

Фолликулярная лимфома

Фолликулярная лимфома (ФЛ) занимает второе место в мире по встречаемости среди лимфом, составляя 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: в азиатских странах доля ФЛ в структуре лимфопролиферативных заболеваний существенно ниже, чем в Европе – 9-10%. По данным различных источников, в западных странах заболеваемость ФЛ равна 5-7 на 100 000 населения. В США ежегодно этот диагноз устанавливается у 14 000 человек. Медиана возраста больных составляет 60 лет, соотношение мужчин и женщин приблизительно 1/1,7.

Обследование, стадирование.

После установления диагноза пациент должен быть полностью обследован в соответствии со стандартным планом обследования больных лимфопролиферативными заболеваниями. В случаях с неравномерным увеличением различных групп пораженных лимфоузлов, высокой активностью ЛДГ или при наличии В-симптомов возможно рекомендовать применение ПЭТ/КТ для выявления зон с вероятной трансформацией. Это также позволяет выявить костную локализацию. Если интенсивность накопления препарата отчетливо различается в разных зонах, необходимо выполнение биопсии наиболее активного очага при условии, что риск осложнений данной операции невысокий.

Стадирование ФЛ проводится согласно классификации 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) (табл. 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 β2-микроглобулина
Стадия	III-IV	Поражение костного мозга
Гемоглобин	<120 г/л	<120 г/л

* учитываются лимфатические и экстралимфатические зоны вовлечения

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

При установлении диагноза следует учитывать наличие четырех вариантов ФЛ (ВОЗ 2016):

1. Фолликулярная неоплазия *in situ* (характеризуется низким риском прогрессирования заболевания).
2. Дуоденальный тип ФЛ: опухоль локализуется исключительно в двенадцатиперстной кишке, риск диссеминации низкий, прогностически благоприятна, профиль экспрессии генов семейства BCL2 сходен с нодальной ФЛ; общее с Н. рylogi-ассоциированной MALT лимфомой, в отличие от нодальной ФЛ, – высокая экспрессия CCL20, MADCAM1.
3. ФЛ яичек: крупноклеточная (3А цитологический тип), нет транслокации t(14;18)(q32;q21), нет экспрессии белка BCL2, нет реаранжировки гена BCL и аномалий гена TP53, благоприятный прогноз, наличие экспрессии белка BCL6 говорит об альтернативном молекулярном пути патогенеза (биологически отлична от нодальной ФЛ).
4. Диффузный вариант ФЛ: как правило, вовлечены крупные подъязычные узлы, тенденция к диссеминации минимальна, микрофолликулы, CD10+, CD23+, BCL2 – слабая экспрессия или совсем отсутствует, нет t(14;18)(q32;q21), нет перестройки гена BCL2, но профиль экспрессии генов соответствует нодальной ФЛ, del(1p36) выявляется в большинстве случаев, но не является специфичной.

Следует также учитывать, что ФЛ с реаранжировкой гена *IRF4* получила новую номенклатурную формулировку: диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) с реаранжировкой гена *IRF4*.

Педиатрический тип ФЛ, встречающийся в том числе у взрослых, преимущественно молодых, прогностически благоприятен (нередко осуществляется тактика «наблюдай и жди»), характеризуется низким числом генетических aberrаций, отсутствием характерных для нодальной ФЛ мутаций, в большинстве случаев отсутствием перестроек локусов генов BCL-2, BCL-6, с-MYC. Дифференциальная диагностика проводится с ФЛ 3В цитологического типа и с BCL2-негативной ФЛ.

Лечение.

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, а также пожелания пациента. В мире широко используют критерии французской группы по изучению ФЛ (Groupe

d'Etude des Lymphomes Folliculaires – GELF). Наличие хотя бы одного из перечисленных ниже признаков требует начала терапии:

- 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 (опухолевые клетки $> 5,0 \times 10^9/\text{л}$).

При отсутствии показаний к началу терапии больной должен оставаться под регулярным динамическим наблюдением врача. Подробное клиническое обследование 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 тактика «наблюдай и жди» предлагается после установления диагноза 18% больным ФЛ. 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.

Первая линия терапии. Индукция.

У полноценно обследованных больных I-IIA стадией заболевания (подтвержденной КТ, билатеральной трепанобиопсией костного мозга и при возможности ПЭТ/КТ) лечение может быть ограничено лучевой терапией (ЛТ) на зоны поражения. Используется стандартное фракционирование, суммарная очаговая доза (СОД) составляет 24-30 Гр на зоны поражения.

В ряде случаев с целью избежать осложнений ЛТ больным с ранними стадиями ФЛ может назначаться 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).

