



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва
2010**

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при вновь диагностированных и рецидивных фолликулярных лимфомах

M. Dreyling¹

¹Department of Medicine III, University Hospital Grosshadern, Munich, Germany

Заболеваемость

- Фолликулярные лимфомы представляют второй по частоте встречаемости подтип нодальных злокачественных лимфом. Заболеваемость быстро повышается на протяжении последних десятилетий и с 1950 года увеличилась с 2-3 случаев на 100 тыс. чел. в год до 5-7 случаев на 100 тыс. чел. в настоящее время.

Диагноз

- Диагноз устанавливается по результатам эксцизионной биопсии лимфоузла.
- Игольную биопсию следует выполнять только больным с поражением трудно доступных лимфоузлов (например, забрюшинные лимфоузлы). Тонкоигольная биопсия недостаточна для постановки достоверного диагноза.
- Гистологический диагноз устанавливается в соответствии с критериями текущей классификации ВОЗ. Стадирование выполняется в соответствии с числом бластных клеток в поле зрения (1-2 цитологическая степень 1-2: ≤ 15 бластов, 3 цитологическая степень: > 15 бластов).
- Фолликулярная лимфома 3б цитологической степени (только бластные клетки) расценивается как агрессивная лимфома и лечение этой формы заболевания должно проводиться в рамках клинических исследований, разработанных для диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ, см. соответствующий раздел).
- Дополнительный гистологический материал, при наличии, рекомендуется подвергнуть глубокой заморозке для дальнейшего выполнения дополнительного молекулярного анализа (исследование в настоящее время все еще представляет сугубо научный интерес).

Стадирование и оценка прогноза

- Поскольку терапия в значительной степени определяется стадией заболевания, необходимо тщательно стадировать процесс исходно, особенно важно выявление больных с начальными I и II стадиями (15-20%).
- Первичное обследование должно включать КТ-исследование грудной клетки, брюшной полости и малого таза, аспирацию и биопсию костного мозга.
- В соответствии с последним консенсусом дополнительное выполнение ПЭТ-исследования с целью стадирования не рекомендуется, и исследование показано только в редких случаях для подтверждения локализованного процесса при I/II стадиях [IV, C].
- Лабораторные исследования включают развернутый анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, биохимический анализ с определением уровня ЛДГ, мочевои кислоты, а также обязательные исследования на ВИЧ-инфекцию, гепатиты В и С.
- Стадия устанавливается в соответствии с классификацией Ann Arbor с указанием локализации массивного ("bulky") поражения.

- Для оценки прогноза рекомендуется определять международный прогностический индекс, разработанный специально для фолликулярных лимфом — FLIPI, который учитывает следующие факторы: поражение >4 зон лимфоузлов, повышенный уровень ЛДГ, возраст >60 лет, распространенная стадия III/IV, гемоглобин <12 г/дл [I,A]. Недавно была предложена пересмотренная версия FLIPI2, включающая b2-микроглобулин, диаметр наибольшего лимфоузла, наличие поражения костного мозга и уровень гемоглобина.
- Анализ экспрессии генов на уровне РНК говорит о более благоприятном клиническом течении при наличии Т-клеточной инфильтрации, по сравнению со случаями обогащенными неспецифическими макрофагами. Данная техника, однако, еще не вполне применима для рутинной клинической практики.

Лечение

Первая линия

Стадия I-II

- Для небольшого числа больных I-II стадией потенциально излечивающей может быть лучевая терапия (ЛТ), которую следует проводить расширенными полями (30-40 Гр) [II, B].
- Для пациентов с большой опухолевой массой ("bulky"), перед проведением лучевой терапии также может быть использована системная терапия, применяемая при распространенных стадиях [IV,B].

