

**НАЦИОНАЛЬНОЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО
РОССИЙСКОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОГЕМАТОЛОГОВ**

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

**ПО
ДИАГНОСТИКЕ и ЛЕЧЕНИЮ
ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ**

Рекомендации утверждены
на II Конгрессе гематологов России
(апрель 2014г)

2014г

**Коллектив авторов под руководством академика В.Г.Савченко,
профессора И.В.Поддубной**

Авторы клинических разделов:

Аль-Ради Л.С., Белоусова И.Э., Барях Е.А., Бессмельцев С.С., Вотякова О.М., Губкин А.В., Демина Е.А., Доронин В.А., Желудкова О.Г., Загоскина Т.П., Коробкин А.В., Кравченко С.К., Кузьмин А.А., Лопаткина Т.Н., Лорие Ю.Ю., Луговская С.А., Менделеева Л.П., Михайлова Н.Б., Моисеева Т.Н., Никитин Е.А., Османов Е.А., Пивник А.В., Поддубная И.В., Поспелова Т.И., Птушкин В.В., Самойлова О.С., Самочатова Е.В., Стадник Е.А., Стефанов Д.Н., Тумян Г.С., Шатохин Ю.В.

Эксперты-патоморфологи:

Байков В.В., Ковригина А.М., Криволапов Ю.А., Мационис А.Э., Петров С.В.

Эксперты-радиологи:

Ильин Н.В., Сотников В.М., Трофимова О.П.

Российские консультанты:

Афанасьев Б.В., Масчан А.А., Румянцев А.Г., Франк Г.А., Чиссов В.И., Чойнзонев Е.Л., Абдулкадыров К.М., Агеева Т.А., Алексеев С.М., Бакиров Б.А., Булавина И.С., Вильданова Л.Р., Виноградова Е.Ю., Волкова С.А., Володичева Е.М., Гладков О.А., Давиденко И.С., Давыдкин И.Л., Данилова Л.А., Демидова И.А., Домникова Н.П., Дубов С.К., Зарицкий А.Ю., Захаров О.Д., Иванова В.Л., Капланов К.Д., Канин В.С., Капорская Т.С., Киселев И.Л., Кокосадзе Н.В., Коновалов Д.М., Константинова Т.С., Копп М.В., Королева И.А., Король В.В., Косинова М.В., Ксензова Т.И., Кучма Г.Б., Лазарев И.Е., Лапин В.А., Лееман Е.Е., Логинов А.Б., Манихас Г.М., Махсон А.Н., Медведева Н.В., Мейке Г.Н., Молостцова В.З., Москаленко О.А., Мошнина С.М., Мюльбергер Е.Т., Мякова Н.В., Пройдаков А.В., Савелов Н.А., Савинова М.Т., Савкова Р.Ф., Салогуб Г.Н., Талалаев А.Г., Тупицын Н.Н., Тюрина Н.Г., Хуажева Н.К., Чагорова Т.В., Шамрай В.С., Шинкарев С.А., Шнейдер Т.М.

Европейские консультанты:

Borchmann P. (Германия), Cavalli F. (Швейцария), Coiffier B. (Франция), Dreyling M. (Германия), Hallek M. (Германия), Kersten M.J. (Нидерланды), Mateos M.V. (Испания), Pfreundschuh M. (Германия), Terpos E. (Греция), Zinzani P.L. (Италия)

Эксперты NCCN:

Hochberg E.P. (США), Zelenetz A.D. (США)

Рекомендации обсуждены на совещании ведущих экспертов (2012г, 2013), заседании Профильной комиссии по гематологии (2013г).

Рекомендации утверждены и рекомендованы для внедрения в клиническую практику ведущими учреждениями и организациями России:

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, г.Москва
 ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии» СО РАМН, г.Томск
 ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г.Санкт-Петербург
 ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г.Санкт-Петербург
 ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г.Санкт-Петербург
 НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, г.Санкт-Петербург
 НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Самара
 Межрегиональная общественная организация «Ассоциация врачей-гематологов», г.Новосибирск

Рекомендации внедрены в практику внештатными гематологами России:

