



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Клинические рекомендации

Фолликулярная лимфома у взрослых

МКБ 10: **C82**

Год утверждения (частота пересмотра): **2017 (пересмотр каждые 2 года)**

ID: **KP151**

URL

Профессиональные ассоциации

- **Национальное гематологическое общество Российское профессиональное общество онкогематологов Фолликулярная лимфома**

Оглавление

- Ключевые слова
- Список сокращений
- Термины и определения
- 1. Краткая информация
- 2. Диагностика
- 3. Лечение
- 4. Реабилитация
- 5. Профилактика
- 6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания
- Критерии оценки качества медицинской помощи
- Список литературы
- Приложение А1. Состав рабочей группы
- Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
- Приложение А3. Связанные документы
- Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента
- Приложение В. Информация для пациентов
- Приложение Г.

Ключевые слова

Фолликулярная лимфома

педиатрическая фолликулярная лимфома

терапия 1-й и 2-й линии

R-CHOP

Бендамустин

Ритуксимаб

Обинутузумаб

Список сокращений

ФЛ – фолликулярная лимфома

ИФТ – иммунофенотипирование методом проточной цитометрии

КТ – компьютерная томография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭКГ – электрокардиография

Эхо-КГ – эхокардиография

МРТ – магниторезонансная томография

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

ЭФГДС - эзофагогастродуоденоскопия

РОД – разовая очаговая доза

СОД – суммарная очаговая доза

ПФЛ – педиатрический вариант фолликулярной лимфомы

ЕСОG- шкала оценки общего состояния

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

аутоТГСК – трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

FLIP1 – международный прогностический индекс фолликулярной лимфомы

Термины и определения

Фолликулярная лимфома (ФЛ) – В-клеточная неходжкинская лимфома из В-лимфоцитов центра лимфатического фолликула, с характерной морфологией, фенотипом и цитогенетическим профилем [1].

Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI и FLIPI-2) – международный прогностический индекс по ФЛ [2, 3, 4].

Педиатрическая фолликулярная лимфома – педиатрический вариант фолликулярной лимфомы – индолентная клональная фолликулярная пролиферация в виде локализованной лимфаденопатии преимущественно в области головы и шеи и – крайне редко – экстранодулярных очагов. Чаще болеют мальчики. Цитологически ФЛ «детского» типа чаще относится к 3 цитологическому типу (чаще 3В) без экспрессии *BCL-2* и реаранжировки *BCL-2*, с высоким индексом пролиферации (медиана Ki67 35%).

1. Краткая информация

1.1 Определение

Фолликулярная лимфома – В-клеточная лимфома с иммунофенотипом CD20+, CD10+/-, BCL-2+, BCL-6+, CD3-, CD5-, CD23-/+, cyclin D1-. В редких случаях фолликулярная лимфома может быть BCL-2-негативна. Фолликулярная лимфома – В-клеточная лимфома с иммунофенотипом CD20+, CD10+/-, BCL-2+, BCL-6+, CD3-, CD5-, CD23-/+, cyclin D1-. В редких случаях фолликулярная лимфома может быть BCL-2-негативна. При этом необходимо использование спектра клонов антител к BCL-2 (например, E17) и цитогенетическое исследование для выявления t(14;18) или реаранжировки BCL-2. При преобладании диффузного роста фолликулярной лимфомы 1-2 цитологического типа, а также при фолликулярной лимфоме 3 цитологического типа экспрессия CD10 часто отсутствует. В этих случаях можно дополнять диагностическую панель антител новым маркером герминальной (фолликулярной) дифференцировки HGAL (GCET2).

