

Фолликулярная лимфома: 10 лет терапии

Г.С. Тумян, А.А. Леонтьева, Н.А. Фалалеева, Д.Н. Тупицына, П.А. Зейналова, А.А. Чекан, Д.А. Быков, Т.Т. Кондратьева, О.А. Коломейцев, В.Б. Ларионова, Е.А. Османов

РЕФЕРАТ

Фолликулярная лимфома (ФЛ) — самый частый вариант индолентных неходжкинских лимфом взрослых. Несмотря на это, до сих пор не существует единых стандартов лечения как первичных, так и больных с рецидивами заболевания. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН за последние 10 лет лечение получало 156 больных ФЛ в возрасте 23–85 лет (медиана 53 года). Медиана наблюдения больных составила 42,5 мес. (диапазон 4–280 мес.). Общая непосредственная эффективность первой линии терапии составила 83%, 3-летняя выживаемости без прогрессирования — 45% (медиана 30 мес.). У 84 больных ФЛ развились рецидивы. Результаты лечения рецидивов не уступали таковым у первичных больных: медиана длительности второй ремиссии составила 45 мес., 3-летняя выживаемость без прогрессирования после первого рецидива — 42% (медиана 32 мес.). Общая 10-летняя выживаемость больных составила 83%. Удовлетворительные результаты лечения рецидивов можно связать с высокой эффективностью ритуксимаба при ФЛ, особенно у больных, которые не получали его на начальных этапах заболевания.

Ключевые слова:

фолликулярная лимфома, лечение, ритуксимаб.

Follicular lymphoma: 10 years of therapy

G.S. Tumyan, A.A. Leontieva, N.A. Falaleeva, D.N. Tupitsyna, P.A. Zeinalova, A.A. Chekan, D.A. Bykov, T.T. Kondratieva, O.A. Kolomeytssev, V.B. Larionova, E.A. Osmanov

SUMMARY

Follicular lymphoma (FL) is the most common indolent subtype of non-Hodgkin's lymphoma. Numerous treatment options have been proposed for untreated and relapse patients with FL and there is no consensus on any of these approaches. In the past 10 years, 156 patients FL aged 23–85 years (median 53 years) were treated in N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. The median follow-up was 42.5 months (range 4–280 months). Overall response on primary treatment was 83%, 3-years progression-free survival (PFS) was 45% (median 30 months). 84 patients FL had a relapse. Efficacy of second line therapy was high: 3-years PFS after first relapse was 42% (median 32 months). Ten years overall survival for all 156 patients was 83%. The introduction of rituximab into the treatment of patients with FL has resulted in a significantly improved efficacy, especially in patients, who did not receive it earlier.

Keywords: follicular lymphoma, treatment, rituximab.

FSBI «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» RAMS, Moscow

Контакты: gaytum@mail.ru

Принято в печать: 8 августа 2012 г.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Фолликулярная лимфома (ФЛ) — самый частый вариант индолентных неходжкинских лимфом и составляет в среднем 20% всех лимфопролиферативных заболеваний взрослых. Этот показатель значительно варьирует в различных географических регионах, зависит от этнической и расовой принадлежности больных. По данным различных источников [1–3], в западных странах заболеваемость ФЛ составляет 5–7 случаев на 100 000 населения. В США его частота приближается к 35% от всех неходжкинских лимфом взрослых. В странах Азии ФЛ встречается значительно реже (9–10%). У жителей Северо-Западного региона России доля заболевания не превышает 11% [4]. Медиана возраста больных

равна 60 лет, соотношение мужчин и женщин составляет примерно 1:1,7.

Подход к диагностике ФЛ со времени опубликования Европейско-американской классификации REAL (Revised European American Lymphoma classification) в 1994 г. не претерпел существенных изменений [5]. В REAL ФЛ характеризуется как опухоль из клеток центров лимфоидных фолликулов (центроцитов и центробластов) в различных количественных соотношениях. Опухолевые клетки сохраняют способность формировать фолликулоподобные (нодулярные) структуры. В классификации REAL уже предлагается учитывать клеточный состав (1, 2, 3-й цитологические типы) и характер роста опухоли (фолликулярный, смешанный и диффузный).

В следующей классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2001 г. сохраняются все предложенные REAL для характеристики ФЛ понятия, только с более четкими определениями [6]. Так, цитологические типы (grade) выделяются в зависимости от абсолютного числа центробластов в опухолевых фолликулах в 10 полях зрения при большом увеличении микроскопа ($\times 400$). Цитологические типы: 1-й — до 5 центробластов в одном опухолевом нодуле, 2-й — 6–15 центробластов, 3-й — более 15 центробластов. Характер роста опухоли предлагается оценивать как фолликулярный (опухолевые фолликулы превышают 75 % площади лимфоузла), фолликулярно-диффузный (25–75 %) и преимущественно диффузный (< 25 %).

В последней классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2008 г. [7] высказаны сомнения относительно клинической целесообразности разделения ФЛ на 1-й и 2-й цитологические типы и предложено их объединить (ФЛ 1–2). Цитологический 3-й тип встречается значительно реже (19 %) и, в свою очередь, подразделяется на 3А (с присутствием centroцитов) и 3Б (массивные поля из центробластов). При цитологическом типе 3А, как и при ФЛ 1–2, наблюдается экспрессия антигена CD10 и специфическая транслокация t(14;18)(q32;q21) в отличие от типа 3Б, который ближе по многим характеристикам к диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВКЛ). В частности, хромосомные нарушения с вовлечением 3q27 (*BCL6*) одинаково часто определяются как при ФЛ 3Б, так и ДВКЛ.

В литературе имеются противоречивые данные относительно прогностического значения цитологических типов при ФЛ [8]. Некоторые авторы считают, что прогноз ФЛ 3 при проведении антрациклинсодержащих режимов лечения не отличается от такового при ДВКЛ. Другие ученые находят, что кривая выживаемости больных ФЛ 3 не имеет плато, риск поздних рецидивов остается такой же высокий, как и у больных ФЛ 1–2. По данным С.Р. Hans и соавт. [9], анализировавших выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ) 190 больных ФЛ 3, различий в продолжительности жизни в группах больных с различными подтипами (ФЛ 3А или ФЛ 3Б) не получено. Медиана ОВ больных ФЛ 3, по данным разных авторов, колеблется от 61 до 266 мес. [10, 11]. Полученные результаты указывают на некоторую субъективность и плохую воспроизводимость оценки значения цитологических типов при ФЛ. А.К. Ganti и соавт. обращают внимание на важность оценки прогностического значения цитологического типа опухоли во взаимосвязи с характером ее роста [8]. Авторами проведен ретроспективный анализ клинических данных 421 больного ФЛ, которые получали режимы химиотерапии с включением антрациклиновых антибиотиков. Оказалось, что пациенты с ФЛ 3 и диффузным характером роста опухоли, занимающей более 50 % площади лимфоузла, имеют статистически значимо худший прогноз: медиана ОВ при ФЛ 1–2 составляет 132 мес., при ФЛ 3 — 112 мес., при ФЛ 3 с диффузным ростом — 60 мес. ($p = 0,0018$). Определенное прогностическое значение может иметь пролиферативный индекс (Ki-67). Этот параметр четко коррелирует с большим числом центробластов и, соответственно, с цитологическим типом опухоли. Однако при многофакторном анализе

статистически значимого влияния этого маркера на ОВ больных ФЛ не получено [12].

