



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.11.1.005>



Зюзина С.А.✉, Самойлова А.А., Саржевский В.О., Мочкин Н.Е., Рукавицын А.А.,
Шорохов Н.С., Мамедова А.А., Банникова А.Е., Богатырев В.С., Мельниченко В.Я.
Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Химиоиммунотерапия первой линии молодых пациентов с распространенной стадией фолликулярной лимфомы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Зюзина С.А., Саржевский В.О.; курация пациентов – Зюзина С.А., Самойлова А.А., Мочкин Н.Е., Рукавицын А.А., Шорохов Н.С., Мамедова А.А., Банникова А.Е., Богатырев В.С.; сбор и обработка материала – Зюзина С.А., Самойлова А.А.; написание текста – Зюзина С.А.; редактирование – Саржевский В.О., Мельниченко В.Я.

Подана: 04.12.2024

Принята: 21.01.2025

Контакты: sveta.z2109@gmail.com

Резюме

Лечение молодых пациентов с фолликулярной лимфомой остается одной из актуальных и нерешенных проблем современной онкогематологии. При наличии показаний для начала терапии первой линии лечение может выполняться как по общепринятым стандартам для фолликулярной лимфомы, так и более агрессивными подходами (в том числе высокодозной химиотерапией с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток). В публикации представлены собственные клинические случаи эффективного лечения впервые выявленной фолликулярной лимфомы распространенной стадии у пациентов до 45 лет. Наряду с анализом литературных данных обсуждаются преимущества и недостатки стандартного и агрессивного подходов в терапии первой линии молодых пациентов с фолликулярной лимфомой.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, распространенная стадия, пациенты молодого возраста, анти-CD20, обинутузумаб, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

Zyuzina S. ✉, Samoylova A., Sarzhevskij V., Mochkin N., Rukavitsyn A., Shorokhov N.,
Mamedova A., Bannikova A., Bogatyrev V., Melnichenko V.
National Medical and Surgical Center Named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

First-Line Chemoimmunotherapy of Young Patients with Advanced Stage of Follicular Lymphoma

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study – Zyuzina S., Sarzhevskij V.; patient supervision – Zyuzina S., Samoylova A., Mochkin N., Rukavitsyn A., Shorokhov N., Mamedova A., Bannikova A., Bogatyrev V.; collection and processing of material – Zyuzina S., Samoylova A.; writing a text – Zyuzina S.; editing – Sarzhevskij V., Melnichenko V.

Submitted: 04.12.2024

Accepted: 2.01.2025

Contacts: sveta.z2109@gmail.com

Abstract

Treatment of young patients with follicular lymphoma remains one of the actual and unresolved problems of modern oncohematology. If there are indications for starting first-line therapy, treatment can be performed according to generally accepted standards for follicular lymphoma, or more aggressive regimes (including high-dose chemotherapy with transplantation of hematopoietic stem cells) can be used. The publication presents its own clinical cases of effective treatment of newly diagnosed advanced stage of follicular lymphoma in patients under 45 years of age. Along with the analysis of the literature data, the advantages and disadvantages of the standard and aggressive regimes in first-line therapy of young patients with follicular lymphoma are discussed.

Keywords: follicular lymphoma, advanced stage, young patients, anti-CD20, obinutuzumab, transplantation of autologous hematopoietic stem cells

■ ВВЕДЕНИЕ

Фолликулярная лимфома (ФЛ) занимает второе место по распространенности среди лимфом, диагностируемых в Европе и Соединенных Штатах Америки, составляя около 20% всех неходжкинских лимфом [1]. Она имеет индолентное клиническое течение и чаще диагностируется у лиц старше 60 лет. У людей моложе 40 лет ФЛ встречается редко (6–7% случаев) [2, 3], и клинические характеристики, подходы к лечению и исходы в этой группе пациентов четко не определены.

FLIPI и FLIPI-2 являются общепринятыми в настоящее время прогностическими индексами выживаемости, в соответствии с которыми выделяют группы низкого риска (10-летняя общая выживаемость (ОВ) около 70%), среднего (10-летняя ОВ около 50%) и высокого (10-летняя ОВ около 35%). В обеих этих шкалах присутствует отрицательный прогностический показатель – возраст >60 лет [4, 5]. Но нужно учитывать, что упомянутые прогностические индексы рассчитывались с учетом данных, полученных у пациентов, возраст большинства которых превышал 45 лет. Соответственно, существует вероятность некорректного определения прогноза у молодых пациентов с ФЛ.



Основным показанием для начала терапии ФЛ является наличие симптомов, связанных с заболеванием, и объем опухоли. Для определения опухолевой нагрузки и показаний к началу активного лечения используются критерии французской группы по изучению ФЛ – GELF [6].

