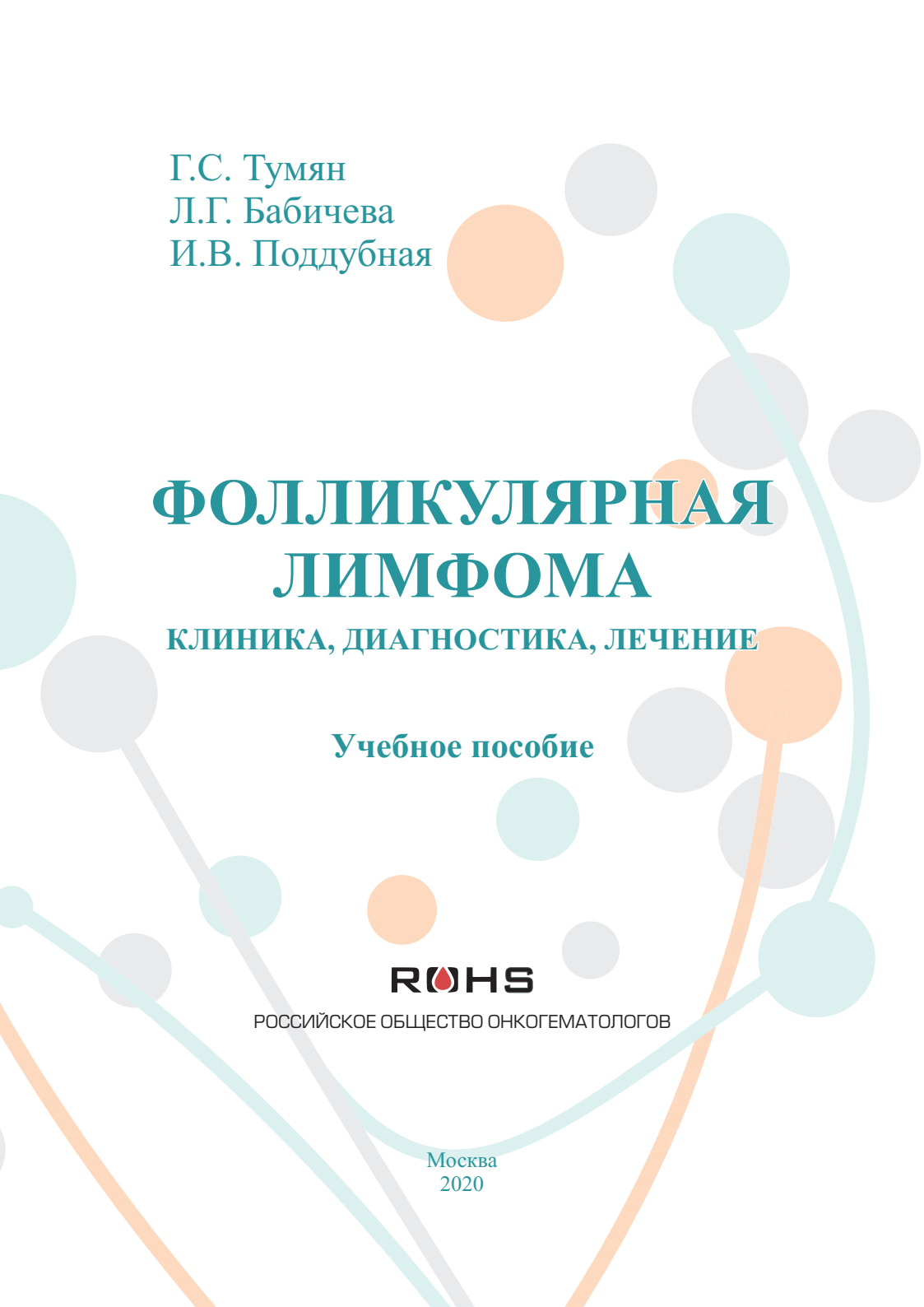




Г.С. Тумян
Л.Г. Бабичева
И.В. Поддубная

ФОЛЛИКУЛЯРНАЯ ЛИМФОМА

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Учебное пособие

ROHS

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОГЕМАТОЛОГОВ

Москва
2020

Министерство здравоохранения Российской Федерации

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

УТВЕРЖДЕНО

Решением Учебно-методического
совета ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России

28 января 2019 г.

**Г.С. ТУМЯН,
Л.Г. БАБИЧЕВА,
И.В. ПОДДУБНАЯ**

ФОЛЛИКУЛЯРНАЯ ЛИМФОМА. КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Учебное пособие



Издательство «Экон-Информ»
Москва 2020

УДК 616.71-018.46-006.441:378

ББК 53.52+55.6я7

Т83

Рецензенты:

зав. кафедрой гематологии и трансфузиологии
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования» Минздрава России, д.м.н. *Е.А. Никитин*

зав. отделением химиотерапии гемобластозов
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
д.м.н. *П.А. Зейналова*

Тумян Г.С., Бабичева Л.Г., Поддубная И.В.

Т83 Фолликулярная лимфома. Клиника, диагностика, лечение /
Г.С. Тумян, Л.Г. Бабичева, И.В. Поддубная; ФГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия непрерывного профес-
сионального образования» Минздрава России. – М.: Изд-во
«Экон-Информ», 2020. – 54 с.
ISBN 978-5-907233-74-4

Цель учебного пособия – систематизировать данные по клинике, диагностике и лечению фолликулярной лимфомы. Содержание пособия соответствует содержанию образовательной программы высшего образования – подготовке кадров в ординатуре и дополнительной профессиональной программы повышения квалификации врачей по специальности ФГОС ВО «Онкология» 31.08.57+ДПП модуль 2. Дополнительная профессиональная программа повышения квалификации врачей по теме «Онкогематология».

Учебное пособие посвящено всестороннему анализу самого распространенного варианта индолентных неходжкинских лимфом – фолликулярной лимфоме. Рассмотрены основные принципы диагностики и стадирования заболевания, представлены современные данные по эффективности различных лечебных подходов, описаны самостоятельные подварианты опухоли.

Данное учебное пособие разработано и подготовлено сотрудниками кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО и НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с участием сотрудников Управления научно-методической и образовательной деятельности в соответствии с системой стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу.

Учебное пособие предназначено для врачей онкологов, гематологов, радиотерапевтов, а также ординаторов и слушателей циклов повышения квалификации и профессиональной переподготовки системы дополнительного образования по специальности «Онкология».

Рубрикация по МКБ-10: Класс II. Новообразования C00-D48. Класс IV. Болезни лимфоидной ткани E00-E90.

Табл. 3. Ил. 5. Библиогр.: 22 назв.

УДК 616.71-018.46-006.441:378

ББК 53.52+55.6я7

ISBN 978-5-907233-74-4

© ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2020

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

НХЛ	Неходжкинские лимфомы
ФЛ	Фолликулярная лимфома
Grade	Цитологический тип
П.з.м.	Поле зрения микроскопа
FISH	Флюоресцентная in situ гибридизация
IgH	Тяжелые цепи иммуноглобулина
HbsAg, anti-HbcAg, anti-HbsAg	Маркеры вируса гепатита В
ПЭТ	Позитронно-эмиссионная томография
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
GELF	Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaire
Bulky	Опухолевые образования >7 см в диаметре
Tumor burden	Опухолевая нагрузка
ЛДГ	Лактатдегидрогеназа
ВБП	Выживаемость без прогрессирования
МКА	Моноклональное антитело
ВДХТ	Высокодозная химиотерапия
аутоТГСК	Трансплантация аутологических гемопоэтических стволовых клеток
ДВКЛ	Диффузная В-крупноклеточная лимфома
FLIS	Внутрифолликулярная неоплазия\ ФЛ «in situ»
MGUS	моноклональные гаммапатии неопределенного значения
ПКФЛ	Первичная кожная ФЛ

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	3
Введение.....	5
<i>Глава I. Диагностика и стадирование фолликулярной лимфомы</i>	6
<i>Глава II. Отдельные варианты фолликулярной лимфомы ...</i>	13
Контрольные вопросы и задания	16
<i>Глава III. Анализ литературных данных по лечению фолликулярной лимфомы.....</i>	17
<i>Глава IV. Принципы терапии фолликулярной лимфомы</i>	30
Контрольные вопросы и задания	32
Заключение	34
Ситуационные задачи	35
Тестовые задания.....	39
Глоссарий	44
Список литературы	45
Основной	45
Дополнительный.....	45
Приложения	48

ВВЕДЕНИЕ

Классификация опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ построена с учетом линейной направленности (миелоидные и лимфоидные) и стадии дифференцировки опухолевых клеток (незрелые & зрелые). Все опухолевые заболевания являются клональными и развиваются в результате мутаций в геноме одной кроветворной клетки. Лимфоидные опухоли подразделяются на В- и Т-клеточные, среди которых выделены две большие группы: опухоли из клеток с фенотипом предшественников (острые лимфобластные лейкозы) и зрело клеточные с фенотипом периферических органов иммунной системы (неходжкинские лимфомы, множественная миелома, лимфома Ходжкина).

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) представляют собой гетерогенную группу злокачественных лимфопролиферативных заболеваний В- и Т/НК-клеточной природы. В России НХЛ составляют 2,8% от всех опухолей. Примерно 80–85% НХЛ имеют В-клеточное происхождение. По характеру течения, степени злокачественности и темпам прогрессирования опухоли, а также в зависимости от ответа на стандартное лечение НХЛ можно условно разделить на индолентные (вялотекущие) и агрессивные. Наиболее распространенным вариантом индолентных лимфом является фолликулярная лимфома.

Фолликулярная лимфома (ФЛ) занимает второе место в мире по частоте и составляет в среднем 20% всех лимфопролиферативных заболеваний. Этот показатель значительно варьирует в зависимости от географического расположения региона, этнических и расовых принадлежностей. По данным различных источников, в западных странах заболеваемость ФЛ равна 5-7 на 100 000 населения, в Восточных странах частота ФЛ существенно ниже (9–10%), у жителей Северо-Западного региона России доля заболевания не превышает 11%. Медиана возраста больных составляет 60 лет, соотношение мужчин / женщин примерно 1/1,7.

Глава I.

ДИАГНОСТИКА И СТАДИРОВАНИЕ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ

Морфология. Фолликулярная лимфома чаще всего подтверждается иммуногистохимическим исследованием материала биопсии лимфатического узла. Пункция или тонкоигольная биопсия не являются достаточными для полноценной верификации диагноза. На морфологическом уровне определяется утрата нормальной гистеоархитектоники лимфатического узла. Опухолевые клетки малого и среднего размера с расщепленными ядрами (центроциты) и крупные клетки с нерасщепленными ядрами (центробласты) сохраняют способность к формированию фолликулоподобных структур. ФЛ принято разделять на цитологические типы (grade) в зависимости от абсолютного числа центробластов в опухолевых фолликулах в 10 полях зрения при большом увеличении микроскопа (рисунок 1). В клинической практике деление на 1 и 2 типы (до 15 центробластов в п.з.м.) не имеет значения, поскольку никак не влияет на выбор терапии или прогноз заболевания (достаточно обозначения ФЛ 1-2 типа). Несколько иное отношение к более редкому (15–20%) 3 цитологическому типу, который в свою очередь подразделяется на 3А (присутствуют центроциты) и 3Б (фолликулы представлены центробластами или иммунобластами). Последний подвариант может рассматриваться как диффузная В-крупноклеточная лимфома. При морфологическом исследовании необходимо также описание характера роста опухоли: фолликулярный (опухолевые фолликулы превышают 75% от площади лимфатического узла), фолликулярно-диффузный (25%–75%) и преимущественно диффузный тип роста (менее 25%). В литературе имеются противоречивые данные относительно прогностической значимости цитологических

типов при ФЛ. Считается, что прогноз ФЛ3 при проведении антрациклинсодержащих режимов не уступает данным лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Другие ученые находят, что кривая выживаемости больных ФЛ3 не имеет плато, риск развития поздних осложнений у них остается такой же, как и у больных ФЛ1-2.