Главный внештатный гематолог МЗ Красноярского края Виноградова Е.Ю.
 Главный внештатный гематолог МЗ Самарской области, д.м.н., проф. Давыдкин И.Л.
 Главный внештатный онколог МЗ Иркутской области, главный онколог Сибирского федерального округа, д.м.н., проф. Дворниченко В.В.
 Главный внештатный гематолог МЗ Кировской области, д.м.н. Загоскина Т.П.
 Главный специалист по гематологии ДЗ г. Москвы Иванова В.Л.
 Главный внештатный гематолог МЗ Волгоградской области, к.м.н. Капланов К.Д.
 Главный внештатный гематолог-трансфузиолог МЗ Иркутской области, к.м.н. Капорская Т.С.
 Главный внештатный гематолог МЗ Свердловской области, к.м.н. Константинова Т.С.
 Главный врач Санкт-Петербургского городского клинического онкологического диспансера, заслуженный врач России, чл.-кор. РАЕН, проф. Манихас Г.М.
 Главный внештатный патологоанатом Росздравнадзора по Южному федеральному округу, акад. РАЕН, проф. Мационис А.Э.
 Главный внештатный гематолог и трансфузиолог Новосибирской области по г. Новосибирску, заслуженный врач России, д.м.н., проф. Пospelова Т.И.
 Главный внештатный гематолог Министерства обороны РФ, д.м.н., проф. Рукавицын О.А.
 Главный внештатный онколог МЗ Московской области, к.м.н. Савкова Р.Ф.
 Главный внештатный гематолог МЗ Ленинградской области Шнейдер Т.В.
 Главный внештатный онколог МЗ Приволжского федерального округа, д.м.н., проф. Хасанов Р.Ш.
 Руководитель отдела патоморфологии Регионального центра Новых медицинских технологий Новосибирска, д.м.н., проф. Агеева Т.А.
 Профессор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, заслуженный врач России Гладков О.А.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ФЛ – фолликулярная лимфома
CD – кластеры дифференцировки
FLIPi – международный прогностический индекс
фолликулярной лимфомы
КТ – компьютерная томография
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
ЛТ – лучевая терапия
РОД – разовая очаговая доза
СОД – суммарная очаговая доза
ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ОГЛАВЛЕНИЕ

Методология	6
Диагностика	8
Лечение	
Показания к началу терапии	10
Первая линия терапии	
Индукция	12
Консолидация	13
Лечение рецидивов и рефрактерных форм	
Индукция	14
Консолидация	15
Оценка эффекта и последующее наблюдение	16
Приложение. Схемы терапии.	16
Литература	19

Методология написания рекомендаций

В России рекомендации по лечению онкогематологических заболеваний до недавнего времени не были разработаны, хотя быстрое развитие современной онкогематологии требует от специалистов знания актуального алгоритма диагностики и лечения, постоянного обновления своих знаний и внедрения новых методов в практику. В этой связи необходимы клинические рекомендации, которые должны быть динамическим документом, совершенствующимся, развивающимся и обновляющимся в соответствии с научными открытиями и новыми требованиями специалистов, непосредственно занимающихся лечением больных.

В 2012 году в книге «Программное лечение заболеваний крови» под редакцией академика РАН Савченко В.Г. были опубликованы практические рекомендации по диагностике заболеваний системы крови и выбору оптимальных терапевтических подходов с детализацией сложных клинических ситуаций, критических состояний и возникающих осложнений. В том же году Российское профессиональное общество онкогематологов (под руководством член-корреспондента РАН Поддубной И.В.) и Национальное гематологическое общество (под руководством академика РАН Савченко В.Г.) начали работу по подготовке Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний.

По каждой нозологии были созданы рабочие группы, включавшие ведущих российских и европейских экспертов по лечению данной нозологии. После подготовки предварительного варианта рекомендаций было проведено расширенное заседание, в котором приняли участие Российские и зарубежные авторы, а также широкий круг Российских экспертов, включавший в себя практикующих онкологов и гематологов, а также патоморфологов, радиологов и организаторов здравоохранения из всех регионов России, которые высказали свои замечания и предложения по оптимизации документа. После совещания текст рекомендаций был выслан всем его участникам, их письменные и устные комментарии послужили основой для существенной доработки многих разделов документа. Подготовленные рекомендации были рассмотрены и обсуждены

российскими и зарубежными экспертами, одобрены экспертами NCCN, в 2013 году опубликованы в журнале «Современная онкология» и выложены на сайтах обоих обществ

Обновление Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний планируется на ежегодной основе. Участниками рабочей группы будут как эксперты из ведущих научных центров России, так и специалисты из крупнейших клиник страны.