Оба руководства, разработанные Американским (NCCN) и Европейским (ESMO) профессиональными медицинскими сообществами, рекомендуют комбинацию анти-CD20 моноклонального антитела и химиотерапии в качестве стандартных схем первой линии: R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон), BR (бендамустин, ритуксимаб) и R-CVP (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин, преднизолон) [7–9].

Указанные схемы химиоиммунотерапии первой линии в большинстве случаев используются и для лечения пациентов молодого возраста. С. Casulo и соавт., изучавшие исходы терапии ФЛ у пациентов до 40 лет (n=164), получили результаты лечения, аналогичные с результатами пациентов в возрасте от 41 до 60 лет. При этом 19% пациентов до 40 лет находились под наблюдением (до определения показаний для начала терапии первой линии), 12% получали монотерапию ритуксимабом, а 46% – химиотерапию с таргетным препаратом (59% из них – R-CHOP). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 7,3 года, ВБП на 2 и 5 лет – 75% и 62% соответственно. При медиане наблюдения 8 лет ОВ через 2, 5 и 8 лет составила 98%, 94% и 90% соответственно. Полученные данные по выживаемости, как ВБП, так и ОВ, значимо не отличались от таковых в группах пациентов от 41 до 60 лет и от 61 до 70 лет. При определении стратегии лечения авторы предлагали также учитывать вопросы сохранения фертильности [2].

В исследовании, которое включало 427 пациентов с впервые выявленной ФЛ в возрасте до 65 лет (17% из них были моложе 40 лет), проходивших лечение в период с 1995 по 2010 г. в Онкологическом центре Принцессы Маргарет в Канаде, были получены следующие результаты. В большинстве случаев химиотерапия проводилась по схеме CHOP или CVP, и только 27% пациентов получили химиотерапию с ритуксимабом. Разница во времени до начала терапии второй линии между молодыми пациентами и пожилыми оказалась не значима (вероятность проведения терапии второй линии в течение 5 лет – 23% против 27%), а 10-летняя ОВ у молодых пациентов была значимо выше, чем у пожилых, и составила 87% и 72% соответственно. Также было показано, что возраст <40 лет, низкий балл FLIPI и тактика «наблюдай и жди» в качестве начального этапа лечения были благоприятными прогностическими факторами для ОВ [10].

В индийском исследовании А.Н. Rudreshaа и соавт. включили 28 молодых пациентов с ФЛ. Средний возраст на момент постановки диагноза составлял 36,5 года. Наиболее распространенной схемой химиотерапии была CVP. 50% пациентов получали химиотерапию первой линии с ритуксимабом, 18% из них проводилась поддерживающая терапия ритуксимабом. Общий объективный ответ составил 92,9% (n=26). Медиана ВБП составила 6,1 года, ВБП на 2 и 5 лет – 62,5% и 51% соответственно. Медиана ОВ не была достигнута. Применение схем на основе ритуксимаба в качестве терапии первой линии и поддерживающее лечение ритуксимабом ассоциировались с улучшением показателей ВБП и ОВ. Более низкие показатели выживаемости в этом исследовании, чем в западных, связаны, скорее всего, с такими факторами, как распространенная стадия заболевания при первичном обращении и меньшая частота использования ритуксимаба [11].

Альтернативой стандартной химиоиммунотерапии в первой линии ФЛ может являться более агрессивный подход, включающий проведение высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) как консолидацию ремиссии.

В исследовании III фазы: R-CHOP vs APO (доксорубин (75 мг/м²), винкристин, преднизолон) + DNAP (дексаметазон, цитарабин, цисплатин) + ВДХТ с ауто-ТГСК (n=136) – было показано, что интенсификация лечения увеличивает лишь ВБП, но не ОВ. Увеличивался также риск развития вторых опухолей при использовании ВДХТ с ауто-ТГСК [12]. Последующий метаанализ результатов лечения 1093 пациентов с ФЛ, получивших трансплантацию в первой линии, подтвердил выводы исследования: отсутствие преимуществ в ОВ и более высокая токсичность (в том числе развитие вторых злокачественных новообразований) [13].

Несмотря на полученные позитивные результаты в проспективном одноцентровом исследовании в НМИЦ гематологии (протокол «ФЛ-2015» 4 R-CHOP, 2 R-DNAP с последующей ВДХТ и ауто-ТГСК; частота общего ответа – 90%, POD24 (прогрессия в течение 24 месяцев) – 3%, безрецидивная выживаемость 90% при медиане наблюдения 19 месяцев), проведение ауто-ТГСК сейчас все же не является «золотым стандартом» в первой линии [14].