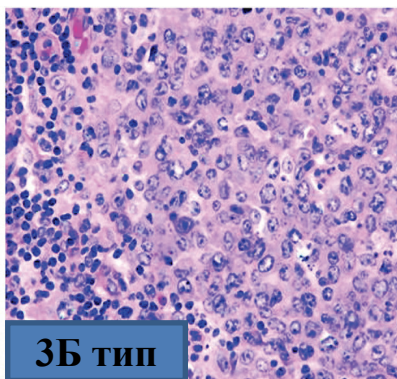
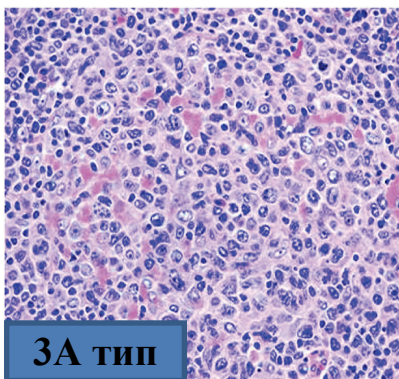
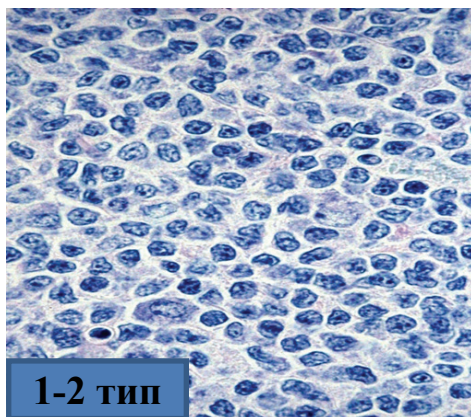


Рисунок 1. Цитологические типы (grade) фолликулярной лимфомы характеризуются в зависимости от абсолютного числа центробластов в опухолевых фолликулах в 10 полях зрения при большом увеличении микроскопа (x400):

1-2 тип – до 15 центробластов, 3 тип – более 15 центробластов (3А – centrocytes присутствуют, 3Б – сплошные поля центробластов).

Иммунофенотип. Опухолевые клетки при ФЛ обычно экспрессируют поверхностные иммуноглобулины (IgM+/-IgD, IgG) и В-линейные антигены (CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+). Существует определенный набор маркеров (сигнальные маркеры), экспрессия которых в комбинации друг с другом является строго специфичной именно для фолликулярного варианта лимфомы: CD10+/-, BCL2+, BCL6+/-, CD5-, cyclin D1-, CD23 (рисунок 2). Каркас опухолевых фолликулов обеспечивают CD21+ и CD23+ фолликулярные дендритические клетки. Пролиферативный индекс (Ki67) при ФЛ часто коррелирует с клеточным составом опухоли: при ФЛ 1-2 цитологического типа обычно Ki67 <20%, при 3 типе – пролиферативная фракция составляет более >20% (Ki67>30% обычно ассоциируется с неблагоприятным прогнозом). В редких случаях ФЛ может быть CD10 или BCL2-негативная. Во всех этих ситуациях для подтверждения диагноза необходимо цитогенетическое исследование.

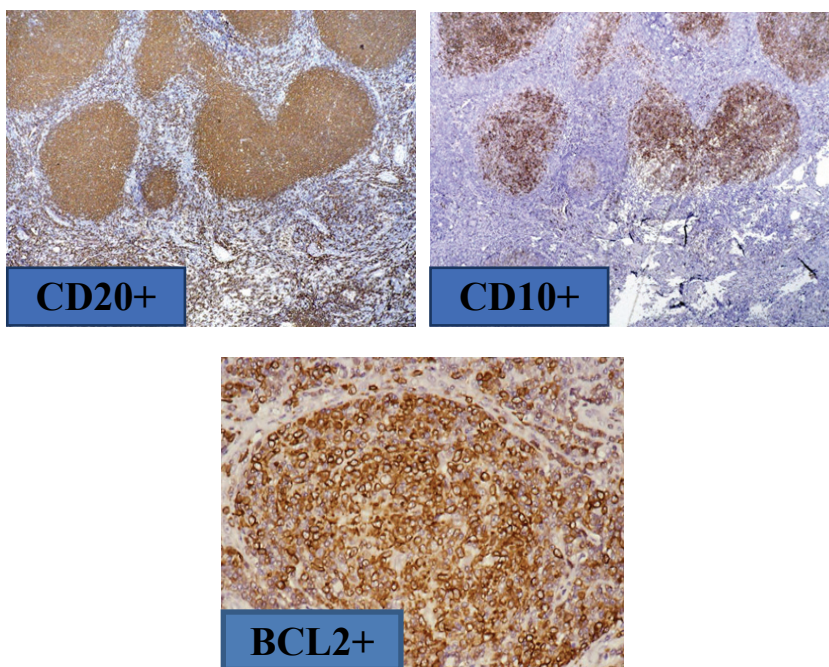


Рисунок 2. Иммунофенотип фолликулярной лимфомы.
Иммуноферментное окрашивание.

Цитогенетика. В 80–90% случаев ФЛ определяется специфическая транслокация $t(14;18)(q32;q21)$, и как следствие, гиперэкспрессия антиапоптотического белка *BCL2*. В результате этой транслокации происходит образование химерного гена за счет слияния участка протоонкогена *BCL2*, картированного на хромосоме 18, с регуляторными участками генов, кодирующих синтез тяжелых цепей иммуноглобулинов (*IgH*) на хромосоме 14. Это цитогенетическое нарушение происходит на ранних костномозговых этапах В-клеточной дифференцировки. Примерно у 50–70% здоровых людей определяется данная транслокация в небольшой пропорции циркулирующих В-клеток, что, однако, не приводит к развитию ФЛ. Циркулирующие В-лимфоциты с хромосомной аномалией затем заселяют лимфоидные фолликулы и уже в процессе антигензависимой дифференцировки получают несомненные преимущества для выживания, что способствует приобретению ими дополнительных генетических aberrаций. Только у 5% больных ФЛ транслокация $t(14;18)$ является единственным цитогенетическим нарушением. В среднем у больных определяется от четырех до шести различных хромосомных aberrаций. Необходимо помнить, что экспрессия опухолевыми клетками белка *BCL2* не является достаточной для подтверждения диагноза (этот маркер определяется и при других В-клеточных лимфомах), а отсутствие его не исключает ФЛ (обычно в этих случаях мутации гена *BCL2* элиминируют эпитоп, который выявляется наиболее часто используемыми моноклональными антителами). В рутинной практике выполнение FISH для определения транслокации $t(14;18)$ рекомендуется только в сложных диагностических случаях (диффузный тип роста, присутствие в опухолевом клоне клеток с плазмочитарной или моноцитоидной дифференцировкой).

Стадия. Следующим этапом после установления диагноза является обследование больного с целью определения распространенности заболевания (стадии). Определение стадии ФЛ проводится согласно рекомендациям Ann-Arbor (таблица 1). Обычно выполняется компьютерная томография шеи, органов грудной клетки и брюшной полости. Проводится цитологическое и гисто-

логическое исследование костного мозга. Очень важным является тщательный сбор анамнеза с обсуждением сопутствующих заболеваний и жалоб больного. Помимо известных симптомов интоксикации (повышение температуры тела выше 38 без признаков инфекции, проливные ночные поты, похудение более чем на 10% от исходной массы тела) следует обратить внимание на следующие жалобы: неприятные ощущения и боли в брюшной полости, резкую слабость, частые простудные и вирусные заболевания. Обычно присутствие любых из обозначенных выше клинических симптомов ассоциируется с высокой опухолевой нагрузкой, определение которой является наиболее важным фактором, влияющим на выбор терапии при ФЛ. Перечень обязательных обследований при ФЛ включает:

- физикальный осмотр, определение статуса по ECOG и Б-симптомов
- клинический и биохимический анализ крови (ЛДГ)
- УЗИ периферических лимфатических узлов и органов брюшной полости
- Рентгенография \ КТ органов грудной клетки
- Цитологическое и гистологическое исследование костного мозга
- Определение маркеров вируса гепатита В (HbsAg, anti-HbsAg, anti-HbsAg), гепатита С и ВИЧ
- ЭКГ и Эхо-КГ
- эндоскопическое исследование желудка и кольца Вальдейера

Дополнительно: определение β -2 микроглобулина, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ).

Прогноз. В клинической практике для определения прогноза ФЛ используются две прогностические модели – международный прогностический индекс фолликулярной лимфомы 1 и 2 (Follicular Lymphoma International Prognostic Index – FLIPI и FLIPI-2). Эти прогностические модели позволяют определить индивидуальный риск раннего прогрессирования и отдаленной выживаемости больных ФЛ (таблица 2). В последние годы в литературе появились

данные о применении комбинированной прогностической модели, в которой наряду с FLIPI и ECOG использовались и молекулярные параметры, а точнее, учитывалась мутация 7 ключевых генов, вовлеченных в патогенез ФЛ (m7-FLIPI).

Таблица 1.

Клиническая классификация фолликулярной лимфомы

Символ	Значение
Стадия I	– поражение одной лимфатической зоны или структуры (I); – локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани в пределах одного сегмента (I E).
Стадия II	– поражение двух или более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы (II); – локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани и регионарных лимфатических узлов с поражением других лимфатических областей по ту же сторону диафрагмы (II E);
Стадия III	– поражение лимфатических узлов или структур по обе стороны диафрагмы (III); – в сочетании с локализованным поражением одного экстралимфатического органа или ткани (III E); – в сочетании с поражением селезенки (III S); – в сочетании с поражением того и другого (III E+S); – рекомендуется выделять: верхние абдоминальные лимфатические узлы (ворота печени, селезенки, чревные) – III 1; нижние абдоминальные (парааортальные, мезентериальные) – III 2.
Стадия IV	– диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов, с или без поражения лимфатических узлов (IV); метастазы в печень и костный мозг – всегда IV стадия – изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов;
“А”	Отсутствие симптомов интоксикации
“В”	Наличие одного или более из следующих симптомов: 1. ночные профузные поты; 2. повышение температуры выше 38 °С не менее трех дней подряд без признаков воспаления; 3. похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев.
“Е”	Локализованное (в пределах одного сегмента) экстранодальное поражение (стадии I E, II E, III E).
“S”	Поражение селезенки (стадии I S, II S, III S)
“Х”	Массивные (“bulky”) поражения лимфатических узлов: медиастинальные, если МТИ>1/3 или любые другие опухолевые массы диаметром >10см.
МТИ	Медиастинально-торакальный индекс – отношение максимального диаметра опухоли к диаметру грудной клетки в самом широком ее месте – на уровне Th5-6.