Уровни доказательности

В настоящих клинических рекомендациях в квадратных скобках приведены уровни доказательности рекомендаций, в соответствии со шкалами, разработанными Американским обществом клинической онкологии (ASCO) и Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO).

Уровень доказательности	Тип доказательности
I	Доказательства получены в результате мета-анализа большого числа хорошо спланированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
II	Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо спланированного рандомизированного исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
III	Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных нерандомизированных исследований. Контролируемые исследования с одной группой больных, исследования с группой исторического контроля и т.д.
IV	Доказательства получены в результате нерандомизированных исследований. Непрямые сравнительные, описательно корреляционные исследования и исследования клинических случаев.

V	Доказательства основаны на клинических случаях и примерах.
---	--

Степень	Градация
A	Доказательство I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровня доказательности
B	Доказательства II, III или IV уровня, считающиеся в целом устойчивыми данными
C	Доказательства II, III, IV уровня, но данные в целом неустойчивые
D	Слабые или несистематические эмпирические доказательства

Фолликулярная лимфома

Фолликулярная лимфома (ФЛ) занимает второе место в мире по частоте и составляет в среднем 20% от всех злокачественных лимфопролиферативных заболеваний взрослых. Этот показатель значительно варьирует в различных географических регионах, а также зависит от этнической и расовой принадлежности больных. По данным различных источников, в западных странах заболеваемость ФЛ равна 5-7 на 100 000 населения. В США ежегодно этот диагноз устанавливается у 14000 человек. В Азиатских странах частота ФЛ существенно ниже (9-10%). Среди жителей Северо-Западного региона России доля заболевших не превышает 11%. Медиана возраста больных составляет 60 лет, соотношение мужчин и женщин приблизительно 1/1,7.

Диагностика

1. Критерии установления диагноза

Диагноз фолликулярной лимфомы устанавливается в соответствии со стандартами диагностики лимфом.

Гистологическое заключение должно учитывать клеточный состав опухолевых инфильтратов и характер его роста. Согласно классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2008 г. цитологические типы 1 и 2 (до 15 центробластов в поле зрения микроскопа ув. 400х) необходимо объединять. Реже (20%) встречается 3 цитологический тип, который в свою очередь подразделяется на 3А (с присутствием centroцитов) и 3В (массивные поля из центробластов с наличием фолликулоподобных/нодулярных структур, сформированных среднего размера и крупными клетками с округло-овальными и многодольчатыми ядрами с морфологией центробластов). В гистологическом заключении необходимо также описывать характера роста опухоли: фолликулярный/нодулярный (опухолевые фолликулы превышают 75% площади лимфатического узла), фолликулярно-диффузный (25%-75%) и преимущественно диффузный тип роста (менее 25%). Если последний представлен центробластами, то при отсутствии нодулярных участков опухолевого роста устанавливается обычно диагноз диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

Фолликулярная лимфома – В-клеточная лимфома с иммунофенотипом CD20+, CD10+/-, BCL-2+, BCL-6+, CD3-, CD5-, CD23+/-, CD43-, cyclin D1-. В редких случаях фолликулярная лимфома может быть BCL-2-негативная. В этом случае необходимо использование клонов антител к BCL-2 (например, E17) и цитогенетическое исследование для выявления t(14;18) или реаранжировки BCL-2. При преобладании диффузного роста фолликулярной лимфомы 1-2 цитологического типа, а также при фолликулярной лимфоме 3 цитологического типа экспрессия CD10 часто отсутствует. В этих случаях можно дополнять диагностическую панель антител новыми маркерами герминальной (фолликулярной) дифференцировки HGAL (GCET2).

Проллиферативный индекс обычно не превышает 20%, Ki-67 > 30% ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.

Для подтверждения диагноза целесообразно цитогенетическое/FISH исследование.

2. Обследование, стадирование

После постановки диагноза пациент должен быть полностью обследован в соответствии со стандартным планом обследования больных лимфопролиферативными заболеваниями. В случаях с неравномерным увеличением различных групп пораженных лимфоузлов, высоким уровнем ЛДГ или при наличии В-симптомов, возможно рекомендовать применение ПЭТ для выявления зон с вероятной трансформацией. Если интенсивность накопления препарата отчетливо различается в разных зонах, необходимо выполнение биопсии наиболее активного очага.

