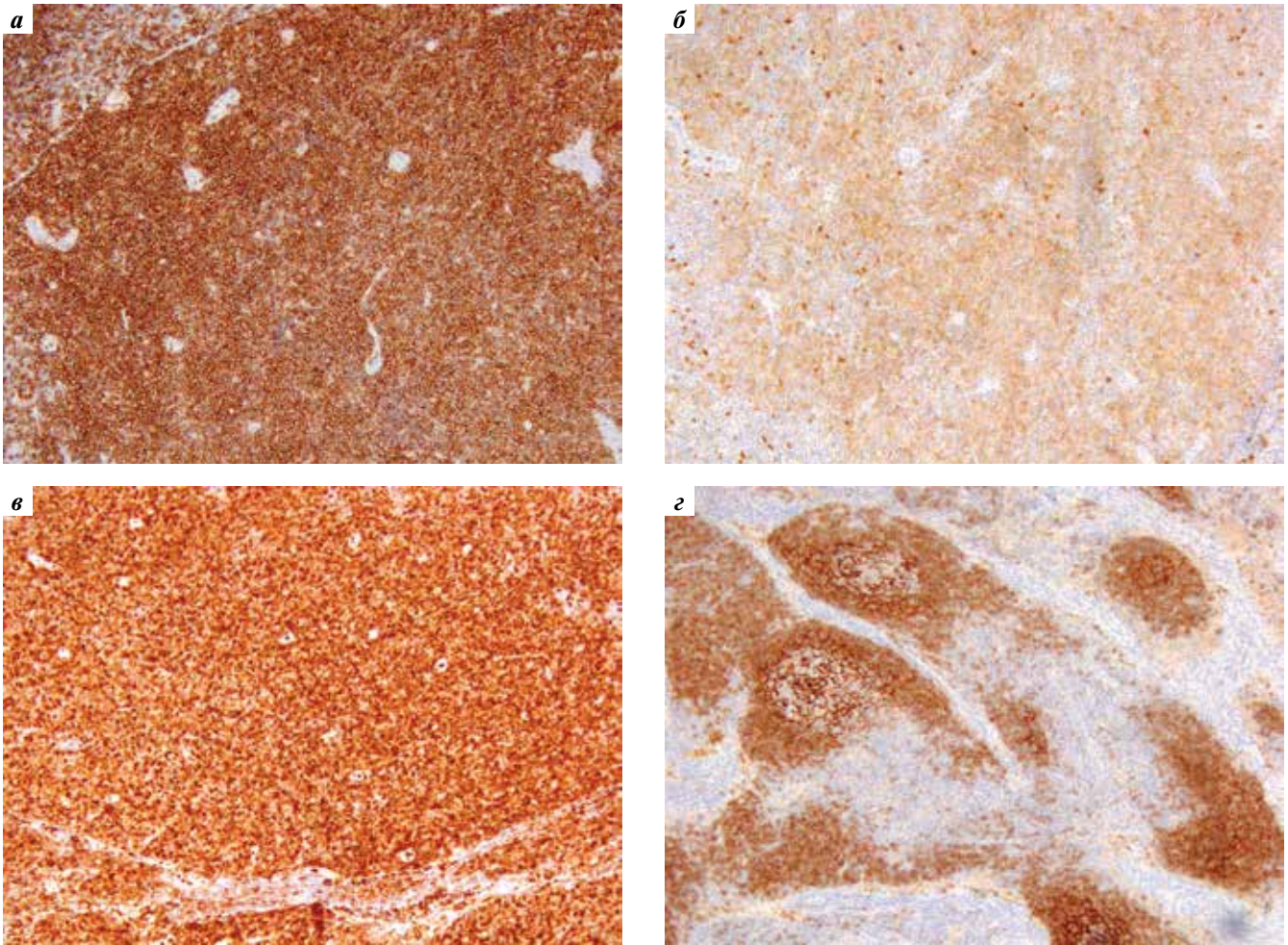


Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование биоптата пахового лимфатического узла и мягких тканей передней грудной стенки ($\times 100$). Иммунофенотип фолликулярной лимфомы с преимущественно диффузным типом роста, 1–2-го цитологического типа: а – клетки фолликулов экспрессируют CD20; б – отмечается слабовыраженная мембранная экспрессия CD10; в – диффузная мембранно-цитоплазматическая экспрессия BCL6; г – CD21 выявляет дезорганизованную сеть фолликулярных дендритных клеток

