

DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-1-53-60

ПРИМЕНЕНИЕ ОБИНУТУЗУМАБА В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ. ОПЫТ ОТДЕЛЕНИЯ ОНКОГЕМАТОЛОГИИ КЛИНИЧЕСКОГО ГОСПИТАЛЯ «ЛАПИНО»

Ю.Е. Рябухина¹, П.А. Зейналова^{1,2}, О.Л. Тимофеева¹, Ф.М. Аббасбейли¹, Г.Ф. Аллахвердиева¹, А.Г. Жуков¹, Т.Т. Валиев²

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

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

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

Фолликулярная лимфома (ФЛ), являясь наиболее распространенным типом индолентных лимфом, характеризуется рецидивирующим течением и гетерогенностью клинических проявлений. Выбор программы терапии пациентов как с впервые выявленной ФЛ, так и с рецидивами определяется преимущественно объемом опухоли. Наряду с тем, что использование ритуксимабсодержащих режимов привело к увеличению выживаемости без прогрессирования, в некоторых случаях отмечается рефрактерность опухоли к ритуксимабу. Понимание механизмов молекулярного патогенеза ФЛ и действия анти-CD20 моноклональных антител способствовало разработке новых препаратов, обладающих рядом преимуществ по сравнению с ритуксимабом. По данным проведенных крупных рандомизированных исследований, применение гликоинженерного моноклонального анти-CD20-антитела II типа обинутузама в комбинации с химиотерапией у пациентов с ФЛ наряду с управляемым профилем токсичности привело к более длительной выживаемости без прогрессирования и бессобытийной выживаемости по сравнению с группой больных, получавших ритуксимаб.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, обинутузамаб, противоопухолевый эффект

Для цитирования: Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А., Тимофеева О.Л. и др. Применение обинутузама в терапии пациентов с впервые выявленной фолликулярной лимфомой. Опыт отделения онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино». MD-Onco 2023;3(1):53–60. DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-1-53-60

USE OF OBINUTUZUMAB IN THERAPY OF PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED FOLLICULAR LYMPHOMA. EXPERIENCE OF THE ONCOHEMATOLOGY DIVISION OF THE CLINICAL HOSPITAL “LAPINO”

Yu.E. Ryabukhina¹, P.A. Zeynalova^{1,2}, O.L. Timofeeva¹, F.M. Abbasbeyli¹, G.F. Allakhverdieva¹, A.G. Zhukov¹, T.T. Valiev²

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

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

Contacts: Yulia Evgenyevna Ryabukhina gemonk.yur@mail.ru

Follicular lymphoma (FL) is the most common indolent form of lymphoma and characterized by recurrent course and heterogenous clinical signs. Selection of treatment program for patients with newly diagnosed or recurrent FL is based primarily on the size of the tumor. While use of rituximab-containing regimens led to increased progression-free survival, in some cases tumors are refractory to rituximab. Understanding of molecular mechanisms of FL pathogenesis and action of anti-CD20 monoclonal antibodies allowed to develop new drugs with several advantages compared to rituximab. According to the data of large randomized trials, use of glyco-engineered monoclonal anti-CD20 type II antibody obinutuzumab in combination with chemotherapy in patients with FL has manageable toxicity profile and longer progression-free survival and event-free survival compared to use of rituximab.

Keywords: follicular lymphoma, obinutuzumab, antitumor effect

For citation: Ryabukhina Yu.E., Zeynalova P.A., Timofeeva O.L. et al. Use of obinutuzumab in therapy of patients with newly diagnosed follicular lymphoma. Experience of the Oncohematology Division of the Clinical Hospital “Lapino”. MD-Onco 2023;3(1):53–60. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-1-53-60

ВВЕДЕНИЕ

Фолликулярная лимфома (ФЛ) – злокачественная опухоль из В-клеток, характеризующаяся гетерогенностью клинических проявлений, различными иммунофенотипическими и молекулярно-генетическими характеристиками, рецидивирующим течением. В 20–70 % наблюдений развивается трансформация ФЛ в диффузную В-крупноклеточную лимфому [1, 2].

В классификации ФЛ учитывают клеточный состав (цитологические типы 1, 2, 3А и 3В) и характер роста опухоли. У пациентов молодого возраста ФЛ характеризуется цитологическими типами 1 и 2, а также выраженной экспрессией BCL2, в 85 % случаев – транслокацией t(14;18). ФЛ цитологического типа 3 необходимо дифференцировать с диффузной В-крупноклеточной лимфомой и ФЛ педиатрического типа.