Стадия III-IV индукция

- Для большей части пациентов с распространенными III и IV стадиями излечивающей терапии в настоящее время не существует [II, B]. Поскольку естественное течение болезни характеризуется спонтанными регрессиями в 15-20% случаев и варьирует от случая к случаю, химиотерапию следует начинать только при появлении В-симптомов, вовлечении гемопоэтической ткани, наличии "bulky" или быстром прогрессировании лимфомы [I,A].
- Если целью терапии являются полная ремиссия или длительная безрецидивная выживаемость терапией выбора служат ритуксимаб в комбинации с химиотерапевтическими режимами: СНОР (циклофосфан, доксорубин, винкристин и преднизолон), СVP, комбинации на основе пуриновых аналогов (FC или FM, бендамустин) [I,B]. Добавление ритуксимаба к химиотерапии улучшает показатели общего ответа, безрецидивную и общую выживаемость, что было подтверждено в четырех проспективных клинических исследованиях терапии первой линии, в двух исследованиях «терапии спасения» и по данным мета-анализа.
- Монотерапия моноклональными антителами (ритуксимаб, радиоиммунотерапия) или монотерапия алкилирующими препаратами является альтернативой для пациентов низкого риска или при наличии противопоказаний к проведению более интенсивной химиоиммунотерапии [III, B].

Стадия III-IV консолидация

- Мета-анализ говорит о незначительном улучшении выживаемости больных при проведении поддерживающей терапии интерфероном – α, назначение которого должно быть противопоставлено ожидаемой токсичности.
- Поддерживающая терапия ритуксимабом в течение 2-х лет увеличивает время до прогрессирования (PFS) [I, B].
- Радиоиммунотерапия улучшает показатели времени до прогрессирования (PFS), однако преимущество данного метода после применения ритуксимаб-содержащих индукционных режимов установлено не было [I,B].

- Миелоаблативная химиолучевая терапия с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток увеличивает время до прогрессирования (PFS), но не общую выживаемость (OS), как было показано в четырех рандомизированных клинических исследованиях, и, таким образом, не может быть рекомендована в качестве стандарта лечения вне рамок клинических исследований [I, A].

Рецидив заболевания

- Для исключения вторичной трансформации в агрессивную лимфому рекомендовано выполнение повторных биопсий.
- Выбор терапии второй линии зависит от эффективности предшествующего режима. При ранних рецидивах (<12 месяцев), предпочтительно применение схем химиотерапии, не обладающей перекрестной резистентностью (например, флударабин после СНОР). Повторное использование ритуксимаба во второй линии рекомендуется в случае длительности первой ремиссии более 6 месяцев после использования препарата в первой линии [I, A].
- Радиоиммунотерапия представляет собой эффективный терапевтический подход, особенно в группе пожилых, соматически ослабленных пациентов, при наличии противопоказаний для проведения химиотерапии. В остальных случаях метод может применяться с целью консолидации.
- Поддерживающая терапия ритуксимабом продолжительностью до 2-х лет не обладает выраженными побочными эффектами и, как показал системный мета-анализ, существенно увеличивает время до прогрессирования (PFS) и показатель общей выживаемости (OS) при лечении рецидивов, даже после ритуксимаб-содержащей индукционной терапии [I, A].
- Миелоаблативная консолидация с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток увеличивает длительность времени до прогрессирования, показатели общей выживаемости, однако ее роль в эру ритуксимаба требует пересмотра [I, B].
- Может быть рассмотрено применение потенциально излечивающей трансплантации аллогенных стволовых клеток (в том числе с кондиционированием пониженной токсичности).

Оценка эффективности

- Адекватное радиологическое исследование должно проводиться в процессе и после завершения химиотерапии. Для незамедлительного проведения терапии «спасения» необходимо раннее выявление пациентов в неполной ремиссии или с отсутствием ответа.

Наблюдение

- Сбор анамнеза и физикальный осмотр должны проводиться один раз в 3 месяца на протяжении первых 2 лет, каждые 4-6 месяцев в течение последующих 3 лет и затем один раз в год; при этом внимание должно акцентироваться на возможности трансформации в агрессивную лимфому и вероятности развития вторичных опухолей, включая острые лейкозы [V, D].
- Анализ крови выполняется каждые 6 месяцев в течение первых 2-х лет и далее только при появлении подозрительных симптомов.
- У пациентов, получавших лучевую терапию на область шеи на первом, втором и пятом годах наблюдения должна проводиться оценка функции щитовидной железы.
- Минимальный радиологический или ультразвуковой контроль должен быть проведен 1 раз в 6 месяцев на протяжении первых 2-х лет и далее ежегодно однократно.