Основным онкогенным событием при ФЛ считается специфическая транслокация t(14;18)(q32;q21), которая определяется в 80–90 % случаев. В результате этой хромосомной аберрации происходит образование химерного гена за счет слияния участка протоонкогена *BCL2* на хромосоме 18 с регуляторными участками генов, кодирующих синтез тяжелых цепей иммуноглобулинов (IGH) на хромосоме 14. Итогом транслокации становится гиперэкспрессия белка *BCL2*, ответственного за устойчивость клеток к апоптозу, что дает несомненные преимущества для выживания опухоли и способствует приобретению дополнительных генетических аномалий. Химерный ген *BCL2-IgH* может использоваться для определения минимальной остаточной болезни при ФЛ. С другой стороны, нет четких данных, что детекция *BCL2*-позитивных клеток после окончания лечения связана напрямую с прогнозом заболевания и с высокой частотой рецидива. Только у 5 % больных ФЛ транслокация t(14;18) бывает единственным цитогенетическим нарушением. В среднем в дополнение к нему определяется от 4 до 6 различных хромосомных аберраций. Однако связи между количеством или видом генетических нарушений и прогнозом заболевания в настоящее время выявить не удалось [13].

Профиль экспрессии генов неопухолевыми клетками микроокружения при ФЛ значительно различается и имеет важное прогностическое значение. Для первой благоприятной группы иммунного ответа (Immunе Response 1 — IR-1) характерна экспрессия генов, кодирующих Т-клеточные антигены и некоторые моноцитозидные/макрофагальные маркеры. Второй, неблагоприятный по прогнозу тип (IR-2) объединяет те случаи ФЛ, при которых неопухолевые клетки микроокружения экспрессируют гены, типичные для макрофагальных и дендритных клеток. Медиана выживаемости больных в группах IR-1/IR-2 различается и составляет 162 и 45 мес. соответственно [14]. Оценка иммунного ответа (IR-1 или IR2) ко времени первичной диагностики ФЛ, пожалуй, может быть наиболее важным признаком, определяющим прогноз заболевания. Однако это трудоемкое и дорогостоящее исследование не может использоваться в рутинной практике и в настоящее время представляет больше научный, чем практический интерес.

Реально в клинической практике при ФЛ используется две прогностические модели (Follicular Lymphoma International Prognostic Index — FLIPI-1 и FLIPI-2). Первая модель была опубликована в журнале «Blood» в 2004 г. Р. Solal-Celigny и соавт. [15]. Авторы изучали различные клинические параметры у 1795 больных ФЛ на момент диагностики заболевания. Методом многофакторного анализа было определено пять независимых субмоделей: возраст (> 60 vs < 60 лет), стадия (III–IV vs I–II), уровень гемоглобина (< 120 vs > 120 г/л), активность лактатдегидрогеназы в сыворотке (выше нормы vs нормальная), число вовлеченных нодальных зон (> 4 vs < 4). Необходимо обратить внимание на последний параметр, поскольку до настоящего момента имеются неточности в его интерпретации. Это связано с тем, что в оригинальной статье, а затем и в других литературных ссылках данный параметр характеризуется как число нодальных зон. В тексте статьи приводится рисунок с

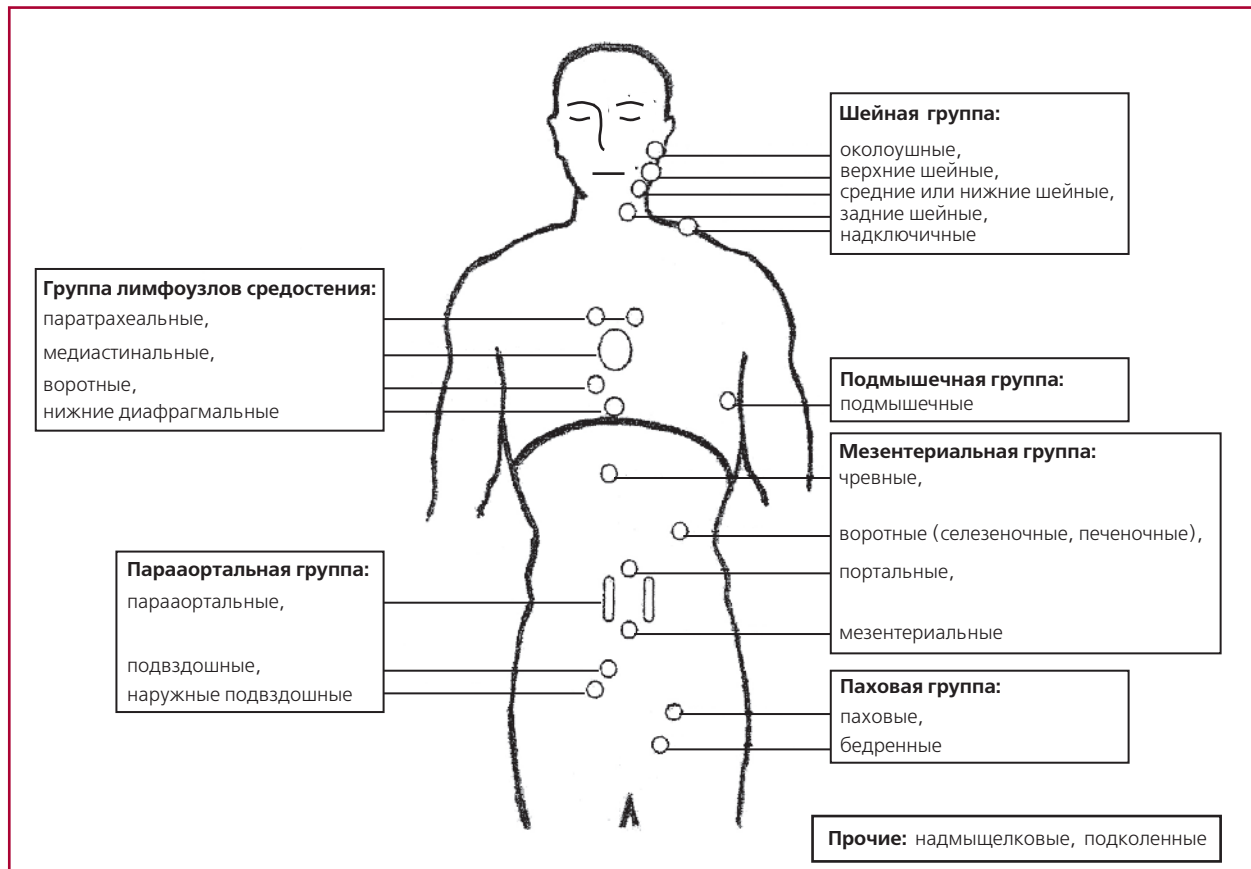


Рис. 1. Схема зон вовлеченных лимфатических узлов (используется для подсчета)

обозначением основных **нодальных** зон (шейные, подмышечные, медиастинальные, верхние абдоминальные, нижние абдоминальные, пахово-бедренные; рис. 1) и только небольшой сноской указывается, что при подсчете необходимо учитывать также и все **экстранодальные** зоны. Селезенка отнесена к экстранодальным зонам распространения опухоли. Прогностический индекс (сумма факторов) позволяет распределить больных в три группы риска: низкий (0–1 фактор), промежуточный (2 фактора) и высокий (3–5 факторов). 10-летняя ОВ больных в группе низкого риска составляет 71 %, в то время как медиана выживаемости больных с высоким риском не превышает 5 лет. Полученная модель тестируется авторами на другой когорте больных ФЛ ($n = 919$), где подтверждена ее высокая прогностическая значимость.