1.2 Этиология и патогенез

Этиология ФЛ не выяснена. При ФЛ выявлена хромосомная транслокация t(14;18), однако для развития ФЛ необходимы дополнительные генетические и молекулярные события, а также вероятно иммунологическое воздействие на трансформированные В-лимфоциты со стороны доброкачественного микроокружения. Риск развития фолликулярной лимфомы также связывают с длительным

1.3 Эпидемиология

Фолликулярная лимфома (ФЛ) занимает второе место в мире по частоте и составляет в среднем 20% от всех злокачественных лимфопролиферативных заболеваний взрослых. Этот показатель значительно варьирует в различных географических регионах, а также зависит от этнической и расовой принадлежности больных. По данным различных источников, в западных странах заболеваемость ФЛ равна 5-7 на 100 000 населения. В США

ежегодно этот диагноз устанавливается у 14000 человек. В Азиатских странах частота ФЛ существенно ниже (9-10%). Среди жителей северо-западного региона России доля заболевших не превышает 11%. Медиана возраста больных составляет 60 лет, соотношение мужчин и женщин приблизительно 1/1,7.

1.4 Кодирование по МКБ 10

C82 - фолликулярная (нодулярная) неходжскинская лимфома:

C82.0 - мелкоклеточная лимфома с расщепленными ядрами, фолликулярная

C82.1- смешанная, мелкоклеточная лимфома с расщепленными ядрами и крупноклеточная

C82.2 - крупноклеточная лимфома, фолликулярная

C82.7 - другие типы фолликулярной неходжкинской лимфомы

C82.9 - фолликулярная неходжкинская лимфома неуточненная

1.5 Классификация

Выделяются классическая ФЛ взрослых и ФЛ педиатрического типа.

По гистологическому строению заболевание подразделяется на ФЛ с нодулярным, нодулярно-диффузным, и преимущественно диффузным характером роста, а по характеристикам клеточного состава на 1,2 и 3А или 3В цитологические типы.

1.6. Клинические признаки

Для ФЛ в первую очередь характерно увеличение лимфоузлов – как периферических, так и висцеральных. Лимфоузлы при ФЛ могут быть как одиночными, небольшими, эластической консистенции, так и в виде довольно крупных конгломератов. Других клинических симптомов может долго не быть. Со временем присоединяются симптомы интоксикации – слабость, потливость, снижение веса. Иногда симптомы заболевания при

ФЛ могут быть связаны со специфической инфильтрацией нелимфоидных органов. Заболевание в основном характеризуется длительным индолентным течением.

2. Диагностика

2.1. Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** при сборе жалоб и анамнеза заболевания выяснять следующее: [5, 6].

1. когда впервые появились те или иные признаки заболевания;
2. имеются ли В-симптомы (потливость, снижение массы тела, лихорадка 380 С и выше);

3. какое 2.2. Физикальное обследование

- **Рекомендуется:**

1. выполнить пальпацию всех групп периферических лимфатических узлов, печени и селезенки;
2. осмотр полости рта, обратить внимание на размеры небных и других миндалин;
3. определить общее состояние по шкале ECOG (0-4);[7, 8, 9].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – I

2.3. Лабораторная 2.5. Дополнительные исследования, консультации специалистов

- **Рекомендуется** выполнить при наличии показаний дополнительные методы исследования: [19, 20, 21, 22].
- исследование β -2 микроглобулина;

Уровень рекомендаций В (уровень убедительности достоверности доказательств – II

- **Рекомендуется** выполнить прямую пробу Кумбса;

**Уровень убедительности
рекомендаций В (уровень достоверности
доказательств – II**

Комментарий: *прямая проба Кумбса выполняется при наличии клинических или лабораторных признаков гемолиза;*

- **Рекомендуется** выполнить рентгенографию и сцинтиграфию костей скелета;

**Уровень убедительности
рекомендаций В (уровень достоверности
доказательств – II**

Комментарий: *рентгенография и/или сцинтиграфия костей скелета - при необходимости исключения поражения костей;*

- **Рекомендуется** выполнить КТ или МРТ головного мозга;

**Уровень убедительности
рекомендаций В (уровень достоверности
доказательств – II**

Комментарий: *КТ или МРТ головного мозга - при необходимости исключения поражения центральной нервной системы;*

- **Рекомендуется** выполнить ПЭТ;