Стадирование ФЛ проводится согласно рекомендациям Ann Arbor. Индивидуальный риск долгосрочной выживаемости больных определяется при помощи одного из двух вариантов Международного прогностического индекса фолликулярной лимфомы (Follicular Lymphoma International Prognostic Index – FLIPI и FLIPI-2) (таблица 1).

Таблица 1.

FLIPI и FLIPI-2

Параметры	Факторы риска FLIPI	Факторы риска FLIPI-2
Зоны поражения*	> 4 зон**	Максимальный размер > 6 см
Возраст	> 60 лет	> 60 лет
Биохимические маркеры	Повышение ЛДГ	Повышение β -2 микроглобулина
Стадия	III-IV	Поражение костного мозга
Гемоглобин	< 12 г\дл	< 12 г\дл

* учитываются лимфатические и экстралимфатические зоны вовлечения

** зоны определяются согласно шаблону FLIPI

К группе низкого риска относятся пациенты с 0-1 фактором, промежуточного риска – 2 факторами, высокого риска – 3-5 факторами.

Лечение

1. Показания к началу терапии

Установление диагноза ФЛ **не всегда является** прямым показанием к началу противоопухолевой терапии. В четырех рандомизированных исследованиях бессимптомные больные, получавшие лечение сразу после установления диагноза, не имели преимуществ в общей выживаемости по сравнению с больными, которые не получали противоопухолевой терапии до появления показаний к ее началу. Лечащий врач должен принимать во внимание ряд характеристик больного и опухоли, такие как возраст, общее состояние, сопутствующие заболевания, статус по FLIP1, распространенность и характер роста опухоли. В мире широко используют критерии французской группы по изучению ФЛ (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaire – GELF). Наличие хотя бы одного из перечисленных ниже признаков требует безотлагательного начала терапии [I, A]:

- поражение ≥ 3 лимфатических зон с размерами лимфатических узлов ≥ 3 см в диаметре
- любые нодальные или экстранодальные вовлечения более 7 см в диаметре (bulky)
- наличие В-симптомов
- спленомегалия
- плеврит и\или асцит
- цитопения (лейкоциты $< 1,0 \times 10^9$ /л и\или тромбоциты $< 100 \times 10^9$ /л)
- лейкоэмический состав крови ($> 5,0 \times 10^9$ / л опухолевых клеток)

При отсутствии показаний к началу терапии больной должен оставаться под регулярным динамическим наблюдением врача. Подробное клиническое обследование больного должно проводиться 1 раз в 3 месяца, инструментальная визуализация очагов поражения – 1 раз в 6 месяцев. В случае отсутствия признаков активности заболевания в течение 2 лет интервал может быть увеличен до 6 и 12 месяцев соответственно. Согласно данным Национальной группы по изучению лимфом, в США 18% больным ФЛ после установления диагноза предлагается тактика «наблюдай и жди». Половине пациентов из группы наблюдения противоопухолевое лечение было начато в течение первых 2-х лет после установления диагноза. Однако,

в большинстве проспективных исследований, медиана времени до начала лечения составила 2,5-3,5 года.

2. Первая линия терапии

а. Индукция

У полноценно обследованных больных I стадией заболевания (подтвержденной КТ, билатеральной трепанобиопсией костного мозга и, при возможности, ПЭТ) лечение может быть ограничено лучевой терапией на зоны поражения [II, B].

По данным многих рандомизированных исследований ЛТ рекомендуется проводить разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) составляет 25-30 Гр. на зону субклинического проявления заболевания и 36 Гр. на очаги поражения. Лучевая терапия проводится ежедневно 5 раз в неделю. Облучение можно начинать в любой день недели, кроме пятницы, и заканчивать в любой день недели, кроме понедельника.

В ряде случаев, у больных с отсутствием факторов риска, альтернативой наблюдению может служить монотерапия ритуксимабом: 4 еженедельных введения в качестве индукции, а затем 4 введения каждые 2 месяца (короткий курс) или поддерживающая терапия каждые 8 недель в течение 2-х лет (продолженный курс) [II, B]. Раннее начало лечения ритуксимабом имеет преимущества в выживаемости без прогрессирования в сравнении с тактикой «наблюдай и жди», но данных об улучшении общей выживаемости на сегодняшний день нет. Согласно результатам исследования RESORT, повторное четырехнедельное лечение ритуксимабом при прогрессировании заболевания является не менее эффективной тактикой в сравнении с длительным его применением.