Целесообразность использования агрессивного подхода для терапии первой линии изучалась на общей когорте пациентов с ФЛ. Данные о результатах использования интенсивных программ терапии с консолидацией ВДХТ и ауто-ТГСК в когорте молодых пациентов с ФЛ в доступной литературе отсутствуют.

Помимо ритуксимаба, использование другого моноклонального антитела в схемах лечения впервые выявленной ФЛ, обинутумаба, дает преимущество в ВБП на 7% по сравнению с терапией на основе ритуксимаба (исследование GALLIUM). Последующая поддерживающая терапия обинутумабом также улучшила ВБП [15, 16]. Наблюдалось и уменьшение числа случаев POD24 в группе с обинутумабом (12% по сравнению с 19%) [17]. Данные, полученные в исследовании GALLIUM, относятся ко всей группе пациентов с ФЛ. Влияние замены ритуксимаба на обинутумаб в подгруппе молодых пациентов не известно. Не исключено, что использование обинутумаба может улучшить результаты лечения и в этой когорте пациентов.

В представленной работе продемонстрированы клинические случаи эффективного лечения впервые выявленной ФЛ распространенной стадии у пациентов до 45 лет с использованием комбинации химиотерапии и обинутумаба.

■ КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

С 2022 по 2024 г. в НМХЦ им. Н.И. Пирогова проходили первичное лечение 4 пациента до 45 лет с ФЛ III–IV стадии по Ann-Arbor. У всех пациентов были 1–2 цитологические типы, подтвержденные гистологическим и иммуногистохимическим (ИГХ) исследованием. Стадия подтверждена ПЭТ/КТ-исследованием.

Клинический случай 1

Женщина 32 лет поступила в отделение гематологии в 2022 г. с жалобами на увеличение в размерах лимфоузлов шеи, нарастание общей слабости, появление интенсивных болей в шее с иррадиацией в нижнюю челюсть. Выполнены биопсия шейного лимфоузла, гистологическое и ИГХ-исследования. Опухолевая ткань представлена



фолликулярными структурами, содержащими мелкие и средние клетки с центроцитоидными ядрами, CD3+ Т-лимфоцитами, MUM-1 позитивными плазмочитами, CD23+ диффузно расположенными фолликулярными дендритными клетками (ФДК). Отмечалась экспрессия опухолевыми клетками CD20+, PAX5, BCL-2, BCL-6, CD10.

Уровень экспрессии Ki67 – 40%. Морфологическая картина и ИГХ-признаки соответствовали ФЛ 1–2 типа. После проведения ПЭТ/КТ установлен окончательный диагноз: фолликулярная лимфома III стадии, 1–2 типа с поражением лимфоузлов шеи справа, подчелюстных с обеих сторон, парааортальных, межаortoковальных, общих подвздошных с двух сторон, левого наружного подвздошного лимфоузла (рис. 1). FLIPI-1 2 балла (промежуточный риск).