**Уровень убедительности
рекомендаций В (уровень достоверности
доказательств – II**

Комментарий: *в сложных диагностических случаях, при невозможности определения очагов поражения иным методом - в частности, в случаях с неравномерным увеличением различных групп пораженных лимфоузлов, высоким уровнем ЛДГ или при наличии В-симптомов возможно рекомендовать применение ПЭТ для выявления зон с вероятной трансформацией. Это также позволяет выявить костную локализацию. Если интенсивность накопления препарата отчетливо различается в разных зонах, необходимо выполнение биопсии наиболее активного очага.*

- **Рекомендуется** выполнить консультация гинеколога (у женщин).

2.6. Стадирование, формулирование диагноза

После установления диагноза пациент должен быть полностью обследован в соответствии со стандартным планом обследования больных лимфопролиферативными заболеваниями.

Стадирование ФЛ проводится согласно рекомендациям Ann Arbor. Индивидуальный риск долгосрочной выживаемости больных определяется при помощи одного из двух вариантов Международного прогностического индекса фолликулярной лимфомы (Follicular Lymphoma International Prognostic Index – FLIPI и FLIPI-2) (таблица 1).

Таблица 1. FLIPI и FLIPI-2

Параметры	Факторы риска FLIPI	Факторы риска FLIPI-2
Зоны поражения*	> 4 зон**	Максимальный размер > 6 см
Возраст	> 60 лет	> 60 лет
Биохимические маркеры	Повышение ЛДГ	Повышение β-2 микроглобулина
Стадия	III-IV	Поражение костного мозга
Гемоглобин	< 12 г\дл	< 12 г\дл

* учитываются лимфатические и экстралимфатические зоны вовлечения

** зоны определяются согласно шаблону FLIPI

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

3. Лечение

3.1 Показания к началу терапии

- **Рекомендуется** 3.2 Первая линия терапии

3.2.1. Индукция

- **Рекомендуется** лучевая терапия на зоны поражения у больных I-IIА стадией заболевания (подтвержденной КТ, билатеральной трепанобиопсией костного мозга и при возможности ПЭТ). [25].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - II)

Комментарий: *используется стандартное фракционирование, суммарная очаговая доза (СОД) составляет 24-30 Гр на зоны поражения.*

- **Рекомендуется** монотерапия ритуксимабом больным с ранними стадиями ФЛ.[26].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – II)

Комментарий: *ритуксимаб применяется в режиме 4 еженедельных введения в качестве индукции, а затем 4 введения каждые 2 месяца (короткий курс) или поддерживающая терапия каждые 8 недель в течение 2-х лет (продолженный курс). Первую дозу ритуксимаба все пациенты должны получить путем внутривенного введения препарата в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий» в дозе 375 мг/м², далее возможно применение ритуксимаба в той же лекарственной форме и дозировке, либо в форме для подкожного введения в фиксированной дозе 1400 мг. Раннее начало*

- **Рекомендуется** поддерживающая терапия ритуксимабом** каждые 8 недель в течение 2 лет.[8, 9, 31].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – I)

Комментарии: данная терапия увеличивает выживаемость больных без признаков болезни и позволяет им на значительное время отложить начало следующего курса рецидивов и рефрактерных форм

Рецидивы при ФЛ неизбежны, причем, как правило, каждая последующая ремиссия бывает короче предыдущей. При рецидивах необходимо выполнение повторной биопсии для исключения трансформации ФЛ в диффузную В-крупноклеточную лимфому. Так же, как и при первичном обращении, в период рецидива больной может не нуждаться в немедленном возобновлении лечения, если на это нет оснований, которые были перечислены выше (критерии GELF). Тактика лечения рецидивов зависит от многих факторов, однако решающими все же являются: длительность предшествующей ремиссии и метод ее достижения. Например, прогноз на повторную длительную выживаемость больных с прогрессированием ФЛ на фоне наблюдения без противоопухолевой терапии или пациентов с рецидивами менее чем 6 месяцев после завершения иммунохимиотерапии принципиально различается, как если бы речь шла о двух разных заболеваниях.