Фолликулярная лимфома педиатрического типа, развивающаяся у детей и молодых взрослых, проявляется, как правило, вовлечением лимфатических узлов области головы и шеи, кольца Пирогова–Вальдейера, реже – яичек, желудочно-кишечного тракта, средостения. Транслокация t(14;18) в опухолевой ткани у детей в возрасте до 18 лет отсутствует [3–5].

При локальных стадиях ФЛ педиатрического типа, когда с целью морфологической верификации диагноза полностью удаляется весь очаг поражения (лимфатический узел или яичко), в последующем рекомендовано динамическое наблюдение. В случае установления II или III стадии заболевания проводится иммунохимиотерапия в режиме R-CHOP (ритуксимаб, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон). Частота достижения общей выживаемости (ОВ) при такой тактике лечения достигает 100 %, а 5-летней бессобытийной выживаемости – 89–98 % [6].

У взрослых пациентов с впервые выявленной ФЛ (ВВФЛ), небольшим объемом опухоли (низкой опухолевой нагрузкой) и отсутствием клинических симптомов применяется тактика «наблюдай и жди». Особенно это оправдано у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями, когда важно избежать развития осложнений противоопухолевой лекарственной терапии.

В исследовании SPORC [7], проведенном с 2002 по 2015 г., из 400 пациентов с ВВФЛ и благоприятными характеристиками опухоли при медиане наблюдения 8 лет лечение было начато только у 64 % больных.

При локальных стадиях ФЛ может применяться лучевая терапия. Однако, несмотря на высокую радиочувствительность опухоли, отсутствие побочных эффектов, в процессе облучения возможна диссеминация опухолевого процесса. В исследовании M. Ruella и соавт. [8], включившем 94 пациента с ВВФЛ I–II стадии, одна группа больных получала лучевую терапию, в другой пациентам перед ее началом было выполнено 4 еженедельных введения ритуксимаба. При медиане наблюдения 11 лет 10-летняя выживаемость без

прогрессирования (ВБП) во 2-й группе пациентов была больше по сравнению с больными, получившими только лучевую терапию, – 64,6 и 50,7 % соответственно. При этом показатели 10-летней ОВ в обеих группах больных не различались.

Еще одной терапевтической опцией в лечении пациентов с ВВФЛ является монотерапия ритуксимабом [9]: 4 еженедельных введения с последующей поддерживающей терапией (каждые 2 мес до 1–2 лет).

Согласно Российским [9] и международным клиническим рекомендациям при наличии показаний (распространенные стадии, большой объем опухоли, а также цитологический тип 3 ФЛ) проводится иммунохимиотерапия (режимы CHOP, CVR и бендамустин в сочетании с ритуксимабом или обинутумабом).

Обинутумаб – гликоинженерное моноклональное анти-CD20-антитело II типа, обладающее по сравнению с ритуксимабом меньшей комплементзависимой и большей антителозависимой цитотоксичностью, а также большим прямым влиянием на гибель В-клеток [10].

В исследовании GALLIUM [11, 12] было показано значимое преимущество в достижении 3-летней ВБП в группе пациентов, получавших комбинацию обинутумаба с бендамустином, режимами CHOP и CVR с последующей поддерживающей терапией тем же анти-CD20-антителом в течение 2 лет, по сравнению с ритуксимабом (80 и 73,3 % соответственно). При медиане наблюдения 34,5 мес риск прогрессирования, рецидива или смерти в группе больных, получавших обинутумаб, был значимо ниже, чем в группе пациентов, которым вводился ритуксимаб ($p = 0,001$).

При медиане наблюдения 7,9 года [13] также было отмечено значимое преимущество в достижении 7-летней ВБП в группе пациентов, получавших обинутумаб, по сравнению с больными, которым вводился ритуксимаб, – 63,4 и 55,7 % соответственно ($p = 0,006$). Доля пациентов, которым через 7 лет лекарственная терапия не была возобновлена, была выше в 1-й группе и составила 74,1 %, в то время как во 2-й группе этот показатель составил 65,4 % ($p = 0,001$). Частота достижения 7-летней ОВ в обеих группах пациентов оказалась одинаковой.

В статье представлен собственный опыт применения обинутумаба в терапии пациентов с ВВФЛ. В отделении онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино» терапию обинутумабом с 2022 г. получают 3 пациента с ВВФЛ: 1 пациент – в режиме G-CHOP, 1 пациент – по программе G-B и 1 пациент – обинутумаб в комбинации с леналидомидом (см. таблицу).