В 2009 г. М. Federico и соавт. [16] подвергают ревизии международный прогностический индекс ФЛ, объясняя это новыми лечебными подходами, в частности применением ритуксимаба, который в целом изменил течение заболевания. За основу анализа взяты данные 832 больных ФЛ с впервые установленным диагнозом с 2003 по 2005 г. Одним из первых выводов исследования было, что FLIPI-1 не потерял свою прогностическую значимость в эпоху применения ритуксимаба: 3-летняя ВБП больных, получавших ритуксимаб, составляет 79, 72 и 53 % соответственно группам риска ($p < 0,0001$). Тем не менее авторы предлагают новую модель с учетом пяти неблагоприятных факторов: возраст старше 60 лет, повышение уровня β_2 -микроглобулина, вовлеченный лимфоузел более 6 см в диаметре, уровень гемоглобина ниже 120 г/л, поражение костного мозга. Больные распределяются в три группы риска: низкий (0 факторов), промежуточный (1–2 фактора) и высокий

(3–5 факторов). Согласно новому FLIPI-2, 5-летняя ВБП составляет 79, 51 и 20 % соответственно группе риска ($p < 0,0001$). Обе эти прогностические конструкции используются в клинической практике и позволяют отнести больных ФЛ к соответствующей группе риска, провести сопоставления и параллели между различными клиническими исследованиями и сделать обобщения.

Установление диагноза ФЛ не всегда требует безотлагательного начала терапии. В мире широко используются критерии французской группы по изучению ФЛ (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaire — GELF), которые связаны не столько с распространенностью заболевания, сколько с объемом опухолевой массы и ее биологической активностью. Наличие у больного хотя бы одного из перечисленных ниже признаков служит сигналом к безотлагательному началу противоопухолевого лечения при ФЛ:

- поражение > 3 лимфатических зон с лимфоузлами 3 см в диаметре и более;
- любые нодальные или экстранодальные поражения более 7 см в диаметре (bulky);
- В-симптомы;
- спленомегалия;
- плеврит и/или асцит;
- цитопения (лейкоциты $< 1 \times 10^9$ /л и/или тромбоциты $< 100 \times 10^9$ /л);
- лейкоэмический состав крови ($> 5 \times 10^9$ /л опухолевых клеток).

Совсем иная ситуация в России, где диагноз ФЛ практически для всех гематологов служит прямым показанием к началу активной терапии. Возможно, это связано с более поздней обращаемостью больных. Так, по нашим данным, 76 % пациентов ко времени диагностики имеют распространенные стадии ФЛ. Необходимо

учитывать также частое отсутствие должной диагностической базы в различных лечебных учреждениях, позволяющей, как это принято, выполнить больным КТ шеи, органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастированием. Все вышесказанное, а также нередко недостаточная радиологическая оснащенность ограничивают применение более щадящих подходов, в частности лучевой терапии при I–II стадии ФЛ. В то же время, согласно данным Национального института рака [17], в США при установлении I стадии заболевания 29 % больных остаются под наблюдением без лечения и 23 % получают только облучение пораженной лимфатической зоны. Тем не менее, даже основываясь на мировом опыте, предложить единый стандарт лечения больных ФЛ сложно, особенно если речь идет о бессимптомном течении заболевания.

Наблюдение, облучение, иммунотерапия, иммунохимиотерапия — что лучше?

В настоящем обзоре предпринята попытка сопоставить все «за» и «против» каждого из перечисленных выше тактических лечебных подходов.

«Наблюдай и жди». Идея этого тактического подхода базировалась на том, что до 2000 г. не было лечения, которое могло бы принципиально изменить 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 3 рандомизированных исследований, в которых изучалась эта тактика у больных с распространенными стадиями ФЛ. Национальный раковый центр США представил данные 89 больных, которые наблюдались или получали комбинированное лечение (ProMACE-MOPP с последующей лучевой терапией). Несмотря на различия в 5-летней ВБП (51 и 12 % соответственно), 5-летняя ОВ (75 %) была одинаковой в обеих группах [18]. К.М. Ardeshna и соавт. [19] представили результаты анализа у 309 пациентов с распространенными стадиями индолентных лимфом (204 ФЛ), которые были рандомизированы в группу лечения хлорамбуцилом ($n = 158$) или в группу наблюдения ($n = 151$). При медиане наблюдения 16 лет выживаемость больных в двух группах не различалась. Во второй группе 19 пациентам за весь период времени так и не было начато противоопухолевое лечение. В другом исследовании французские ученые рандомизировали больных на три группы: наблюдение, преднимустин и интерферон [20]; различий в ОВ при 5-летнем наблюдении не было. Таким образом, тактика «наблюдай и жди» позволяет отложить лечение, избавляет больных от осложнений и побочных эффектов противоопухолевой терапии.

Однако во всех 3 исследованиях у 60–75 % пациентов из группы наблюдения появились показания к лечению в первые 2–3 года. Кроме того, требовался более тщательный мониторинг и больные были вынуждены часто посещать клинику, чтобы избежать неконтролируемого прогрессирования болезни. Интересные данные получены при оценке качества жизни больных. Оказалось, что важная эмоциональная составляющая качества жизни страдает у пациентов, которые не получают никакого лечения и находятся в постоянном «ожидании» прогрессирования заболевания. К тому же врач и больной понимают, что существуют новые лечебные средства,

которые могут реально, без дополнительной токсичности и на долгие годы избавить от болезни. Еще один немаловажный фактор остается не до конца понятным: может ли отсроченное начало лечения увеличить риск трансформации ФЛ в более агрессивную лимфому?

Монотерапия ритуксимабом служит привлекательной альтернативой для больных ФЛ с небольшой опухолевой массой. Очень важным представляется исследование, инициированное британской группой по изучению лимфом [21], целью которого было выяснить, позволяет ли монотерапия ритуксимабом по сравнению с активным наблюдением отложить начало химиолучевого лечения. Всего в протокол было включено 463 больных, которые были разделены на три группы: 1-я — наблюдение, 2-я — 4 еженедельных введения ритуксимаба в стандартной дозе и 3-я — 4 введения ритуксимаба с последующей поддерживающей терапией в течение 2 лет. При медиане наблюдения 32 мес. противоопухолевое лечение было начато у 44 % больных в группе наблюдения, у 23 % — во 2-й группе и у 10 % — в 3-й. ВБП составила 33, 60 и 81 % соответственно ($p < 0,0001$). Казалось бы, что третий тактический подход — ритуксимаб в индукции с последующей поддерживающей терапией — оптимальный. Однако 3-летняя ОВ больных во всех трех группах не различалась и составила 95 %.

В опубликованном исследовании ESOG [22] больные ФЛ с небольшой опухолевой массой получали 4 еженедельных введения ритуксимаба (индукция), затем были рандомизированы на поддерживающую терапию или повторное индукционное лечение при появлении признаков прогрессирования опухоли. В протокол включено 384 больных с медианой наблюдения 3,8 года, время до неудачи лечения было 3,8 года в первой группе и 3 года во второй; различия оказались статистически незначимыми ($p > 0,05$). Различий в ОВ больных не получено.

Таким образом, вопрос об оптимальном режиме иммунотерапии остается открытым, так же как и о длительности поддерживающего лечения. Более того, становится очевидным, что у больных после длительного применения ритуксимаба развивается резистентность, которую крайне сложно преодолеть при последующей химиотерапии.

Лучевая терапия — высокоэффективный метод лечения локальных стадий ФЛ. В 2010 г. в журнале «Сансег» была опубликована статья, в основу которой положены данные о 6568 больных с I–II стадией ФЛ. Диагноз был установлен в 1973–2004 г. Изучалась ОВ и выживаемость, связанная с болезнью (Disease specific survival, DSS), в двух группах больных: получавших и не получавших лучевую терапию в качестве первой линии [23]. Оказалось, что 10- и 20-летняя DSS была 79 и 63 % в группе с лучевой терапией против 66 и 51 % в группе без облучения ($p < 0,0001$). Показатели общей 10- и 20-летней выживаемости составили 62 и 35 % против 48 и 23 % соответственно ($p < 0,0001$). При многофакторном анализе было показано, что облучение в качестве первой линии терапии статистически значимо улучшает выживаемость больных ФЛ. Авторы делают вывод, что облучение — оптимальная стратегия лечения первичных больных с локальными стадиями ФЛ.