Fig. 4. Immunohistochemical examination of inguinal lymph node and anterior chest wall soft tissues biopsy specimen ($\times 100$). Immunophenotype of follicular lymphoma with a predominantly diffuse type of growth, cytological type 1–2: а – follicle cells express CD20; б – a weak membrane expression of CD10; в – diffuse membrane-cytoplasmic expression of BCL6; г – CD21 reveals a disorganized network of follicular dendritic cells

С учетом многократных циклов иммунохимиотерапии (в комбинации с ритуксимабом) в анамнезе, а также международных клинических рекомендаций по лечению рецидивов ФЛ [3, 10] (рис. 5) больной с мая 2021 г. начата терапия леналидомидом (в дозе 20 мг внутрь ежедневно со 2-го по 22-й день каждого 28-дневного цикла) в сочетании с другим анти-CD20 моноклональным антителом – обинутузумабом (в дозе 1000 мг внутривенная инфузия в 1-й день каждого 28-дневного цикла).

После 4 циклов проводимой терапии у пациентки зафиксировано значительное уменьшение опухолевого образования в мягких тканях передней грудной стенки: по данным ультразвукового исследования – с 57×47 до 35×20 мм, пальпаторно – с 50×40 до 30×15 мм (рис. 6).

Больная стала отмечать уменьшение паховых лимфатических узлов справа, значительное улучшение общего самочувствия, полное купирование болевого синдрома в паховой области справа.

Терапия леналидомидом и обинутузумабом была продолжена до 6 циклов суммарно.

По данным контрольного обследования (после окончания 6-го цикла) достигнута выраженная частичная ремиссия (сокращение объема опухоли на 80–85 %).

При осмотре отмечается дальнейшее значительное уменьшение опухолевого образования на передней поверхности грудной стенки (рис. 7), паховые лимфатические узлы при пальпации не увеличены.

На фоне проводимого лечения не было зафиксировано значимых побочных эффектов.

После 1-го и 2-го циклов иммунохимиотерапии наблюдалась нейтропения I–II степеней. Среди нежелательных негематологических явлений были отмечены появление аллергической реакции в виде крапивницы и токсико-аллергический дерматит (на фоне первого введения обинутузумаба).

Согласно международным клиническим рекомендациям по лечению рецидивов ФЛ [3] (см. рис. 5) больной