В нескольких крупных рандомизированных контролируемых исследованиях было показано, что добавление ритуксимаба к стандартной химиотерапии увеличивает выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость больных. Последние годы стандартом лечения первой линии

большинства больных ФЛ является иммунохимиотерапия [I, A]. Из цитостатических агентов предпочтение отдается алкилирующим препаратам. Несколько различных исследований сравнивали эффективность трех основных режимов лечения – R-СНОР, R-СVP, R-FCM. Оказалось, что по непосредственной эффективности R-СНОР и R-FCM превосходят R-СVP. Отдаленные же результаты оказались лучше при использовании программы R-СНОР из-за осложнений, которые наблюдались после лечения флударабинсодержащими режимами. Несмотря на свою высокую эффективность, режимы с включением пуриновых аналогов (R-FND, R-FCM) отличаются токсичностью, повреждающим действием на гемопоэтические стволовые клетки и высокой частотой индукции вторичных опухолей. С учетом того, что при ФЛ есть альтернативные по эффективности, но менее токсичные программы, схема R-FCM исключена из всех рекомендательных систем для лечения первичных больных ФЛ. Программа R-СНОР является предпочтительным режимом лечения больных ФЛ III цитологического типа или при подозрении на трансформацию опухоли (повышение ЛДГ, В-симптомы, экстранодальное вовлечение, преимущественный рост изолированного лимфатического узла).

Перспективным и высокоэффективным является применение нового противоопухолевого препарата с бифункциональной активностью – бендамустина. Схема R-B в рандомизированном исследовании у первичных больных ФЛ показала достоверные преимущества как по частоте, так и по длительности общего ответа по сравнению со схемой R-СНОР. Благоприятный профиль токсичности делает эту программу особенно привлекательной для пожилых больных.

У определенной части пожилых больных ФЛ с противопоказаниями к интенсивной химиотерапии может использоваться хлорамбуцил или циклофосфан в комбинации с ритуксимабом [III, B].

в. Консолидация.

После завершения индукционной терапии больные могут являться кандидатами на консолидацию. Поддерживающая терапия ритуксимабом (375 мг/м^2 каждые 8 недель в течение 2 лет) увеличивает выживаемость больных без признаков болезни и позволяет им на значительное время

отложить начало следующего курса лечения [I, A]. Однако, увеличение общей выживаемости при применении этого режима не получено.

В ряде случаев при наличии локального массивного или экстранодального (кости, мягкие ткани) поражения возможно применение лучевой терапии на остаточную опухоль РОД 2 Гр., СОД 36 Гр.

Высокодозная терапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в первой ремиссии ФЛ не используется [I, A].

3. Лечение рецидивов и рефрактерных форм

Рецидивы при ФЛ неизбежны, причем, как правило, каждая последующая ремиссия бывает короче предыдущей. При рецидивах необходимо выполнение повторной биопсии, поскольку известно, что, чем длительнее наблюдается больной, тем выше риск трансформации ФЛ в диффузную В-крупноклеточную лимфому: 15% при 10-летнем и до 26% при 14-летнем наблюдении. В ряде наблюдений показано, что частота трансформации может достигнуть 45-50% после 16 лет наблюдения, после чего дальнейшего роста не наблюдается. Так же как и при первичном обращении, в период рецидива больной может не нуждаться в немедленном возобновлении лечения, если на это нет оснований, которые были перечислены выше (критерии GELF). Тактика лечения рецидивов зависит от многих факторов, однако решающими все же являются: длительность предшествующей ремиссии и метод ее достижения. Например, прогноз на повторную длительную выживаемость больных с прогрессированием ФЛ на фоне наблюдения без противоопухолевой терапии или пациентов с рецидивами менее чем за 6 месяцев после завершения иммунохимиотерапии, принципиально различается, как если бы речь шла о двух разных заболеваниях.

а. Индукция.