Необходимо отметить, что добавление химиотерапии к облучению не улучшает результаты лечения больных ФЛ. В исследовании J.F. Seymour и соавт. [24] представлены

результаты комбинированного лечения 102 больных с ранними стадиями заболевания. При медиане наблюдения 10 лет ОВ составила 80 %. Однако частота поздних осложнений, таких как лейкозы ($n = 2$) и солидные опухоли ($n = 12$), в данной группе больных оказалась высокой. В то же время отдаленные результаты комбинированной терапии были вполне сопоставимы с таковыми у больных, получавших только облучение, и пациентов, которые наблюдались. Так, согласно материалам Стэнфордского университета [25], из 43 больных с локальными стадиями ФЛ у 27 (63 %) лечение так и не было начато при медиане наблюдения 86 мес. Медиана времени до начала терапии у остальных 16 больных составила 22 мес.; 10-летняя ОВ в группе в целом была 85 %.

Однако на конгрессе ЕНА (2012 г.) итальянские ученые представили результаты ретроспективного анализа эффективности комбинации лучевой терапии с ритуксимабом [26]. В работе представлены данные о 43 больных с I–II стадией ФЛ, которые получали 4 еженедельных введения ритуксимаба с последующей лучевой терапией на исходные зоны поражения. Частота полных ремиссий составила 98 %. При медиане наблюдения 6,4 года ВБП равнялась 69 %. Эти результаты сравнили с сопоставимой по клиническим характеристикам группой из 46 больных ФЛ, получавших только лучевую терапию. Оказалось, что 5-летняя ВБП в этой группе была 52 % по сравнению с 69 % в группе ритуксимаба ($p = 0,032$). Авторы заключили, что данная тактика лечения больных с локальными стадиями ФЛ высокоэффективна, нетоксична, превосходит результаты только лучевой терапии и не уступает по эффективности иммунохимиотерапии, хотя этот вывод требует подтверждения в рамках рандомизированного исследования.

Обобщая все вышеизложенное, вновь приходится возвращаться к вопросу, какой же режим лечения может считаться оптимальным для больных ФЛ с небольшой опухолевой массой. Необходимо еще раз подчеркнуть, что определение «опухолевой массы» — несколько расплывчатое понятие, не связанное напрямую со стадией заболевания. Неудивительно, что во FLIPI-2 стадия распространения исключена из прогностической шкалы и вместо нее включен параметр «большой массив опухоли» (bulky). По-видимому, принимая решение по выбору лечения, в каждом конкретном случае гематолог должен учитывать множество факторов: возраст, соматический статус, наличие симптомов болезни и предпочтения пациента.

Удивительно и то, что тактика «наблюдай и жди» чаще используется у больных с бессимптомным течением, но с распространенными стадиями болезни, поскольку альтернативой ей может служить только медикаментозное лечение (иммуно- или иммунохимиотерапия). В то же время при I–II стадии ФЛ локальная лучевая терапия, которая при современных возможностях довольно безопасна, считается высокоэффективным методом лечения: 10-летняя ВБП составляет в среднем 50 %. Вот почему тактика наблюдения при локальных стадиях ФЛ применяется у ограниченного числа больных, которым облучение по тем или иным причинам не проводится.

В большинстве случаев больные ФЛ все же нуждаются в химиотерапии. В 2000-е годы было проведено несколько крупных рандомизированных исследований, в которых показано, что добавление ритуксимаба к химиотерапии существенно улучшает непосредственные и отдаленные

результаты лечения. Так, в работе W. Hiddemann и соавт. [27] были проанализированы данные 428 больных ФЛ, которые получали СНОР или R-СНОР. При сходной общей эффективности (90 и 96 %) длительность противоопухолевого ответа оказалась различной: при медиане наблюдения 18 мес. прогрессирование было выявлено у 30 и 12,5 % больных, а ВБП составила 65 и 85 % соответственно ($p < 0,001$). В другом протоколе R. Marcus и соавт. [28] сравнили эффективность режимов CVP и R-CVP у 321 первичного больного ФЛ. Частота общего ответа составила 57 и 81 %, медиана до прогрессирования — 15 и 34 мес. соответственно ($p < 0,0001$). Группа исследователей из Германии [29] представила данные 358 больных с III–IV стадией ФЛ, которые получали лечение по программе МСР (митоксантрон, хлорамбуцил, преднизолон) или R-МСР. При достижении эффекта больные далее получали интерферон- α . Общая эффективность терапии составила 75 и 92 % соответственно, при медиане наблюдения 47 мес. результаты иммунохимиотерапии оказались значительно лучше: медиана ВБП не была достигнута против 29 мес. при проведении химиотерапии. В этой работе было получено статистически значимое улучшение ОВ — 74 и 87 % ($p < 0,001$). Французские ученые [30] опубликовали данные 359 первичных больных ФЛ, которые получали СНVP \pm R (циклофосфамид, доксорубин, этопозид, преднизолон) с последующей терапией интерфероном. При медиане наблюдения 5 лет ВБП составила 53 и 37 % соответственно.

Во всех указанных выше исследованиях эффективность добавления ритуксимаба к индукционной химиотерапии не вызывает сомнений. Однако открытым остается вопрос, какой режим химиотерапии наиболее предпочтителен для больных ФЛ. На конгрессе «Злокачественные лимфомы» (Лугано, 2011) M. Federico и соавт. [31] представили результаты сравнительного исследования трех режимов (R-СНОР vs R-CVP vs R-FM) у первичных больных ФЛ. Небольшой период наблюдения (медиана 2 года) не позволил выявить различий в продолжительности жизни больных. В то же время ВБП была выше в группах R-СНОР и R-FM по сравнению с R-CVP. Несмотря на высокую эффективность, флударабинсодержащие режимы отличаются токсичностью, повреждающим действием на гемопоэтические стволовые клетки и высокой частотой индукции вторичных опухолей. В настоящее время флударабин во всех рекомендательных системах исключен из схем первой линии лечения больных ФЛ. Следовательно, напрашивается вывод о предпочтительности режима R-СНОР. Метаанализ сравнительного сопоставления результатов лечения больных ФЛ по двум схемам выявил преимущества R-СНОР по частоте общего ответа при сравнении с R-CVP [32]. Согласно данным американской группы по изучению лимфом, представленным на ЕНА-2012 [33], 901 больной с III–IV стадией ФЛ получал следующее лечение: R-СНОР (51 %), R-CVP (32 %), R-F (16 %). Оказалось, что у пациентов с высоким риском по FLIPI 2-летняя ВБП и ОВ оказались статистически значимо выше при лечении по схеме R-СНОР по сравнению с R-CVP (отношение рисков 0,66 и 0,38 соответственно).

Однако утверждать, что R-СНОР может быть стандартом лечения первичных больных ФЛ, все же нельзя, хотя бы потому, что имеется другой перспективный препарат для лечения индолентных лимфом — бендамустин. В исследовании M.J. Rummel и соавт. [34] было вклю-

чено 549 первичных больных с индолентными лимфомами (55 % ФЛ), которые получали 6 курсов по схеме В-*R* или *R*-*CHOP*. При медиане наблюдения 32 мес. медиана ВБП была статистически значимо выше при использовании бендамустина (54,8 и 34,8 мес. соответственно). Что особенно важно, при высокой эффективности эта программа оказалась менее токсичной: частота нейтропении III–IV степени была 11 и 47 % соответственно, алоpecia менее выраженная. При этом различий в ОВ, тем не менее, в двух группах не получено.