Раннее начало лечения ритуксимабом имеет преимущества в выживаемости без прогрессирования (ВБП) в сравнении с тактикой «наблюдай и жди», но данных об улучшении общей выживаемости (ОВ) 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.

Пациентам с ранними стадиями с массивным объемом опухоли или с наличием факторов риска, а также всем пациентам с распространенными стадиями ФЛ при наличии показаний к

началу лечения показана системная противоопухолевая терапия. В нескольких крупных рандомизированных контролируемых исследованиях было показано, что добавление ритуксимаба к стандартной химиотерапии (ХТ) увеличивает ВБП и ОВ больных. Последние годы стандартом лечения первой линии большинства больных ФЛ является иммунохимиотерапия. 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, но режим R-FCM более токсичен. Отдаленные же результаты оказались лучше при использовании программы R-CHOP из-за осложнений, которые наблюдались после лечения флударабин-содержащими 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 3 цитологического типа или при подозрении на трансформацию опухоли (повышение ЛДГ, В-симптомы, экстранодальное вовлечение, преимущественный рост изолированного лимфатического узла).

Схема BR в рандомизированном исследовании у первичных больных ФЛ показала достоверные преимущества как по частоте, так и по длительности общего ответа (ОО) по сравнению со схемой R-CHOP. Ряд авторов рекомендует при использовании бендамустин-содержащих схем проводить профилактику инфекционных осложнений ко-тримоксазолом и валацикловиром.

У определенной части пожилых больных ФЛ с противопоказаниями к интенсивной химиотерапии может использоваться хлорамбуцил или циклофосфамид в комбинации с ритуксимабом.

В монотерапии и в комбинации с различными режимами химиотерапии возможно применение ритуксимаба как в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий» в дозе 375 мг/м², так и в форме для подкожного введения в фиксированной дозировке 1400 мг независимо от площади поверхности тела. 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.

Исследование III фазы GALLIUM сравнило эффективность и безопасность комбинации моноклонального анти-CD20 антитела третьего поколения обинутуумаба с различными режимами химиотерапии (CHOP, CVP или бендамустин), и дальнейшей поддерживающей терапией обинутуумабом или ритуксимабом у пациентов с генерализованными стадиями индолентных неходжкинских лимфом (85% пациентов с ФЛ). Результаты показали, что лечение на основе обинутуумаба статистически значимо улучшило отдаленные результаты (3-летняя ВБП 83,4% в группе обинутуумаба в сравнении с 78,9% при использовании ритуксимаба).

Первая линия терапии. Консолидация.

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.

Если пациенту в первой линии терапии проводилась иммунотерапия с обинутузумабом, следует проводить поддерживающую терапию обинутузумабом 1 раз в 8 недель в течение 2 лет.

В ряде случаев при достижении частичной ремиссии у больных с исходно массивным или экстранодальным (кости, мягкие ткани) поражением возможно применение ЛТ на исходные зоны поражения или остаточную опухоль РОД 2 Гр, СОД 24-30 Гр.

Поскольку ФЛ имеет тенденцию к рецидивирующему течению, несмотря на адекватный ответ на индукционную терапию, многие исследования были направлены на изучение возможностей консолидации при помощи различных подходов, в том числе использование высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). До эры ритуксимаба были проведены 3 рандомизированных исследования, после внедрения в клиническую практику ритуксимаба – еще одно. Результаты всех этих работ показали удлинение ВБП без значимого воздействия на ОВ. Эти данные были подтверждены в метаанализе Cochrane, который также выявил тенденцию к увеличению риска вторичных злокачественных новообразований у пациентов, получающих аутоТГСК. Таким образом, аутоТГСК в первой ремиссии ФЛ не является стандартной терапевтической опцией, однако, может использоваться в рамках исследовательских протоколов.

Лечение рецидивов и рефрактерных форм. Индукция.

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 ДВКЛ: 15% при 10-летнем наблюдении и до 26% при 14-летнем наблюдении.

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. По данным исследования National LymphoCare Study Group, рецидивы, возникшие в течение первых двух лет после окончания терапии первой линии по схеме R-CHOP (ранние рецидивы) у больных ФЛ оказывают значимое негативное влияние на общую выживаемость: 2-летняя и 5-летняя ОВ у пациентов с ранними рецидивами составляет 68% и 50% соответственно; у пациентов с поздними рецидивами – 97% и 90% соответственно. Полученные данные позволяют

расценивать прогрессирование в течение 24 месяцев после первой линии терапии (POD24) как один из основных неблагоприятных факторов при ФЛ.