3.3.1 Индукция

- **Рекомендовано:** лечение по программам, не обладающим перекрестной резистентностью к предыдущему режиму химиотерапии (например, схема R-FND после R-CVP или BR после R-CHOP)[35].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – II)

Комментарии: лечение проводится при наличии показаний к началу терапии. Наиболее значительные результаты лечения рецидивов ФЛ были получены при применении бендамустин-содержащих режимов BR, VBR (бортезомиб**, бендамустин**, ритуксимаб**)

- **Рекомендуется** высокодозная консолидация с аутоТГСК в случаях трансформации или при большой опухолевой массе с частичным ответом на лечение.[34, 35].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - II)

Если после первой линии терапии ремиссия сохранялась долго, то можно вернуться к той же схеме лечения. Применение ритуксимаба в комбинации с химиотерапией уместно, если противоопухолевый эффект сохранялся хотя бы 6 месяцев после завершения иммунохимиотерапии. В противном случае речь идет о неблагоприятной по прогнозу рефрактерной к ритуксимабу группе больных. До сих пор нет данных рандомизированных исследований, демонстрирующих преимущество какого-либо режима лечения у данной группы пациентов. В небольших несравнительных исследованиях обнадеживающие результаты получены при использовании бендамустина. Однако даже при его использовании медиана выживаемости без прогрессирования составляет 9,7 месяцев.

Рандомизированное исследование III фазы GADOLIN продемонстрировало высокую эффективность обинутумаба при ФЛ, рефрактерной к ритуксимабу (отсутствие ответа на ритуксимаб-содержащую терапию или прогрессирование менее чем через 6 месяцев после проведения как минимум 4 введений ритуксимаба в монорежиме или 4 циклов ритуксимаб-содержащей полихимиотерапии). Применение препарата обинутумаб в комбинации с бендамустином и последующая поддерживающая терапия обинутумабом позволили более чем в 2 раза увеличить выживаемость без прогрессирования по сравнению с монотерапией бендамустином, что позволяет рекомендовать обинутумаб в комбинации с бендамустином и последующей поддерживающей монотерапией пациентам с фолликулярной лимфомой, не ответившим на лечение ритуксимабом или на терапию по содержащим ритуксимаб схемам, а также больным, у которых развилось прогрессирование заболевания во время или после такого лечения.

- **Рекомендуется** лучевая терапия в низких дозах облучения – СОД 10-20 Гр.[5, 7, 23, 35].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - V)

Комментарии: используется с паллиативной или симптоматической целью у отдельных химиорезистентных больных

- **Рекомендуется** применение программ лечения больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой с последующей аутологичной трансплантацией [14].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - II)

Комментарии: применяется при подтверждении трансформации ФЛ в диффузную В-крупноклеточную лимфому

3.3.2 Консолидация

- **Рекомендуется** при рецидивах ФЛ у молодых больных высокодозной терапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК).[14].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - III)

Комментарии: наиболее благоприятным временем проведения высокодозной терапии с аутоТГСК является вторая или третья ремиссия. Необходимость назначения в последующем поддерживающей терапии ритуксимабом требует дополнительного подтверждения, поскольку ассоциируется с выраженной гипогаммаглобулинемией и лейкопенией.

- **Рекомендуется** больным с рецидивами ФЛ, которым не показано проведение высокодозной терапии, после эффективного индукционного этапа поддерживающая терапия анти-CD20 моноклональными антителами.[36].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - I)

Комментарии: у чувствительных к ритуксимабу пациентов поддерживающую терапию можно проводить ритуксимабом для внутривенного или подкожного введения каждые 8 недель на протяжении 2 лет.

