

DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-2-47-55

# КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ПОСЛЕДУЮЩАЯ УСПЕШНАЯ ТЕРАПИЯ РЕФРАКТЕРНОЙ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ ОБИНУТУЗУМАБОМ В КОМБИНАЦИИ С БЕНДАМУСТИНОМ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

П.А. Зейналова<sup>1,2</sup>, Ю.Е. Рябухина<sup>1</sup>, Ф.М. Аббасбейли<sup>1</sup>, О.Л. Тимофеева<sup>1</sup>,  
Г.Ф. Аллахвердиева<sup>1</sup>, Д.С. Абрамов<sup>3</sup>, Т.Т. Валиев<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Саморы Машела, 1

**Контакты:** Юлия Евгеньевна Рябухина [gemonk.yur@mail.ru](mailto:gemonk.yur@mail.ru)

Многие клинические проявления, в частности распространенная лимфаденопатия и экстранодальные вовлечения, могут наблюдаться при различных лимфопролиферативных заболеваниях, в связи с чем применение комплексного подхода к диагностике с целью установления того или иного иммуноморфологического варианта заболевания и последующего лечения является обоснованным.

В представленном наблюдении пациентке по поводу установленного диагноза нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием (распространенные стадии) проводилась терапия в режиме R-ABVD. Возврат клинической симптоматики, наблюдаемой в дебюте заболевания, а также возобновление роста лимфатических узлов после 4-го цикла терапии свидетельствовали о рефрактерном течении. С учетом результатов проведенных ранее исследований, демонстрировавших, как правило, высокую эффективность первичного лечения пациентов с нодулярной лимфомой Ходжкина с лимфоидным преобладанием, была осуществлена повторная оценка иммуноморфологического варианта лимфопролиферативного заболевания. После изменения диагноза на фолликулярную лимфому цитологического типа ЗА проведена смена программы терапии на обинутузумаб в комбинации с бендамустином с достижением быстрого положительного противоопухолевого эффекта.

**Ключевые слова:** фолликулярная лимфома, рефрактерное течение, обинутузумаб, противоопухолевый эффект

**Для цитирования:** Зейналова П.А., Рябухина Ю.Е., Аббасбейли Ф.М. и др. Комплексный подход к диагностике и последующая успешная терапия рефрактерной фолликулярной лимфомы обинутузумабом в комбинации с бендамустином. Клиническое наблюдение. MD-ONCO 2023;3(2):47–55. DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-2-47-55

## INTEGRATIVE APPROACH TO DIAGNOSIS AND SUBSEQUENT SUCCESSFUL THERAPY OF REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA USING OBINUTUZUMAB IN COMBINATION WITH BENDAMUSTINE. CLINICAL OBSERVATION

P.A. Zeynalova<sup>1,2</sup>, Yu.E. Ryabukhina<sup>1</sup>, F.M. Abbasbeyli<sup>1</sup>, O.L. Timofeeva<sup>1</sup>, G.F. Allakhverdieva<sup>1</sup>, D.S. Abramov<sup>3</sup>, T.T. Valiev<sup>2</sup>

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

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

<sup>3</sup>Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1, Zamora Mashela St., Moscow 117997, Russia

**Contacts:** Yulia Evgenyevna Ryabukhina [gemonk.yur@mail.ru](mailto:gemonk.yur@mail.ru)

Many clinical manifestations, in particular generalized lymphadenopathy and extranodal lesions, can be observed in various lymphoproliferative diseases. Therefore, application of an integrative approach to diagnosis with the aim of determination of the immunomorphological type of the disease and selection of subsequent treatment is justified.

*In the presented observation, a female patient with diagnosis of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma (advanced stages) received R-ABVD regimen therapy. Return of clinical symptoms observed at the onset of the disease, as well as renewed growth of the lymph nodes after 4th therapy cycle showed refractory disease. Considering the results of earlier studies, generally showing high effectiveness of primary treatment of patients with nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma, reevaluation of immunomorphological type of lymphoproliferative disease was performed. After change of diagnosis to grade 3A follicular lymphoma, therapy was changed to obinutuzumab in combination with bendamustine leading to fast positive antitumor effect.*

**Keywords:** follicular lymphoma, refractory disease, obinutuzumab, antitumor effect

**For citation:** Zeynalova P.A., Ryabukhina Yu.E., Abbasbeyli F.M. et al. Integrative approach to diagnosis and subsequent successful therapy of refractory follicular lymphoma using obinutuzumab in combination with bendamustine. Clinical observation. MD-Onco 2023;3(2):47–55. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-2-47-55

## ВВЕДЕНИЕ

Фолликулярная лимфома (ФЛ) – гетерогенное заболевание с преимущественно индолентным течением, морфологическим субстратом которого являются опухолевые клетки с морфологией centroцитов и centroбластов в различных соотношениях, что определяет градацию по цитологическому типу 1, 2 и 3. ФЛ 3-го цитологического типа содержит большое количество крупных клеток с округло-овальными многодольчатыми ядрами, морфологией centroбластов, признаками нодулярного роста и подразделяется на 3А и 3В типы (в зависимости от наличия или отсутствия опухолевых клеток с морфологией centroцитов). В клинической практике разделение на 1-й и 2-й цитологические типы не имеет значения, поскольку не влияет на прогноз и выбор программы лекарственной терапии. ФЛ цитологического типа 3А большинство исследователей также характеризуют как заболевание с индолентным течением, тогда как подходы к терапии ФЛ цитологического типа 3В схожи с таковыми при диффузной В-крупноклеточной лимфоме вследствие агрессивного течения этого подтипа [1, 2].