При наличии показаний к началу терапии больному проводится лечение по программам, не обладающим перекрестной резистентностью к предыдущему режиму химиотерапии (например, схема R-FND после R-CVP или R-B после R-СНОР) [IV, C]. Если после первой линии терапии ремиссия сохранялась долго, то можно вернуться к той же схеме (R-CVP) или усилить ее добавлением антрациклинов (R-СНОР). Применение ритуксимаба в комбинации с химиотерапией уместно, если противоопухолевый эффект сохранялся хотя бы 6 месяцев после завершения иммунохимиотерапии. В противном случае, речь идет о неблагоприятной по прогнозу рефрактерной к ритуксимабу группе больных. Для этой популяции обнадеживающие результаты получены при использовании бендамустина. Так, при медиане наблюдения 24 месяца общая частота ответа при монотерапии бендамустином у больных с рефрактерностью к алкилирующим препаратам, составила 59%. Комбинация VBR (бортезомиб, бендамустин, ритуксимаб) продемонстрировала высокую эффективность при рецидивах ФЛ (общая эффективность 88% при медиане длительности ответа 11,7 месяцев).

При необходимости проведения лучевой терапии с паллиативной или симптоматической целью у отдельных химиорезистентных больных используются низкие дозы облучения – РОД 2 Гр. СОД 10-20 Гр.; схема низкодозной лучевой терапии 2 Гр. x 2 фракции (через день) является эффективной и простой для лечения пациентов с распространенными стадиями лимфомы. Облучение по этой схеме можно проводить повторно в ранее облученных зонах.

В случае подтверждения трансформации ФЛ больному показана терапия по программам лечения больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой.

в. Консолидация.

При рецидивах ФЛ у молодых больных обсуждается возможность проведения высокодозной терапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (**аутоТГСК**). Однако, в отличие от диффузной В-крупноклеточной лимфомы и лимфомы Ходжкина, этот метод лечения нельзя признать стандартом. Тем не менее, при ранних рецидивах после иммунохимиотерапии и без массивного поражения костного мозга, высокодозная терапия с аутоТГСК имеет преимущества в безрецидивной

выживаемости по сравнению со стандартными режимами лечения. Необходимо отметить, что предшествующее применение ритуксимаба в первой линии терапии не снижает эффективности высокодозного режима. Наиболее благоприятным временем проведения высокодозной терапии с аутоТГСК является вторая или третья ремиссия. Необходимость назначения в последующем поддерживающей терапии ритуксимабом требует дополнительного подтверждения, поскольку ассоциируется с выраженной гипогаммаглобулинемией и лейкопенией.

Больным рецидивами ФЛ, которым не показано проведение высокодозной терапии, после эффективного индукционного этапа назначается поддерживающая терапия ритуксимабом каждые 8 недель на протяжении 2 лет.

4. Оценка эффекта и последующее наблюдение

Эффективность лечения оценивается в середине программы (после 3-4 курсов) и после завершения индукционного этапа лечения. Исследование костного мозга показано больным, у которых до начала терапии определялось его поражение.

Больные ФЛ должны проходить регулярные обследования (рентгенография грудной клетки, УЗИ периферических лимфатических узлов и органов брюшной полости, клинический и биохимический анализы крови) каждые 6 месяцев в течение двух лет, затем ежегодно на протяжении не менее 5 лет. Учитывая высокую частоту поздних рецидивов, желательно длительное ежегодное наблюдение и обследование больных.

Приложение. Схемы терапии.

Монотерапия ритуксимабом

- Ритуксимаб 375 мг/м^2 в/в кап., 1 раз в неделю в течение 4 недель

R-CHOP

- Ритуксимаб 375 мг/м^2 в/в кап., день 0 или 1
- Доксорубицин 50 мг/м^2 в/в кап., день 1

- Циклофосфамид 750 мг/м^2 в/в кап., день 1
- Винкристин $1,4 \text{ мг/м}^2$ (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон 100 мг внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

R-CVP

- Ритуксимаб 375 мг/м^2 в/в кап., день 0 или 1
- Циклофосфамид 750 мг/м^2 в/в кап., день 1
- Винкристин $1,4 \text{ мг/м}^2$ (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон 40 мг/м^2 внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

RB

- Ритуксимаб 375 мг/м^2 в/в кап., день 1
- Бендамустин 90 мг/м^2 в/в кап., дни 1, 2

Лечение возобновляется на 22 день

R-miniCHOP

- Ритуксимаб 375 мг/м^2 в/в кап., день 0 или 1
- Доксорубин 25 мг/м^2 в/в кап., день 1
- Циклофосфамид 400 мг/м^2 в/в кап., день 1
- Винкристин 1 мг в/в, день 1
- Преднизолон 40 мг/м^2 внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