Противоопухолевый эффект по данным инструментальных методов обследования оценен у 1 пациента. Остальным пациентам контрольные обследования планируется выполнить в течение месяца. У всех пациентов достигнут выраженный положительный

Характеристика пациентов с впервые выявленной фолликулярной лимфомой (n = 3)

Characteristics of the patients with newly diagnosed follicular lymphoma (n = 3)

Характеристика Characteristic	Значение Value
Средний возраст, лет Mean age, years	64,7
Цитологический тип (Grade), n: Cytological type (Grade), n	
1-2	1
2	1
3A	1
Стадия, n: Stage, n:	
I	1
II	1
IV	1
Локализация, n: Location, n:	
мягкие ткани soft tissues	1
кости + лимфатические узлы bones + lymph nodes	1
орбиты + лимфатические узлы orbits + lymph nodes	1
Режим терапии, n: Chemotherapy regimen, n:	
G(обинутузумаб)-CHOP(доксорубин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон) G(obinutuzumab)-CHOP(doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone)	1
G(обинутузумаб)-B(бендамустин) G(obinutuzumab)-B(bendamustine)	1
G(обинутузумаб)-Len(леналидомид) G(obinutuzumab)-Len(lenalidomide)	1

клинический эффект. Одна больная с локализацией опухоли в орбитах на фоне проводимого 1-го цикла терапии в режиме G-B отмечает значительное улучшение зрения, регресс имевшихся в дебюте симптомов (диплопии, рези в глазах).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент, 59 лет, в 2017 г. впервые отметил появление опухолевых образований в области волосистой части головы, которые к 2019 г. увеличились в размерах. При дальнейшем комплексном обследовании была диагностирована экстранодальная лимфома маргинальной зоны с генерализованным вовлечением мягких тканей, кожи, поражением периферических лимфатических узлов, селезенки, костного мозга, IVB стадия. Пациенту проведено 6 циклов иммунохимиотерапии в режиме R-CHOP с частичным противоопухолевым эффектом. После 2 последующих введений ритуксимаба в поддерживающем режиме диагностировано прогрессирование заболевания, в связи с чем была инициирована иммунохимиотерапия по программе R-B, которая была продолжена в ноябре 2020 г. в отделении онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино». После завершения индукционной терапии

пациенту с марта 2021 г. проводилось поддерживающее лечение ритуксимабом с выраженным положительным противоопухолевым эффектом.

После 6-го введения ритуксимаба пациент отметил появление опухолевого образования на передней поверхности грудной стенки.

Выполнено ультразвуковое исследование, по результатам которого в мягких тканях передней грудной стенки справа от грудины выявлено узловое образование неоднородной структуры, размерами 35 × 23 × 29 мм (рис. 1). В зонах локализации опухоли в дебюте заболевания изменений выявлено не было.

В связи с подозрением на рецидив лимфопролиферативного заболевания пациенту была выполнена биопсия выявленного опухолевого образования. При гистологическом исследовании: инфильтрат с фолликулоподобными структурами, частично сливающимися друг с другом с формированием диффузных полей и состоящими из centroцитов и centroбластов (около 16 в поле зрения). Отмечается инфильтрация прилежащей клетчатки (рис. 2). Заключение: гистологическая картина более всего соответствует лимфоме, возможно фолликулярной с диффузно-фолликулярным типом роста.