Необходимость проведения противоопухолевой лекарственной терапии ФЛ определяется опухолевой нагрузкой. При небольшом объеме опухоли и отсутствии симптомов интоксикации возможна различная тактика: динамическое наблюдение, применение монотерапии анти-CD20-антителом ритуксимабом или выполнение лучевой терапии. При высокой опухолевой нагрузке используют различные режимы химиотерапии (CHOP, CVP, бендамустина) в комбинации с ритуксимабом, показавшие эффективность и улучшение отдаленных результатов лечения, по данным нескольких крупных рандомизированных исследований [3–6].

Благодаря достигнутым успехам в понимании биологии ФЛ и применяемым в настоящее время подходам к терапии улучшился прогноз заболевания, однако рецидивы остаются неизбежными или наблюдается рефрактерность опухоли к проводимому лечению. Выбор режима иммунохимиотерапии в этих случаях во многом определяется предшествующими методами и срока-

ми лечения, наличием сопутствующей патологии и должен быть направлен на достижение контроля над заболеванием при сохранении минимальной токсичности. Так, при использовании в дебюте заболевания режима R-CHOP оправданным является применение бендамустина, общая эффективность которого, по данным В.Д. Cheson и соавт. [7], составила 76 % с продолжительностью ответа от 8,3 до 14 мес. При этом полные ремиссии и неподтвержденные полные ремиссии были достигнуты в 23 % наблюдений.

С появлением нового гликоинженерного моноклонального анти-CD20-антитела II типа обинутузумаба шансы на благоприятный исход при рефрактерности ФЛ к ритуксимабу еще более увеличились. Благодаря наличию модифицированной системы гликозилирования обинутузумаб обладает высокой аффинностью к рецепторам эффекторных клеток иммунной системы, вследствие чего отмечается его повышенная способность к прямой индукции гибели опухолевых клеток. Кроме того, препарат в большей степени по сравнению с ритуксимабом опосредует антителозависимую цитотоксичность и антителозависимый клеточный фагоцитоз [8–10].

Результаты анализа GADOLIN [11] продемонстрировали высокую эффективность применения обинутузумаба в комбинации с бендамустином у пациентов с рефрактерным/рецидивирующим течением ФЛ при управляемом профиле токсичности.

В исследовании проведено сравнение эффективности терапии бендамустином в монорежиме и в комбинации с обинутузумабом. Во 2-й группе пациентов выживаемость без прогрессирования (ВБП) оказалась значительно больше по сравнению с ВБП в 1-й группе – 22,5 и 14,9 мес соответственно ( $p = 0,0001$ ). В группе пациентов, получавших монотерапию бендамустином, нежелательные явления III–IV степени наблюдались в 62 % случаев, а в группе больных, которым была проведена терапия бендамустином с обинутузумабом, – в 68 % случаев. При этом наиболее часто отмечались нейтропения (26 и 33 % соответственно) и тромбоцитопения III–IV степени (16 и 11 % соответственно).

В статье представлено клиническое наблюдение пациентки 79 лет с рефрактерным течением ФЛ, которой по поводу исходно установленного диагноза нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП) проводилась терапия в режиме R-ABVD. При появлении клинико-инструментальных признаков прогрессирования была осуществлена повторная оценка иммуноморфологического варианта лимфопролиферативного заболевания (ЛПЗ), в соответствии с которым проведена успешная коррекция лечения.

#### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

**Пациентка Б., 79 лет,** впервые обратилась за консультацией гематолога в Клинический госпиталь «Лапино» в октябре 2022 г. с жалобами на интенсивные боли в животе, по поводу которых ранее в одном из медицинских учреждений ей было проведено обследование. Выявлено увеличение внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов, в связи с чем выполнена лапароскопическая биопсия. При последующей позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой получены данные о наличии распространенной лимфаденопатии с гиперметаболической активностью, с образованием конгломератов внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов, вовлечением в опухолевый процесс легочной ткани, селезенки, костей.

На основании результатов проведенного комплексного обследования, а также принимая во внимание данные гистологического и иммуногистохимического исследования, был установлен диагноз: НЛХЛП с поражением левого яремного лимфатического узла, внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов, легочной ткани, корней легких, селезенки, костей, IVB стадия (потеря массы тела).

В отделении онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино» пациентке с октября 2022 г. была начата противоопухолевая лекарственная терапия в режиме R-ABVD (ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> внутривенно (в/в) в 0-й день, доксорубин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 15-й дни, блеомицин 10 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 15-й дни, винбластин 6 мг/м<sup>2</sup> (суммарно не более 10 мг) в/в в 1-й и 15-й дни, дакарбазин 375 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 15-й дни; лечение возобновляется на 29-й день).