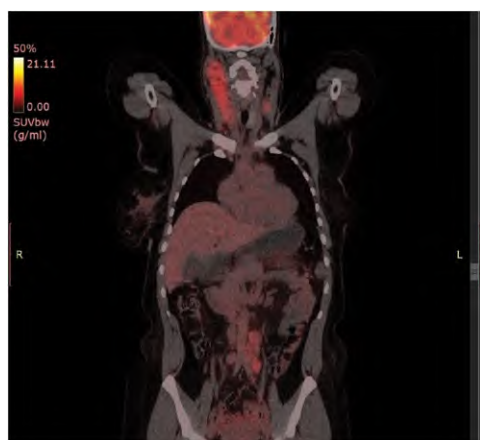


Рис. 1. Инициальная ПЭТ/КТ
Fig. 1. Initial PET/CT

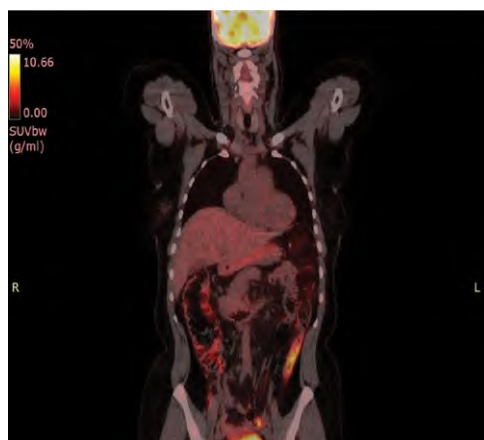


Рис. 2. ПЭТ/КТ после 6 курсов G-CHOP
Fig. 2. Control PET/CT after 6 G-CHOP

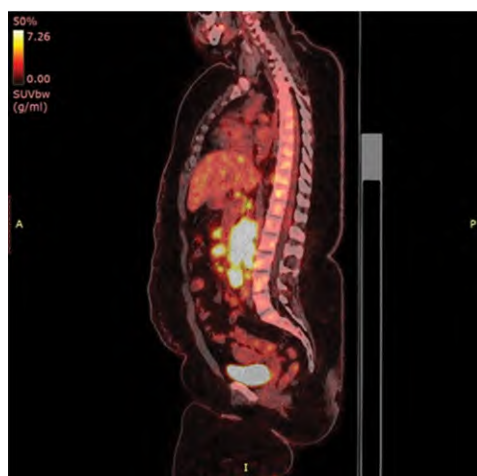


Рис. 3. Инициальная ПЭТ/КТ
Fig. 3. Initial PET/CT

Проведено 2 курса по схеме G-CHOP. Во время первого курса течение заболевания осложнилось энтеропатией III степени (СТCAE 5.0 от 2017 г.). Контрольное ПЭТ/КТ-исследование после 2 курсов показало в ранее выявленных лимфоузлах шеи, забрюшинного пространства, таза снижение метаболической активности до 2 баллов по шкале Deauville (в лимфоузлах шеи SUV max 1,8 (ранее SUV max 6,7), размеры до 22 мм по короткой оси (ранее до 40 мм)).

Далее были проведены еще 4 курса по схеме G-CHOP без осложнений во время проведения терапии и в межкурсовых промежутках. По данным ПЭТ/КТ по завершении 6 курсов – 1 балл по шкале Deauville, полный метаболический ответ (рис. 2). Начата поддерживающая терапия обинутузумабом 1000 мг с периодичностью 1 раз в 8 недель. По данным КТ после 7 и 9 курсов поддерживающей терапии – без признаков прогрессирования заболевания (шейная лимфаденопатия не выявлена, внутрибрюшные и забрюшинные лимфоузлы без отрицательной динамики). После 8-го курса поддерживающей терапии отмечалось повышение уровня АЛТ II ст., АСТ I ст. по СТCAE 5.0. На следующих курсах – нормализация печеночных ферментов после применения гепатопротекторных лекарственных препаратов. Планируется продолжение поддерживающей терапии до 12 курсов.

Клинический случай 2

В 2022 г. у женщины 34 лет при обследовании выявлено увеличение лимфатических узлов шеи слева. Выполнена биопсия левого надключичного лимфоузла. По данным гистологического исследования: картина мелкоклеточного инфильтрата с centrocytami, небольшим количеством centroblastov. При ИГХ-исследовании определялись CD20+ В-лимфоциты с коэкспрессией BCL-2, BCL-6, CD10, мелкими CD3/CD5/BCL-2 позитивными Т-лимфоцитами. Уровень экспрессии Ki-67 – 15%. ПЭТ/КТ-картина гиперметаболической активности в увеличенных лимфоузлах выше и ниже диафрагмы и конгломератах в брыжейке тонкой кишки (до 66×126 мм, SUV max 12,3), в селезенке признаки лимфопролиферативного заболевания.

Установлен диагноз: фолликулярная лимфома III стадии, 1–2 типа с поражением лимфоузлов: нижних шейных, левых паратрахеальных, ретрокрурального, внутрибрюшных, с формированием конгломератов в брыжейке тонкой кишки (bulky), забрюшинных лимфоузлов, селезенки. FLIPI-1 1 балл (низкий риск).

Пациентка отказалась от лечения. Спустя 10 месяцев выполнено повторное ПЭТ/КТ-исследование, где наблюдалось незначительное увеличение метаболической активности конгломерата лимфоузлов (SUV max 12,88) (рис. 3).

Принято решение о начале лечения. Проведено 4 курса G-CHOP без осложнений с оценкой эффекта по КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием, где отмечалось уменьшение размеров как единичных лимфоузлов, так и конгломерата (110×45 мм, ранее 126×66 мм). В связи с нейтропенией IV степени после второго введения обинутузумаба первого курса выполнялась стимуляция лейкопоза гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) короткого действия (филграстим 600 мкг № 3); далее – Г-КСФ пролонгированного действия (эмпэгфилграстим), начиная со второго курса терапии. После 6 курса G-CHOP по данным ПЭТ/КТ зарегистрирован полный метаболический ответ: регресс лимфоузлов выше уровня диафрагмы, остаточные внутрибрюшные и забрюшинные лимфатические узлы с минимально повышенной



Рис. 4. ПЭТ/КТ после 6 курсов G-CHOP
Fig. 4. Control PET/CT after 6 G-CHOP

метаболической активностью (резидуальная опухоль в корне брыжейки до 87×25 мм с SUV max 3,16–3,65, Deauville 3) (рис. 4). С начала 2024 г. начата поддерживающая терапия обинтузумабом. По данным контрольной КТ, выполненной после 4-го курса поддерживающей терапии, – без признаков прогрессирования заболевания, дальнейшее уменьшение размеров внутригрудных и забрюшинных лимфатических узлов (бифуркационные до 4–5 мм, забрюшинные до 5 мм). Планируется продолжение поддерживающей терапии до 12 курсов.