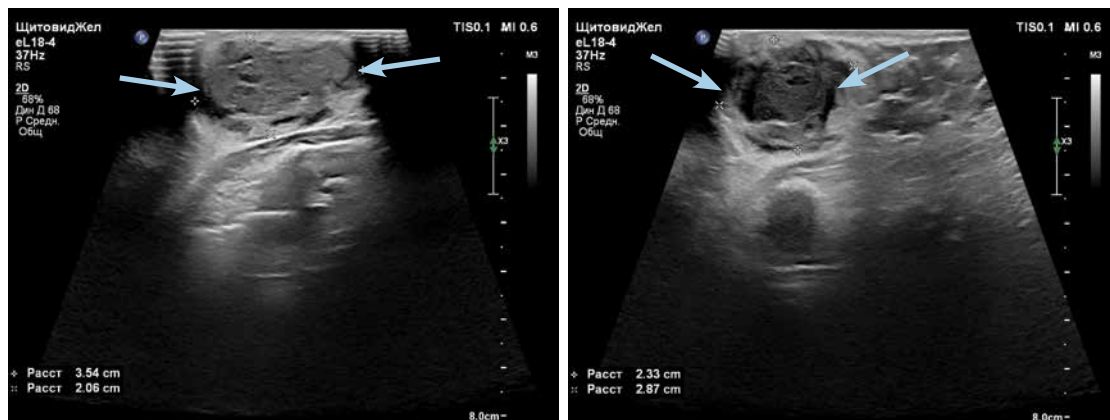


Рис. 1. Ультразвуковые томограммы. Узловое образование мягких тканей передней грудной стенки размерами 35 × 23 × 29 мм
Fig. 1. Ultrasound tomograms. Nodular tumor in the soft tissues of the anterior thoracic wall of size 35 × 23 × 29 mm

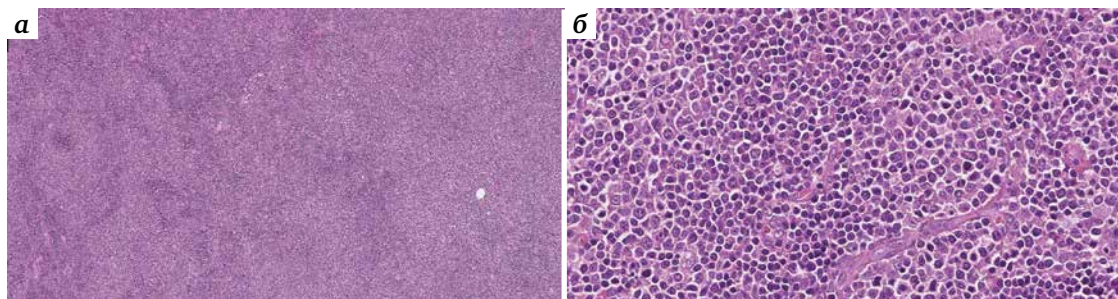


Рис. 2. Гистологическое исследование (окраска гематоксилином и эозином): а – диффузно-фолликулярный пролиферат лимфоидных клеток (×50); б – центроциты и центробласты. Число центроцитов более 15 в поле зрения при большом увеличении (×200)

Fig. 2. Histological examination (hematoxylin and eosin staining): а – diffuse follicular proliferate of lymphoid cells (×50); б – centrocytes and centroblasts. More than 15 centrocytes in the field of view with high magnification (×200)

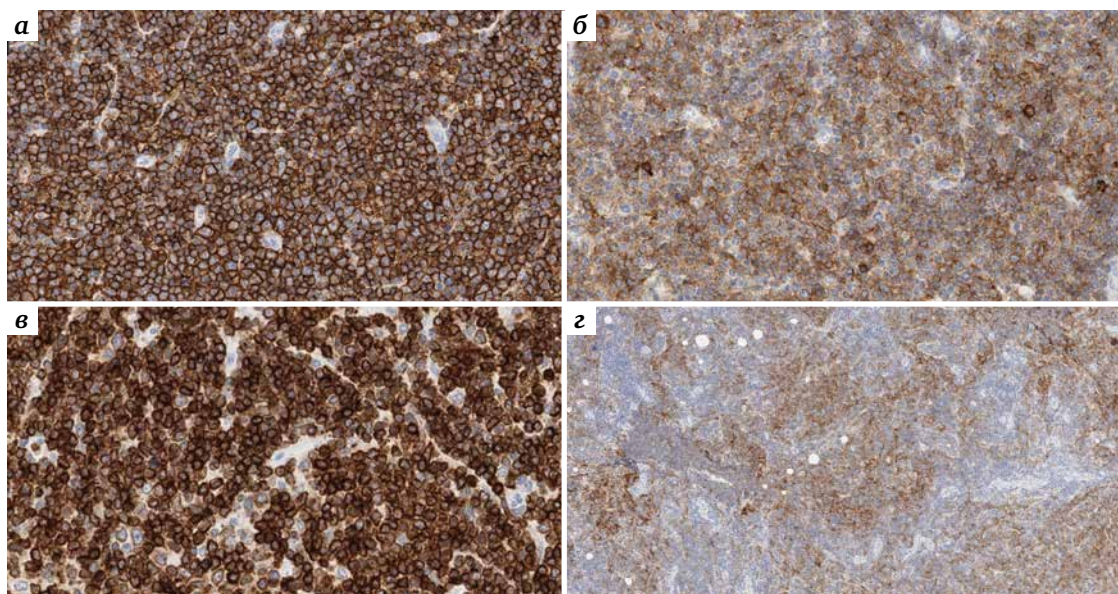


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование (×200): а – диффузная выраженная мембранная экспрессия CD20; б – диффузная неравномерная умеренная мембранная экспрессия CD10; в – мембранная экспрессия BCL2; з – дезорганизованная сеть фолликулярных дендритических клеток, экспрессирующих CD21