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). Хорошие результаты лечения рецидивов ФЛ были получены при применении бендамустин-содержащих режимов BR, VBR (бортезомиб, бендамустин, ритуксимаб). Планирование высокодозной консолидации с аутоТГСК рекомендуется только в случаях трансформации или при большой опухолевой массе с частичным ответом на лечение.

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. В небольших несравнительных исследованиях обнадеживающие результаты получены при использовании бендамустина. Однако даже при его использовании медиана ВБП составляет 9,7 месяцев.

Рандомизированное исследование III фазы GADOLIN продемонстрировало высокую эффективность обинутузумаба при ФЛ, рефрактерной к ритуксимабу (отсутствие ответа на ритуксимаб-содержащую терапию или прогрессирование менее чем через 6 месяцев после проведения как минимум 4 введений ритуксимаба в монорежиме или 4 циклов ритуксимаб-содержащей полихимиотерапии (ПХТ). Применение обинутузумаба в комбинации с бендамустинотерапией и последующая поддерживающая терапия обинутузумабом позволили более чем в 2 раза увеличить ВБП по сравнению с монотерапией бендамустинотерапией. Полученные данные позволяют рекомендовать использование обинутузумаба в сочетании с любыми режимами химиотерапии и с последующей поддерживающей терапией обинутузумабом у пациентов, у которых прогрессирование/рецидив развились на фоне или в течение 6 месяцев после окончания терапии ритуксимабом.

При необходимости проведения ЛТ с паллиативной или симптоматической целью у отдельных химиорезистентных больных используются низкие дозы облучения – СОД 10-20 Гр.

В случае подтверждения трансформации ФЛ больному показана терапия по программам лечения больных ДВКЛ с последующей аутоТГСК.

Лечение рецидивов и рефрактерных форм. Консолидация

При рецидивах ФЛ у молодых больных обсуждается возможность проведения высокодозной терапии с аутоТГСК. В отличие от ДВКЛ и лимфомы Ходжкина, этот метод лечения нельзя признать стандартом. Тем не менее, этот метод продолжает активно изучаться при ранних рецидивах после иммунохимиотерапии и без массивного поражения костного мозга.

Подавляющее большинство рандомизированных исследований по использованию аутоТГСК при рецидивах ФЛ демонстрирует статистически значимое увеличение ВБП. Однако, лишь одно из них – исследование NCCN – проведено в эру ритуксимаба, когда все пациенты в анамнезе получали моноклональные антитела; медиана наблюдения в этом исследовании на сегодняшний день не превышает 5 лет. Таким образом, в настоящее время нет окончательных данных проспективных рандомизированных исследований, которые бы позволили адекватно оценить эффективность аутоТГСК в эру современного лечения с использованием новых препаратов направленного действия. Тем не менее, согласно рекомендациям EBMT, аутоТГСК показана в первом рецидиве у пациентов с короткой первой ремиссией (POD24) или с высоким риском по FLIPi, либо в любых последующих чувствительных к химиотерапии рецидивах.

Необходимо отметить, что предшествующее применение ритуксимаба в первой линии терапии не снижает эффективности высокодозного режима. Необходимость назначения после аутоТГСК поддерживающей терапии ритуксимабом требует дополнительного подтверждения, поскольку ассоциируется с выраженной гипогаммаглобулинемией и лейкопенией.

Больным с рецидивами ФЛ, которым не показано проведение высокодозной терапии, после эффективного индукционного этапа назначается поддерживающая терапия анти-CD20 моноклональными антителами. У чувствительных к ритуксимабу пациентов поддерживающую терапию можно проводить ритуксимабом для внутривенного или подкожного введения каждые 8 недель на протяжении 2 лет. В случаях рефрактерности к ритуксимабу, когда ремиссия достигнута в результате применения комбинации обинтузумаба и бендамустина, можно применять обинтузумаб в дозе 1000 мг в/в каждые 2 месяца на протяжении 2 лет или до прогрессирования заболевания.

Оценка эффекта и последующее наблюдение.

Оценку эффективности лечения следует проводить после каждых 2-3 курсов химиотерапии, а также после завершения всей программы лечения (химио- или химиолучевой терапии), далее каждые 6 месяцев в процессе поддерживающей терапии и ежегодно в течение первых 5 лет после окончания лечения. Учитывая высокую частоту поздних рецидивов, желательно длительное ежегодное наблюдение и обследование больных.

Исследование костного мозга показано больным, у которых до начала терапии определялось его поражение.

Обследование включает: рентгенографию (КТ) грудной клетки, УЗИ периферических лимфатических узлов и органов брюшной полости, клинический и биохимический анализы крови.