Клинический случай 3

У мужчины 42 лет во время лапароскопической холецистэктомии было выявлено новообразование брюшной полости, муфтообразно охватывающее сосуды. Также пациент длительное время отмечал у себя увеличенный подбородочный лимфоузел. Гистологическая картина ткани лимфоузла из брюшной полости представлена мелкоклеточным инфильтратом, среди которого выявлялись крупные клетки с морфологией атипичных центробластов. При ИГХ-исследовании: экспрессия CD20, CD79a, PAX-5 В-лимфоцитами с диффузной слабой коэкспрессией CD10, CD23, CD30, с вариательной коэкспрессией BCL-2, BCL-6. Уровень экспрессии Ki-67 – 10%. После проведения ПЭТ/КТ установлен окончательный диагноз: фолликулярная лимфома IV стадии, 1–2 типа с поражением лимфоузлов: левого подчелюстного, левого подбородочного, левого нижнешейного, левого подмышечного, мезентериальных, с формированием мягкотканного превертебрального компонента (bulky) заднего средостения с распространением на забрюшинное пространство (с Th8 до L4) и сливающимися с парааортальными и аортоковальными лимфоузлами с поражением костного мозга. FLIPI-1 2 балла (промежуточный риск) (рис. 5). Выполнено цитогенетическое исследование – обнаружена t(14; 18).

Проведено 3 курса G-CHOP. Промежуточная оценка эффекта по ПЭТ/КТ – частичный метаболический ответ (Deauville 4) с уменьшением размеров и метаболической

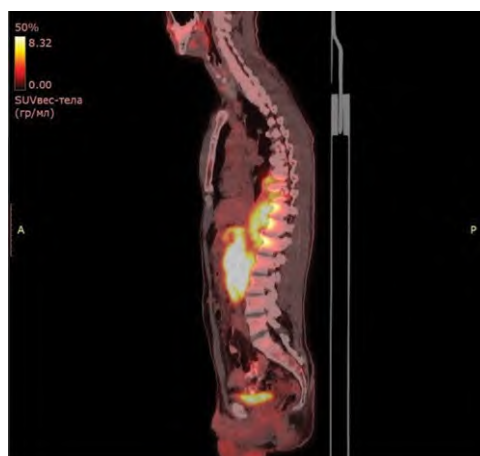


Рис. 5. Инициальная ПЭТ/КТ
Fig. 5. Initial PET/CT

активности в субстрате заднего средостения и забрюшинного пространства (поперечный размер на уровне L2 83×36 мм, ранее 135×79 мм, SUV max до 3,4, при SUV max в печени до 2,3, ранее SUV max до 10,1), с резорбцией активной специфической ткани в ранее выявляемых лимфоузлах и костном мозге. После второго введения обинутузамаба первого курса развилась нейтропения IV степени, в связи с чем вводился Г-КСФ короткого действия (филграстим 300 мкг). Далее выполнялась профилактика нейтропении эмпэгфилграстимом, начиная со второго курса терапии. В остальном межкурсовые периоды проходили без осложнений. По окончании 6 курсов проведения ПЭТ/КТ: отмечалась положительная динамика в виде уменьшения размеров и элиминации ранее выявленных очагов (Deauville 3), превертебральная масса на уровне

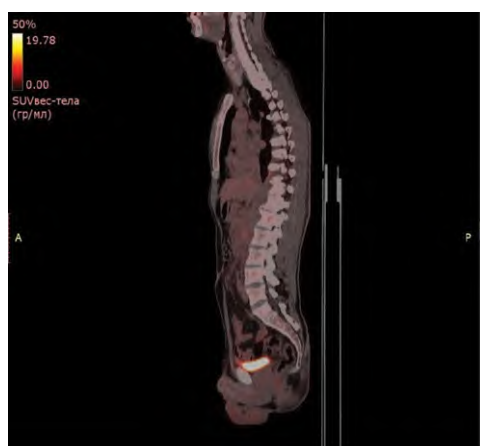


Рис. 6. ПЭТ/КТ после 6 курсов G-CHOP
Fig. 6. Control PET/CT after 6 G-CHOP



ножек диафрагмы размерами до 26 мм с низкой метаболической активностью SUV max 1,8, забрюшинная опухолевая масса на уровне почечных сосудов размерами до 40 мм с SUV max 2,01. Новых очагов гиперметаболизма не выявлено (рис. 6). С учетом достижения полного метаболического ответа начата поддерживающая терапия обинутузумабом. По данным контрольной КТ, выполненной после второго курса поддерживающей терапии, – положительная динамика в виде дальнейшего уменьшения размеров забрюшинных лимфоузлов.