На фоне проводимого лечения отмечен выраженный клинический эффект в виде купирования болевого синдрома в животе, уменьшения лимфатических узлов в размерах со снижением накопления радиофармпрепарата в них (по данным ПЭТ/КТ, выполненной после 2 циклов). Терапия была продолжена.

Повторно противоопухолевый эффект был оценен после 4-го цикла R-ABVD. Отмечено возобновление

роста забрюшинных лимфатических узлов, увеличение очага в селезенке и в легочной ткани – оценка 5 баллов по шкале Deauville (по данным ПЭТ/КТ). Больную вновь стали беспокоить интенсивные боли в животе, купируемые приемом нестероидных противовоспалительных средств.

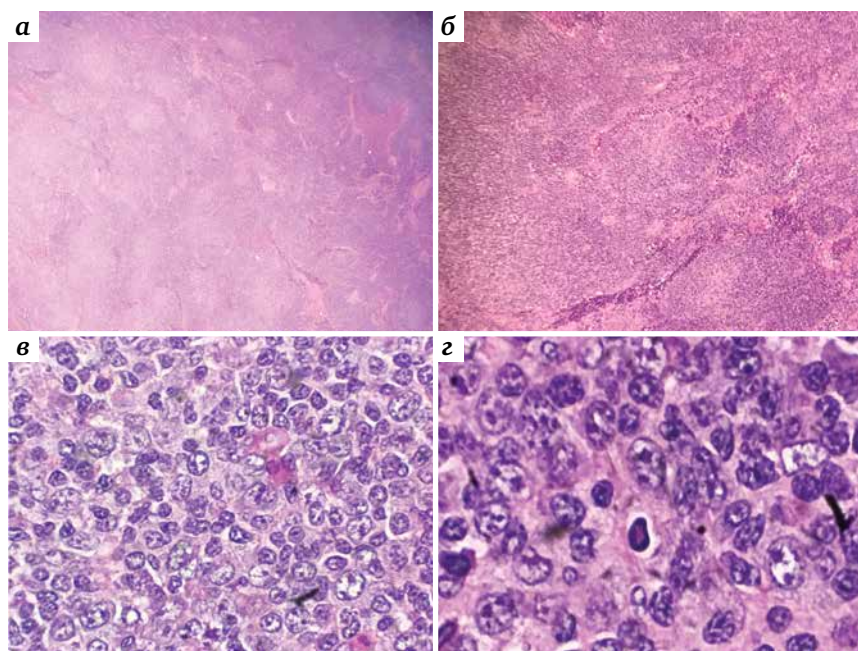
Учитывая клинико-инструментальные данные, свидетельствующие о прогрессировании заболевания, ухудшение состояния больной, а также появление жалоб, схожих с таковыми в дебюте, на консилиуме с участием онкогематологов и патоморфологов было принято решение о пересмотре гистологических и иммуногистохимических препаратов в одном из федеральных центров.

Гистологическое исследование (рис. 1): структура лимфатического узла представлена множественными лимфоидными нодулами со светлыми гиалинизированными центрами, в которых определяются скопления крупных клеток с небольшой цитоплазмой и крупным полигональным, прозрачным ядром с несколькими ядрышками, имеется примесь мелких лимфоцитов, в паранодальных зонах отмечен интерстициальный, трабекулярный гиалиноз, клеточный состав представлен мелкими лимфоцитами, плазматическими элементами.

Иммуногистохимическое исследование (рис. 2): клетки инфильтрата представлены CD20-позитивными В-лимфоцитами в герминативных центрах с коэкспрессией BCL6, BCL2, фокально CD10, MUM1, неравномерная экспрессия BOB1, в проекции светлых центров отмечена компактная CD23-позитивная сеть фолликулярно-дендритных клеток и примесь PD1-позитивных Т-клеток, в паранодальных зонах отмечены преимущественно CD3-позитивные Т-лимфоциты с примесью CD30-активированных лимфоцитов. Экспрессия Ki-67 низкая – не превышает 40 %. Заключение: в исследованном материале определяют признаки ФЛ 3А цитологического типа.