Критерии оценки эффективности представлены в главе «Общие принципы диагностики лимфом».

Педиатрическая фолликулярная лимфома.

В возрастной группе до 18 лет в разных странах (Япония, США, Европа) частота педиатрической ФЛ составляет не более 1%.

В классификации ВОЗ 2016 г. данное заболевание определено как педиатрический вариант ФЛ – индолентная клональная фолликулярная пролиферация в виде локализованной лимфаденопатии преимущественно в области головы и шеи и – крайне редко – экстранодулярных очагов. Чаще болеют мальчики. Цитологически опухоль чаще относится к 3 типу с высоким индексом пролиферации (медиана Ki-67 35%). В большинстве случаев педиатрической ФЛ не выявляется аномальная экспрессия белка BCL2 и реаранжировка соответствующего гена и отсутствует t(14;18) транслокация. Общепринятые стандарты стадирования и факторы риска детских ФЛ не разработаны, чаще используют принятое в детской онкогематологии стадирование по S. Murphy. Описаны единичные случаи трансформации в ДВКЛ, в основном у подростков. Как правило, течение доброкачественное, больным без трансформации не требуется срочное начало лечения. Прогноз педиатрической ФЛ благоприятный, ремиссии получены при использовании химиотерапии умеренной интенсивности, рецидивы развиваются редко. Описаны случаи достижения ремиссии в результате удаления единичных увеличенных лимфоузлов, не рецидивирующих без применения системной терапии.

Локализованное расположение очагов и доброкачественное клиническое течение вызывает сомнение, является ли педиатрическая ФЛ злокачественной опухолью или представляет доброкачественную клональную пролиферацию с очень низким злокачественным потенциалом.

Схема RB 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 детей с педиатрической ФЛ при наличии показаний для использования ХТ.

Схемы лекарственного лечения

Схемы 1 линии терапии лимфом

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., день 0 или 1 все циклы курса
или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Доксорубицин 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., день 0 или 1 все циклы курса
или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 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 40 мг/м² внутрь, дни 1-5
Лечение возобновляется на 22 день

RB

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Бендамустин 90 мг/м² в/в кап., дни 1, 2
Лечение возобновляется на 22 день

R-miniCHOP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Доксорубицин 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., день 0 или 1 все циклы курса
или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- 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., день 0 или 1 все циклы курса
или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- 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

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., день 0 или 1 все циклы курса
или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Доксорубицин 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-CNOP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- 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-FC

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса

или

- 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Флударабин 25 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Циклофосфамид 250 мг/м² в/в кап., дни 1-3

Лечение возобновляется на 29 день

R-FND

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
 - или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
 - 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., день 0 или 1 все циклы курса
 - или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
 - 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., день 0 или 1 все циклы курса
 - или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
 - Бендамустин 70 мг/м² в/в кап., дни 1, 2
 - Цитарабин 500 мг/м² в/в кап., дни 1, 2, 3
- Лечение возобновляется на 29 день

Ri-BVD

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
 - или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
 - Бендамустин 90 мг/м² в/в кап., дни 1-2
 - Бортезомиб 1,3 мг/м² п/к, дни 1, 4, 8, 11
 - Дексаметазон 40 мг в/в, день 2
- Лечение возобновляется на 29 день

VR-CAP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Бортезомиб 1,3 мг/м² п/к, дни 1, 4, 8, 11
- Доксорубин 50 мг/м² в/в кап. (короткая инфузия 20 мин), день 1
- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Преднизолон 60 мг/м² внутрь или в/в, дни 1-5
Лечение возобновляется на 22 день

R-MACOP-B

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11
или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, 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., день 0, все циклы курса
или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0
- 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%

Режимы лечения, применяемые только при фолликулярной лимфоме

GB (режим лечения фолликулярной лимфомы)

- Обинутузумаб
 - Цикл 1: 100 мг в/в кап., день 1; 900 мг в/в кап., день 2; 1000 мг в/в кап., дни 8 и 15
 - Циклы 2-6: 1000 мг в/в кап. в 1-й день
 - Бендамустин 90 мг/м^2 в/в кап. в 1-й и 2-й дни
- Лечение возобновляется на 29 день

G-CHOP (режим лечения фолликулярной лимфомы)

- Обинутузумаб
 - Цикл 1: 100 мг в/в кап., день 1; 900 мг в/в кап., день 2; 1000 мг в/в кап., дни 8 и 15
 - Циклы 2-6: 1000 мг в/в кап. в 1-й день
 - 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

G-CVP (режим лечения фолликулярной лимфомы)