Таблица 2.

**Международный прогностический индекс
фолликулярной лимфомы (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

Группа риска согласно FLIPI и FLIPI-2: низкая – 0-1 фактор, промежуточная – 2, высокая – 3-5 факторов.

Установление диагноза ФЛ не является прямым показанием к началу терапии. В каждом конкретном случае специалист принимает решение о начале противоопухолевого лечения с учетом множества факторов, таких как возраст, соматический статус, сопутствующие заболевания, предпочтения больного. Большое значение имеет стадия и наличие неблагоприятных прогностических факторов по FLIPI, признаки прогрессирования лимфомы.

Глава II.

ОТДЕЛЬНЫЕ ВАРИАНТЫ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ

В этой главе коротко представлены редкие формы ФЛ, которые обозначены в классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2016 г. (приложение 1).

ФЛ с первичным поражением кожи (primary cutaneous follicular centre lymphoma) – эта опухоль, представленная центроцитами и центробластами в различных соотношениях с нодулярным или нодулярно-диффузным ростом, инфильтрирующая чаще всего кожу головы или туловища. Опухоль обычно бывает солитарной или проявляется сгруппированными в одной зоне образованиями, окруженными эритематозными папулами (приложение 1.1). Мультифокальный рост опухоли обычно не ассоциируется с неблагоприятным течением заболевания. Типичный иммунофенотип ПКФЛ: CD20+, CD79a+, sIgs+, BCL6+, CD5-, CD43-. Антиген CD10 экспрессируется при фолликулярном и значительно реже при диффузном типе роста опухоли. Характерной особенностью заболевания является отсутствие экспрессии белка BCL2 и транслокации t(14;18), которые выявляются примерно в 90% случаев системной ФЛ, что может явиться важным дифференциально-диагностическим маркером для определения первичного или вторичного вовлечения кожи при ФЛ. Первичная ФЛ кожи имеет очень благоприятный прогноз – 5-летняя выживаемость больных составляет 95%. Ряд исследователей выявили, что сочетание экспрессия белка BCL2 с диффузным характером роста крупных опухолевых клеток указывает на неблагоприятный прогноз. У пациентов с локальными проявлениями заболевания высокоэффективной является лучевая терапия. Необходимо отметить, что рецидив с вовлечением кожи, который наступает

примерно у 20% больных, не требует интенсификации лечения и при солитарных очагах также может быть облучен. Химиотерапию можно рекомендовать только при генерализованных кожных проявлениях или наличии других экстранодальных очагов. Очень хорошие результаты можно получить на монотерапии ритуксимабом, которая является желательной опцией лечения больных даже со значительными кожными поражениями.

Педиатрический тип ФЛ (Pediatric-type follicular lymphoma).

Этот редкий вариант нодулярной ФЛ, который встречается у детей и подростков, но может быть диагностирован также у взрослых больных. Медиана возраста составляет 15–18 лет, мужчины болеют значительно чаще (соотношение 10:1). Обычно заболевание локальное, с вовлечения шейных, реже, паховых лимфатических узлов. Поражение костного мозга или наличие В-симптомов не описываются. ПФЛ отличается от аналогичной формы болезни взрослых отсутствием экспрессии белка BCL2 и специфической транслокации t(14;18)(q32;q21), преимущественно центробластным, 3-им цитологическим типом опухоли. Заболевание имеет благоприятное течение, в литературе описаны длительные наблюдения за больными, у которых было хирургическое удаление лимфатического узла без дальнейшей противоопухолевой терапии.

Дуоденальный тип ФЛ (duodenal-type follicular lymphoma).

Это редкий экстранодальный вариант ФЛ, который составляет менее 7% первичных лимфом ЖКТ. При эндоскопическом исследовании определяются множественные мелкие полипы по типу лимфоматоидного полипоза. Чаще всего в процесс вовлекается 12-перстная кишка, второй по частоте являются дистальные отделы тонкой кишки. Иммунофенотипическая и молекулярно-генетическая характеристика опухоли соответствует таковым при нодальной ФЛ. Тем не менее, хотелось привлечь внимание к некоторым различиям: чаще болеют женщины, 80% случаев диагностируются IЕ-IIЕ стадии, практически не определяется 3-й цитологический тип опухоли, редко отмечается прогрессирование вне тонкой кишки и трансформация в агрессивные варианты. В отсутствие клинических проявлений заболевание можно не ле-

чить. Интересным является также факт, что циркулирующие В-клетки со специфической транслокацией t(14;18) не имеют других дополнительных цитогенетических нарушений, наблюдающихся при нодальной ФЛ, что указывает на их низкий опухолевый потенциал (приложение 1.2). Прогноз заболевания благоприятный, при отсутствии клинических проявлений можно не проводить противоопухолевую терапию. В тех случаях, когда опухоль не имеет типичных проявлений дуоденального типа, необходимо исключить ФЛ с вовлечением мезентеральных лимфатических узлов и тонкой кишки. Часто опухоль имеет агрессивное течение с инфильтрацией мышечного и серозного слоя кишки. В данных клинических ситуациях применяются те же методы лечения, что и при генерализованной ФЛ.

Фолликулярная неоплазия «in situ» (in situ follicular neoplasia – ISFN). В классификации опухолей лимфоидной и кроветворной тканей обозначены состояния, отражающие самые начальные этапы лимфомагенеза. В основном все они представляют собой клональную пролиферацию В-клеток, имеющих, однако, крайне ограниченный потенциал для клинической диссеминации или гистологической прогрессии. К таким состояниям относятся моноклональный В-клеточный лимфоцитоз, моноклональные гаммапатии неопределенного значения (MGUS) и, наконец, фолликулярная неоплазия «in situ». ISFN, по сути, является тканевым аналогом циркулирующих В-лимфоцитов со специфической транслокацией t(14;18), небольшая пропорция которых определяется у здоровых людей. Далее эти клетки заселяют зародышевый центр лимфоидного фолликула и продолжают там пролиферировать. Этих клеток недостаточно, чтобы вызвать увеличение лимфатического узла в размерах, однако в процессе реализации иммунного ответа эти клетки избирательно накапливаются в отдельных лимфоидных фолликулах на фоне общей реактивной гиперплазии (приложение 1.3). Морфологически сохраняется нормальная архитектура узла, при этом определяется один или несколько фолликулов, которые демонстрируют скопления BCL2-позитивных centroцитов и centroбластов. Чаше

всего у этих больных нет в анамнезе лимфомы, более того, в большинстве случаев, опухоль не развивается. Тем не менее, больные нуждаются в динамическом наблюдении без специфической терапии.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И ЗАДАНИЯ

- Какие клетки составляют субстрат фолликулярной лимфомы?
- Что обозначает цитологический тип ФЛ?
- Чем отличается 1-2 цитологический тип от 3А и 3Б типов?
- Перечислите сигнальные маркеры при ФЛ?
- Какое основное цитогенетическое событие участвует в патогенезе ФЛ?
 - По какой классификации определяется распространенность (стадия) ФЛ?
 - Какие параметры относятся к «Б»-симптомам?
 - Что обозначают символом «Х» в классификации Ann-Arbor?
 - Какие факторы входят в Международный прогностический индекс?
 - Чем отличается FLIPI от FLIPI2?
 - Сколько групп риска определяется в зависимости от FLIPI?
 - Является ли установление диагноза ФЛ показанием к началу терапии?
 - Какие отдельные варианты ФЛ обозначены в классификации ВОЗ?
 - Чем отличаются клинические подходы к описанным вариантам от принципов лечения ФЛ?

Глава III.

АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ ПО ЛЕЧЕНИЮ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ

После установление диагноза ФЛ необходимо определиться с показаниями к началу специфической терапии. В четырех рандомизированных исследованиях раннее начало лечения больных с бессимптомной ФЛ не имело преимуществ по отдаленным результатам по сравнению с группой наблюдения. Для этой цели в мире широко используются критерии французской группы по изучению ФЛ (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaire – GELF). Наличие хотя бы одного из перечисленных ниже признаков требует незамедлительного начала терапии:

- поражение >3 лимфатических зон 3 и более см в диаметре
- любые нодальные или экстранодальные вовлечения >7 см в диаметре (bulky)
- Б-симптомы
- Спленомегалия
- Плеврит и/или асцит
- Цитопения (лейкоциты $<1,0 \times 10^9$ /л и/или тромбоциты $<100 \times 10^9$ /л)
- Лейкемический состав крови ($> 5,0 \times 10^9$ / л опухолевых клеток).

Перечисленные признаки, наряду со стадией заболевания определяют объем опухоли (tumor burden). Если обобщить эти данные, то **низкая опухолевая нагрузка** (low tumor burden) имеет место у больных ФЛ, **не имеющих** ни один из следующих 4 критериев:

1) *критерии, связанные с опухолью* – лимфатические узлы или опухолевые массы более 7 см, лимфатические узлы более 3 см в 3 различных зонах, симптомы сдавления органов, плеврит, асцит, спленомегалия, поражение печени, почек или костей;

2) *критерии лабораторные* – повышение уровня сывороточной ЛДГ и/или beta2-микроглобулина, цитопения (Hb < 10 г/дл или лейкоциты < $3.0 \times 10^9/\text{л}$ или тромбоциты < $100 \times 10^9/\text{л}$), связанная с выраженной инфильтрацией костного мозга;

3) *критерии, отражающие состояние больного* – симптомы интоксикации (лихорадка, потливость, потеря веса), соматический статус по ECOG > 2;

4) *критерии, отражающие течение болезни* – генерализованное прогрессирование заболевания за последние 3 месяца.

Для больных с **низкой опухолевой нагрузкой** без клинических проявлений болезни существует несколько лечебных подходов – наблюдение, монотерапия ритуксимабом, лучевая терапия при локальных стадиях.

Тактика «наблюдай и жди» базируется на тезисе, что отсроченное лечение не влияет на сроки жизни больных, а немедленное его начало не улучшает показатели общей выживаемости. Этот тезис был сформулирован до 2000 г, когда еще не было лечебных средств, принципиально меняющих естественное течение ФЛ. Целью врача было постараться по возможности дольше обеспечить больному хорошее качество жизни, не подвергая его риску непосредственных и поздних осложнений химиотерапии. В литературе представлены материалы, по крайней мере, трех крупных клинических исследований, в которых не выявлено различий в сроках жизни больных с распространенными стадиями и бессимптомным течением ФЛ: пациенты были рандомизированы в группу наблюдения или противоопухолевой терапии. Перед принятием решения о выборе выжидательной тактики в каждом конкретном случае, предлагается взвесить аргументы «за» и «против». За тактику «наблюдай и жди» выступает следующий факт: у 30–40% больных длительность отсрочки лечения может соста-

вить три года и более. Для пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями, когда можно избежать осложнений и побочных эффектов противоопухолевой терапии, выбор этой тактики является вполне оправданным. Однако необходимо учитывать психологическое состояние пациента и его отношение к ситуации. И тогда начинают доминировать аргументы «*против*»: необходимость более тщательного мониторингирования с частыми посещениями клиники, постоянное «ожидание» прогрессирования заболевания, возможный риск трансформации опухоли в более агрессивную лимфому. В условиях существования новых лечебных средств, которые могут реально, без дополнительной токсичности, на долгие годы избавить от болезни, аргументы против тактики «наблюдай и жди» в большинстве случаев перевешивают.