 National Comprehensive Cancer Network®	NCCN Guidelines Version 2.2022 Follicular Lymphoma (grade 1–2)	NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion
<p align="center">ПРЕДЛАГАЕМЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ РЕЖИМЫ / SUGGESTED TREATMENT REGIMENS</p> <p align="center">Одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов биоаналог является подходящей заменой ритуксимабу / An Food and Drug Administration-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab</p>		
<p align="center">ТЕРАПИЯ 2-Й ЛИНИИ / SECOND-LINE THERAPY</p>		
<p>Предпочтительные режимы (в алфавитном порядке) / Preferred regimens (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> Бендамустин + обинутузумаб или ритуксимаб (не рекомендуется при предшествующей терапии бендамустином) / Bendamustine + obinutuzumab or rituximab (not recommended if treated with prior bendamustine) CHOP + обинутузумаб или ритуксимаб / CHOP + obinutuzumab or rituximab CVP + обинутузумаб или ритуксимаб / CVP + obinutuzumab or rituximab Леналидомид + ритуксимаб / Lenalidomide + rituximab <p>Другие рекомендуемые режимы (в алфавитном порядке) / Other recommended regimens (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> Ибритумумаб туксетан / Ibritumomab tiuxetan Леналидомид (если не является кандидатом для терапии анти-CD20 моноклональными антителами) / Lenalidomide (if not a candidate for anti-CD20 monoclonal antibody therapy) Леналидомид + обинутузумаб / Lenalidomide + obinutuzumab Обинутузумаб / Obinutuzumab Ритуксимаб / Rituximab <p>См. терапию 2-й линии для диффузной В-крупноклеточной лимфомы (BCEL-C 2 из 6) без учета возможности трансплантации / See second-line therapy for diffuse large B-cell lymphoma (BCEL-C 2 of 6) without regard to transplantability</p>		
<p align="center">ТЕРАПИЯ 2-Й ЛИНИИ ДЛЯ ПОЖИЛЫХ ИЛИ НЕМОЩНЫХ (если, по мнению лечащего врача, ни одна из терапевтических опций не является переносимой) / SECOND-LINE THERAPY FOR ELDERLY OR INFIRM (if none of the therapies is expected to be tolerable in the opinion of treating physician)</p>		
<p>Предпочтительные режимы / Preferred regimen</p> <ul style="list-style-type: none"> Ритуксимаб (375 мг/м² еженедельно, 4 введения) / Rituximab (375 mg/m² weekly for 4 doses) <p>Другие рекомендуемые режимы / Other recommended regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> Хлорамбуцил ± ритуксимаб / Chlorambucil ± rituximab Циклофосфамид ± ритуксимаб / Cyclophosphamide ± rituximab Таземетостат (рецидивирующее/рефрактерное заболевание (EZH2 «дикого» типа или неизвестен) у пациентов, у которых нет удовлетворительных альтернативных вариантов лечения) / Tazemetostat (EZH2 wild type or unknown relapsed/refractory disease in patients who have no satisfactory alternative treatment options) Ибритумумаб туксетан (категория 2B) / Ibritumomab tiuxetan (category 2B) 		
<p align="center">КОНСОЛИДАЦИЯ 2-Й ЛИНИИ ИЛИ ПРОДЛЕННОЕ ДОЗИРОВАНИЕ (опционально) / SECOND-LINE CONSOLIDATION OR EXTENDED DOSING (optional)</p>		
<p>Предпочтительные режимы / Preferred regimen</p> <ul style="list-style-type: none"> Поддерживающая терапия ритуксимабом 375 мг/м², 1 введение каждые 12 нед в течение 2 лет (категория 1) / Rituximab maintenance 375 mg/m² one dose every 12 weeks for 2 years (category 1) Поддерживающая терапия обинутузумабом при рефрактерности к ритуксимабу (1 г каждые 8 нед, всего 12 введений) / Obinutuzumab maintenance for rituximab-refractory disease (1 g every 8 weeks for total of 12 doses) <p>Другие рекомендуемые режимы / Other recommended regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> Высокодозная терапия с поддержкой аутологичными стволовыми клетками / High-dose therapy with autologous stem cell rescue Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в отдельных случаях / Allogeneic hematopoietic cell transplant in selected cases <p>Все рекомендации относятся к категории 2А, если не указано иное / All recommendations are category 2A unless otherwise indicated</p>		

Рис. 5. Фолликулярная лимфома (I–II степени). Терапия 2-й линии. Руководство Национальной сети по борьбе с раком (NCCN), версия 2.2022
Fig. 5. Follicular lymphoma (grade 1–2). Second-line therapy. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guideline, version 2.2022

с декабря 2021 г. продолжена терапия обинутузумабом (в дозе 1000 мг внутривенная инфузия каждые 8 нед) и леналидомидом (в дозе 10 мг внутрь ежедневно со 2-го по 22-й день каждого 28-дневного цикла) в поддерживающем режиме (планируется 12 циклов). Очередное контрольное обследование запланировано на май — июнь 2022 г.

Обсуждение

В последние годы достигнуты значительные успехи в терапии ФЛ. Благодаря полученным знаниям мо-

лекулярной биологии опухоли стало возможным улучшить прогноз заболевания, однако рецидивы остаются неизбежными. Выбор программы иммунохимиотерапии при каждом последующем рецидиве ФЛ должен быть направлен на достижение контроля над заболеванием, минимизацию токсичности и повышение качества жизни. Помимо генетических изменений, встречающихся при ФЛ с разной частотой, показано, что большую роль в развитии как первичного заболевания, так и рецидива играют нарушения в иммунном микроокружении, подавляется нормальная активность



Рис. 6. Опухолевое образование на передней поверхности грудной стенки, у внутреннего края правой молочной железы, размером около 30 × 15 мм (после 4 циклов терапии леналидомидом и обинутузумабом)
Fig. 6. Tumor mass on the chest wall anterior surface, at the inner edge of the right breast, about 30 × 15 mm in size (after 4 therapy cycles with lenalidomide and obinutuzumab)

Т- и NK-клеток [11]. Это диктует необходимость поиска новых таргетных препаратов в лечении ФЛ.