Fig. 3. Immunohistochemical examination (×200): а – significant membrane CD20 expression; б – diffuse heterogenous moderate membrane expression of CD10; в – membrane expression of BCL2; з – disorganized network of follicular dendritic cells expressing CD21

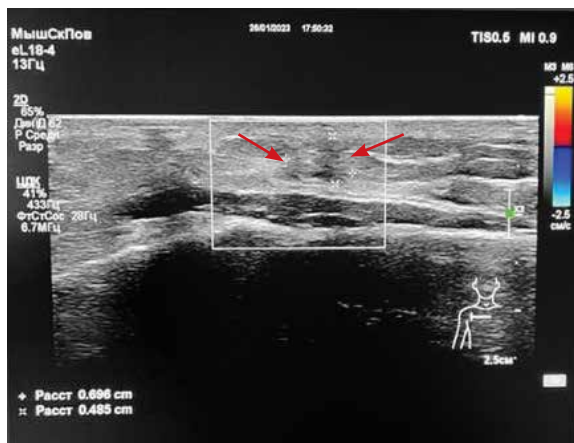


Рис. 4. Ультразвуковая томограмма. Нечеткий фиброзный участок на месте опухоли размерами 7×6 мм

Fig. 4. Ultrasound tomogram. Amorphous fibrinous area at the tumor site of size 7×6 mm

При последующем иммуногистохимическом исследовании (рис. 3) в клетках лимфоидного пролиферата выявлена коэкспрессия CD20, CD10, BCL2, BCL6, в части клеток гетерогенная экспрессия CD21. Индекс пролиферативной активности Ki-67 составил около 80 %. Экспрессия CD3, CD5, CD23, Cyclin D1 отсутствует. В основе фолликулярных структур визуализируются дезорганизованные сети CD21 + /CD23+ фолликулярных дендритических клеток, в зонах диффузного роста встречаются единичные фолликулярные дендритные клетки. Заключение: иммуноморфологическая картина соответствует ФЛ цитологического типа 3А с фолликулярно-диффузным ростом.

На основании результатов проведенного комплексного обследования, включая также исследование костного мозга и позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, установлен диагноз: ФЛ цитологического типа 3А, с вовлечением мягких тканей передней грудной стенки, IА стадия.

Согласно Международным клиническим рекомендациям [14] и проведенным исследованиям [15, 16], убедительно продемонстрировавшим эффективность программы, пациенту с октября 2022 г. начата противоопухолевая лекарственная терапия в режиме G-LeP (обинутузумаб 1000 мг внутривенно в 8, 15, 22-й дни в 1-м цикле, далее со 2-го по 6-й циклы – 1000 мг внутривенно в 1-й день; леналидомид 20 мг внутрь с 1-го по 21-й дни в 1-м цикле, далее со 2-го по 6-й циклы – 20 мг внутрь со 2-го по 22-й дни; лечение возобновляется на 28-й день).

На фоне проводимого лечения отмечен выраженный клинический эффект в виде регрессии образования мягких тканей в области грудной стенки. По данным ультразвукового исследования (рис. 4), выполненного после 1-го цикла терапии, на месте ранее выявленной опухоли

в настоящее время определяется фиброзный участок с нечеткими контурами, размерами $0,7 \times 0,6$ см. Таким образом, можно судить о достижении полной ремиссии согласно критериям, предложенным Международной рабочей группой по лимфомам в 2007 г. [17].

Пациент отмечает удовлетворительную переносимость проводимой терапии, отсутствие нежелательных явлений, значимой гематологической и негематологической токсичности. В настоящее время лечение в режиме G-LeP продолжено.

ОБСУЖДЕНИЕ

С внедрением в клиническую практику ритуксимаба и его применением в сочетании с химиотерапией значительно улучшилась ОВ пациентов с ВВФЛ, а дальнейшее использование в поддерживающем режиме в течение 2 лет привело к увеличению ВБП [18].

Несмотря на достигнутые успехи, нередко возникают рецидивы заболевания, а также отмечается рефрактерность к терапии ритуксимабом, механизмы возникновения которой остаются до конца не изученными [19]. Наряду с более глубоким пониманием молекулярного патогенеза ФЛ и механизмов действия анти-CD20 моноклональных антител это привело к разработке новых препаратов, обладающих рядом преимуществ по сравнению с ритуксимабом. Одним из таких агентов является обинутузумаб [20].