Обобщая представленные данные, можно заключить, что у больных с распространенными стадиями ФЛ при наличии показаний к началу противоопухолевого лечения в качестве первой линии терапии можно использовать три схемы: *R*-*CVP*, *R*-*CHOP* и *R*-*B*. По-видимому, сфера применения *R*-*CVP* постепенно сужается, поскольку основным ее преимуществом была небольшая токсичность программы. Именно этот фактор нивелируется благоприятным профилем токсичности бендамустина при условии большей его эффективности. И все же необходимо иметь в виду, что отдаленных результатов по применению бендамустина пока еще нет. Кроме того, в исследовании M. J. Rummel и в других протоколах больные не получали поддерживающую терапию ритуксимабом, что может нивелировать преимущества бендамустина.

Ритуксимаб не только должен обязательно включаться в схемы любого индукционного режима лечения больных ФЛ, он обладает рядом свойств, которые делают данный препарат крайне привлекательным для использования в качестве поддерживающей терапии. Во-первых, ритуксимаб при условии минимальных непосредственных, легко купируемых побочных эффектов не обладает поздней кумулятивной токсичностью. Во-вторых, антиген CD20 персистирует на клетках резидуальной лимфомы; в литературе можно встретить единичные описания отсутствия экспрессии CD20 при рецидивах лимфом после ранее проведенной терапии ритуксимабом. Эффективность повторного лечения данным препаратом составляет в целом 40–50 %. Наконец, на фоне поддерживающей терапии ритуксимабом достигается улучшение качества противоопухолевого ответа (переход частичной ремиссии [ЧР] в полную [ПР]) и возможен контроль минимальной остаточной болезни. Не менее важно улучшение качества жизни больных, т. к. редкими амбулаторными курсами лечения удается поддержать длительные ремиссии и общее удовлетворительное состояние пациентов без признаков активности болезни.

Эффективность поддерживающей терапии была показана сначала у больных с рецидивами и резистентным течением ФЛ [35, 36]. Основываясь на этих данных, французскими учеными было инициировано клиническое исследование (Primary Rituximab and Maintenance — PRIMA) по изучению эффективности поддерживающего лечения после иммунохимиотерапии у первичных больных ФЛ [37]. Результаты анализа показали, что поддерживающая терапия ритуксимабом в течение 2 лет по сравнению с наблюдением без дополнительной токсичности увеличивает ВБП: 75 и 58 % соответственно после 3 лет наблюдения ($p < 0,0001$).

Несмотря на очевидные преимущества поддерживающей терапии ритуксимабом, оптимальный режим, длительность ее проведения, токсичность и потенциальный риск остаются предметом дальнейшего изучения. Так, L. Vidal и соавт. [38] опубликовали данные большого ме-

таанализа (985 пациентов) по изучению эффективности и безопасности применения поддерживающей терапии при ФЛ. Оказалось, что поддержка ритуксимабом статистически значимо улучшала ОВ больных с рецидивами ФЛ, но при этом частота инфекционных осложнений в этой популяции больных была существенно выше. Деплеция зрелого В-клеточного пула может быть связана с увеличением количества вирусных инфекций (цитомегаловирус, энтеровирусы, вирусы гепатитов В и С). Наиболее подвержены инфекциям ранее леченные больные, в частности получавшие флударабинсодержащие режимы. Большой интерес вызывает изучение резистентности к ритуксимабу. Непонятно, связано ли развитие CD20-негативного клона опухолевых клеток с длительным применением ритуксимаба или существуют иные механизмы развития этого феномена.

В завершение следует отметить, что поддерживающая терапия ритуксимабом улучшает эмоциональную составляющую качества жизни, поскольку позволяет больным не пассивно ожидать развития следующего, по сути неизбежного, рецидива, а дает им ощущение контроля над болезнью и большей уверенности в своем длительном благополучии. Поддерживающая терапия ритуксимабом удлиняет срок ремиссии, дает возможность больным активно работать и вести полноценный образ жизни.

Рецидивы после иммунотерапии и поддерживающего лечения в большинстве случаев бывают резистентными к стандартному лечению. С другой стороны, чем больше срок ремиссии, тем выше шанс на повторное успешное лечение, тем более что при обострении ФЛ используются те же режимы, что и при первичном обращении больных.

Следует помнить, что при рецидивах желательнее повторить биопсию, поскольку известно, что чем длительнее срок наблюдения за больным, тем выше риск трансформации ФЛ в ДВКЛ: 15 % при 10-летнем и 26 % при 14-летнем наблюдении. Так же как и при первичном обращении, больные с рецидивами ФЛ могут не нуждаться в немедленном возобновлении лечения, если на это нет оснований, которые были перечислены в критериях GELF. Выбор тактики лечения рецидива зависит от множества факторов, однако решающими все же считаются длительность предшествующей ремиссии и метод ее достижения. Прогноз на длительную выживаемость больных, у которых прогрессирование ФЛ наступило в период наблюдения или менее чем через 6 мес. после завершения иммунохимиотерапии, принципиально различается, причем так, как если бы речь шла о двух разных заболеваниях. В первом случае необходимо лечить, основываясь на принципах первой линии терапии, во втором — речь идет о группе рефрактерных к ритуксимабу больных, что может стать показанием к проведению высокодозной терапии с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с аутоТГСК).

В литературе опубликовано большое число клинических исследований, посвященных роли ВДХТ с аутоТГСК при ФЛ, однако большинство из них было проведено в эпоху до применения ритуксимаба [39–43]. Анализируя результаты исследований, можно заключить, что нет никаких оснований для проведения ВДХТ в качестве консолидации первой ремиссии. При рецидивах заболевания ВДХТ признана важным методом, особенно у больных с высоким риском по FLIP1 или с прогрессированием на фоне иммунохимиотерапии. Однако применение этого

метода не может вылечить больных ФЛ. Согласно данным международного регистра по трансплантации костного мозга [44], при наблюдении в течение 5 лет у 43 % больных ФЛ развиваются рецидивы после аутоТГСК по сравнению с 21 % после аллогенной трансплантации костного мозга. Так, согласно данным I.F. Khoury и соавт. [45], 47 больных с рецидивами ФЛ получили немиелоаблативный режим кондиционирования с последующей аллогенной трансплантацией. При медиане наблюдения 5 лет ОВ и ВБП составили 85 и 83 % соответственно. Вместе с тем необходимо помнить, что аллогенная трансплантация — это исключительный метод лечения, при котором должны быть четко взвешены показания, риск смертельных осложнений, отдаленные побочные эффекты и, наконец, стоимость терапии. В большинстве случаев, особенно при индолентных лимфомах, риск смерти от трансплантации выше риска рецидива заболевания. К этому заключению пришли участники консенсусного проекта EBMT по изучению роли трансплантации костного мозга при ФЛ, который был доложен в июне 2012 г. [46].

Оглядываясь лишь на 10 лет назад, становится очевидным, что добавление одного нетоксичного лекарственного средства (ритуксимаба) изменило естественное течение ФЛ и больные даже с несколькими рецидивами в прошлом получили реальный шанс на продолжительную жизнь без признаков болезни. В настоящее время изучается большое число новых противоопухолевых средств, таких как моноклональные антитела (CD22 и CD19), новое поколение анти-CD20 моноклональных антител (МКА — офатумумаб, GA101), иммуномодуляторы (леналидомид), ингибиторы протеасом (бортезомиб) и фосфотицилинозитол-3-киназы (PI3K). Необходимо отметить, что взвешенный подход к выбору каждого нового режима лечения дает шанс больным ФЛ дожить до возможной «следующей эры» новых эффективных противоопухолевых средств.

СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

Лечение ФЛ — это одновременно простая и сложная задача. С одной стороны, индолентное течение болезни и, в целом, длительный срок жизни позволяют врачу выбирать и обсуждать с больным разные тактические подходы. С другой стороны, необходимо помнить, что речь идет о постоянно рецидивирующем заболевании, при котором излечение стандартными методами невозможно. Парадокс этой болезни заключается в том, что, например, при рецидиве больному можно предложить как тактику «наблюдай и жди», так и аллогенную трансплантацию костного мозга, причем оба эти, казалось бы взаимоисключающие, методы вполне допустимы при рецидивах ФЛ. При этой опухоли, как ни при какой другой, необходим индивидуальный подход к выбору лечения. С учетом всех изложенных выше факторов анализ большой популяции больных ФЛ, получавших лечение в одной клинике на разных исторических этапах (эры до и после ритуксимаба), может иметь научный и практический интерес.

Материалы и методы

В ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН за последние 10 лет лечение получало 156 больных ФЛ в возрасте 23–85 лет (медиана 53 года). В исследование были включены не только пациенты, у которых диагноз

ФЛ был впервые установлен в период 2000–2011 гг., но и те, кто активно наблюдались или получали лечение в это время по поводу рецидива ранее диагностированной ФЛ. Медиана наблюдения больных составила 42,5 мес. (диапазон 4–280 мес.). У всех пациентов диагноз заболевания установлен на основании морфоиммунологического исследования опухолевой ткани. В абсолютном большинстве случаев (137 больных, 88 %) определялся 1–2-й цитологический тип, и только у 19 (12 %) больных был установлен 3-й цитологический тип. На разных этапах течения болезни 41 (26 %) из 156 пациентов выполнены повторные биопсии опухоли, у 11 (7 %) подтверждена трансформация ФЛ в ДВКЛ.

Клинические проявления заболевания имели некоторые особенности, типичные для ФЛ. Отмечается значительное преобладание женщин (109 больных, 70 %), 119 (76 %) больных при первом обращении имели генерализованную III–IV стадию, у 100 (64 %) человек определялись различные экстранодальные поражения, причем у 38 (24 %) — вовлечение более одной экстранодальной зоны. Симптомы интоксикации встречались редко (38 больных, 24 %). Обычно болезнь манифестировала периферической лимфаденопатией: шейные лимфоузлы — у 107 (69 %) больных, подмышечные — у 73 (47 %), пахово-бедренные — у 82 (53 %). Поражение медиастинальных лимфоузлов встречалось существенно реже (27 больных, 7 %). У 104 (67 %) пациентов определялись увеличенные абдоминальные лимфоузлы, у 41 (39 %) из 104 — выявлены массивные опухолевые конгломераты в брюшной полости и забрюшинном пространстве. Вовлечение более 4 лимфатических зон наблюдалось в 84 (54 %) случаях. Поражение печени было у 11 (7 %) больных, селезенки — у 26 (17 %), костного мозга — у 51 (33 %). Лейкемический состав крови был только у 9 (6 %) из 51 больного с поражением костного мозга.

Обращает на себя внимание равномерное распределение пациентов в три прогностические группы в соответствии с FLIPI: низкий риск — 52 (33 %), промежуточный — 50 (32 %), высокий риск — 54 (35 %).

В качестве первой линии терапии больные ФЛ получали различные программы химиотерапии, которые, тем не менее, можно объединить в следующие группы: COP/CVP — 80 (51 %), CHOP — 54 (34 %), лечение на основе хлорамбуцила (Лейкеран) (Chl/ChlP/ChlVPP) — 7 (5 %), флударабина (F/FC/FCM) — 6 (4 %) и бендамустина — 3 (2 %). У 76 (49 %) пациентов ритуксимаб был включен в комбинации с перечисленными схемами химиотерапии, 6 (4 %) больных получали только монотерапию ритуксимабом (4 еженедельных с последующим ежемесячным введением препарата в течение еще 4 мес. в стандартной дозе). При достижении противоопухолевого эффекта 23 (15 %) больных получили локальную лучевую терапию. Поддерживающая терапия ритуксимабом проводилась 45 (29 %) пациентам.

Выбор первой линии терапии определялся в соответствии с существующими на тот период международными рекомендательными стандартами и зависел от общего статуса пациента и проявлений болезни. При назначении антрациклинсодержащих режимов лечения учитывались следующие факторы: цитологический тип опухоли, возраст пациента и стадия заболевания. В частности, при 3-м цитологическом типе опухоли 74 % больных получали

СНОР. У пожилых пациентов эта схема использовалась значительно реже. Из 55 больных старше 60 лет схема СНОР была применена только у 13 (24 %). Следует отметить, что 87 % (47 из 54) больных, получивших СНОР, имели генерализованные стадии заболевания, хотя при поражении костного мозга антрациклины применялись только у 14 (27 %) из 51 больного.

Результаты и обсуждение

Общая эффективность лечения была высокой и составила 83 % (130 больных): ПР получены в 84 (54 %) случаях, ЧР — в 46 (29 %). У 9 (6 %) больных достигнута стабилизация, у 17 (11 %) — выявлено прогрессирование заболевания на фоне первой линии терапии. Медиана длительности ответа была 43 мес.; 3-летняя ВБП составила 45 % (медиана до прогрессирования 30 мес.). Изучено влияние различных факторов на длительность противоопухолевого ответа. Как и следовало ожидать, генерализованная стадия заболевания на момент установления диагноза служит неблагоприятным фактором, снижающим медиану ВБП с 51 до 27 мес. ($p = 0,014$) (рис. 2).

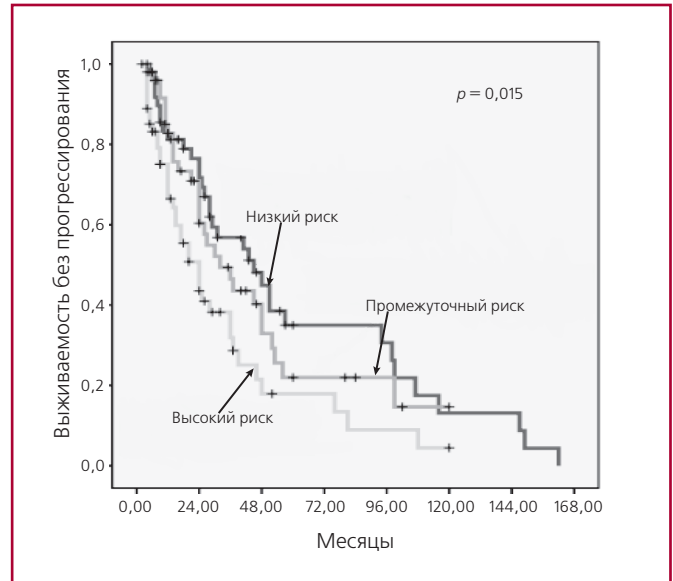


Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования в группах риска по FLIPI

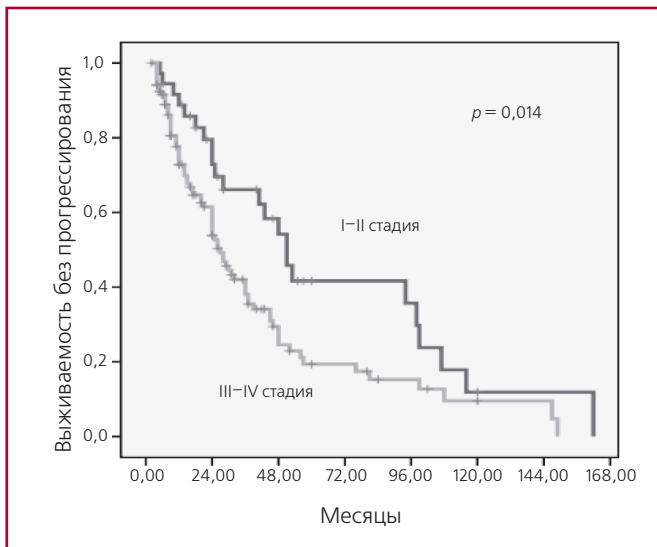


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования больных с различными стадиями фолликулярной лимфомы

