

Фолликулярная лимфома

Заболеваемость

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. При этом 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).

Пролиферативный 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.

Международные прогностические индексы фолликулярной лимфомы

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 FLIPI, 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 $< 1,0 \times 10^9 / \text{л}$ и/или тромбоциты $< 100 \times 10^9 / \text{л}$)
- лейкоэмический состав крови ($> 5,0 \times 10^9 / \text{л}$ 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]. В режиме поддерживающей терапии рекомендуется использовать форму ритуксимаба для подкожного введения [I, B]. Ритуксимаб для подкожного введения является более удобным для применения, т.к. не требует приготовления, исключает возможные ошибки в дозировании, предоставляет экономию ресурсов здравоохранения, является более удобной формой для пациентов и медицинского персонала. В

регистрационном клиническом исследовании было показано, что подкожная форма ритуксимаба является столь же эффективной и безопасной, как и внутривенная. Поддерживающая терапия после ответа на индукционную терапию проводится ритуксимабом для подкожного введения в фиксированной дозе 1400 мг независимо от площади поверхности тела 1 раз в 2 месяца, не более 2 лет (12 инъекций).

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-CHOP, R-CVP, R-FCM. Оказалось, что по непосредственной эффективности R-CHOP и R-FCM превосходят R-CVP. Отдаленные же результаты оказались лучше при использовании программы R-CHOP 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, применение схем R-FCM и R-FND для лечения первичных больных ФЛ нецелесообразно. Программа R-CHOP 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).

Высокоэффективным является применение противоопухолевого препарата с бифункциональной активностью бендамустина. Схема BR в рандомизированном исследовании у первичных больных ФЛ показала достоверные преимущества как по частоте, так и по длительности общего ответа по сравнению со схемой R-CHOP. Благоприятный профиль токсичности делает эту программу терапией выбора у пожилых и соматически ослабленных больных ФЛ 1-3А типов [I, A]. Кроме того, у определенной части пожилых больных ФЛ с противопоказаниями к интенсивной химиотерапии может использоваться хлорамбуцил или циклофосфан в комбинации с ритуксимабом [III, B].

В комбинации с различными режимами химиотерапии рекомендуется применение ритуксимаба для подкожного введения [II, B]. Первую дозу ритуксимаба все пациенты должны получить путем внутривенного введения препарата в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий» в дозе 375 мг/м². Ритуксимаб в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» следует применять только во втором и/или последующих циклах терапии в фиксированной дозировке 1400 мг, независимо от площади поверхности тела.

б. Консолидация

После завершения индукционной терапии больные могут являться кандидатами на консолидацию или поддерживающую терапию. Поддерживающая терапия ритуксимабом 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, отдаленных данных об увеличении общей выживаемости при применении этого режима еще не получено. В режиме поддерживающей терапии рекомендуется использовать форму ритуксимаба для подкожного введения в фиксированной дозе 1400 мг независимо от площади поверхности тела 1 раз в 2 месяца, не более 2 лет (12 инъекций) [I, B].

В ряде случаев при достижении полной ремиссии у больных с исходно массивным или экстранодальным (кости, мягкие ткани) поражением, а также при достижении частичной ремиссии возможно применение лучевой терапии на исходные зоны поражения или остаточную опухоль РОД 2 Гр., СОД 24-30 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 BR после R-CHOP) [IV, C]. Наиболее значительные результаты лечения рецидивов ФЛ были получены при применении бендамустин-содержащих режимов BR, VBR (бортезомиб, бендамустин, ритуксимаб) [II, A]. При планировании высокодозной консолидации с аутоТГСК не рекомендуется назначение флударабин-содержащих режимов. Если после первой

линии терапии ремиссия сохранялась долго, то можно вернуться к той же схеме лечения. 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. До сих пор нет данных рандомизированных исследований, демонстрирующих преимущество какого-либо режима лечения у данной группы пациентов. В небольших несравнительных исследованиях, обнадеживающие результаты получены при использовании бендамустина.

В комбинации с различными режимами химиотерапии рекомендуется применение ритуксимаба для подкожного введения [II, B]. Первую дозу ритуксимаба все пациенты должны получить путем внутривенного введения препарата в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий» в дозе 375 мг/м². Ритуксимаб в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» следует применять только во втором и/или последующих циклах терапии в фиксированной дозировке 1400 мг, независимо от площади поверхности тела.

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 для подкожного введения 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.