Данные об опыте применения обинутузумаба у детей с ФЛ в литературе отсутствуют. Представлены наблюдения, в которых у молодых взрослых обинутузумаб использовался для лечения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры при рефрактерности к стероидам, ромипластину и ритуксимабу [21]. Приведены случаи успешной терапии обинутузумабом в комбинации с даратумумабом у детей с рефрактерным к стандартному лечению нефротическим синдромом [22].

Применение обинутузумаба в комбинации с бендамустином, режимами CHOP и CVR у взрослых пациентов с ВВФЛ основано на результатах проведенных ранее исследований [12].

Частота развития инфузионных аллергических реакций при введении обинутузумаба может достигать 74 %. Такие симптомы, как одышка, тахипноэ, гипотензия, гипертензия, тахикардия и озноб (в основном I–II степени), обычно возникают при первом применении препарата и, по данным некоторых авторов, наблюдаются чаще, чем при использовании ритуксимаба. Возможно, это обусловлено тем, что максимальные уровни интерлейкинов 6, 8, 10, фактора некроза опухоли α и интерферона γ достигаются значительно чаще во время первой инфузии обинутузумаба по сравнению с ритуксимабом [23].

В исследовании GALLIUM оценена эффективность и безопасность применения обинутузумаба по сравнению с ритуксимабом в комбинации с химиотерапией.

Частота развития нежелательных явлений III–IV степени в подгруппе пациентов из Японии, получавших обинутузумаб, составила 96,9 %, при введении ритуксимаба – 89,7 %. В китайской популяции больных эти показатели составили 88 и 90,9 % соответственно [24, 25].

По данным некоторых авторов, при ФЛ большую роль играет иммунное микроокружение, из-за дефектов в котором подавляется нормальная активность Т-клеток и НК-клеток (естественных киллеров), вследствие чего болезнь характеризуется рецидивирующим течением.

Леналидомид обладает прямой антипролиферативной активностью в отношении опухолевых клеток, усиливает функцию Т-клеток и НК-клеток, улучшает антителозависимую клеточную цитотоксичность и антителозависимый клеточный фагоцитоз [26].

В одном из проведенных рандомизированных исследований [27] было продемонстрировано значимое увеличение общей частоты ответа и ВВП в группе пациентов с рецидивирующим течением ФЛ, получавших комбинацию леналидомида с ритуксимабом, по сравнению с группой контроля (общая частота ответа: 78 и 53 % соответственно; ВВП: 39,4 и 14,1 мес соответственно).

В другом исследовании [15] оценена эффективность терапии леналидомидом в сочетании с обинутузумабом и последующей поддерживающей терапией в течение 2 лет у 86 пациентов с рецидивирующим течением ФЛ. Общая частота ответа составила 79,1 %, 2-летняя ВВП – 64,7 %, а ОВ – 86,9 %. Из нежелательных явлений, наблюдаемых в процессе терапии, наиболее часто отмечались астения, инфекции верхних отделов дыхательных путей и диарея – в 61, 40, 39 % наблюдений соответственно. Гематологическая токсичность проявлялась преимущественно нейтропенией III–IV степени (в 4,5 % случаев).

С учетом результатов проведенных ранее исследований, убедительно продемонстрировавших эффективность применения обинутузумаба в комбинации с бендамустином или режимом СНОР в терапии пациентов с ВВФЛ, а также в сочетании с леналидомидом (G-Len) при рецидивирующем течении ФЛ, в нашей клинике с 2022 г. по этим программам проводится лечение 3 пациентам с ВВФЛ.

Следует отметить, что лечение обинутузумабом и леналидомидом получает пациент, у которого ФЛ бы-

ла диагностирована в процессе проведения поддерживающей терапии ритуксимабом по поводу другого индолентного лимфопролиферативного заболевания (экстранодальной лимфомы маргинальной зоны). Полная ремиссия ФЛ достигнута уже после 1-го цикла G-Len. В нашем наблюдении обинутузумаб, с одной стороны, применяется в 1-й линии терапии ФЛ, с другой – его использование можно обосновать рефрактерностью к ритуксимабу. Нежелательные явления и гематологическая токсичность III–IV степени, которые, по данным других авторов, возникали чаще во время лечения обинутузумабом, чем ритуксимабом, в нашем случае отсутствовали. Возможно, это связано с тем, что пациент в настоящее время получил только 1-й цикл терапии в режиме G-Len, и оценка профиля токсичности обинутузумаба будет целесообразна при последующих циклах. В то же время длительная предшествующая терапия ритуксимабом вследствие механизма действия этого моноклонального антитела связана с увеличением риска развития инфекционных осложнений.