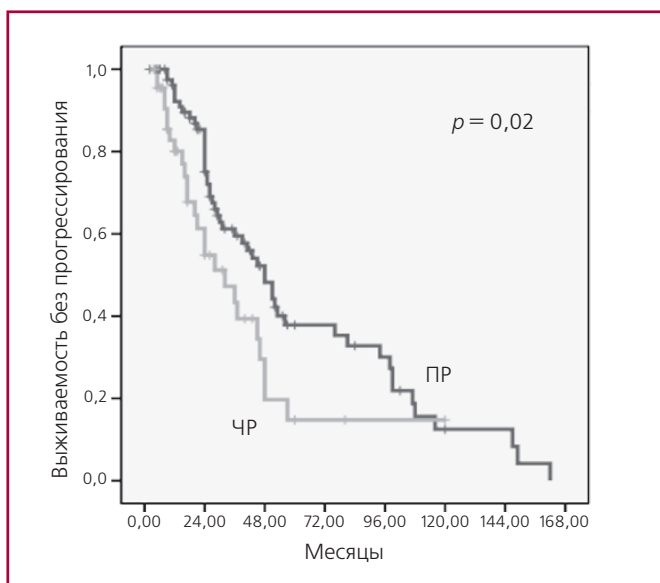


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования больных фолликулярной лимфомой с различным уровнем противоопухолевого ответа

Необходимо отметить, что наличие экстранодальных поражений даже при I–IIЕ стадии заболевания статистически значимо снижало показатели выживаемости: медиана ВБП составила 48 и 24 мес. соответственно ($p = 0,01$).

Уровень достигнутого противоопухолевого ответа — третий важный фактор, коррелирующий с длительностью ремиссий. Так, у больных с ПР медиана ВБП составила 48 мес., при ЧР — 32 мес. ($p = 0,02$) (рис. 3). На данном клиническом материале также подтверждается влияние международного прогностического индекса на течение заболевания. У больных с низким риском по FLIPI медиана ВБП составила 45 мес., при промежуточном риске — 32 мес., при высоком — только 24 мес. ($p = 0,015$) (рис. 4).

Заслуживающие внимания результаты получены при анализе эффективности применения ритуксимаба у больных ФЛ. Оказалось, что добавление ритуксимаба к индукционной терапии не влияло на длительность полученного эффекта: медиана ВБП составила 36 и 26 мес. соответственно ($p = 0,4$). Вместе с тем проведение у 43 больных ФЛ иммунохимиотерапии с последующим поддерживающим лечением ритуксимабом позволило увеличить медиану ВБП в 2 раза — с 24 до 48 мес. ($p = 0,002$). Вследствие такой инновационной схемы лечения утратили свое значение все описанные ранее прогностические параметры: генерализованные стадии ($p = 0,3$) (рис. 5), экстранодальные вовлечения ($p = 0,37$), глубина противоопухолевого ответа ($p = 0,9$) (рис. 6) и FLIPI ($p = 0,5$) (рис. 7). Таким образом, по нашим данным, как включение ритуксимаба в программы индукции, так и последующее его применение в поддерживающем режиме представляются эффективными независимо от схемы химиотерапии и могут служить стандартом лечения первой линии при ФЛ.

В работе проанализированы результаты лечения 84 больных ФЛ, у которых были диагностированы рецидивы заболевания. В качестве терапии второй линии использовались те же схемы, что и при первичном обращении. Интенсифицированные программы химиотерапии (DHAP, DexaBEAM) получило только 4 (4 %) больных. Заслуживает внимания «мягкое лечение»

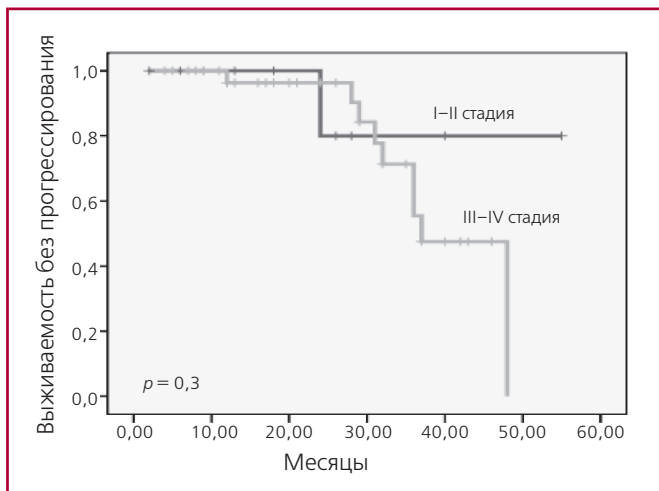


Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования больных с различными стадиями фолликулярной лимфомы, получавших иммунохимиотерапию с последующим поддерживающим лечением ритуксимабом

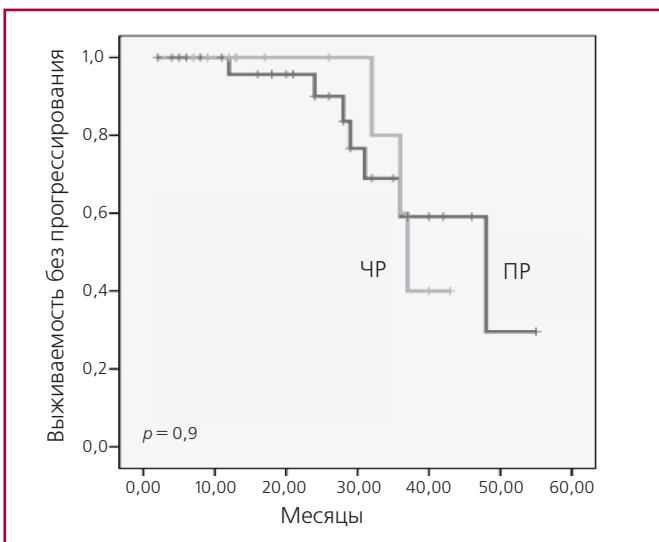


Рис. 6. Выживаемость без прогрессирования больных фолликулярной лимфомой с различным уровнем противоопухолевого ответа после иммунохимиотерапии с последующим поддерживающим лечением ритуксимабом

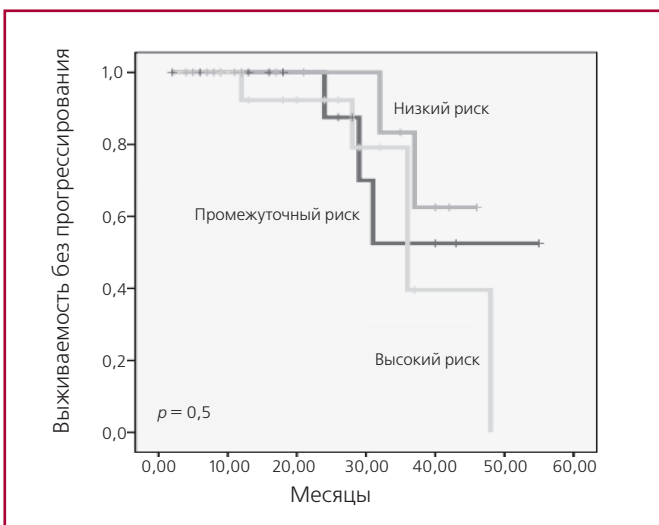


Рис. 7. Выживаемость без прогрессирования больных фолликулярной лимфомой в прогностических группах согласно FLIPI, получавших иммунохимиотерапию с последующим поддерживающим лечением ритуксимабом

рецидивов: 18 (21 %) пациентов получали только монотерапию ритуксимабом, 9 (11 %) — только облучение. В остальных случаях использовались следующие схемы: COP/CVP — 13 (16 %), CHOP — 14 (17 %), CH1 — 20 (24 %), Flu — 13 (16 %), бендамустин — 2 (2 %). Более половины больных (49 %) получали ритуксимаб в комбинации с химиотерапией, 13 (16 %) — в поддерживающем режиме.