Клинический случай 4

Мужчина 35 лет в течение 2 месяцев отметил у себя увеличение в размерах живота, тянущие боли в животе, похудание, появление субфебрильной лихорадки. На КТ органов брюшной полости выявлена лимфаденопатия и гепатоспленомегалия. Выполнена диагностическая лапароскопия с биопсией внутрибрюшных лимфатических узлов.

По данным гистологического и ИГХ-исследования: картина с нарушенной архитектурой за счет компактно расположенных фолликулярных структур со скудной мантийно-маргинальной зоной. Клеточный состав фолликулярных структур включает в себя: centroциты, единичные центробласты, Т-клетки и ФДК. BCL-6+, CD10+, BCL-2+, Cyclin D1–, CD5+, CD3+, CD20+, CD23+. Индекс пролиферации Ki67 – 28%. Гистологическая и ИГХ-картины соответствовали ФЛ 1–2 типа. По результатам гистологического и ИГХ-исследования костного мозга выявлено поражение костного мозга при ФЛ. Установлена IV стадия фолликулярной лимфомы, 1–2 типа с поражением лимфатических узлов брюшной полости, забрюшинного пространства, наружных подвздошных лимфоузлов, костного мозга. FLIPI-1 1 балл. FLIPI-2 2 балла (промежуточный риск). У пациента отмечались до начала лечения выраженная гепатоспленомегалия (ККР печени 300 мм, размеры селезенки 126×81×187 мм, СИ 1222 и асцит (рис. 7)).

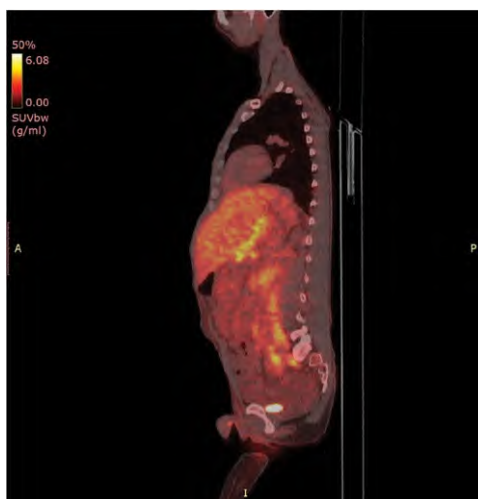


Рис. 7. Инициальная ПЭТ/КТ
Fig. 7. Initial PET/CT

После предфазы метилпреднизолоном (125 мг/сут в течение 3 дней) начата терапия по протоколу G-CHOP. В первом межкурсовом промежутке развилась лихорадка с максимальным повышением температуры до 39,3 °С, дискомфортом в левой подреберной области. Вирусологический скрининг на вирусы Эпштейна – Барр, герпеса, COVID-19, гриппа А и В, респираторные вирусы был отрицательный. Лихорадка купировалась самостоятельно. По данным КТ шеи, органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием после третьего курса – отсутствие лимфаденопатии области шеи, грудной полости, сохранение гепатоспленомегалии с тенденцией к уменьшению размеров (ККР печени 209, СИ до 743), умеренный асцит, сохранение внутрибрюшной лимфаденопатии с уменьшением размеров лимфоузлов (в малом сальнике 24×12 мм (ранее 48×44 мм), мезентериальные до 32×16 мм (ранее 45×27 мм), парааортальные 99×25 мм (ранее 112×39 мм), наружные подвздошные слева 24×13 мм (ранее 39×25 мм)). В связи с развитием кишечной инфекции после четвертого курса терапии на фоне нейтропении III степени (СТСАЕ 5.0 от 2017 г.) проведена антибактериальная терапия со стимуляцией лейкопоэза (филграстим 300 мкг № 3); далее – профилактика нейтропении



Рис. 8. ПЭТ/КТ после 6 курсов G-CHOP
Fig. 8. Control PET/CT after 6 G-CHOP

Клинические случаи фолликулярной лимфомы и исходы лечения
Clinical cases of follicular lymphoma and treatment outcomes

Клинический случай	Возраст, лет	Пол	Стадия по Ann-Arbor	Мах размер л/у, мм	ПЭТ/КТ промежуточная, балл по Deauville или оценка по Лугано	ПЭТ/КТ после 6 курсов, балл по Deauville
1	32	Ж	III	43	2	1
2	34	Ж	III	128	ЧР	3
3	42	М	IV	252	4	3
4	35	М	IV	60	ЧР	3