Все пациенты в нашем исследовании отмечают удовлетворительную переносимость и отсутствие инфузионных аллергических реакций при введении обинутузумаба. У 2 больных наблюдалась индуцированная миелосупрессия (нейтропения I–II степени), не потребовавшая коррекции. Значимой негематологической токсичности зафиксировано не было.

Полученные нами данные в целом согласуются с представленными результатами других авторов, однако необходима дальнейшая оценка эффективности и переносимости проводимого лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение обинутузумаба в комбинации с химиотерапией у пациентов с ВВФЛ оказывает значимое влияние на продолжительность ВВП, однако для оценки ОВ в этой группе больных необходимо длительное наблюдение и дополнительные исследования. Более глубокий анализ факторов риска и определение времени появления раннего прогрессирования или развития рецидива ФЛ в совокупности с управляемым профилем токсичности обинутузумаба могут способствовать улучшению прогноза заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kridel R., Sehn L.H., Gascoyne R.D. Pathogenesis of follicular lymphoma. *J Clin Invest* 2012;122(10):3424–31. DOI: 10.1172/jci63186
- Montoto S., Davies A.J., Matthews J. et al. Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(17):2426–33. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.3260
- Ковригина А.М., Пластинина Л.В., Кравченко С.К. и др. Диагностика фолликулярной лимфомы педиатрического типа у молодых взрослых (собственные данные). *Клиническая онкогематология* 2017;10(1):52–60. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-52-60
- Kovrigina A.M., Platinina L.V., Kravchenko S.K. et al. Diagnosis of pediatric-type follicular lymphoma in young adults (own data). *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical oncohematology* 2017;10(1):52–60. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-52-60
- Lorsbach R.B., Shay-Seymore D., Moore J. et al. Clinicopathologic analysis of follicular lymphoma occurring in children. *Blood* 2002;99(6):1959–64. DOI: 10.1182/blood.v99.6.1959
- Liu Q., Salaverria I., Pittaluga S. et al. Follicular lymphomas in children and young adults: a comparison of the pediatric variant with usual follicular lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2013;37(3):333–43. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31826b9b57
- Attarbaschi A., Ablu O., Arias Padilla L. et al. Rare non-Hodgkin lymphoma of childhood and adolescence: A consensus diagnostic and therapeutic approach to pediatric-type follicular lymphoma, marginal zone lymphoma, and nonanaplastic peripheral T-cell lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2020;67(8):e28416. DOI: 10.1002/pbc.28416
- Khurana A., Mwangi R., Ansell S.M. et al. Estimates and timing of therapy initiation during the first decade for patients with follicular lymphoma who were observed at diagnosis. *Blood* 2020;136(Suppl 1):7–8. DOI: 10.1182/blood-2020-141011
- Ruella M., Filippi A., Di Russo A. Addition of rituximab to involved-field radiotherapy prolongs progression-free survival in stage I–II follicular lymphomas: a multicentric, retrospective survey. *Haematologica* 2012;97(s1):0796.
- Бабичева Л.Г., Тумян Г.С., Османов Е.А. и др. Фолликулярная лимфома. Клинические рекомендации. *Современная онкология* 2020;22(2):34–51. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200131
- Babicheva L.G., Tumian G.S., Osmanov E.A. et al. Follicular lymphoma. Clinical recommendations. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2020;22(2):34–51. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200131
- Herter S., Herting F., Mundigl O. et al. Preclinical activity of the type II CD20 antibody GA101 (obinutuzumab) compared with rituximab and ofatumumab *in vitro* and in xenograft models. *Mol Cancer Ther* 2013;12(10):2031–42. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-12-1182
- Marcus R., Davies A., Ando K. et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377(14):1331–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1614598
- Hiddemann W., Barbui A.M., Canales M.A. et al. Immunochemotherapy with obinutuzumab or rituximab for previously untreated follicular lymphoma in the GALLIUM study: influence of chemotherapy on efficacy and safety. *J Clin Oncol* 2018;36(23):2395–404.
- Townsend W., Hiddemann W., Buske C. et al. S206: Obinutuzumab plus chemotherapy demonstrates long-term benefit over rituximab plus chemotherapy in patients with previously untreated follicular lymphoma: final analysis of the GALLIUM study. *HemaSphere* 2022;6:107–8. DOI: 10.1097/01.hs9.0000843716.68800.8b"10.1097/01.hs9.0000843716.68800.8b
- Follicular Lymphoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2022.
- 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:e429–e37.
- Bachy E., Houot R., Feugier P. et al. Obinutuzumab plus lenalidomide (GALEN) in advanced, previously untreated follicular lymphoma in need of systemic therapy: a LYSA study. *Blood* 2022;139(15):2338–46.
- Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E. et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(5):579–86. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.2403
- Dreyling M., Ghielmini M., Rule S. et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021;32(3):298–308. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.11.008
- Jazirehi A.R., Vega M.I., Bonavida B. Development of rituximab-resistant lymphoma clones with altered cell signaling and cross-resistance to chemotherapy. *Cancer Res* 2007;67(3):1270–81. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2184
- Davies A., Kater A.P., Sharman J.P. et al. Obinutuzumab in the treatment of B-cell malignancies: a comprehensive review. *Future Oncol* 2022;18(26):2943–66. DOI: 10.2217/fon-2022-0112
- Blase J.R., Frame D., Michniacki T.F., Walkovich K. Case report: use of obinutuzumab as an alternative monoclonal anti-CD20 antibody in a patient with refractory immune thrombocytopenia complicated by rituximab-induced serum sickness and anti-rituximab antibodies. *Front Immunol* 2022;13:863177. DOI: 10.3389/fimmu.2022.863177
- Dossier C., Prim B., Moreau C. et al. A global antiB cell strategy combining obinutuzumab and daratumumab in severe pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2021;36(5):1175–82. DOI: 10.1007/s00467-020-04811-0
- Sehn L.H., Goy A., Offner F.C. et al. Randomized phase II trial comparing obinutuzumab (GA101) with rituximab in patients with relapsed CD20+ indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: final analysis of the GAUSS Study. *J Clin Oncol* 2015;33(30):3467–74. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.2139
- Ohmachi K., Tobinai K., Kinoshita T. et al. Efficacy and safety of obinutuzumab in patients with previously untreated follicular lymphoma: a subgroup analysis of patients enrolled in Japan in the randomized phase III GALLIUM trial. *Int J Hematol* 2018;108(5):499–509. DOI: 10.1007/s12185-018-2497-0
- Hong X., Song Y., Shi Y. et al. Efficacy and safety of obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma: a subgroup analysis of Chinese patients enrolled in the phase III GALLIUM study. *Chin Med J (Engl)* 2022;135(4):433–40. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001737
- 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
- Leonard J.P., Trnėný M., Izutsu K. et al. AUGMENT: A phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37(14):1188–99. DOI: 10.1200/JCO.19.00010

