

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

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, высоким уровнем ЛДГ или при наличии В-симптомов возможно рекомендовать применение ПЭТ 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.

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 4).

Таблица 4

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

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 Folliculaire – GELF). Наличие хотя бы одного из перечисленных ниже признаков требует начала терапии [I, A]:

- поражение ≥ 3 лимфатических зон с размерами лимфатических узлов ≥ 3 см в диаметре
- любые нодальные или экстра nodальные 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 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% больных 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.

Первая линия терапии. Индукция

У полноценно обследованных больных I-IIA стадией заболевания (подтвержденной КТ, билатеральной трепанобиопсией костного мозга и при возможности ПЭТ) лечение может быть

ограничено лучевой терапией на зоны поражения [II, V]. Используется стандартное фракционирование, суммарная очаговая доза (СОД) составляет 24-30 Гр на зоны поражения.

В ряде случаев с целью избежать осложнений лучевой терапии 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). 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, далее возможно применение ритуксимаба в той же лекарственной форме и дозировке, либо в форме для подкожного введения в фиксированной дозе 1400 мг.

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.

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 увеличивает выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость больных. Последние годы стандартом лечения первой линии большинства больных ФЛ является иммунотерапия [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, но режим R-FCM более токсичен. 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 I-IIIА 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 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 [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.

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 [I, A]. Однако отдаленных данных об увеличении общей выживаемости при применении этого режима еще не получено.

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 используется в рамках исследовательских протоколов [I, D].

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 диффузную В-крупноклеточную лимфому: 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. Например, прогноз на повторную длительную выживаемость больных с прогрессированием ФЛ на фоне наблюдения без противоопухолевой терапии или пациентов с рецидивами менее чем 6 месяцев после завершения иммунохимиотерапии принципиально различается, как если бы речь шла о двух разных заболеваниях.

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]. 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. 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. Однако даже при его использовании медиана выживаемости без прогрессирования составляет 9,7 месяцев.

Рандомизированное исследование III фазы GADOLIN продемонстрировало высокую эффективность обинутумаба 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). Применение препарата обинутумаб в комбинации с бендамустином и последующая поддерживающая терапия обинутумабом позволили более чем в 2 раза увеличить выживаемость без прогрессирования по сравнению с монотерапией бендамустином, что позволяет рекомендовать обинутумаб в комбинации с бендамустином и последующей поддерживающей монотерапией пациентам с фолликулярной лимфомой, не ответившим на лечение ритуксимабом или на терапию по содержащим ритуксимаб схемам, а также больным, у которых развилось прогрессирование заболевания во время или после такого лечения.

При необходимости проведения лучевой терапии 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 диффузной В-крупноклеточной лимфомой с последующей аутологичной трансплантацией.

Лечение рецидивов и рефрактерных форм. 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 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 [I, B]. В случаях рефрактерности к ритуксимабу, когда ремиссия достигнута в результате применения комбинации обинутумаба и бендамустина, можно применять обинутумаб в дозе 1000 мг в/в каждые 2 месяца на протяжении 2 лет или до прогрессирования заболевания [II, B].

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.

Педиатрическая фолликулярная лимфома.

В возрастной группе до 18 лет согласно данным литературы в разных странах (Япония, США, Европа) частота педиатрической фолликулярной лимфомы (ПФЛ) у детей составляет не более 1%.

В Классификации ВОЗ 2016 г. данное заболевание определено как педиатрический вариант фолликулярной лимфомы – 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 III типу с высоким индексом пролиферации (медиана Ki67 35%). В большинстве случаев ПФЛ 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 ПФЛ хороший, ремиссии получены при использовании ХТ умеренной интенсивности, рецидивы развиваются редко. Описаны случаи достижения ремиссии в результате удаления единичных увеличенных л/у, не рецидивирующих без применения системной терапии.

Локализованное расположение очагов и доброкачественное клиническое течение вызывает сомнение, являются ли ПФЛ злокачественными опухолями или представляют 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 ПФЛ при наличии показаний для использования ХТ.

В случаях детских ФЛ лучевая терапия не используется.

Приложения

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., 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
 - 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., 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
- 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-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 70 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

VcR-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)
- Доксорубицин 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, доксорубицин 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 2-ой линии (кандидаты 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

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

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 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

СЕМ

- 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

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.

Дополнительные терапевтические опции для рецидивов и рефрактерных форм ФЛ

Монотерапия обинутумабом

- 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 бендамустином

- 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 randomised 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. 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. 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
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.
36. 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
37. 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)