Лучевая терапия является высокоэффективным методом лечения больных с небольшой опухолевой нагрузкой и локальными стадиями заболевания. Этот вывод основывается на данных американских авторов, которые обобщили результаты лечения 6.568 больных с I-II стадиями ФЛ. Целью исследования была оценка эффективности лучевой терапии в первой линии. Оказалось, что 10-летняя и 20-летняя общая выживаемость составила 62% и 35% в группе больных, получавших лучевую терапию против 48% и 23% в группе без облучения ($p < 0,0001$). Однако если обобщить мировой опыт, только 20–30% больных с локальными стадиями получают лучевую терапию. Были предприняты несколько попыток комбинировать лучевую терапию с другими методами. Оказалось, что добавление химиотерапии к облучению не улучшает показателей выживаемости больных за счет высокой частоты поздних осложнений. Более того, согласно материалам Стэнфордского университета, отдаленные результаты комбинированного лечения вполне сопоставимы не только с данными больных, получавших лучевую терапию, но и с группой пациентов, которые только наблюдались.

Итальянские ученые предлагают больным с I-II стадиями ФЛ 4 еженедельных введения ритуксимаба с последующей лучевой терапией. Согласно их данным, частота полных ремиссий составляет 98%; при медиане наблюдения более 6 лет выживаемость без

прогрессирования (ВБП) была 69%. Авторы заключают, что такая тактика лечения больных с локальными стадиями ФЛ является нетоксичной и превосходящей по эффективности использование только лучевой терапии. Кроме того, она не уступает по эффективности иммунохимиотерапии, хотя этот вывод требует тестирования в рамках рандомизированного исследования. Возможно, эта тактика будет иметь преимущества у больных с локальными стадиями, но с некоторыми клиническими признаками болезни.

Рассмотрим аргументы «за» и «против». «За» лучевую терапию говорит высокая радиочувствительность опухоли, практически полное отсутствие рецидивов в зоне облучения и побочных эффектов (оптимальной является суммарная очаговая доза 24 Гр). «Против» – возможность диссеминации опухоли в процессе облучения или вскоре после его окончания, сложность исключения скрытых очагов поражения и циркуляции опухолевых клеток в крови, наличие современных высокоэффективных лекарственных средств. И вновь аргументы «против» перевешивают.

Монотерапия ритуксимабом. В 2010 г. были опубликованы очень важные результаты анализа Британской группы по изучению лимфом. Всего в исследование было включено 462 больных ФЛ, которые были рандомизированы на три группы – наблюдение; 4 введения ритуксимаба (короткий курс); 4 введения с последующей поддерживающей терапией ритуксимабом в течение 2-х лет (продолженный курс). Медиана времени до начала противоопухолевого лечения в группе наблюдения составила 33 месяца. Трехлетняя выживаемость без прогрессирования составила 33%, 60% и 81% соответственно ($p < 0,0001$). Еще два важных вывода вытекают из этого исследования. Первый – это прогностическая ценность определения объема опухоли (опухолевой нагрузки). Несмотря на то, что 79% больных имели III-IV стадии заболевания и 24% входили в группу высокого риска по FLIPI, все они согласно критериям GELF имели низкую опухолевую нагрузку, что позволило рекомендовать щадящие режимы лечения или даже наблюдение. Второй вывод – эффективность короткого курса ритуксимабом была вполне сопоставима с длительным введением

препарата. Несмотря на то, что различий в общей выживаемости в данном исследовании не было получено, эта была первая серьезная попытка пересмотреть тактику «наблюдай и жди» в эпоху применения ритуксимаба и задуматься над оптимальным режимом введения препарата.

Монотерапия ритуксимабом изучалась в 2 крупных рандомизированных исследованиях – SAAK 35/98 и RESORT. В первом исследовании сравнивались результаты короткого курса ритуксимабом и пролонгированного введения в виде 4 инфузий каждые 2 месяца (всего 8 введений). В группе первичных больных, которые продолжили лечение ритуксимабом, примерно половина (45%) оставались без признаков прогрессирования к 8 годам наблюдения. Это очень важный вывод, поскольку терапия в течение 9 месяцев позволяет отсрочить начало химиотерапии на долгие годы у большого числа больных с низкой опухолевой нагрузкой. Авторы предполагают, что кроме непосредственного влияния на опухолевые клетки, пролонгированное применение ритуксимаба индуцирует Т-клеточный специфический иммунитет, выступая в качестве «противолимфомной вакцины».

Эта гипотеза подтверждается исследованием RESORT – 384 первичных больных с небольшой опухолевой нагрузкой получали 4 еженедельных введения ритуксимаба. При достижении ответа 274 больных (71%) были рандомизированы на 2 группы: поддерживающая терапия ритуксимабом каждые 3 месяца до прогрессирования или наблюдение с повторным еженедельным 4-х кратным введением ритуксимаба при появлении признаков прогрессирования. При медиане наблюдения 3,8 лет время до неудачи лечения составило 3,9 лет в группе поддерживающей терапии и 3,6 лет в группе повторного введения (достоверных различий не получено). Без цитотоксической терапии на этот период наблюдения находятся соответственно 95% и 86% больных ($p=0,027$). Высокая цена терапии при длительном введении ритуксимаба, отсутствие различий в качестве и сроках жизни больных позволяют авторам считать тактику «повторного лечения» более обоснованной.

Больные с **высокой опухолевой нагрузкой** должны получать ритуксимаб в комбинации с химиотерапией. В середине 2000-х годов было проведено 4 крупных рандомизированных исследований, в которых показано преимущество добавления ритуксимаба к стандартной химиотерапии. Это преимущество сохранялось и при оценке отдаленных результатов лечения независимо от метода полихимиотерапии (таблица 3).

Таблица 3.

**Эффективность добавления ритуксимаба
к различным режимам химиотерапии доказана
в четырех рандомизированных исследованиях**

Авторы	Число б-ых	Режимы	Эффективность
Marcus, 2008	321	R-CVP vs. CVP	Медиана ТТР: 27 мес vs 7 мес 4-л OS: 83% vs 77% (<i>P</i> = 0.029)
Salles, 2008	358	R-CHVP vs. CHVP	5-л PFS: 53% vs. 37% (<i>P</i> = 0.001)
Herold, 2007	201	R-MCP vs. MCP	4-л OS: 87% vs. 74% (<i>P</i> = 0.0096)
Hiddemann 2005	428	R-CHOP vs CHOP	2-л OS: 95% vs. 90% (<i>P</i> = 0.016)

ТТР – время до прогрессии, PFS – выживаемость без прогрессирования, OS – общая выживаемость

Основной вопрос заключается в том, какой режим химиотерапии желательно использовать как базовый. В нескольких клинических исследованиях сравнивалась эффективность трех основных режимов лечения – R-CHOP, R-CVP, R-FCM. Оказалось, что по непосредственной эффективности R-CHOP и R-FCM превосходят R-CVP. Отдаленные же результаты оказались лучше при использовании программы R-CHOP. Несмотря на свою высокую эффективность, флударабинсодержащие режимы отличаются токсичностью, повреждающим действием на гемопоэтические стволовые клетки и высокой частотой индукции вторичных опухолей. С учетом того, что при ФЛ есть альтернативные, сопоставимые по эффективности, но менее токсичные программы, схема R-FCM исключена из всех рекомендательных систем для лечения первичных больных ФЛ.

Однако схему R-CHOP нельзя признать «золотым стандартом», поскольку на рынке появился и стал доступен для широкого использования новый противоопухолевый препарат – бендамустин. Rummel M. с соавторами провели большое рандомизированное исследование, куда были включены 549 первичных больных с индолентными лимфомами, которые получали лечение по схеме R-B или R-CHOP. Достоверно лучшие результаты получены при использовании бендамустина с ритуксимабом в сравнении со схемой R-CHOP. При медиане наблюдения 32 месяца медиана выживаемости без прогрессирования составила соответственно 54,9 месяца (R-B) и 34,8 месяцев (R-CHOP). Особенно важным оказался благоприятный профиль токсичности бендамустина. Например, частота нейтропении, инфекционных осложнений, мукозитов и алопеции была статистически значимо выше у больных, получавших R-CHOP. Несмотря на отсутствие разницы в сроках жизни больных, получавших R-B или R-CHOP, бендамустин можно считать препаратом выбора в первой линии терапии ФЛ.

Улучшить результаты лечения первичных больных ФЛ возможно, если использовать новое моноклональное антиCD20 антитело (МКА) обинутузумаб (Газива). Обинутузумаб представляет собой рекомбинантное, гуманизированное, моноклональное антитело II типа с модифицированной схемой гликозилирования. Обинутузумаб избирательно взаимодействует с внеклеточным участком трансмембранного антигена CD20, расположенного на поверхности нормальных и злокачественных зрелых В-лимфоцитов и их предшественников, при этом не повреждает стволовые гемопоэтические клетки и плазматические клетки. Благодаря модификации схемы гликозилирования Fc фрагмента обинутузумаб обладает повышенным сродством к FcγRIII рецепторам на поверхности эффекторных клеток иммунной системы. Препарат напрямую индуцирует не-апоптотическую гибель клеток, опосредует антителозависимую клеточную цитотоксичность и клеточный фагоцитоз путем привлечения FcγRIII-положительных эффекторных клеток иммунной системы. По сравнению с ритуксимабом, обинутузумаб обладает повышенной способностью к прямой гибели клеток на фоне по-

ниженной комплемент-зависимой цитотоксичности (рисунок 3). Благодаря модификации схемы гликозилирования, действие обинутумаба проявляется в более выраженном истощении пула В-клеток и повышенной противоопухолевой активности.



Рисунок 3. Сравнение функциональной активности ритуксимаба и обинутумаба

В крупном международном клиническом исследовании изучалась эффективность и безопасность комбинации обинутумаба с химиотерапией (G+XT) в сравнении с ритуксимабом и химиотерапией (R+XT) у первичных больных ФЛ. Оказалось, что обинутумаб снижает риск прогрессирования\рецидива на 29% в сравнении с ритуксимабом: 3-летняя выживаемость без прогрессирования составила 81% (медиана не достигнута) и 77% (медиана 51 месяц) соответственно (p=0,01). Интересным оказался тот факт, что обинутумаб нивелировал различия в эффективности трех режимов химиотерапии (CHOP, CVP, Bendamustin), которые были ранее показаны при использовании их с ритуксимабом.