- **Рекомендуется** в случаях рефрактерности к ритуксимабу, когда ремиссия достигнута в результате применения

комбинации обинтузумаба и бендамустина, применять обинтузумаб в дозе 1000 мг в/в каждые 2 месяца на протяжении 2 лет или до прогрессирования заболевания.[36, 37].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - II)

4. Реабилитация

Методов профилактики ФЛ в настоящее время не существует, поскольку неизвестен этиологический фактор(ы), ведущие к развитию заболевания. Диспансерное наблюдение гематологом или онкологом осуществляется в период лечения и после достижения ремиссии лимфомы.

Специальных методов реабилитации при ФЛ не существует. Реабилитация при возникновении осложнений в течение заболевания и лечения проводится в рамках соответствующих нозологий. Рекомендуется вести здоровый образ жизни, исключить избыточную инсоляцию и тепловые физиопроцедуры.

5. Профилактика

- **Рекомендуется** регулярные обследования (рентгенография грудной клетки, УЗИ периферических лимфатических узлов и органов брюшной полости, клинический и биохимический анализы крови) каждые 6 месяцев в течение двух лет, затем ежегодно на протяжении не менее 5 лет.[12, 17, 23, 32].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - II)

Комментарий: *учитывая высокую частоту поздних рецидивов, желательно длительное ежегодное наблюдение и обследование больных.*

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Педиатрическая фолликулярная лимфома.

В Классификации ВОЗ 2016 г. данное заболевание определено как педиатрический вариант фолликулярной лимфомы – индолентная клональная фолликулярная пролиферация в виде локализованной лимфаденопатии преимущественно в области головы и шеи и – крайне редко – экстранодулярных очагов. Чаще болеют мальчики. Цитологически ФЛ «детского» типа чаще относится к 3 цитологическому типу (чаще 3В) без экспрессии BCL-2 и реаранжировки *BCL-2*, с высоким индексом пролиферации (медиана Ki67 35%). Встречается преимущественно у детей/подростков мужского пола/молодых мужчин с вовлечением кольца Вальдейера, яичек.

В большинстве случаев ПФЛ не выявляется аномальная экспрессия белка BCL2, и реаранжировка соответствующего гена и отсутствует t(14;18) транслокация. Общепринятые стандарты стадирования и факторы риска детских ФЛ не разработаны, чаще используют принятое в детской онкогематологии стадирование по S.Murphy. Описаны единичные случаи трансформации в ДВКЛ, в основном у подростков. Как правило, течение доброкачественное, больным без трансформации не требуется срочное начало ФЛ и беременность

- **Рекомендуется** с женщинами детородного возраста обсуждать вопрос о необходимости гормональной защиты от беременности при проведении лечения.[23, 25, 34].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - II)

Комментарии: *при установлении диагноза ФЛ во время беременности тактика определяется характером течения заболевания – при индолентном течении без показаний к началу лечения и допускающим наблюдение, беременность может быть пролонгирована до естественного родоразрешения.*

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Да/ нет	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1	Выполнена биопсия лимфоузла (очага поражения) с цитологическим, морфологическим, иммуногистохимическим исследованиями	Да/ нет	A	I
2	Выполнен клинический анализ крови (гемоглобин, эритроциты, тромбоциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула)	Да/ нет	A	I
3	Выполнен биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, АЛТ, АСТ, общий и прямой билирубин, холестерин, ЛДГ, щелочная фосфатаза, электролиты, кальций)	Да/ нет	A	I
44	Выполнено КТ/УЗИ/МРТ грудной полости, брюшной полости, малого таза, дополнительных очагов поражения	Да/ нет	A	I
5	Выполнена ПЭТ	Да/ нет	A	I
6	Выполнена трепанобиопсия с гистологическим исследованием костного мозга	Да/ нет	A	I
7	Выполнено ЭКГ исследование	Да/ нет	B	II
8	Выполнена коагулограмма	Да/ нет	B	II