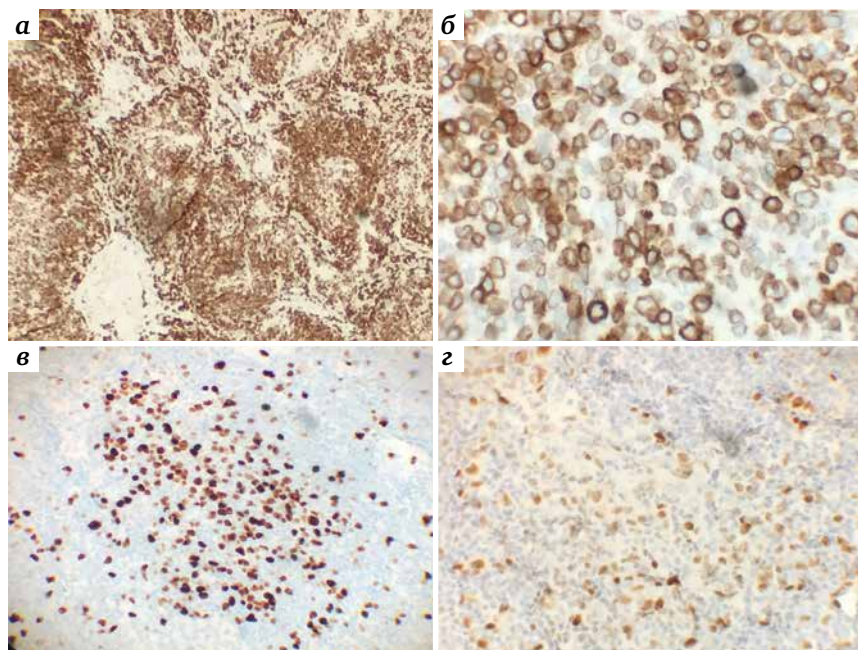
Учитывая иммуноморфологический вариант ЛПЗ, прогрессирование на фоне терапии ритуксимабом, согласно клиническим рекомендациям [12] была проведена смена программы противоопухолевой лекарственной терапии на G-B (обинутузумаб 1000 мг в/в в 1, 8, 15-й дни 1-го цикла и 1000 мг в/в в 1-й день со 2-го цикла; бендамустин 90 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 2-й дни; лечение возобновляется на 29-й день).

Перед началом лечения выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости и забрюшинного пространства. Выявлены увеличенные забрюшинные лимфатические узлы по ходу аорты на уровне L<sub>3</sub> размерами 1,6 × 0,8; 2,8 × 2,2 и 2,2 × 1,5 см, сливающиеся в конгломерат общим размером до 4,2 см (рис. 3, а). Селезенка размерами 10,2 × 4,8 см, в средней трети определяется гипоехогенное очаговое образование размерами 2,3 × 2,0 см (рис. 3, б, в).



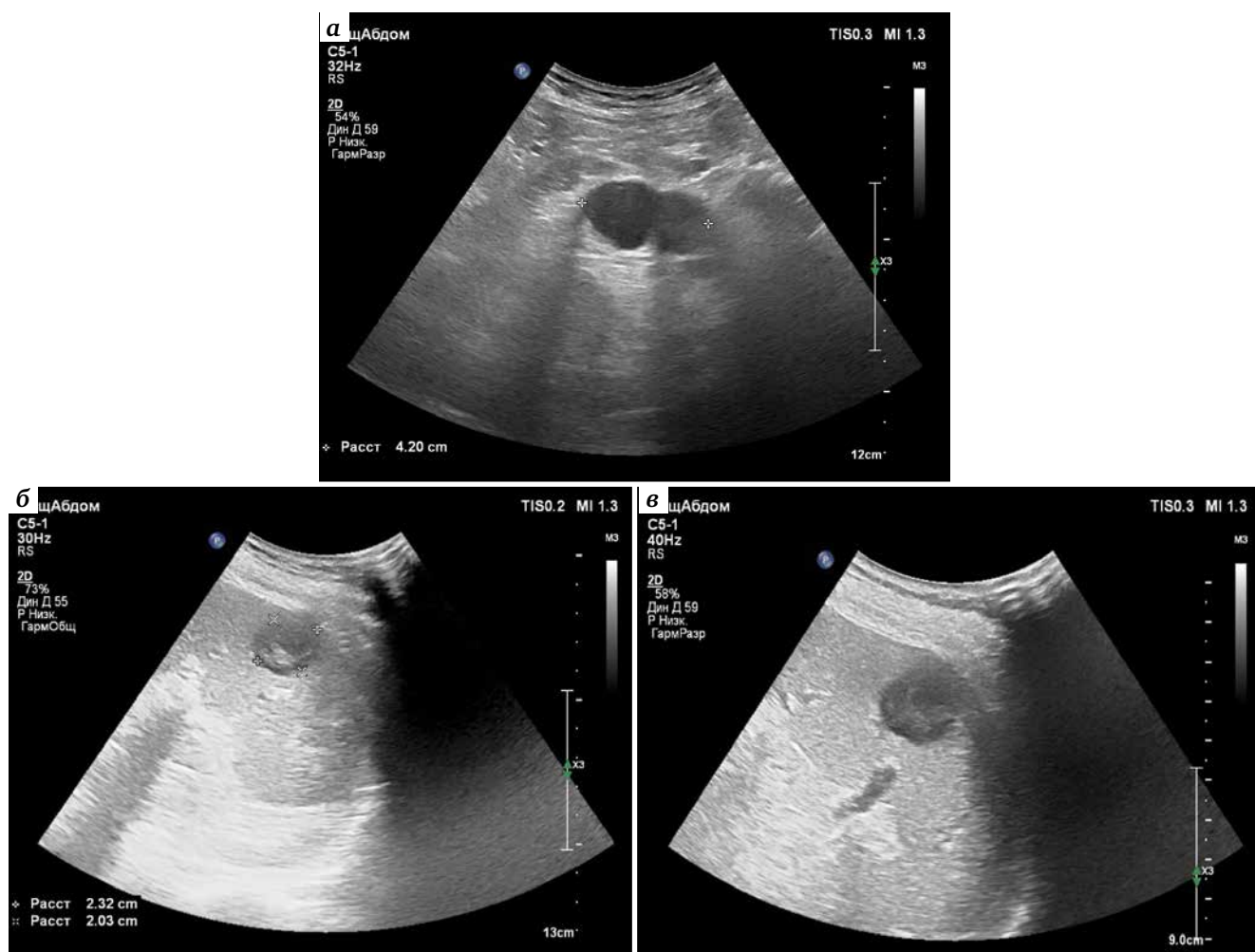
**Рис. 1.** Гистологическое исследование удаленного лимфатического узла (окраска гематоксилином и эозином): а, б – микроскопически нормальная архитектура узла стерта, замещена инфильтратом нодулярного, фолликулоподобного вида ( $\times 100$ ); в, з – центры нодулей с низкой митотической активностью, представлены крупными центробластами и примесью centrocytes ( $\times 400$ )