Поддерживающая терапия ритуксимабом после иммунохимиотерапии была тестирована в исследовании PRIMA. При медиане наблюдения 36 месяцев, больные на поддерживающей терапии ритуксимабом имели лучшие показатели выживаемости без прогрессирования (75% и 58%) и большую частоту полных ремиссий (72% и 52%). В настоящее время представлены данные десятилетнего наблюдения за больными: 10-летняя выживаемость без прогрессирования в случае проведения поддерживающего лечения составляет 51%, при его отсутствии – всего 35% ($p=0,0001$). Таким образом, применение ритуксимаба в поддерживающем режиме увеличивает число больных, у которых нет признаков болезни, и позволяет надолго отложить начало следующего цитостатического лечения. У больных, которые получали индукционное лечение с включением обинутузумаба, в дальнейшем поддерживающая терапия в течении 2-х лет также должна проводиться именно этим препаратом.

Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в первой ремиссии ФЛ не рекомендуется.

Рецидивы при ФЛ неизбежны, причем каждая последующая ремиссия бывает короче предыдущей. При рецидиве желательно выполнение повторной биопсии, поскольку известно, чем длительнее наблюдение за больным, тем выше риск трансформации ФЛ в диффузную В-крупноклеточную лимфому: 15% при 10-летнем и 26% при 14-летнем наблюдении. Так же, как и при первичном обращении, в рецидиве больной может не нуждаться в немедленном возобновлении лечения, если на это нет оснований, которые были перечислены выше (критерии GELF). Выбор тактики лечения рецидива зависит от множества факторов, однако решающими все же являются длительность предшествующей ремиссии и метод ее достижения (рисунок 4). Прогноз на длительную выживаемость больных, у которых было прогрессирование или рецидив ФЛ в течение 24 месяцев от начала лечения крайне неблагоприятный – пятилетняя общая выживаемость в этой подгруппе не превышает 50%.



Рисунок 4. «Персонализация» подходов к лечению больных фолликулярной лимфомой

Эффективным препаратом в лечении рецидивов ФЛ является бендамустин. Согласно данным американских ученых, общая эффективность лечения бендамустином составила 75%, медиана выживаемости без прогрессирования была 9 месяцев. Значительно улучшить эти результаты удастся при комбинировании бендамустина с обинутузумабом. В 2015 г. были опубликованы результаты крупного многоцентрового рандомизированного исследования, куда были включены больные с ФЛ, рефрактерные к ритуксимаб-содержащим режимам (отсутствие ответа на терапию или прогрессирование в течение 6 месяцев после его завершения). Оказалось, что при медиане наблюдения 21 месяц, выживаемость без прогрессирования достоверно выше в группе больных, получивших бендамустин в комбинации с обинутузумабом (медиана не достигнута против 14,9 мес). Данное исследование (GADOLIN) послужило основанием для регистрации обинутузумаба по данному показанию сначала FDA, затем и в нашей стране.

Больные моложе 60 лет с ранним рецидивом\прогрессированием болезни в течение 24 месяцев после завершения иммунохи-

миотерапии являются кандидатами для ВДХТ с аутоТГСК. В остальных случаях, определение оптимального времени высокодозного лечения с учетом высокой эффективности стандартных режимов при рецидивах ФЛ представляется непростой задачей. Кроме того, несмотря на удовлетворительные результаты ВДХТ, кривая выживаемости не выходит на плато, а значит, этот метод лечения не может излечить больных ФЛ. В ряде случаев заболевание может протекать довольно агрессивно и характеризоваться как первично-резистентная опухоль. При этом не всегда удастся доказать трансформацию фолликулярной лимфомы в диффузную В-крупноклеточную. Но и в этой ситуации, когда опухоль не чувствительна к химиотерапии, проведение высокодозного лечения не оправдано. В редких случаях возможно применение аллогенной трансплантации, которая становится несколько более безопасной в условиях применения немиелоаблативных режимов кондиционирования.

Перспективным в лечении рецидивов ФЛ представляется применение новых лекарственных средств с иным механизмом действия. В качестве такого препарата можно рассматривать леналидомид, обладающий выраженными иммуномодулирующими и антиангиогенными свойствами. Этот класс препаратов давно стал незаменимым компонентом лечения множественной миеломы и интенсивно изучается и при других В-клеточных опухолях. Так, по данным крупного международного рандомизированного исследования III фазы AUGMENT (N=358) по сравнению эффективности комбинации леналидомид+ритуксимаб (R2) и ритуксимаб+плацебо (группа контроля) у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ФЛ и лимфомой из клеток маргинальной зоны (ЛМЗ), терапия леналидомидом продемонстрировала явные преимущества по многим показателям. Было доказано статистически значимое улучшение выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП) в группе пациентов, получавших схему R2 в сравнении с монотерапией ритуксимабом: 39,4 мес vs. 14,1 мес, соответственно ($p < 0,0001$). Длительность ответа в группе R2 составила 36,6 мес, в группе контроля – 21,7 мес ($p < 0,0015$). Леналидомид применяли в дозе 20 мг/день с 1 по 21 день 28-дневного цикла

(12 циклов), ритуксимаб назначали в дозе 375 мг/м² в дни 1, 8, 15, 22 первого цикла и в день 1 циклов 2-5.

Полученные результаты послужили основанием для включения леналидомид в международные рекомендации NCCN, а комбинация леналидомид+ритуксимаб (R2) планируется к регистрации в США, странах Европейского Союза и России в 2020 году для применения у пациентов с рецидивами ФЛ и ЛМЗ.

Трансформация ФЛ в более агрессивные варианты опухоли довольно известный факт, частота которого увеличивается во времени и составляет в среднем 3% в год. Чаще всего при трансформации диагностируется диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ), реже – лимфома Беркитта, крайне редко – лимфобластная лимфома (рисунок 5). Трансформация ФЛ подтверждается гистологическими данными, указывающими на увеличение числа центровбластов и полную потерю нодулярности роста опухоли. Здесь необходимо обратить внимание на два важных момента. Первый – переход 1 цитологического типа в 3 или определение диффузного роста вместо предшествующего нодулярного не является истинной трансформацией опухоли, а представляет собой морфологическую прогрессию внутри ФЛ. Второй момент – обнаружение при первичной диагностике заболевания в одном узле картины ФЛ и ДВКЛ скорее говорит о композитных опухолях, чем о трансформации ФЛ. По мнению ряда авторов, необходимый временной разрыв между этими двумя болезнями должен составить хотя бы 6 месяцев. Для доказательства истинной трансформации необходимо клональное подтверждение схожести соматических гипермутаций в генах опухолевых клеток ФЛ и ДВКЛ, кодирующих синтез тяжелых цепей иммуноглобулинов. Данное исследование не проводится рутинно, в связи с чем, трансформация ФЛ подтверждается морфоиммунологическими методами. Существуют некоторые косвенные клинические признаки, которые могут указывать на трансформацию ФЛ. Это выраженные симптомы интоксикации, повышение ЛДГ, дискордантный рост изолированных опухолевых узлов, часто с экстранодальной локализацией. Алгоритм лечебных подходов при трансформации ФЛ следующий:

- Программа R-СНОР для больных, которые ранее не получали антрациклиновые антибиотики. При локальных стадиях опухоли после окончания иммунохимиотерапии возможно применение облучения.
- При достижении полной ремиссии после программы R-СНОР рекомендована поддерживающая терапия ритуксимабом в течение 2-х лет.
- Больным, у которых не удалось достичь полной ремиссии после R-СНОР, предлагаются другие циторедуктивные режимы, применяемые при агрессивных лимфомах с последующей высокодозной химиотерапией

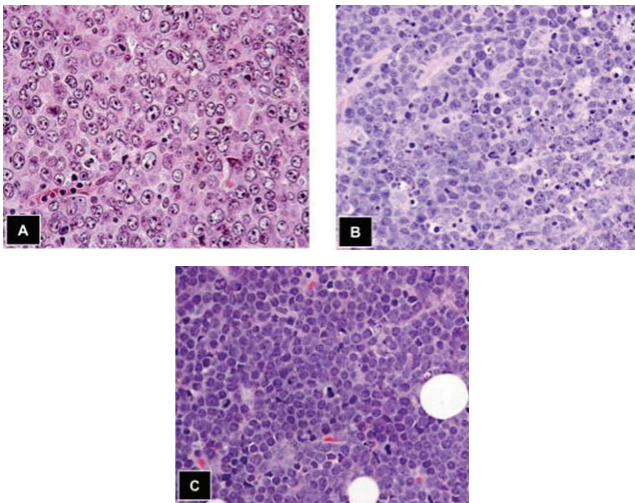


Рисунок 5. Трансформация фолликулярной лимфомы в агрессивную может идти по трем сценариям:

- А) диффузная В-крупноклеточная лимфома,**
- В) лимфома, занимающая промежуточное положение между лимфомой Беркитта и диффузной В-крупноклеточной,**
- С) бластная лимфома (редко Tdt+ бластный вариант).**

Больных, у которых рецидив развился после схемы R-СНОР, следует рассматривать, как пациентов с рецидивом ДВКЛ и предлагать с самого начала интенсивные, платиносодержащие режимы второй линии терапии с последующей ВДХТ и аутоТГСК.

Глава IV.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ

Лечение фолликулярной лимфомы – это одновременно и простая, и трудная задача. С одной стороны, индолентное течение болезни и, в целом, длительные сроки жизни позволяет врачу выбирать и обсуждать с больными разные тактические подходы. С другой стороны, надо не забывать, что речь идет о постоянно рецидивирующем заболевании, которое не может быть излечено стандартными методами. Парадокс этой болезни состоит хотя бы в том, что, например, при рецидиве больному можно предложить как тактику «наблюдай и жди», так и аллогенную трансплантацию костного мозга, причем оба эти, казалось исключающие друг друга метода, допустимы в терапии рецидивов ФЛ. При этой опухоли, как ни при какой другой, необходима «персонализация» подхода к выбору лечения.

Больным с низкой опухолевой нагрузкой можно предложить монотерпию ритуксимабом (4 еженедельных введения по 375 мг/м^2 с последующей поддерживающей терапией в той же дозе в течение примерно 1 года). У больных с локальными стадиями ФЛ возможно использовать лучевую терапию, однако перед ее началом или одновременно с ней желательно 4 еженедельных введения ритуксимаба для предотвращения генерализации в процессе облучения. Тактику «наблюдай и жди» предлагается обсудить с пожилыми больными, а также в тех редких случаях, когда сам пациент не настроен на какое-либо лечение.

Схема **R-CHOP** предпочтительна у больных моложе 70 лет с 3 цитологическим типом ФЛ и высокой опухолевой нагрузкой. **R-CVP** можно предложить пожилым больным с 1-2 цитологическим типом ФЛ. **R-B** высокоэффективная схема как у первичных

больных, так и в рецидивах ФЛ. Эта программа особенно предпочтительна у пациентов с сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, отягощенный кардиологический анамнез). Флударабин-содержащие режимы (**R-F\FCM\FC**) у первичных больных ФЛ не используется из-за высокой токсичности, повреждающего действия на гемопоэтическое стволовые клетки ГСК и высокой частоты вторичных опухолей (приложение 2).