эмпэгфилграстимом на пятом и шестом курсах. После прохождения 6 курсов выполнена ПЭТ/КТ: отмечается положительная динамика в виде уменьшения размеров, количества и метаболической активности абдоминальных (мезентериальных до 13 мм с SUV max 2,12), забрюшинных и тазовых лимфоузлов (парааортальные до 14 мм с SUV max 1,7, подвздошные слева до 8 мм с SUV max 1,73); регресс выпота в брюшной полости и полости таза, уменьшение размеров печени (ККР 198) и селезенки (118×88×65 мм), Deauville 3, полный метаболический ответ (рис. 8). С июня 2024 г. начата поддерживающая терапия обинутузумабом.

В таблице указаны обобщенные данные об ответе пациентов на лечение.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты молодого возраста с распространенной стадией ФЛ встречаются редко в сравнении с пожилой группой. В наших клинических случаях у всех пациентов в качестве первой линии терапии использовалась схема G-CHOP. Данная схема лечения включена в российские клинические рекомендации по лечению фолликулярной лимфомы 1–2 цитологического типа I–II стадии с большим объемом опухоли или III–IV стадии, а также ФЛ 3-го цитологического типа при наличии показаний.

Выбор в сторону обинутузумаба был сделан с учетом данных исследования GALLIUM – увеличение ВБП по сравнению с ритуксимабсодержащими схемами и уменьшением числа POD24. Обинутузумаб вызывает также более глубокий ответ и увеличивает долю пациентов с неопределяемой минимальной остаточной болезнью по сравнению с ритуксимабом [16, 17].

У всех 4 пациентов, завершивших лечение по схеме G-CHOP, был достигнут полный ответ. Все пациенты получают поддерживающую терапию обинутузумабом. При контрольных исследованиях сохраняется полный ответ. Токсичность терапии была приемлемой. У одного пациента развилась энтеропатия III степени после первого курса терапии (без эпизодов нейтропении) и гепатотоксичность I–II степени (СТСАЕ 5.0 от 2017 г.) во время поддерживающего лечения, которая разрешилась после применения гепатопротекторной лекарственной терапии. У 2 пациентов была нейтропения IV степени (СТСАЕ 5.0 от 2017 г.) после второго введения обинутузумаба в первом курсе, в связи с чем проведена стимуляция лейкопоза короткодействующими Г-КСФ до их восстановления (нейтропения проходила без инфекционных осложнений), впоследствии у них использовался пролонгированный стимулятор лейкопоза – эмпэгфилграстим. У 1 пациента развилась инфузионная реакция на первое введение обинутузумаба в виде лихорадки с максимальным повышением температуры до 39,3 °C и кишечная инфекция после четвертого курса терапии на фоне нейтропении III степени (СТСАЕ 5.0 от 2017 г.): проведена антибактериальная терапия со стимуляцией лейкопоза. Также у этого пациента был 1 эпизод бессимптомной нейтропении IV степени на поддерживающих курсах обинутузумаба, который был скорректирован Г-КСФ. Токсические эффекты, зарегистрированные у наших пациентов, коррелируют с мировыми данными о наиболее частых нежелательных явлениях: гематологическая токсичность (нейтропения III и IV степеней, тромбоцитопения) и инфузионные реакции [18].

Ни в одном из описанных случаев интенсификация лечения, в том числе ауто-ТГСК, не рассматривалась.

Принимая решение о программе терапии молодых пациентов с ФЛ, необходимо оценивать преимущества и недостатки агрессивного подхода, включающего проведение ВДХТ с ауто-ТГСК. К преимуществам интенсивного подхода относятся:

- возможное излечение (ремиссия десятки лет);
- снижение риска раннего рецидива, соответственно, отсутствие необходимости выполнения терапии второй линии (дополнительная токсичность, риск инфекционных осложнений) [19].

Недостатки агрессивного подхода:

- высокая токсичность;
- негативное влияние на фертильность и риск развития вторых злокачественных новообразований;
- сходные показатели ОВ при сравнении со стандартными схемами лечения;
- дороговизна и сложность этого метода лечения.

Ауто-ТГСК должна рассматриваться как консолидация второй или последующей ремиссии при ФЛ. Такой подход, по нашему мнению, обеспечивает оптимальный баланс эффективности и токсичности у молодых пациентов с ФЛ.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время не существует четких критериев выбора терапии у молодых пациентов с ФЛ. В российских клинических рекомендациях нет разделения схем терапии в зависимости от возраста. Стандартом остается проведение химиоиммунотерапии с анти-CD20 моноклональным антителом: ритуксимабом или обинутузумабом с последующей поддерживающей терапией в течение 2 лет.