**Fig. 1.** Histological examination of a resected lymph node (staining with hematoxylin and eosin): а, б – microscopically normal architecture of the node is erased and substituted by nodular, follicle-like infiltrate ( $\times 100$ ); в, з – nodular centers with low mitotic activity represented by large centroblasts mixed with centrocytes ( $\times 400$ )



**Рис. 2.** Иммуногистохимическое исследование: а – экспрессия CD20 клетками инфильтрата ( $\times 100$ ); б – экспрессия BCL2 клетками центров опухолевых фолликулов ( $\times 200$ ); в – низкий уровень экспрессии Ki-67 в опухолевых клетках ( $\times 200$ ); з – фокальная экспрессия MUM1 на клетках опухолевых центров ( $\times 200$ )

**Fig. 2.** Immunohistochemical examination: а – CD20 expression in infiltrate cells ( $\times 100$ ); б – BCL2 expression in cells of the tumor follicle centers ( $\times 200$ ); в – low level Ki-67 expression in tumor cells ( $\times 200$ ); з – focal MUM1 expression on cells of the tumor centers ( $\times 200$ )



**Рис. 3.** Ультразвуковые томограммы: а – забрюшинный конгломерат лимфатических узлов по ходу аорты (уровень L<sub>3</sub>) общим размером 4,2 см; б, в – очаг в селезенке размерами 2,3 × 2,0 см

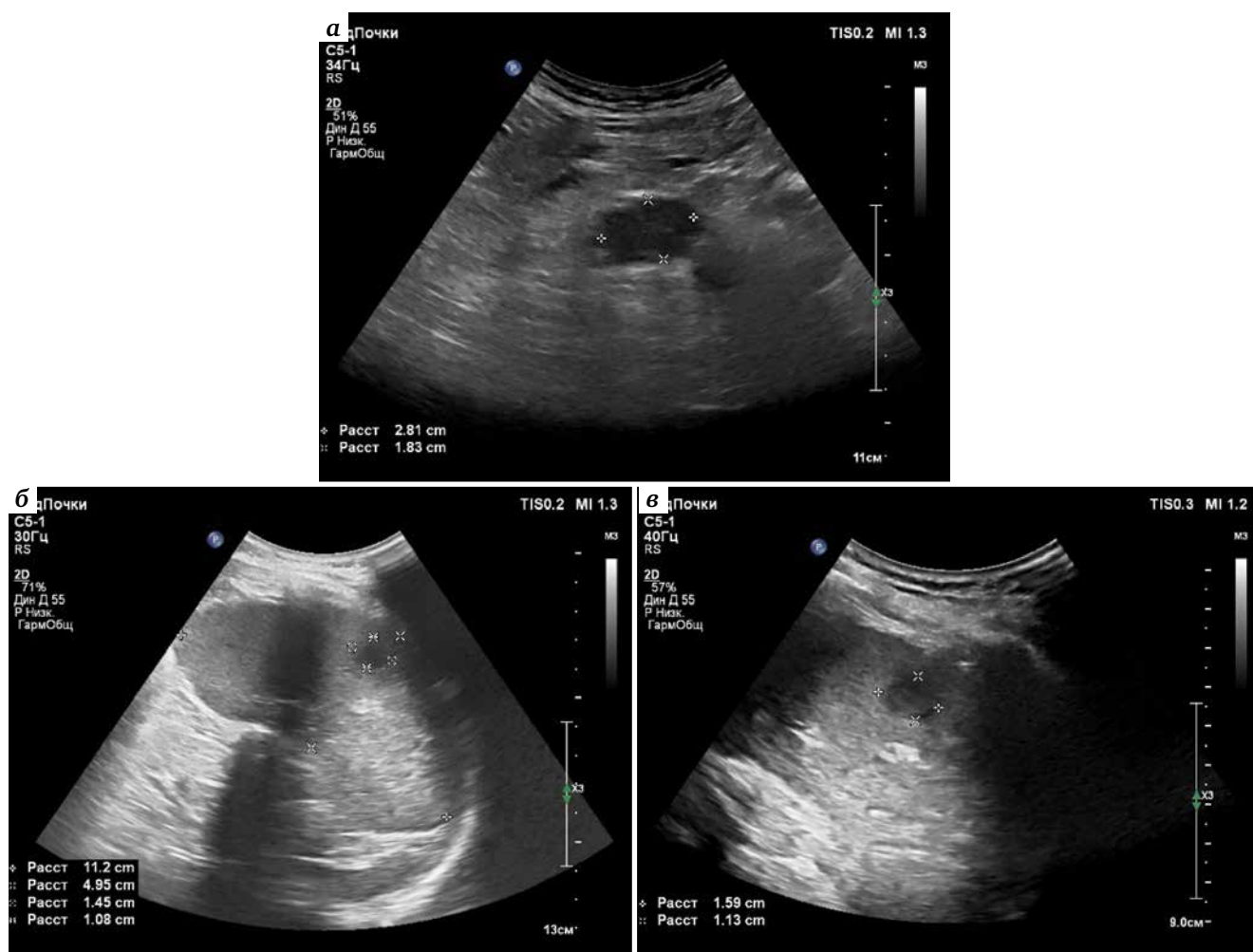
**Fig. 3.** Ultrasound tomograms: а – retroperitoneal conglomerate of lymph nodes along the aorta (L<sub>3</sub> level) of total size 4.2 cm; б, в – lesion in the spleen 2.3 × 2.0 cm