Определение эффективности лечения. Оценку эффективности лечения следует проводить в середине (после 2-3 цикла химиотерапии) и после индукционного курса лечения, а также после завершения всей программы лечения. Обследование пациента должно обязательно включать тщательный осмотр, клинические анализы, полное исследование методами лучевой диагностики, применявшимися до начала лечения. Поскольку ПЭТ\КТ не входит на сегодня в стандарт обследования больных ФЛ, критерии оценки эффекта лечения проводятся без учета ПЭТ\КТ (приложение 3).

Лечение рецидивов. Если больной ранее не получал иммунохимиотерапию, то при рецидиве заболевания на индукционном этапе можно предложить лечение по программам R-CHOP, R-B, R-CVP с последующей поддерживающей терапией ритуксимабом в течение 2-х лет. Если при первичном обращении больному проводилась иммунохимиотерапия (R+XT), то в рецидиве можно вернуться к той же схеме при условии, что эффект сохранялся более 3 лет. Если признаки прогрессирования заболевания появились на ранних этапах течения ФЛ, то желательно использовать программы, не обладающие перекрестной резистентностью к предыдущей терапии. Так, после R-CHOP можно назначить R-B или флударабинсодержащие режимы. Поддерживающая терапия при рецидивах ФЛ увеличивает общую и безрецидивную выживаемость.

У больных моложе 60 лет с рецидивами ФЛ или прогрессированием на фоне поддерживающего лечения ритуксимабом после иммунохимиотерапии, необходимо обсуждать ВДХТ с аутоТГСК. В первую очередь желательно выполнить повторную биопсию опухоли. Если будет доказана трансформация ФЛ, то это является дополнительным подтверждением правильности выбора терапии.

В случае отсутствия трансформации ФЛ, можно рекомендовать химиотерапию с включением препаратов, не обладающих перекрестной резистентностью к предыдущему режиму лечения, например, бендамустин-содержащие схемы после СНОР в комбинации с обинутузумабом. При достижении эффекта необходимо оставить больного на поддерживающей терапии антиCD20 МКА и только при повторном обострении заболевания вновь обсуждать вопрос о ВДХТ. При поздних рецидивах ВДХТ с аутоТГСК не используется.

Пожилых больных с рецидивами ФЛ можно оставить под наблюдением при отсутствии угрожающих симптомов активности болезни. Если рецидив поздний и опухолевая нагрузка небольшая, то можно использовать монотерапию ритуксимабом. В ряде случаев очень полезной может быть комбинация ритуксимаба с длительным применением малых доз циклофосфана. При большой опухолевой нагрузке больным независимо от возраста можно предложить лечение на основе бендамустина и обинутузумаба. Перспективным препаратом в лечении рецидивов ФЛ представляется леналидомид в комбинации с ритуксимабом.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И ЗАДАНИЯ

- Что такое «опухолевая нагрузка» и какие критерии ее определяют?
- Какие лечебные опции допустимы для больных с «низкой опухолевой нагрузкой»?
- Каковы аргументы «за» и «против» тактики «наблюдай и жди»?
- Какое место имеет лучевая терапия при ФЛ?
- Какой таргетный препарат используется в лечении ФЛ?
- Что предпочтительнее при локальных стадиях ФЛ – лучевая терапия или монотерапия ритуксимабом?
- Какой оптимальный режим монотерапии ритуксимабом можно предложить больным ФЛ?

- Какой режим химиотерапии имеет преимущества по эффективности при лечении больных с «большой опухолевой нагрузкой»?
- Какой препарат является обязательным в системной терапии ФЛ?
- Чем отличается по механизму действия ритуксимаб от обинутуумаба?
- Какой режим поддерживающей терапии ритуксимабом рекомендован для применения при ФЛ?
- Имеет ли поддерживающая терапия ритуксимабом преимущество перед наблюдением?
- Используется ли ВДХТ с аутоТГСК в качестве консолидации первой ремиссии при ФЛ?
- Какие параметры необходимо рассмотреть для «персонализации» лечения рецидивов ФЛ?
- Какой наиболее важный фактор имеет значение при выборе терапии рецидивов ФЛ?
- Каковы показания для назначения обинутуумаба в первой линии и в рецидиве ФЛ?
- Что такое трансформация при ФЛ и какова ее частота?
- Какие параметры позволяют заподозрить трансформацию ФЛ?
- Назовите алгоритм лечебных мероприятий при трансформации ФЛ?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день не существует единых стандартов лечения больных ФЛ, как при первом обращении, так и при рецидивах заболевания. Более того, основные положения в онкогематологии, такие как, плохой прогноз на длительную выживаемость при отсутствии ответа на первой линии терапии или прямая ассоциация между полнотой противоопухолевого ответа и ее длительностью, имеют значение, но не являются абсолютно показательными при этом заболевании. Выбор программы лечения в каждом конкретном случае должен основаться на факторах, ассоциированных с больным (возраст, коморбидность, психологические предпочтения) и с самой болезнью (опухолевая масса, признаки трансформации, предыдущее лечение и сроки его проведения). Оглядываясь лишь на десять лет назад, мы видим, что добавление одного, абсолютно нетоксичного лекарственного препарата (ритуксимаб) изменило естественное течение ФЛ и больные даже с несколькими рецидивами в прошлом, получили реальный шанс длительной выживаемости без болезни. В настоящее время в мире изучаются большое число новых противоопухолевых средств, таких как новые моноклональные антитела к различным мишеням на поверхности В-клеток, иммуномодуляторы (леналидомид), ингибиторы сигнальных путей В-клеточного рецептора, ингибиторы иммунных контрольных точек. Взвешенный подход к выбору каждого нового режима лечения дает шанс больным ФЛ дожить до возможной «следующей эры» новых эффективных противоопухолевых препаратов. Не исключено, что в будущем тактика лечения больных ФЛ будет сводиться к комбинации препаратов, направленных на различные мишени, без основной цитотоксической химиотерапевтической составляющей.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Выберите один правильный ответ

I. *Больная X*, 65 лет. Диагноз: ФЛ 1-2 цитологического типа с вовлечением правых шейных лимфатических узлов и правой слюнной железы – ПЕА стадия. Симптомов интоксикации нет. Значимой сопутствующей патологии нет. Предпочтительная тактика лечения:

А – «наблюдай и жди»

Б – локальная лучевая терапия на зоны вовлечения

В – 6 циклов R-СНОР ± поддерживающая терапия ритуксимабом

Г – монотерапия ритуксимабом в виде 4 еженедельных введений

Д – монотерапия ритуксимабом 4 еженедельных введений + поддерживающая терапия в течение 2-х лет

Е – локальная лучевая терапия + монотерапия ритуксимабом в виде 4 еженедельных введений

II. *Больной У.*, 74 лет. Диагноз: ФЛ, 1-2 цитологического типа с поражением шейных, подмышечных и паховых лимфатических узлов размером до 2 см – IIIA стадия. Симптомов интоксикации нет. Сопутствующие заболевания: ИБС. Стенокардия напряжения. Сахарный диабет 2 типа. Предпочтительная тактика лечения:

А – «наблюдай и жди»

Б – локальная лучевая терапия на зоны вовлечения

В – 6 циклов R-CVP \ RCHOP ± поддерживающая терапия ритуксимабом

Г – 6 R-B ± поддерживающая терапия ритуксимабом

Д – монотерапия ритуксимабом 4 еженедельных введений + поддерживающая терапия в течение 2-х лет

Е – локальная лучевая терапия + монотерапия ритуксимабом в виде 4 еженедельных введений

III. *Больная X*, 38 лет. Диагноз: ФЛ, 3А цитологического типа с поражением шейных, подмышечных, внутрибрюшных (bulky), паховых лимфатических узлов, селезенки, костного мозга – IVB стадия.

Симптомы интоксикации (похудела на 8 кг, выраженная ночная потливость). Предпочтительная тактика лечения:

А – «наблюдай и жди»

Б – 6 циклов R-CHOP + поддерживающая терапия ритуксимабом

В – монотерапия ритуксимабом 4 еженедельных введений + поддерживающая терапия в течение 2-х лет

Г – 6 циклов R-B + поддерживающая терапия ритуксимабом

Д – 6 циклов G-CHOP + поддерживающая терапия обинутузумабом (Газива)

Е – 6 циклов G-B + поддерживающая терапия обинутузумабом (Газива)

IV. *Больная X*, 59 лет. Диагноз: ФЛ, 1-2 цитологического типа с поражением внутрибрюшных, паховых лимфатических узлов, печени, селезенки, костного мозга – IVB стадия.

Симптомы интоксикации (выраженная ночная потливость, похудание). Сопутствующие заболевания: ИБС. Постинфарктный кардиосклероз. Предпочтительная тактика лечения:

А – «наблюдай и жди»

Б – 6 циклов R-CHOP + поддерживающая терапия ритуксимабом

В – монотерапия ритуксимабом 4 еженедельных введений + поддерживающая терапия в течение 2-х лет

Г – 6 циклов R-B + поддерживающая терапия ритуксимабом

Д – 6 циклов G-CHOP + поддерживающая терапия обинутузумабом (Газива)

Е – 6 циклов G-B + поддерживающая терапия обинутузумабом (Газива)

V. *Больной У*, 53 лет. Диагноз: ФЛ, 1-2 цитологического типа с поражением шейных, медиастинальных и внутрибрюшных лимфатических узлов – IIIA стадия. Состояние после 6 циклов R-CVP. Полная ремиссия. Первый поздний рецидив (через 5 лет) с поражением всех групп периферических, медиастинальных, внутрибрюшных лимфатических узлов, костного мозга – IVA стадия.

На момент рецидива симптомов интоксикации нет. При повторной биопсии опухолевого узла – ФЛ, 3 цитологический тип. Предпочтительная тактика лечения:

А – 6 циклов R-CHOP + поддерживающая терапия ритуксимабом

Б – монотерапия ритуксимабом 4 еженедельных введений + поддерживающая терапия в течение 2-х лет

В – 6 циклов R-V + поддерживающая терапия ритуксимабом

Г – 6 циклов G-CHOP + поддерживающая терапия обинуту-зумабом (Газива)

Д – 6 циклов G-V + поддерживающая терапия обинуту-зумабом (Газива)

Е – вторая линия терапии с последующей ВДХТ и аутоТГСК

VI. *Больная Х*, 63 лет. Диагноз: ФЛ, 1-2 цитологического типа с поражением шейных, медиастинальных, внутрибрюшных лимфатических узлов, легочной ткани, плевры – IVB стадия. Состояние после 6 циклов R-CVP и поддерживающей терапии ритуксимабом в течение 7 месяцев. Прогрессирование заболевания в исходных зонах. Предпочтительная тактика лечения:

А – 6 циклов R-CHOP + поддерживающая терапия ритуксимабом

Б – монотерапия ритуксимабом 4 еженедельных введений + поддерживающая терапия в течение 2-х лет

В – 6 циклов R-V + поддерживающая терапия ритуксимабом

Г – 6 циклов G-CHOP + поддерживающая терапия обинуту-зумабом (Газива)

Д – 6 циклов G-B + поддерживающая терапия обинутузума-
бом (Газива)

Е – вторая линия терапии с последующей ВДХТ и аутоТГСК

Правильные ответы

I	II	III	IV	V	VI
Е	А	Д	Г	А	Д

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ

1. ЧТО ОЗНАЧАЕТ ЦИТОЛОГИЧЕСКИЙ ТИП ФЛ?