G-химиотерапия имеет ряд преимуществ: увеличение выживаемости без прогрессирования, контролируемые возможные нежелательные реакции и достижение полной и длительной ремиссии в отсутствие тяжелых токсических эффектов и негативного влияния на репродуктивную функцию. Эти преимущества наиболее актуальны для молодых пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Watanabe T., Tobinai K., et al. R-CHOP treatment for patients with advanced follicular lymphoma: Over 15-year follow-up of JCOG0203. *Br J Haematol.* 2024 Mar;204(3):849–860. DOI: 10.1111/bjh.19213
2. Casulo C., Day B., et al. Disease characteristics, treatment patterns, and outcomes of follicular lymphoma in patients 40 years of age and younger: an analysis from the National Lymphocare Study. *Ann Oncol.* 2015 Nov;26(11):2311–7. DOI: 10.1093/annonc/mdv375
3. Duarte I.X., Domeny-Duarte P., et al. Follicular lymphoma in young adults: a clinicopathological and molecular study of 200 patients. *Mod Pathol.* 2013 Sep;26(9):1183–96. DOI: 10.1038/modpathol.2013.50
4. Solal-Celigny P., Roy P., et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood.* 2004 Sep 1;104(5):1258–65. DOI: 10.1182/blood-2003-12-4434
5. Van de Schans S.A., Steyerberg E.W., et al. Validation, revision and extension of the Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) in a population-based setting. *Ann Oncol.* 2009 Oct;20(10):1697–702. DOI: 10.1093/annonc/mdp053
6. Brice P., Bastion Y., et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol.* 1997 Mar;15(3):1110–7. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.3.1110
7. Rummel M.J., Niederle N., 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 Apr 6;381(9873):1203–10. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61763-2
8. Hiddemann W., Kneba M., et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood.* 2005 Dec 1;106(12):3725–32. DOI: 10.1182/blood-2005-01-0016



9. Marcus R., Imrie K., et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008 Oct 1;26(28):4579–86. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.5376
10. Gangatharan S.A., Maganti M., et al. Clinical characteristics and early treatment outcomes of follicular lymphoma in young adults. *Br J of Haematol.* 2015 Aug;170(3):384–90. DOI: 10.1111/bjh.13451
11. Rudreshaa A.H., Goyal S., et al. Follicular Lymphoma in Young Adults: Study from a Regional Cancer Center in South India. *South Asian J Cancer.* 2021 Apr;10(2):115–119. DOI: 10.1055/s-0041-1728226
12. Ladetto M., De Marco F., et al. Prospective, multicenter randomized GITMO/ILL trial comparing intensive (R-HDS) versus conventional (CHOP-R) chemoimmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis: the superior disease control of R-HDS does not translate into an overall survival advantage. *Blood.* 2008 Apr 15;111(8):4004–13. DOI: 10.1182/blood-2007-10-116749
13. Schaaf M., Reiser M., et al. High-dose therapy with autologous stem cell transplantation versus chemotherapy or immuno-chemotherapy for follicular lymphoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jan 18;1:CD007678. DOI: 10.1002/14651858.CD007678.pub2
14. Smolyaninova A.K., Belyayeva A.V., et al. High-dose chemotherapy with transplantation of autologous hematopoietic stem cells in the first line of follicular lymphoma therapy. *Russian journal of hematology and transfusiology.* 2023;68(3):344–362. DOI: 10.35754/0234-5730-2023-68-3-344-362 (In Russian)
15. Fujiwara Y., Urata T., et al. Higher incidence of thrombocytopenia during obinutuzumab plus bendamustine therapy for untreated follicular lymphoma: a retrospective analysis by the Okayama Hematology Study Group. *Int J Hematol.* 2022 Jun;115(6):811–815. DOI: 10.1007/s12185-022-03363-3
16. O'Nions J., Townsend W. The role of obinutuzumab in the management of follicular lymphoma. *Future Oncol.* 2019 Nov;15(31):3565–3578. DOI: 10.2217/fon-2019-0193
17. Launonen A., Hiddemann W., et al. Early disease progression predicts poorer survival in patients with follicular lymphoma (FL) in the GALLIUM study. *Blood.* 2017;130: 1490.
18. Amitai I., Gafter-Gvili A., et al. Obinutuzumab-related adverse events: A systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol.* 2021 Apr;39(2):215–221. DOI: 10.1002/hon.2828
19. Rui L., Tingyu W., et al. Long-term remissions of young patients with high-risk follicular lymphoma after first-line autologous stem cell transplantation. Three case reports. *Medicine.* 2020 May; 99(22):e20395. DOI: 10.1097/MD.00000000000020395