Лечение рецидивов оказалось высокоэффективным и не уступало результатам терапии первичных больных: частота вторых ПР составила 50 %, ЧР — 31 %, общая эффективность — 81 % (68 больных). 3-летняя выживаемость до второго прогрессирования составила 42 % (медиана 32 мес.). Было интересно понять, в чем причина столь успешного лечения рецидивов ритуксимабом в монорежиме. Оказалось, что из 84 больных с рецидивами только 19 (23 %) получали ритуксимаб в первой линии и лишь 7 (8 %) пациентам была выполнена полная программа иммунохимиотерапии с последующим поддерживающим введением ритуксимаба. Таким образом, удовлетворительные результаты лечения рецидивов связаны, скорее, с высокой эффективностью ритуксимаба при ФЛ у больных, которые не получали его на начальных этапах заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При ФЛ не существует единых стандартов лечения как при первом обращении пациента, так и при рецидивах заболевания. Общие принципы онкогематологии — плохой прогноз на длительную выживаемость при отсутствии ответа на первую линию терапии или прямая зависимость между глубиной противоопухолевого ответа и его длительностью — при ФЛ прослеживаются не всегда отчетливо. Выбор программы лечения в каждом конкретном случае должен основываться на факторах, связанных с больным (возраст, сопутствующие заболевания, предпочтения пациента) и с самим заболеванием (опухолевая масса, признаки трансформации, предыдущее лечение и срок его проведения). По нашим данным, 5-летняя ОВ больных в группе в целом составила 91 %, 10-летняя — 83 %. Применение ритуксимаба на всех этапах лечения ФЛ позволяет без дополнительной токсичности контролировать опухоль при условии сохранения качества жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Armitage J.O. Rapid communication. A clinical evaluation of International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's Lymphoma. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Blood 1997; 89: 3909–18.
2. Anderson J.R., Armitage J.O., Weisenburger D.D. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphoma: Distribution of the major subtypes differ by geographic locations: Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Ann. Oncol. 1998; 9: 717–20.
3. Armitage J.O., Weisenburger D.D. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphoma: Clinical feature of the major histologic subtypes: Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. J. Clin. Oncol. 1998; 16: 2780–95.
4. Криволапов Ю.А., Леенман Е.Е. Морфологическая диагностика лимфом. СПб.: КОСТА, 2006: 208.
5. Harris N.L., Jaffe E., Stein H. et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 1994; 84: 1361–92.
6. Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J.W. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press, 2001: 352.
7. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press, 2008: 439.

8. Ganti A.K., Weisenburger D.D., Smith L.M. et al. Patients with grade 3 follicular lymphoma have prolonged relapse-free survival following antracycline-based chemotherapy. *Ann. Oncol.* 2006; 17(6): 920–7.
9. Hans C.P., Weisenburger D.D., Vose J.M. et al. A significant diffuse component predicts for inferior survival in grade 3 follicular lymphoma, but cytologic subtypes do not predict survival. *Blood* 2003; 101: 2363–7.
10. Rodriguez J., McLaughlin P., Fayad L. et al. Follicular large cell lymphoma: long-term follow-up of 62 patients treated between 1973–1981. *Ann. Oncol.* 2000; 11(12): 1551–6.
11. Chau I., Jones R., Cunningham D. et al. Outcome of follicular lymphoma grade 3: Is antracycline necessary as front-line therapy? *Br. J. Cancer* 2003; 89: 36–42.
12. Swerdlow S.H., Westerman C.D., Pelstring R.J. Grow fraction in centrocytic and follicular center cell lymphomas: Assessment in paraffin sections with a proliferating cell nuclear antigen antibody and morphometric correlates. *Hum. Pathol.* 1993; 24: 540–6.
13. Relander T., Johnson N.A., Farinha P. et al. Prognostic factors in follicular lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2902–13.
14. Dave S.S., 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: 2159–69.
15. Solal-Celigny P., Roy P., Colombat P. et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood* 2004; 104: 1258–65.
16. 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: 4555–62.
17. Friedberg J.W., Taylor M.D., Cerhan J.R. et al. Follicular Lymphoma in the United States: First Report of the National LymphoCare Study. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(8): 1202–8.
18. Young R.C., Longo D.L., Glatstein E. et al. The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting v aggressive combined modality treatment. *Sem. Haematol.* 1988; 25: 11–6.
19. Ardeschna K.M., 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: 516–22.
20. 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: 1110–7.
21. Ardeschna K.M., Smith P., Qian W. 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* 2010; 116: abstract 6.
22. Kahl B.S., Hong F., Williams M.E. 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* 2011; 118: abstract 6.
23. Pugh T.J., Ballonoff A., Newman F. et al. Improved survival in patients with early stage low-grade follicular lymphoma treated with radiation. A Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Cancer* 2010; 116(16): 3843–51.
24. Seymour J.F., Pro B., Fuller L.M. et al. Long-Term Follow-Up of a Prospective Study of Combined Modality Therapy for Stage I-II Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 2115–22.
25. Petersen P.M., Gospodarowicz M., Tsang R. et al. Long-term outcome in stage I and II follicular lymphoma following treatment with involved field radiation therapy alone. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 563.
26. Ruella M., Fillip A., Russo A.D. 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.
27. 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: 3725–32.
28. 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: 4579–86.
29. Herold M., Haas A., Srook S. et al. Rituximab Added to First-Line Mitoxantrone, Chlorambucil, and Prednisolone Chemotherapy Followed by Interferon Maintenance Prolongs Survival in Patients With Advanced Follicular Lymphoma: An East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1986–92.
30. 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: 4824–31.
31. 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 ILL trial. IX ICML Lugano, Switzerland, 15–18 June 2011. *Ann. Oncol.* 2011; 22(Suppl. 4): 128.
32. 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(4): 248–55.
33. Nastoupil N., Sinha R., Byrtek M. et al. Effectiveness of first-line chemoimmunotherapy regimens for patients diagnosed with follicular lymphoma (FL) in the US: Data from National Lymphocare Study (NLCS). *Haematologica* 2012; 97(s1): abstract 0800.
34. Rummel M.J., 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 (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009; 114: 405.
35. van Oers M.H., Klasa R., Marcus R. et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapse/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase III intergroup trial. *Blood* 2006; 108(10): 3295–301.
36. Forstpointner R., Dreyling M., Repp R. et al. The addition of rituximab to FCM significantly increase the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphoma: results of prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004; 104(10): 3064–71.
37. 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.
38. 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(4): 248–55.
39. 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. *Blood* 2004; 104: 2667–74.
40. 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: 2540–4.
41. 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 with final results after a median follow-up of 9 years. *Blood* 2009; 113: 995–1001.
42. Schouten H.C., 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: 3918–27.
43. Montoto S., Canals C., Rohatiner A.Z. et al. Long-term follow-up of high-dose treatment with autologous haematopoietic progenitor cell support in 693 patients with follicular lymphoma: an EBMT registry study. *Leukemia* 2007; 21: 2324–31.
44. van Besien K., Loberiza F.R. et al. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma. *Blood* 2003; 102(10): 3521–9.
45. Khouri I.F., McLaughlin P., Saliba R.M. et al. Eight-year experience with allogeneic transplantation for relapsed follicular lymphoma after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab. *Blood* 2008; 111(12): 5530–6.
46. Montoro S., Corrandini P., Dreyling M. et al. Indication for autologous stem cell rescue and allogeneic transplantation in patient with follicular lymphoma: A Consensus Project EBMT Lymphoma Working Party (LWP). *Haematologica* 2012; 97(s1): abstract 1121.