- Мониторинг минимальной резидуальной болезни (MDR) может быть выполнен в рамках клинических исследований, однако не должен быть основой планирования лечебной тактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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: 516–522.
2. Buske C, Hoster E, Dreyling M 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 (RCHOP) with respect to treatment outcome. *Blood* 2006; 108: 1504–1508
3. Dave SS, Wright G, Tan B et al. Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells. *N Engl J Med* 2004; 351: 2159–2169.
4. Cheson B, Pfistner B, Juweid ME et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 579–586.
5. Dreyling M, Trumper L, von Schilling C et al. Results of a national consensus workshop: therapeutic algorithm in patients with follicular lymphoma-role of radioimmunotherapy. *Ann Hematol* 2007; 86: 81–87.
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 Sep 20; 27: 4555–4562.
7. 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 ·4 schedule. *Blood* 2004; 103: 4416–4423.
8. Gyan E, Foussard C, Bertrand P et al. High dose therapy followed by autologous purged stem cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by the GOELAMS. Final results with a median follow-up of nine years. *Blood* 2009; 113: 995–1001.
9. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M et al. Front-line therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome of patients with advanced stage follicular lymphomas as compared to CHOP alone — results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2005; 106: 3725–3732.
10. Kaminski MS et al. 131I-Tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 441–449.
11. Khouri IS, McLaughlin P, Saliba RM et al. Eight-year experience with allogeneic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab. *Blood* 2008; 111: 5530–5536.
12. Ladetto M, Ed Marco F, Benedetti F et al. Prospective, multicenter randomized GITMO/IIL trial comparing intensive (R-HDS) versus conventional (CHOP-R) chemoimmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis: the superior disease control of R-HDS does not translate into an overall survival advantage. *Blood* 2008; 111: 4004–4013.
13. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E et al. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma — results of a prospective randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2004; 104: 2667–2674.
14. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008; 28: 4579–4586.
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. Morschhauser F, Radford J, van Hoof A et al. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tixetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5156–5163
17. Ott G, Katzenberger T, Lohr A et al. Cytomorphologic, immunohisto-chemical, and cytogenetic profiles of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3. *Blood* 2002; 99: 3806–3812.
18. Rohatiner AZ, Gregory WM, Peterson B et al. Meta-analysis to evaluate the role of interferon in follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2215–2223.
19. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G et al. Bendamustine plus rituximab is superior in respect of progression free survival and CR rate when compared to CHOP plus rituximab as first-line treatment of

- patients with advanced follicular, indolent, and mantle cell lymphomas: Final results of a randomized phase III study of the STIL. *Blood* 2009; 110 (no. 11), (abstr 405).
20. Salles G, Mounier N, de Guibert S et al. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. *Blood* 2008; 112: 4824–4831.
 21. Salles GA, Seymour JF, Feugier P et al. Rituximab maintenance for 2-years in patients with untreated high tumor burden follicular lymphoma after response to immunochemotherapy. *ASCO 2010* (abstr 8004).
 22. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S et al. High-dose therapy improves progressionfree survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkins lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3918–3927.
 23. Schulz H, Bohlius JF, Trelle S et al. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 706–714.
 24. Sebban C, Mounier N, Brousse N et al. Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 2006; 108: 2540–2544.
 25. 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.
 26. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004; 104: 1258–1265.
 27. Van Besien K, Loberiza FR, Bajorunaite R et al. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma. *Blood* 2003; 102: 3521–3529.
 28. Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 248–255.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: август 2002 г.

Обновленная версия: февраль 2010 г.

Перевод с английского: к.м.н. Е. В. Чигринова