- Обинутузумаб
 - Цикл 1: 100 мг в/в кап., день 1; 900 мг в/в кап., день 2; 1000 мг в/в кап., дни 8 и 15
 - Циклы 2-6: 1000 мг в/в кап. в 1-й день
 - 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

Поддерживающая терапия обинутузумабом (режим лечения фолликулярной лимфомы)

- Обинутузумаб 1000 мг в/в, каждые 2 месяца на протяжении 2 лет или до прогрессирования заболевания

Схемы лечения рецидивов лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом для пациентов, кандидатов для ВДХТ с аутоТГСК

IGEV

- Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1-5
- Ифосфамид 2000 мг/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

GIDOX

- Гемцитабин 1000 мг/м² в/в кап., дни 1, 8
- Оксалиплатин 130 мг/м² в/в кап., день 2
- Ифосфамид 2000 мг/м² в/в кап., день 1 (с уромитексаном)
- Дексаметазон 40 мг внутрь, дни 1-4

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 2000 мг/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 5000 мг/м² в/в 24-часовая инфузия, день 2
- Карбоплатин 400 мг/м² в/в кап., день 2

BeGEV

- Гемцитабин 800 мг/м² в/в кап., дни 1 и 4
- Винорельбин 20 мг/м² в/в, день 1

- Бендамустин 90 мг/м² в/в кап., дни 2 и 3
- Преднизолон 100 мг в день, дни 1-4
- Г-КСФ подкожно в плановом порядке и независимо от количества лейкоцитов с 8 до 12 дня или до восстановления показателей лейкоцитов

Лечение возобновляется на 22-29 день

Всего 4 цикла

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 1000 мг/м² в/в кап., дни 1, 8, 15
 - Цисплатин 100 мг/м² в/в кап., день 15
 - Метилпреднизолон 1000 мг 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 3000 мг/м² в/в кап., день 1
 - Дексаметазон 40 мг/м² в/в кап., дни 1-4
- Лечение возобновляется на 29 день

Схемы лечения рецидивов неходжкинских лимфом для пациентов, не кандидатов 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 1000 мг/м² в/в кап., день 1
- Оксалиплатин 120 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

CEM

- Ломустин 100 мг/м² внутрь, день 1
- Этопозид 100 мг/м² внутрь, дни 1-3, 21-23
- Метотрексат 30 мг/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. 2 раза 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

BAEM

- 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

PERC

- 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.

Режимы лечения рецидивов, применяемые только при фолликулярной лимфоме

Монотерапия обинутузумабом (для лечения рецидивов и рефрактерной ФЛ)

- Индукция
 - Обинутузумаб 1000 мг в/в, дни 1, 8, 15 (цикл 1), далее – день 1 (циклы 2-6)
Лечение возобновляется на 29 день
- Поддерживающая терапия
 - Обинутузумаб 1000 мг в/в, каждые 2 месяца на протяжении 2 лет или до прогрессирования заболевания

Монотерапия бендамустинном (для лечения рецидивов и рефрактерной ФЛ)

- Бендамустин 90 мг/м² в/в, дни 1, 2
Лечение возобновляется на 29 день, до 6 циклов

Библиография.

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. 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 randomized controlled trial. Lancet. 2003;362(9383):516-22
10. 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.
11. 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
 12. 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
 13. 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
 14. 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
 15. 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
 16. 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
 17. 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
 18. 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
 19. 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
 20. 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
 21. 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
 22. 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
 23. 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.

24. 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
25. 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
26. 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
27. 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
28. 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
29. Поддубная И.В. Рецидивы фолликулярной лимфомы: проблемы и пути решения. *Современная онкология.* 2011;1:10-15
30. 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
31. 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
32. 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
33. 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
34. 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.
35. 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
36. Sehn LH, Chua NS, Mayer J, et al. GADOLIN: Primary results from a phase III study of obinutuzumab plus bendamustine compared with bendamustine alone in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2015;33 (suppl; abstr LBA8502)
37. Marcus RE, Davies AJ, Ando K et al. Obinutuzumab-based induction and maintenance prolongs progression-free survival (PFS) in patients with previously untreated follicular lymphoma: primary results of the randomised Phase III GALLIUM study. Abstract 6. 58th Annual American Society of Hematology Meeting, 3-6 December, 2016.

38. Schaaf M, Reiser M, Borchmann P 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.
39. Casulo C, Byrtek M, Dawson K et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol*. 2015;33(23):2516-2522.
40. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B et al. Report of an International workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol*. 1999;17(4):1244.
41. Montoto S, Corradini P, Dreyling M, et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica*. 2013;98(7):1014-1021.