В процессе проведения 1-го цикла терапии в режиме G-B пациентка отметила значительное улучшение самочувствия, купирование болевого синдрома, а также удовлетворительную переносимость лечения. Нежелательные явления зафиксированы не были, гематологическая токсичность не развилась.

Выполнено повторное УЗИ, по результатам которого зафиксирована положительная динамика в виде рас-

пада конгломерата забрюшинных лимфатических узлов на отдельные (рис. 4, а) размерами 1,2 × 0,9; 2,8 × 1,8 и 1,7 × 1,2 см, а также уменьшение очага в средней трети селезенки до 1,6 × 1,1 см, контуры которого стали менее четкими (рис. 4, б, в).

С учетом положительного противоопухолевого эффекта лечение в режиме G-B было продолжено. После 2-го цикла планируется повторная оценка эффективности проводимой терапии.



**Рис. 4.** Ультразвуковые томограммы: а – забрюшинные лимфатические узлы по ходу аорты (уровень  $L_3$ ) размерами до  $2,8 \times 1,8$  см; б, в – очаг в селезенке размерами  $1,6 \times 1,1$  см, контуры нечеткие

**Fig. 4.** Ultrasound tomograms: а – retroperitoneal lymph nodes along the aorta ( $L_3$  level) of sizes  $2.8 \times 1.8$  cm; б, в – lesion in the spleen  $1.6 \times 1.1$  cm, irregular margins

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенная лимфаденопатия и экстраанодальные вовлечения являются клиническими проявлениями многих ЛПЗ, в связи с чем применение комплексного подхода к диагностике с целью установления того или иного иммуноморфологического варианта и последующего лечения представляется обоснованным.

Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием – редкое заболевание, характеризующееся, как правило, индолентным течением, длительной выживаемостью и имеющее отличительные клинические и иммуноморфологические признаки. Чаще диагностируется на ранних стадиях, но в ряде случаев процесс имеет распространенный характер и может наблюдаться трансформация в агрессивную неходжкинскую лимфому [13, 14]. Морфологическая диагностика НЛХЛП трудна.

В мультицентровом ретроспективном исследовании [15] была проведена повторная оценка 426 случаев, которые первоначально были определены как НЛХЛП. Оказалось, что только в 51 % наблюдений диагноз НЛХЛП был подтвержден. В 27 % случаев диагностирована классическая лимфома Ходжкина, богатая лимфоцитами, в 5 % – классическая лимфома Ходжкина, по 3 % случаев составили неходжкинская лимфома и реактивные изменения. Оценка выявленных изменений оказалась невозможной в 11 % случаев [15].

В течение многих лет считалось, что особенности патогенеза и иммунофенотипа НЛХЛП схожи с таковыми при ФЛ, однако при последующем более глубоком анализе было отмечено сходство с диффузной В-крупноклеточной лимфомой и В-клеточной лимфомой, богатой Т-лимфоцитами [16, 17].

Выбор программы терапии пациентов с НЛХЛП определяется стадией и распределением больных в про-

гностические группы. По данным L. Nogova и соавт. [18], наиболее часто диагностируются «ранние стадии, благоприятный прогноз» (63 % наблюдений) по сравнению с группами «ранние стадии, неблагоприятный прогноз» и «распространенные стадии» (16 и 21 % соответственно).

Согласно современным российским и международным клиническим рекомендациям, для лечения пациентов с распространенными стадиями НЛХЛП применяются режимы CHOP (эндоксан, винкристин, доксорубицин, преднизолон) и ABVD (доксорубицин, винбластин, блеомицин, дакарбазин) в комбинации с ритуксимабом [19, 20].