R-CEPP

- Ритуксимаб 375 мг/м^2 в/в кап., день 0 или 1
- Циклофосфамид 600 мг/м^2 в/в кап., дни 1, 8
- Этопозид 70 мг/м^2 в/в, дни 1-3
- Прокарбазин 60 мг/м^2 внутрь, дни 1-10
- Преднизолон 40 мг/м^2 внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 29 день

R-CEOP

- Ритуксимаб 375 мг/м^2 в/в кап., день 0 или 1
- Циклофосфамид 750 мг/м^2 в/в кап., день 1

- Этопозид 75 мг/м^2 в/в, день 1
- Винкристин $1,4 \text{ мг/м}^2$ (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон 40 мг/м^2 внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

R-CNOR

- Ритуксимаб 375 мг/м^2 в/в кап., день 0 или 1
- Циклофосфамид 750 мг/м^2 в/в кап., день 1
- Митоксантрон 10 мг/м^2 в/в, день 1
- Винкристин $1,4 \text{ мг/м}^2$ (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон 40 мг/м^2 внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

R-FND

- Ритуксимаб 375 мг/м^2 в/в кап., день 0 или 1
- Флударабин 25 мг/м^2 в/в кап., дни 1-3
- Митоксантрон 10 мг/м^2 в/в кап., день 1
- Дексаметазон 20 мг в/в кап., дни 1-5

Лечение возобновляется на 29 день

R-FCM

- Ритуксимаб 375 мг/м^2 в/в кап., день 0 или 1
- Флударабин 25 мг/м^2 в/в кап., дни 1-3
- Митоксантрон 10 мг/м^2 в/в кап., день 1
- Циклофосфамид 150 мг/м^2 в/в кап., дни 1-3

Лечение возобновляется на 29 день

R-BAC

- Ритуксимаб 375 мг/м^2 в/в кап., день 1
- Бендамустин 70 мг/м^2 в/в кап., дни 2, 3
- Цитарабин 800 мг/м^2 в/в кап., дни 2, 3, 4

Лечение возобновляется на 29 день

VBR

- Ритуксимаб 375 мг/м^2 в/в кап., дни 1, 8, 15, 22 и день 1 каждого последующего курса

- Бортезомиб $1,6 \text{ мг/м}^2$ в/в, дни 1, 8, 15, 22
- Бендамустин 90 мг/м^2 в/в кап., дни 1, 2

Лечение возобновляется на 29 день

CMED

- Циклофосфамид 750 мг/м^2 в/в кап., день 1
- Метотрексат 300 мг/м^2 в/в, день 1
- Лейковорин 15 мг в/в, через 24 часа после введения метотрексата и далее каждые 6 часов, всего 12 введений
- Этопозид 400 мг/м^2 в/в, дни 1, 2
- Дексаметазон 20 мг/м^2 внутрь, дни 1-5

R-СНОЕР

- Ритуксимаб 375 мг/м^2 в/в кап., день 0
- Доксорубин 50 мг/м^2 в/в кап., день 1
- Циклофосфамид 750 мг/м^2 в/в кап., день 1
- Винкрестин $1,4 \text{ мг/м}^2$ (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Этопозид 100 мг/м^2 в/в кап., дни 1-3
- Преднизолон 40 мг/м^2 внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

ЛИТЕРАТУРА

1. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. Blood. 1997;89(11):3909-18.
2. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood. 2004;104:1258-1265
3. Buske C, Hoster E, Dreyling M, Hasford J, et al. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high risk from intermediate or low risk patients with advanced stage follicular lymphoma treated front-line with Rituximab and the combination of Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. Blood. 2006;108:1504-1508

4. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol*. 2009;27:4555-4652
5. Young RC, Longo DL, Glatstein E, et al. The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting v aggressive combined modality treatment. *Semin Hematol*. 1988;25(2 Suppl 2):11-6
6. Brice P, Bastion Y, Lepage E, 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;15(3):1110-7
7. Friedberg JW, Taylor MD, Cerhan JR, et al. Follicular lymphoma in the United States: first report of the national LymphoCare study. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1202-8
8. Нестерова Е.С., Кравченко С.К., Гемджян Э.Г., и соавт. Итоги десятилетнего опыта лечения больных фолликулярной лимфомой. *Гематология и трансфузиология*. 2012;57(5):3-8
9. Ardesna KM, Smith P, Norton A, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362(9383):516-22
10. Ardesna K, Qian W, Smith P, et al. An Intergroup Randomised Trial of Rituximab Versus a Watch and Wait Strategy In Patients with Stage II, III, IV, Asymptomatic, Non-Bulky Follicular Lymphoma (Grades 1, 2 and 3a). A Preliminary Analysis. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2010;116: Abstract 6.
11. Brice P, Bastion Y, Lepage E, 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;15(3):1110-7
12. MacManus PM, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low grade follicular lymphoma? Results of a long term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol*. 1996;14:1282-1290