Список литературы

1. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997;89(11):3909-18.
2. Solal-Celigny P.; Roy P.; Colombat P. et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004;104:1258-1265.
3. Buske C.; Hoster E.; Dreyling M.; Hasford J. et al. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high risk from intermediate or low risk patients with advanced stage follicular lymphoma treated front-line with Rituximab and the combination of Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. *Blood*. 2006;108:1504-1508.
4. Federico M.; Bellei M; Marcheselli L. et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol*. 2009;27:4555-4652.
5. Young R.C.; Longo D.L.; Glatstein E. et al. The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting v aggressive combined modality treatment. *Semin Hematol*. 1988;25(2 Suppl 2):11-6.
6. Brice P.; Bastion Y.; Lepage E. et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 1997;15(3):1110-7.
7. Friedberg 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.
8. Ardeschna K.; Qian W.; Smith P. et al. An Intergroup Randomised Trial of Rituximab Versus a Watch and Wait Strategy In Patients with Stage II, III, IV, Asymptomatic, Non-Bulky Follicular Lymphoma (Grades 1, 2 and 3a). A Preliminary Analysis. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts). 2010;116: Abstract 6.

9. Kahl B.S.; Hong F.; Williams M. et al. Results of Eastern Cooperative Oncology Group Protocol E4402 (RESORT): A Randomized Phase III Study Comparing Two Different Rituximab Dosing Strategies for Low Tumor Burden Follicular Lymphoma. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts). 118(21):LBA-6.
10. Marcus R.; Imrie K.; Solal-Celigny P. et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(28):4579-86.
11. Hiddemann W.; Kneba M.; Dreyling M. et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2005;106(12):3725-32.
12. 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(9759):42-51.
13. Peterson B.A.; Petroni G.R.; Frizzera G. et al. Prolonged single-agent versus combination chemotherapy in indolent follicular lymphomas: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol*. 2003;21(1):5-15.
14. 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;21:3918-3927.
15. Ghielmini M.; Schmitz S.F.; Cogliatti S.B. et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood*. 2004;103(12):4416-23.
16. Martinelli G.; Schmitz S.F.; Utiger U. et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *J Clin Oncol*. 2010;28(29):4480-4.

17. Taverna C.J.; Bassi S.; Hitz F. et al. Rituximab Maintenance Treatment for a Maximum of 5 Years In Follicular Lymphoma: Safety Analysis of the Randomized Phase III Trial SAKK 35/03. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts). 2010;116: Abstract 1802.
18. Rigacci L.; Puccini B.; Cortelazzo S. et al. Bendamustine with or without rituximab for the treatment of heavily pretreated non-Hodgkin's lymphoma patients: A multicenter retrospective study on behalf of the Italian Lymphoma Foundation (FIL). *Ann Hematol.* 2012;91(7):1013-22.
19. 1. Federico M.; Luminari S.; Dondi A. et al. R-CVP vs R-CHOP vs R-FM for the initial treatment of patients with advanced stage follicular lymphoma. Preliminary results of FOLL05 IIL trial. *Ann Oncol* 2011;22(Suppl. 4): Abstract 135.
20. Nastoupil L.; Sinha R.; Byrtek M. et al. A Comparison of the Effectiveness of First-Line Chemoimmunotherapy Regimens for Follicular Lymphoma (FL) Used in the United States. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts). 2011;118: Abstract 97.
21. Campbell B.A.; Voss N.; Woods R. et al. Long-term outcomes for patients with limited stage follicular lymphoma: involved regional radiotherapy versus involved node radiotherapy. *Cancer.* 2010;116(16):3797-806.
22. Wilder R.B.; Jones D.; Tucker S.L. et al. Long-term results with radiotherapy for Stage I-II follicular lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(5):1219-27.
23. Guadagnolo B.A.; Li S.; Neuberg D. Ng. A. et al. Long-term outcome and mortality trends in early-stage, Grade 1-2 follicular lymphoma treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(3):928-34.
24. Brice P.; Bastion Y.; Lepage E. et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol.* 1997;15(3):1110-7.
25. MacManus P.M.; Hoppe R.T. Is radiotherapy curative for stage I and II low grade follicular lymphoma? Results of a long term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol.* 1996;14:1282-1290.