А – вариант заболевания

Б – характер роста опухоли

В – соотношение centroцитов и centroбластов

Г – степень злокачественности опухоли

Д – А+Б

Е – В + Г

2. ОБОЗНАЧЬТЕ ПРОИСХОЖДЕНИЕ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ПРИ ФЛ

А – из В-клеток мозгового слоя тимуса

Б – из В-клеток герминального центра

В – из В-клеток постгерминального этапа

Г – из В-клеток-предшественников костномозгового этапа

Д – из Т-лимфоцитов тимуса

Е – из фолликулярно-дендритических клеток

3. НАЗОВИ СИГНАЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ, ТИПИЧНЫЕ ДЛЯ ФЛ

А – CD10+/-, BCL2+, BCL6+/-, CD5-, cyclin D1-, CD23-

Б – CD10-, BCL2+/-, BCL6+/-, CD5+, cyclin D1-, CD23+

В – CD10+/-, BCL2-, BCL6-, CD5+, cyclin D1+, CD23

Г – CD30+, BCL2-, CD15+, CB45+

Д – CD20+, BCL2+, BCL6+, MUM1+

4. НАЗОВИТЕ ОСНОВНУЮ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКУЮ ТРАНСЛОКАЦИЮ, КОТОРАЯ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ У БОЛЬШИНСТВА БОЛЬНЫХ ФЛ

А – t(11;14)

Б – t(8;14)

- В – t(9;22)
- Г – t(14;18)
- Д – t (11;18)

5. ОСНОВАНИЕМ ДЛЯ НАЧАЛА ТЕРАПИИ ПРИ ФЛ ЯВЛЯЕТСЯ

- А – установление диагноза
- Б – наличие транслокации t(14;18)
- В – стадия заболевания
- Г – опухолевая нагрузка
- Д – поражение костного мозга

6. КАК ОБОЗНАЧАЕТСЯ ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ИНДЕКС ПРИ ФЛ?

- А – MIPi
- Б – FLIPi
- В – IPi
- Г – TPI
- Д – PINK
- Е – R-IPi

7. СОГЛАСНО КАКОЙ СИСТЕМЕ СТАДИРУЕТСЯ ФЛ?

- А – TNM
- Б – Lugano classification
- В – Ann-Arbor
- Г – Deauville

8. ОТ ЧЕГО ЗАВИСИТ ВЫБОР ВАРИАНТА ЛЕЧЕНИЯ?

- А – Цитологический тип
- Б – Локализации опухоли
- В – Наличие симптомов интоксикации
- Г – Стадии заболевания
- Д – А+Б
- Е – А+Б+В+Г

9. ПРИ ЛОКАЛЬНЫХ СТАДИЯХ ФЛ ОПТИМАЛЬНОЙ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКОЙ ЯВЛЯЕТСЯ

- А – наблюдение
- Б – локальная лучевая терапия
- В – хирургическое удаление вовлеченных узлов
- Г – монотерапия ритуксимабом
- Д – иммунохимиотерапия
- Е – монотерапия ритуксимабом + локальная лучевая терапия

10. ПРИ РАСПРОСТРАНЕННЫХ СТАДИЯХ И ВЫСОКОЙ ОПУХОЛЕВОЙ НАГРУЗКЕ ОПТИМАЛЬНОЙ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКОЙ ЯВЛЯЕТСЯ

- А – наблюдение
- Б – химиотерапия
- В – монотерапия ритуксимабом
- Г – иммунохимиотерапия
- Д – иммунохимиотерапия + поддерживающая терапия ритуксимабом
- Е – химиотерапия + поддерживающая терапия ритуксимабом

11. КОМБИНАЦИЯ РИТУКСИМАБА С БЕНДАМУСТИНОМ ЯВЛЯЕТСЯ ЭФФЕКТИВНОЙ

- А – только в первой линии терапии
- Б – только у пожилых больных
- В – только у молодых больных
- Г – только в рецидиве заболевания
- Д – А+Б+В+Г
- Е – только при 3 цитологическом типе

12. ОБИНУТУЗУМАБ ПО СРАВНЕНИЮ С РИТУКСИМАБОМ В КОМБИНАЦИИ С ХИМИОТЕРАПИЕЙ

- А – более эффективен
- Б – более токсичен
- В – менее эффективен
- Г – менее токсичен

Д – А + Б

Е – В+Г

13. ПРИ РЕЦИДИВЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛАТЕЛЬНО ВЫПОЛНЕНИЕ БИОПСИИ ДЛЯ

А – подтверждения рецидива ФЛ

Б – исключения трансформации опухоли

В – определения цитогенетических мутаций

Г – подтверждения В-клеточной клональности

Д – Б+В

Е – А+Б

14. РЕЦИДИВ, РЕФРАКТЕРНЫЙ К РИТУКСИМАБ-СОДЕРЖАЩИМ РЕЖИМАМ

А – это всегда ранний рецидив

Б – это всегда поздний рецидив

В – это прогрессирование \ рецидив в течение 6 месяцев после применения ритуксимаба

Г – это всегда рецидив после иммунохимиотерапии

Д – А+Б

Е – В + Г

15. СХЕМА R-СНОР ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ФЛ

А – у пожилых больных

Б – у молодых больных

В – при 1-2 цитологическом типе

Г – при 3 цитологическом типе

Д- при отдельных вариантах ФЛ

16. СКОЛЬКО ОТДЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ФЛ ОБОЗНАЧЕНО В ПОСЛЕДНЕЙ КЛАССИФИКАЦИИ ВОЗ 2017Г.

А – 4

Б – 5

В – 2

Г – 3

Д – 1

Правильные ответы

1	2	3	4	5	6	7	8
Е	Б	А	Г	Г	Б	В	Е

9	10	11	12	13	14	15	16
Е	Д	Д	Д	Е	В	Г	А

Grade – цитологический тип, определяется в зависимости от абсолютного числа центробластов в опухолевых фолликулах в 10 полях зрения при большом увеличении микроскопа.

Сигнальные маркеры – набор маркеров, экспрессия которых в комбинации друг с другом является строго специфичной именно для фолликулярной лимфомы.

Транслокация t(14;18) – специфическая для ФЛ транслокация, в результате которой происходит образование химерного гена за счет слияния участка протоонкогена *BCL2*, картированного на хромосоме 18, с регуляторными участками генов, кодирующих синтез тяжелых цепей иммуноглобулинов (*IgH*) на хромосоме 14.

Классификация Ann-Arbor – рекомендация по стадированию фолликулярной лимфомы, принятые в городе Ann-Arbor в 1971 г.

FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) – международный прогностический индекс фолликулярной лимфомы, который позволяет определить индивидуальный риск раннего прогрессирования и отдаленной выживаемости больных ФЛ

Опухолевая нагрузка (Tumor burden) – совокупное понятие, отражающее степень распространенности опухоли, клинические и лабораторные признаки ее активности

Таргетная терапия (от английского слова *the target* – мишень) – «молекулярно нацеленная» системная терапия, которая блокирует рост раковых клеток с помощью вмешательства в механизм действия конкретных целевых (таргетных) молекул, необходимых для канцерогенеза и роста опухоли.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основной:

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2017, IARC Press: Lyon

2. Küppers R. Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis. Nat Rev Cancer 5:251-262, 2005

3. Османов Д.Ш., Тумян Г.С. Химиотерапия опухолей кроветворной и лимфоидной тканей. «Рациональная фармакотерапия в онкологии» под редакцией М.И. Давыдова, В.А. Горбуновой, издательство «Литтерра», Москва, 2015, стр. 597–609

4. Поддубная И.В., Тумян Г.С. Неходжкинские лимфомы. «Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний» под редакцией Переводчиковой Н.И., Горбуновой В.А. Практическая медицина 2015 г.

5. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний под руководством проф. И.В. Поддубной, проф. В.Г. Савченко. Дополнения и обновления 2014. Современная онкология, 2014, экстравыпуск, стр 6–126

6. Тумян Г.С. Фолликулярная лимфома: современные тенденции и мой выбор. Клиническая онкогематология, том 6 № 1 2013, стр 20–33

7. Тумян Г.С., Фалалеева Н.А., Тупицына Д.Н., Зейналова П.А. и др. Фолликулярная лимфома: 10 лет терапии. Клиническая онкогематология, 2012 том 5, номер 3, стр. 204–214

Дополнительный:

1. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. Blood 2004, 104: 1258-1265

2. 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: 4555-4562

3. 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): 1202–1208.

4. Ruella M, Fillip A, Russo AD. Addition of rituximab to involved-field radiotherapy prolongs progression free survival in stage I-II follicular Lymphomas: a multicentric, retrospective survey. *Haematologica* 2012; 97(s1), 0796

5. Advani R, Rosenberg SA, Horning SJ. Stage I and II follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of no initial therapy. *Journal of Clinical Oncology* 2004, 22:1454-1459.

6. Ardeschna KM, Smith P, Norton A, Hancock BW 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. *The Lancet* 2003, 362: 516-522.

7. 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. IX ICML Lugano, Switzerland, 15-18 June 2011 *Annals of Oncology* 2011; 22 (suppl 4): 128.

8. 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;106:3725-3732

9. 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;26:4579-4586

10. Radford J, Davies A, Cartron G, et al. Obinutuzumab (GA101) plus CHOP or FC in relapsed/refractory follicular lymphoma: results of the GAUDI study (BO21000). *Blood* 2013;122:1137-1143

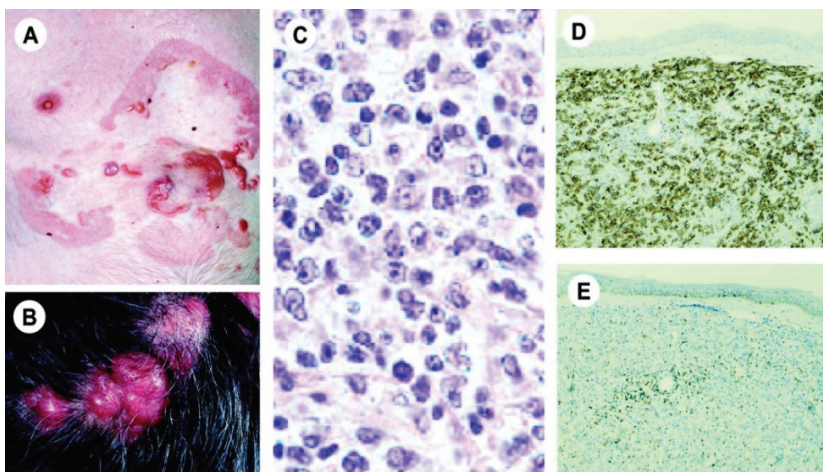
11. Salles G, Seymour J-F, Offner F et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377:42-51
12. Martinelli G, Schmitz SF, Utiger U, et al.: Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *J Clin Oncol*. 2010 Oct 10;28(29):4480-4
13. Vidal L, Gafter-Gvili A 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, Feb 18; 101(4):248-255
14. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, 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;33:2516-2522
15. Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. A randomised controlled trial of obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine alone in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma: primary results of the GADOLIN study. *Lancet Oncol* 2016;17:1081-1093

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1.