13. Campbell BA, Voss N, Woods R, et al. Long-term outcomes for patients with limited stage follicular lymphoma: involved regional radiotherapy versus involved node radiotherapy. *Cancer*. 2010;116(16):3797-806
14. Wilder RB, Jones D, Tucker SL, et al. Long-term results with radiotherapy for Stage I-II follicular lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51(5):1219-27
15. Guadagnolo BA, Li S, Neuberg D, Ng A, et al. Long-term outcome and mortality trends in early-stage, Grade 1-2 follicular lymphoma treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64(3):928-34
16. Kahl BS, Hong F, Williams M, et al. Results of Eastern Cooperative Oncology Group Protocol E4402 (RESORT): A Randomized Phase III Study Comparing Two Different Rituximab Dosing Strategies for Low Tumor Burden Follicular Lymphoma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 118(21):LBA-6
17. Czuczman MS, Weaver R, Alkuzweny B, et al. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up. *J Clin Oncol*. 2004;22(23):4711-6
18. 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 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;106(12):3725-32
19. Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood*. 2005;105(4):1417-23
20. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, 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;26(28):4579-86
21. Federico M, Luminari S, Dondi A, et al. R-CVP vs R-CHOP vs R-FM for the initial treatment of patients with advanced stage follicular lymphoma. Preliminary results of FOLL05 IIL trial. *Ann Oncol* 2011;22(Suppl. 4): Abstract 135
22. Nastoupil L, Sinha R, Byrtek M, et al. A Comparison of the Effectiveness of First-Line Chemoimmunotherapy Regimens for Follicular Lymphoma (FL)

- Used in the United States. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts). 2011;118: Abstract 97
23. Kalaycio M, Rybicki L, Pohlman B, et al. Risk factors before autologous stem-cell transplantation for lymphoma predict for secondary myelodysplasia and acute myelogenous leukemia. *J Clin Oncol*. 2006;24(22):3604-10
 24. Rummel MJ, 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 Feb 19. Epub ahead of print.
 25. Peterson BA, Petroni GR, Frizzera G, et al. Prolonged single-agent versus combination chemotherapy in indolent follicular lymphomas: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol*. 2003;21(1):5-15
 26. Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood*. 2004;103(12):4416-23
 27. Martinelli G, Schmitz SF, Utiger U, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *J Clin Oncol*. 2010;28(29):4480-4
 28. Taverna CJ, Bassi S, Hitz F, et al. Rituximab Maintenance Treatment for a Maximum of 5 Years In Follicular Lymphoma: Safety Analysis of the Randomized Phase III Trial SAKK 35/03. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts). 2010;116: Abstract 1802
 29. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9759):42-51
 30. Поддубная И.В. Рецидивы фолликулярной лимфомы: проблемы и пути решения. *Современная онкология*. 2011;1:10-15
 31. Rigacci L, Puccini B, Cortelazzo S, et al. Bendamustine with or without rituximab for the treatment of heavily pretreated non-Hodgkin's lymphoma patients : A multicenter retrospective study on behalf of the Italian Lymphoma Foundation (FIL). *Ann Hematol*. 2012;91(7):1013-22
 32. Fowler N, Kahl BS, Lee P, et al. Bortezomib, bendamustine, and rituximab in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase II VERTICAL study. *J Clin Oncol*. 2011;29(25):3389-95

33. Coiffier B, Osmanov EA, Hong X, et al. Bortezomib plus rituximab versus rituximab alone in patients with relapsed, rituximab-naïve or rituximab-sensitive follicular lymphoma: a randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(8):773-784
34. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S et al. High-dose therapy improves progression free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol.* 2003;21:3918-3927
35. Sebban C, Brice P, Delarue R et al. Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: a GELA study. *J Clin Oncol* 2008;26:3614-3620.