Вклад авторов

Ю.Е. Рябухина: выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи, научное консультирование;

О.Л. Тимофеева, Ф.М. Аббасбейли: выполнение диагностических процедур, анализ полученных данных, наблюдение пациентов;

Г.Ф. Аллахвердиева: диагностика, экспертная оценка данных;

А.Г. Жуков: диагностика, экспертная оценка данных, научное консультирование;

Т.Т. Валиев: анализ публикаций по теме статьи, научное консультирование.

Authors' contributions

Yu.E. Ryabukhina: performing diagnostic procedures, analyzing and interpreting data, analysis of publications on the topic of the article, article writing;

P.A. Zeynalova: research design development, scientific editing of the article, scientific consulting;

O.L. Timofeeva, F.M. Abbasbeyli: performing diagnostic procedures, analysis of the data obtained, patient observation;

G.F. Allahverdieva: diagnostics, expert evaluation of data;

A.G. Zhukov: diagnostics, expert evaluation of data, scientific consulting;

T.T. Valiev: analysis of publications on the topic of the article, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>

П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

О.Л. Тимофеева / O.L. Timofeeva: <https://orcid.org/0000-0002-6229-7300>

Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>

Г.Ф. Аллахвердиева / G.F. Allahverdieva: <https://orcid.org/0000-0001-5910-5892>

А.Г. Жуков / A.G. Zhukov: <https://orcid.org/0000-0001-5353-8857>

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

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. Пациентом было подписано информированное согласие на публикацию его данных.

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

Статья поступила: 16.01.2023. **Принята к публикации:** 16.02.2023.

Article submitted: 16.01.2023. **Accepted for publication:** 16.02.2023.