В исследовании M.A. Fanale и соавт. [21] из 27 пациентов с распространенными стадиями НЛХЛП, получивших терапию в режиме R-CHOP, у 89 % больных был достигнут полный ответ. При медиане наблюдения 6,7 года 5-летняя ВБП составила 88,5 %.

В ряде проведенных исследований были продемонстрированы сопоставимая эффективность и меньшая по сравнению с R-CHOP токсичность режима R-ABVD [14, 22].

В отличие от режима R-ABVD использование программы R-CHOP может способствовать увеличению риска развития таких нежелательных явлений, как периферическая невропатия (вследствие введения винкристина), нарушение метаболического обмена (из-за применения глюкокортикостероидов). Это необходимо учитывать при назначении данного лечения пожилым пациентам с НЛХЛП. В то же время терапия по программе R-ABVD может вызывать легочную токсичность в связи с применением блеомицина, что также следует учитывать при использовании у больных пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями дыхательной системы [23].

В нашем наблюдении пациентке 79 лет с установленным изначально диагнозом НЛХЛП (группа «распространенные стадии») проводилась лекарственная терапия в режиме R-ABVD. Значимых нарушений сердечно-сосудистой и дыхательной систем, ограничивающих использование данной программы, у больной не было. Следует отметить, что пациентка наблюдается у эндокринолога по поводу сахарного диабета 2-го типа и получает терапию инсулином и метформином. Наличие данного сопутствующего заболевания во многом определило выбор программы противоопухолевой терапии, которая не включает в себя применение глюкокортикостероидов. При оценке противоопухолевого эффекта после 2 циклов лекарственной терапии была отмечена положительная динамика, в связи с чем лечение в данном режиме нами продолжено.

Возврат клинической симптоматики, наблюдаемой в дебюте заболевания, а также возобновление

роста лимфатических узлов после 4-го цикла, свидетельствующие о рефрактерном течении заболевания, в совокупности с данными литературы, продемонстрировавшими в большинстве случаев высокую эффективность первичного лечения пациентов с НЛХЛП, способствовали принятию решения о пересмотре иммуноморфологического диагноза.

По результатам исследования, проведенного в одном из федеральных центров, диагноз был изменен на ФЛ 3А цитологического типа.

Прогрессирование заболевания на фоне проводимого противоопухолевого лечения в режиме R-ABVD нами было расценено как рефрактерное к терапии ритуксимабом течение ФЛ.

При ФЛ может наблюдаться как небольшое увеличение периферических и висцеральных лимфатических узлов, так и образование конгломератов. Необходимость в проведении лекарственной терапии определяется опухолевой нагрузкой, и в ряде случаев может быть оправдана тактика «наблюдай и жди». При выявлении распространенной стадии заболевания, большого объема опухоли, согласно российским [12] и международным [24] клиническим рекомендациям проводится иммунотерапия (режимы CHOP, CVR и бендамустин в сочетании с ритуксимабом или обинутумабом).

В представленном наблюдении у пациентки в дебюте заболевания определялись конгломераты внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов, интенсивные боли в животе и симптомы интоксикации (потеря массы тела). Поэтому применение режима противоопухолевой лекарственной терапии (ABVD) с включением антибиотиков антрациклинового ряда (доксорубицин) в комбинации с ритуксимабом является полностью оправданным.

Несмотря на высокую частоту ВБП при использовании ритуксимабсодержащих режимов, в ряде случаев отмечается рефрактерность ФЛ к этому анти-CD20-антителу. В такой ситуации одной из программ терапии является комбинация анти-CD20-антитела II типа обинутумаба с бендамустином [24], которая показала значимое влияние на увеличение ВБП и общей выживаемости пациентов. В исследовании B.D. Cheson и соавт. [25] при медиане наблюдения 31,8 мес ВБП составила 25,8 мес, а общая выживаемость – 95 %.

С учетом результатов проведенных ранее исследований пациентке была начата терапия в режиме G-B (обинутумаб, бендамустин). Клинический эффект в виде значительного уменьшения болевого синдрома был отмечен уже после одного введения обинутумаба, а в процессе проведения 1-го цикла иммунотерапии болевой синдром был полностью купирован. По данным УЗИ в это же время зафиксирована положительная динамика в виде распада кон-

гломерата забрюшинных лимфатических узлов и уменьшения очага в селезенке.