Леналидомид — иммуномодулятор, обладающий прямой антипролиферативной активностью в отношении опухолевых клеток, усиливает действие Т- и NK-клеток, повышает антителозависимую клеточную цитотоксичность и антителозависимый клеточный фагоцитоз [12, 13]. Согласно результатам исследований, проведенных к настоящему времени, при использовании леналидомид в комбинации с ритуксимабом в лечении пациентов с рецидивами ФЛ получены многообещающие данные: медиана времени до прогрессирования составила 2 года, общий ответ — 76 %, полная ремиссия была зафиксирована у 39 % пациентов [12].

По сравнению с ритуксимабом гликоинженерное анти-CD20 моноклональное антитело 2-го типа обинутузумаб обладает большей антителозависимой и меньшей комплементзависимой цитотоксичностью, в связи с чем способность к прямой гибели опухолевых В-клеток у обинутузумаба больше, чем у ритуксимаба, а действие осуществляется также на клетки, устойчивые к апоптозу. Благодаря модифицированной системе гликозилирования действие обинутузумаба проявляется в более выраженном истощении пула В-клеток и повышенной противоопухолевой активности [14]. В проведенных крупных рандомизированных исследованиях по оценке эффективности комбинации леналидомид и обинутузумаба в лечении рецидивов и рефрактерных форм ФЛ было показано, что уже на этапе индукции общий ответ был достигнут у 79 % пациентов, 2-летняя выживаемость без прогрессирования составила 65 %, общая выживаемость — 87 %. Доля пациентов, у которых был достигнут наилучший общий ответ, составила 70 %. Из наиболее частых нежелательных явлений наблюдались астения, нейтропения, бронхиты, диарея — в 40–60 % случаев [10].

В представленном нами клиническом случае частичная ремиссия (сокращение объема опухоли более



Рис. 7. Опухолевое образование на передней поверхности грудной стенки, у внутреннего края правой молочной железы, размером около 20 × 10 мм (после 6 циклов терапии леналидомидом и обинутузумабом)
Fig. 7. Tumor mass on the chest wall anterior surface, at the inner edge of the right breast, about 20 × 10 mm in size (after 6 therapy cycles with lenalidomide and obinutuzumab)

50 %) была достигнута уже после 4 циклов иммунохимиотерапии леналидомидом и обинутузумабом, а к моменту окончания индукционного лечения отмечалось уменьшение объема опухоли более чем на 80 % (по критериям Cheson, 2007). Среди нежелательных побочных явлений зафиксированы появление аллергической реакции в виде крапивницы и токсико-аллергический дерматит (на фоне первого введения обинутузумаба). Гематологическая токсичность проявлялась нейтропенией I–II степеней (после 1-го и 2-го циклов иммунохимиотерапии).

Поскольку при длительном течении ФЛ существует риск трансформации в диффузную В-крупноклеточную лимфому, ухудшения прогноза заболевания, тактика терапии в этом случае отличается от таковой при рецидивах или рефрактерной ФЛ [15]. Диагноз трансформированной ФЛ устанавливается на основании данных гистологического исследования биоптата, что и было представлено в клиническом наблюдении. В нашем случае признаки трансформации ФЛ в диффузную В-крупноклеточную лимфому не выявлены, а выбор дальнейшей программы иммунохимиотерапии определялся методами предшествующего лечения, длительностью ремиссии, а также результатами ранее проведенных исследований.

Заключение

Комбинация обинутузумаба и леналидомид обладает активным иммуномодулирующим действием на опухолевые В-клетки при ФЛ. Управляемый профиль возможных побочных эффектов позволяет успешно применять данный режим у пациентов с рецидивами и рефрактерной ФЛ. Комплексный подход к терапии с учетом клинических, генетических и эпигенетических факторов может способствовать эффективности лечения, улучшению качества жизни и благоприятному прогнозу.