Схемы лекарственного лечения

Монотерапия ритуксимабом

- Ритуксимаб 375 мг/м² в/в кап., 1 раз в неделю в течение 4 недель

R-CHOP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
- Доксорубин 50 мг/м² в/в кап., день 1
- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Винкристин 1,4 мг/м² (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/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

RB

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 1 все циклы курса
- Бендамустин 90 мг/м² в/в кап., дни 1, 2

Лечение возобновляется на 22 день

R-miniCHOP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
- Доксорубин 25 мг/м² в/в кап., день 1
- Циклофосфамид 400 мг/м² в/в кап., день 1
- Винкристин 1 мг в/в, день 1
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

R-CEPP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
- Циклофосфамид 600 мг/м² в/в кап., дни 1, 8
- Этопозид 70 мг/м² в/в, дни 1-3
- Прокарбазин 60 мг/м² внутрь, дни 1-10
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 29 день

R-CEOP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Этопозид 75 мг/м² в/в, день 1
- Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

R-CNOP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Митоксантрон 10 мг/м² в/в, день 1
- Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

R-FND

- Ритуксимаб

- 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1 или
- 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
- Флударабин 25 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Митоксантрон 10 мг/м² в/в кап., день 1
- Дексаметазон 20 мг в/в кап., дни 1-5

Лечение возобновляется на 29 день

R-FCM

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
- Флударабин 25 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Митоксантрон 10 мг/м² в/в кап., день 1
- Циклофосфамид 150 мг/м² в/в кап., дни 1-3

Лечение возобновляется на 29 день

R-BAC

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 1 все циклы курса
- Бендамустин 70 мг/м² в/в кап., дни 2, 3
- Цитарабин 800 мг/м² в/в кап., дни 2, 3, 4

Лечение возобновляется на 29 день

CMED

- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Метотрексат 300 мг/м² 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/м² в/в, дни 1, 2
- Дексаметазон 20 мг/м² внутрь, дни 1-5

R-CHOEP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 все циклы курса
- Доксорубин 50 мг/м² в/в кап., день 1
- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Этопозид 100 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

R-MACOP-B

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11
- Доксорубин 50 мг/м² в/в кап., день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11
- Циклофосфамид 350 мг/м² в/в кап., день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11
- Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1, нед. 2, 4, 6, 8, 10, 12
- Метотрексат 400 мг/м² в/в кап., день 1, нед. 2, 6, 10
- Лейковорин
- Блеомицин 10 мг/м² в/в, день 1, нед. 4, 8, 12
- Преднизолон 75 мг/сут. внутрь непрерывно 10 недель с постепенным снижением дозы в течение 11-12 недель или только недели 1, 3, 5, 7, 9, 11

DA-R-EPOCH

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 все циклы курса
- Этопозид 50 мг/м²/сут в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Доксорубин 10 мг/м²/сут в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Винкристин 0,4 мг/м²/сут в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в, день 5
- Преднизолон 60 мг/м² 2 раза в день внутрь, дни 1-5
- Г-КСФ 300 мкг подкожно 6-15 дни

Лечение возобновляется на 22 день

В данной дозировке проводится 1 курс. Далее дозы этопозид, доксорубин и циклофосфана корректируются относительно предыдущего в зависимости от низшего уровня показателей крови, определенных во время и после проведения курса, по следующей схеме:

- нейтрофилы выше $0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты выше $25 \times 10^9/\text{л}$ – увеличение доз на 25%
- Нейтрофилы менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ при 1-2 измерениях, тромбоциты выше $25 \times 10^9/\text{л}$ – сохранение доз предыдущего курса
- Нейтрофилы менее $0,5 \times 10^9$ при 3 и более измерениях, тромбоциты ниже $25 \times 10^9/\text{л}$ – редукция доз на 25%

Схемы для лечения рецидивов лимфом:

Схемы 2-ой линии (кандидаты для ВДХТ с аутоТГСК)

IGEV

- Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1-5

- Ифосфамид 2 г/м² в/в кап., дни 1-4
- Винорельбин 20 мг/м² в/в, день 1
- Гемцитабин 800 мг/м² в/в кап., дни 1, 5

DHAP

- Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1-4
- Цисплатин 100 мг/м² в/в кап. 24-часовая инфузия, день 1
- Цитарабин 2 г/м² в/в кап. 2 раза в день, день 2

ESHAP

- Этопозид 40 мг/м² в/в кап., дни 1-4
- Метилпреднизолон 500 мг в/в кап., дни 1-5
- Цисплатин 25 мг/м²/сут. в/в непрерывная инфузия, дни 1-4
- Цитарабин 2 г/м² в/в кап., день 5

MINE

- Ифосфамид 1330 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Месна 1330 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Этопозид 65 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Митоксантрон 8 мг/м² в/в кап., день 1

IVAM

- Ифосфамид 1500 мг/м² в/в кап., дни 1-5
- Этопозид 150 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Цитарабин 100 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Метотрексат 3000 мг/м² в/в кап., день 5

ICE

- Вепезид 100 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Ифосфамид 5 г/м² в/в 24-часовая инфузия, день 2
- Карбоплатин 400 мг/м² в/в кап., день 2