Полученные предварительные результаты свидетельствуют о высокой эффективности применения обинутумаба в комбинации с бендамустином у пациентки с рефрактерным течением ФЛ, в связи с чем можно предполагать дальнейший нарастающий положительный противоопухолевый эффект.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Matasar M.J., Luminari S., Barr P.M. et al. Follicular lymphoma: recent and emerging therapies, treatment strategies, and remaining unmet needs. *Oncologist* 2019;24(11):e1236–e50. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0138
2. Ott G., Katzenberger T., Lohr A. et al. Cytomorphologic, immunohistochemical, and cytogenetic profiles of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3. *Blood* 2002;99(10):3806–12. DOI: 10.1182/blood.v99.10.3806
3. Hiddemann W., Kneba M., Dreyling M. et al. Frontline therapy with Rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome of patients with advanced stage follicular lymphomas as compared to CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2005;106(12):3725–32. DOI: 10.1182/blood-2005-01-0016
4. Marcus R., Imrie K., Solal-Celigny P. et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26(28):4579–86. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.5376
5. Herold M., Haas A., Srock S. et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol* 2007;25(15):1986–92. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.4618
6. Rummel M.J., Niederle N., Maschmeyer G. et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;381(9873):1203–10. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61763-2
7. Cheson B.D., Friedberg J.W., Kahl B.S. et al. Bendamustine produces durable responses with an acceptable safety profile in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010;10(6):452–7. DOI: 10.3816/CLML.2010.n.079
8. 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
9. Gazyva: Obinutuzumab. South San Francisco, CA: Genentech, Inc, 2016.
10. 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
11. Sehn L.H., Chua N., Mayer J. et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(8):1081–93. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30097-3
12. 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., Tumyan 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
13. Демина Е.А., Тумян Г.С., Чекан А.А. и др. Редкое заболевание – нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием: обзор литературы и собственные наблюдения. Клиническая онкогематология 2014;7(4):522–32. Demina E.A., Tumyan G.S., Chekan A.A. et al. Rare disease – nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: literature review and own data. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2014;7(4):522–32. (In Russ.).
14. Gotti M., Sciarra R., Pulsoni A. et al. Role of Rituximab addition to first-line chemotherapy regimens in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a study by Fondazione Italiana Linfomi. *HemaSphere* 2023;7(4):e837. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000837
15. Diehl V., Sextro M., Franklin J. et al. Clinical presentation, course and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: report from the European task force on lymphoma project on lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2019;17(3):776–83. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.3.776
16. Isaacson P.G. Malignant lymphomas with a follicular growth pattern. *Histopathology* 1996;28(6):487–95. DOI: 10.1046/j.1365-2559.1996.d01-473.x
17. Brune V., Tiaci E., Pfeil I. et al. Origin and pathogenesis of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma as revealed by global gene expression analysis. *J Exp Med* 2008;205(10):2251–68. DOI: 10.1084/jem.20080809
18. Nogová L., Reineke T., Brillant C. et al. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2008;26(3):434–9. DOI: 10.1200/JCO.2007.11.8869
19. Лимфома Ходжкина. Клинические рекомендации. 2020. Доступно по: <https://nodgo.org/sites/default/files/KP%20ЛХ%202020.pdf> Hodgkin's lymphoma. Clinical recommendations. 2020. Available by: <https://nodgo.org/sites/default/files/KP%20ЛХ%202020.pdf>
20. Hodgkin Lymphoma. Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2023.
21. Fanale M.A., Cheah C.Y., Rich A.M. et al. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood* 2017;130(4):472–7. DOI: 10.1182/blood-2017-02-766121
22. Cencini E., Fabbri A., Bocchia M. Rituximab plus ABVD in newly diagnosed nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2017;176(5):831–3. DOI: 10.1111/bjh.14001
23. Pugliese N., Picardi M., Della Pepa M. et al. Rituximab-containing risk-adapted treatment strategy in nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: 7-years follow-up. *Cancers (Basel)* 2021;13(8):1760. DOI: 10.3390/cancers13081760
24. Follicular Lymphoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2023.
25. Cheson B.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):2259–66. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.3656

**ORCID авторов / ORCID of authors**

П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>  
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>  
О.Л. Тимофеева / O.L. Timofeeva: <https://orcid.org/0000-0002-6229-7300>  
Г.Ф. Аллахвердиева / G.F. Allakhverdieva: <https://orcid.org/0000-0001-5910-5892>  
Д.С. Абрамов / D.S. Abramov: <https://orcid.org/0000-0003-3664-2876>  
Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

**Вклад авторов**

П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, написание текста статьи, научное консультирование;  
Ю.Е. Рябухина: разработка дизайна исследования, выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи;  
Ф.М. Аббасбейли, О.Л. Тимофеева: выполнение диагностических процедур, наблюдение за пациенткой;  
Г.Ф. Аллахвердиева: диагностика, экспертная оценка данных;  
Д.С. Абрамов: диагностика, экспертная оценка данных, научное консультирование;  
Т.Т. Валиев: анализ публикаций по теме статьи, научное консультирование.

**Authors' contributions**

P.A. Zeynalova: research design development, article writing, scientific consulting;  
Yu.E. Ryabukhina: research design development, implementation of diagnostic procedures, analysis and interpretation of data, analysis of publications on the topic of the article;  
F.M. Abbasbeyli, O.L. Timofeeva: performing diagnostic procedures, patient observation;  
G.F. Allakhverdieva: diagnostics, expert evaluation of data;  
D.S. Abramov: diagnostics, expert evaluation of data, scientific consulting;  
T.T. Valiev: analysis of publications on the topic of the article, scientific consulting.

**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 her data.