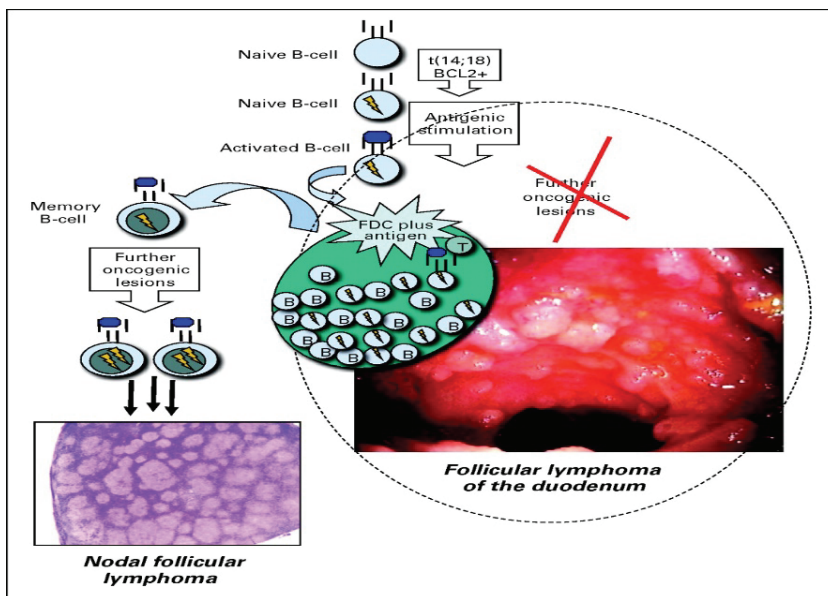
Отдельные варианты фолликулярной лимфомы

1.1. Первичная фолликулярная лимфома кожи



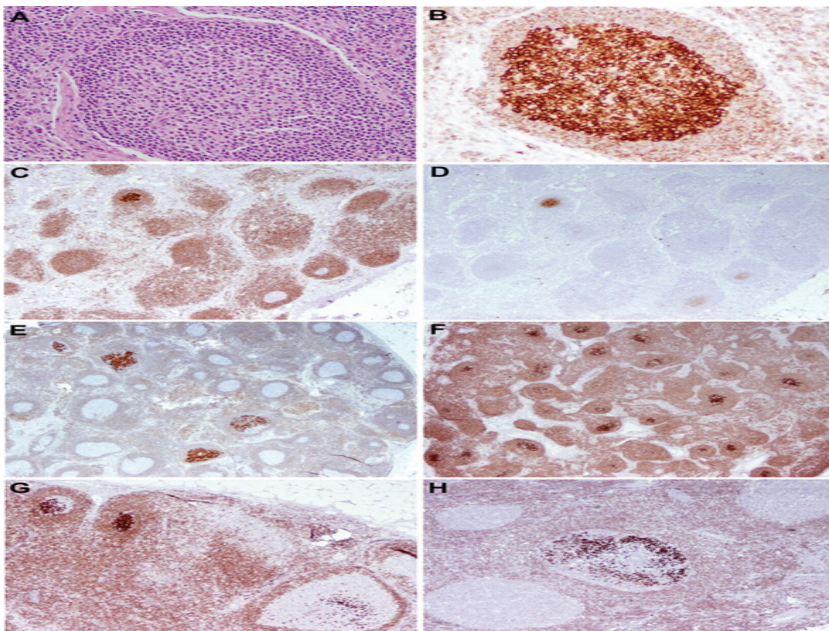
Первичная фолликулярная лимфома кожи. (А) Типичное расположение опухоли на грудной клетке с ободком менее инфильтрированных эритематозных зон. (В) Мультицентрический рост опухоли на волосистой части головы. (С) Диффузная инфильтрация дермы крупными центроцитами и многолопастными клетками (окраска Н&Е; $\times 480$). (D) Экспрессия антигена CD20 (D). (E). Bcl-2 экспрессируется периваскулярными Т-лимфоцитами, но не опухолевыми В-клетками.

1.2. Гипотетическая модель развития дуоденального типа ФЛ



Гипотетическая модель развития дуоденального типа ФЛ. Под воздействием экзогенного антигена, наивные В-клетки с транслокацией $t(14;18)(q32;21)$ заселяют герминальные центры слизистой оболочки 12-перстной кишки и в отсутствие дополнительных онкогенных событий пролиферируют местно без дальнейшей инвазии в другие органы и ткани. Напротив, нодальная ФЛ характеризуется дополнительными онкогенными событиями, что способствует диссеминации и трансформации опухоли.

1.3. Фолликулярная неоплазия «in situ».



Фолликулярная неоплазия «in situ». Единичные BCL2+ и CD10+ фолликулы, представленные центроцитами на фоне нормальной архитектоники и сохранных лимфоидных фолликулов, которые BCL2 и CD10-негативны.

Приложение 2.

Схемы иммунохимиотерапии фолликулярной лимфомы

Название схемы	Дозы	Способ введения	День
R-CHOP			
Ритуксимаб	375 мг\м ²	Внутривенно капельно	1
Доксорубин	50 мг\м ²	Внутривенно капельно	1
Циклофосфан	750 мг\м ²	Внутривенно капельно	1
Винкрестин	2 мг	Внутривенно	1
Преднизолон	40 мг\м ²	Внутрь	1-5
Периодичность 21 день			
R-CVP			
Ритуксимаб	375 мг\м ²	Внутривенно капельно	1
Циклофосфан	750 мг\м ²	Внутривенно капельно	1
Винкрестин	2 мг	Внутривенно	1
Преднизолон	40 мг\м ²	Внутрь	1-5
Периодичность 21 день			
R-B			
Ритуксимаб	375 мг\м ²	Внутривенно капельно	1
Бендамустин	90 мг\м ²	Внутривенно капельно	1,2
Периодичность 21 день			
R-FND			
Ритуксимаб	375 мг\м ²	Внутривенно капельно	1
Флударабин	25 мг\м ²	Внутривенно капельно	1,2,3
Митоксантрон	10 мг\м ²	Внутривенно капельно	1
Дексаметазон	20 мг	Внутривенно капельно	1-5
Периодичность 28 дней			
R-FCM			
Ритуксимаб	375 мг\м ²	Внутривенно капельно	1
Флударабин	25 мг\м ²	Внутривенно капельно	1,2,3
Митоксантрон	10 мг\м ²	Внутривенно капельно	1
Циклофосфан	150 мг\м ²	Внутривенно капельно	1,2,3
Периодичность 28 дней			

Критерии оценки эффективности лечения

Полная ремиссия (ПР):

1. Полное исчезновение всех проявлений заболевания, в том числе выявляемых при помощи лабораторных и лучевых методов диагностики, а также клинических симптомов, если они имели место до начала лечения.

2. Размеры лимфатических узлов:

а. $\leq 1,5$ см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были больше 1,5 см

б. $\leq 1,0$ см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были 1,5 – 1,1 см

3. Печень, селезенка, если были увеличены до начала лечения, не пальпируются, по данным лучевых методов объемные образования в них не выявляются.

4. Костный мозг без признаков опухолевого поражения. Если результат морфологического исследования костного мозга неоднозначный, наличие или отсутствие поражения должно определяться иммуногистохимически.

ПР считается подтвержденной, если достигнутый эффект сохраняется не менее 2 недель или констатируется дальнейшее улучшение.

Неуверенная полная ремиссия (ПРн) констатируется только у больных, которым не выполнялась ПЭТ-КТ для оценки эффекта:

1. Остаточные изменения, выявляемые только при помощи лучевых методов исследования (особенно это касается остаточных объемных образований в месте массивного опухолевого поражения, чаще всего в средостении), в случае сокращения опухоли более чем на 75% от исходных размеров по сумме двух наибольших её диаметров. Эти остаточные изменения не должны увеличиваться в течение более чем 3 месяцев.

2. По другим показателям – соответствие критериям полной ремиссии.

Частичная ремиссия (ЧР):

1. Уменьшение суммы диаметров всех измеряемых очагов (лимфоузлов и/или очагов экстранодального поражения) не менее чем на 50%. Если размеры пораженных очагов менее 3 см по наибольшему диаметру, то 2 наибольших очага должны уменьшиться не менее, чем на 50% по наибольшему диаметру. При наличии более чем 6 очагов поражения более 3 см, достаточна оценка 6 наибольших очагов, доступных четкому измерению в двух перпендикулярных направлениях. При наличии медиастинальных и/или ретроперитонеальных очагов поражения, они обязательно должны учитываться при измерении.

2. Отсутствие новых очагов поражения, отсутствие признаков увеличения какого-либо из ранее диагностированных очагов поражения.

3. В случае исходного поражения костного мозга, статус костного мозга для определения ЧР не значим. Однако при сохранении поражения костного мозга в процессе и/или после завершения лечения, обязательно уточнение характеристики опухолевых клеток. Больные с исходным поражением костного мозга, у которых после завершения лечения клинически диагностируется ПР, но при этом сохраняется поражение костного мозга или костный мозг не может быть оценен, относятся к ЧР.

Стабилизация (Ст)

Показатели опухоли не соответствуют ни критериям ПР или ЧР, ни критериям прогрессирования.

Рецидив (после ПР) или прогрессирование (после ЧР или Ст)

1. Появление новых очагов (увеличение лимфатических узлов или объемных образований экстранодальных локализаций) более 1,5 см в наибольшем измерении в процессе или после завершения лечения, вне зависимости от изменения размеров других очагов поражения.

2. Увеличение как минимум одного уже известного очага более чем на 25% от минимального. Для очагов менее 1 см в наибольшем измерении – увеличение до 1,5 см и более.

Приложение 4

**Наименования и коды специальностей,
для которых может быть использовано учебное пособие**

Онкология 31.08.57

Гематология 31.08.29

Радиотерапия 31.08.61

Для заметок

Учебное издание

Тумян Гаяне Сепуговна,

д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник
отдела гематологии и трансплантации костного мозга
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ,
профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины
ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ

Бабичева Лали Галимовна,

к.м.н., доцент кафедры онкологии и паллиативной медицины
ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ

Поддубная Ирина Владимировна,

академик РАН, д.м.н., профессор,
проректор по учебной работе и международному сотрудничеству,
заведующая кафедрой онкологии и паллиативной медицины
ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ

**ФОЛЛИКУЛЯРНАЯ ЛИМФОМА.
КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ**

Учебное пособие

Подписано в печать 20.05.2020 г. Формат 60х90 1/16.

Бумага офсетная. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 3,5. Заказ 3186. Тираж 1000 экз.

Отпечатано ООО «Издательство «Экон-Информ»
129329, Москва, ул. Кольская, д. 7, стр. 2. Тел. (499) 180-9407
www.ekon-inform.ru; e-mail: eep@yandex.ru