VBR

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 8, 15, 22 и день 1 каждого последующего цикла
 - или
 - 375 мг/м² в/в кап., дни 1, 8, 15, 22 и день 1 каждого последующего цикла
- Бортезомиб 1,6 мг/м² в/в, дни 1, 8, 15, 22
- Бендамустин 90 мг/м² в/в кап., дни 1, 2

Лечение возобновляется на 29 день

Всего 5 курсов

GEM-P

- Гемцитабин 1 г/м² в/в кап., дни 1, 8, 15

- Цисплатин 100 мг/м² в/в кап., день 15
- Метилпреднизолон 1 г в/в кап., дни 1-5

Лечение возобновляется на 29 день

AspMetDex (режим лечения НК/Т-клеточной лимфомы, назальный тип)

- L-аспарагиназа 6 000 МЕ/м² в/в кап., дни 2, 4, 6, 8
- Метотрексат 3 г/м² в/в кап., день 1
- Дексаметазон 40 мг/м² в/в кап., дни 1-4

Лечение возобновляется на 29 день

Схемы 2-ой линии (не кандидаты для ВДХТ с аутоТГСК)

GDP

- Цисплатин 100 мг/м² в/в кап., день 1
- Гемцитабин 1000 мг/м² в/в кап., дни 1, 8
- Дексаметазон 40 мг внутрь, дни 1-4

GemOx

- Гемцитабин 1 г/м² в/в кап., день 1
- Оксалиплатин 100 мг/м² в/в кап., день 1

ViGePP

- Винорельбин 25 мг/м² в/в, день 1, 8
- Гемцитабин 800 мг/м² в/в, дни 1, 8, 15
- Прокарбазин 100 мг/м² внутрь, 1-7
- Дексаметазон 60 мг/м² внутрь, дни 1-15

СЕМ

- Ломустин 100 мг/м² внутрь, день 1
- Этопозид 100 мг/м² внутрь, дни 1-3, 21-23
- Метотрексат 30мг/м² в/м, дни 1, 8, 21, 23

DEXA-BEAM

- Дексаметазон 24 мг внутрь, дни 1-10
- Кармустин 60 мг/м² в/в кап., день 2
- Мелфалан 20 мг/м² в/в, день 3
- Этопозид 200 мг/м² в/в кап., дни 4-7
- Цитарабин 100 мг/м² в/в кап. 2раза в день, дни 4-7

miniBEAM

- Кармустин 60 мг/м² в/в кап., день 1
- Этопозид 75 мг/м² в/в кап., дни 2-5
- Цитарабин 100 мг/м² в/в кап. 2 раза в день, дни 2-5
- Мелфалан 30 мг/м² в/в, день 6

БАЕМ

- Ломустин 100 мг/м² внутрь, 1 день
- Цитарабин 100 мг/м² в/в кап. 2 раза в день, дни 1-5
- Этопозид 100 мг/м² в/в кап., дни 3-5
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5

РЕРС

- Преднизолон 20 мг внутрь
- Циклофосфамид 50 мг внутрь
- Этопозид 50 мг внутрь
- Прокарбазин 50 мг внутрь

Препараты принимаются ежедневно до снижения уровня лейкоцитов ниже $3 \times 10^9/\text{л}$, и возобновляется после восстановления показателей крови в ежедневном режиме, через день или в фракционированном режиме (5 дней в неделю, 2 дня перерыв) в зависимости от индивидуальной переносимости. Ежедневная доза препаратов всегда остается постоянной, возможно только изменение количества дней в неделю, которые принимаются препараты.

Библиография

1. Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы. «Клиническая онкогематология», издание 2-е, Руководство для врачей под ред. проф. Волковой М.А., Москва, Медицина, 2007, стр. 724-770.
2. Поддубная И.В., Тимофеева О.Л. Неходжкинские лимфомы у лиц пожилого возраста. «Гериатрическая гематология. Заболевания системы крови в старших возрастных группах». Под редакцией Л.Д. Гриншпун, А.В. Пивника. 2012;2:143-168
3. 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.
4. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood. 2004;104:1258-1265
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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

9. 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
10. «Мабтера. 4 года в России. Отечественный опыт и перспективы». Под редакцией И.В. Поддубной. Медиа Медика. 2005
11. 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
12. Ardeshtna 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
13. Ardeshtna 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.
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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
22. 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

23. 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
24. M. 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
25. 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
26. 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
27. 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.
28. 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
29. 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
30. 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
31. 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
32. 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
33. Поддубная И.В. Рецидивы фолликулярной лимфомы: проблемы и пути решения. *Современная онкология*. 2011;1:10-15
34. 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
35. 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
36. 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
37. 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

38. 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
39. Davies A, Merli F, Mihaljevik B, et al. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous Rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2014;15(3):343-352