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

1. Matasar M.J., Luminari S., Baar P.M. et al. Follicular lymphoma: recent and emerging therapies, treatment strategies, and remaining unmet needs. *Oncologist* 2019;24(11):1–15. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0138
2. Бабичева Л.Г., Тумян Г.С., Османов Е.А. и др. Фолликулярная лимфома. Клинические рекомендации. Современная онкология 2020;22(2):34–51. [Babicheva L.G., Tumyan G.S., Osmanov E.A. et al. Follicular lymphoma. Clinical guidelines. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2020;22(2):34–51. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200131
3. Follicular Lymphoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2022.
4. Niederfellner G., Lammens A., Mundigl O. et al. Epitope characterization and crystal structure of GA101 provide insights into the molecular basis for type I/II distinction of CD20 antibodies. *Blood* 2011;118(2):358–67. DOI: 10.1182/blood-2010-09-305847
5. GAZYVA full Prescribing Information. South San Francisco, CA: Genentech USA, Inc., 2016.
6. Golay J., Da Roit F., Bologna L. et al. Glycoengineered CD20 antibody obinutuzumab activates neutrophils and mediates phagocytosis through CD16B more efficiently than rituximab. *Blood* 2013;122(20):3482–91. DOI: 10.1182/blood-2013-05-504043
7. Cheson B.D., Chua N., Mayer J. et al. Overall survival benefit in patients with rituximabrefractory indolent non-Hodgkin lymphoma who received obinutuzumab plus bendamustine induction and obinutuzumab maintenance in the GADOLIn study. *J Clin Oncol* 2018;36(22):2259–66. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.3656
8. Radford J., Davies A., Cartron G. et al. Obinutuzumab (GA101) plus CHOP or FC in relapsed/refractory follicular lymphoma: results of the GAUDI study (BO21000). *Blood* 2013;122(7):1137–43. DOI: 10.1182/blood-2013-01-481341
9. Salles G., Morschhauser F., Solal-Céligny P. et al. Obinutuzumab (GA101) in patients with relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma: results from the phase II GAUGUIn study. *J Clin Oncol* 2013;31(23):2920–6. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.9718
10. 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
11. Morschhauser F., Le Gouill S., Feugier P. et al. Obinutuzumab combined with lenalidomide for relapsed or refractory follicular B-cell lymphoma (GALEN): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Haematol* 2019;6(8):e429–37. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30089-4
12. Leonard J.P., Jung S.H., Johnson J. et al. Randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma: CALGB 50401 (alliance). *J Clin Oncol* 2015;33(31):3635–40. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.9258
13. Gribben J.G., Fowler N., Morschhauser F. Mechanisms of action of lenalidomide in B-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2015;33(25):2803–11. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.5363
14. Mossner E., Brunker P., Moser S. et al. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. *Blood* 2010;115(22):4393–402. DOI: 10.1182/blood-2009-06-225979
15. Link B.K., Maurer M.J., Nowakowski G.S. et al. Rates and outcomes of follicular lymphoma transformation in the immunochemotherapy era: a report from the University of Iowa/MayoClinic Specialized Program of Research Excellence Molecular Epidemiology Resource. *J Clin Oncol* 2013;31(26):3272–8. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.3990

Вклад авторов

Ю.Е. Рябухина: выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
 Ф.М. Аббасбейли, О.Л. Тимофеева: выполнение диагностических процедур, анализ полученных данных, назначение лекарственной терапии, наблюдение пациента;
 П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи, научное консультирование;
 А.Ф. Батев: консультирование, выполнение хирургических операций, получение данных для анализа, наблюдение пациента;
 Г.Ф. Аллахвердиева: выполнение диагностических процедур, анализ полученных данных, наблюдение пациента;
 О.В. Синицына, А.Г. Жуков: диагностика, экспертная оценка данных, научное консультирование.

Authors' contributions

Yu.E. Ryabukhina: diagnostic procedures, data analysis and interpretation, review of publications on the article topic, article writing;
 F.M. Abbasbeyli, O.L. Timofeeva: diagnostic procedures, data analysis, prescribing drug therapy, patient monitoring;
 P.A. Zeinalova: research design development, scientific article editing, scientific consulting;
 A.F. Batsev: consulting, surgical operations, obtaining data for analysis, patient monitoring;
 G.F. Allakhverdieva: diagnostic procedures, data analysis, patient monitoring;
 O.V. Sinitsina, A.G. Zhukov: diagnostics, expert data evaluation, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>
 Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>
 П.А. Зейналова / P.A. Zeinalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>
 О.Л. Тимофеева / O.L. Timofeeva: <https://orcid.org/0000-0002-6229-7300>
 А.Ф. Батев / A.F. Batsev: <https://orcid.org/0000-0002-1794-7247>
 Г.Ф. Аллахвердиева / G.F. Allakhverdieva: <https://orcid.org/0000-0001-5910-5892>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

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

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

Статья поступила: 21.02.2022. **Принята к публикации:** 29.04.2022.

Article submitted: 21.02.2022. **Accepted for publication:** 29.04.2022.