26. Coiffier B.; Osmanov E.A.; Hong X. et al. Bortezomib plus rituximab versus rituximab alone in patients with relapsed, rituximab-naïve or rituximab-sensitive follicular lymphoma: a randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(8):773-784.
27. Rummel M.J.; Niederle N.; Maschmeyer G. et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2013 Feb 19. Epub ahead of print.
28. Ardeshtna 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(9383):516-22.
29. Нестерова Е.С.; Кравченко С.К.; Гемджян Э.Г. и соавт. Итоги десятилетнего опыта лечения больных фолликулярной лимфомой. *Гематология и трансфузиология.* 2012;57(5):3-8.
30. Marcus R.; Imrie K.; Belch A. et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood.* 2005;105(4):1417-23.
31. Czuczman M.S.; Weaver R.; Alkuzweny B. et al. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up. *J Clin Oncol.* 2004;22(23):4711-6.
32. Kalaycio M.; Rybicki L.; Pohlman B. et al. Risk factors before autologous stem-cell transplantation for lymphoma predict for secondary myelodysplasia and acute myelogenous leukemia. *J Clin Oncol.* 2006;24(22):3604-10.
33. Поддубная И.В. Рецидивы фолликулярной лимфомы: проблемы и пути решения. *Современная онкология.* 2011;1:10-15.
34. Sebban C.; Brice P.; Delarue R. et al. Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: a GELA study. *J Clin Oncol* 2008;26:3614-3620.
35. Fowler N.; Kahl B.S.; Lee P. et al. Bortezomib, bendamustine, and rituximab in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase II VERTICAL study. *J Clin Oncol.*

2011;29(25):3389-95.

36. Davies A.; Merli F.; Mihaljevik B. et al. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous Rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014;15(3):343-352.
37. Sehn L.H.; Chua N.S.; Mayer J. et al. GADOLIN: Primary results from a phase III study of obinutuzumab plus bendamustine compared with bendamustine alone in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2015;33 (suppl; abstr LBA8502).

Приложение А1. Состав рабочей группы

Коллектив авторов

Авторы клинических разделов:

Асланиди Ираклий Павлович. Доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела ядерной диагностики ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева»

Байков Вадим Валентинович. Доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии, заведующий лабораторией патоморфологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Виноградова Юлия Николаевна. Доктор медицинских наук, врач-радиотерапевт, ведущий научный сотрудник отделения лучевой терапии системных заболеваний, возглавляет кафедру радиологии и хирургических технологий ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Демина Елена Андреевна. Доктор медицинских наук, профессор, врач-онкогематолог, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва.

Екаева Ирина Викторовна, к.хим.н., отдел ядерной диагностики ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева»

Ильин Николай Васильевич. Доктор медицинских наук, профессор, врач-радиотерапевт высшей категории, руководитель радиотерапевтического отделения № 1 ФГБУ "Российский научный центр радиологии и хирургических технологий" МЗ РФ, Санкт-Петербург

Катунина Татьяна Анатольевна, к.м.н., отдел ядерной диагностики ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева»

Ковригина Алла Михайловна. Доктор биологических наук, врач-патоморфолог, профессор кафедры патологической анатомии, цитологии и молекулярной патологии ИПК ФМБА РФ, заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ, Москва

Кравченко Сергей Кириллович. Кандидат медицинских наук, врач-гематолог, доцент, заведующий научно-клиническим отделением химиотерапии гемобластозов ФГБУ Гематологический научный центр МЗ РФ, ассистент кафедры гематологии и трансфузиологии ГБОУ ДПО РМАПО, г. Москва

Криволапов Юрий Александрович. Доктор медицинских наук, профессор, врач-патологоанатом, заведующий отделением клинической молекулярной морфологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

Куфье Бертран, профессор, руководитель отдела гематологии в городского госпиталя, Лион, и в университете им. Клода Бернара, Лион, Франция

Левшин Николай Юрьевич. Кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и клинической лабораторной диагностики Ярославской государственной медицинской академии, Ярославль

Мационис Александр Эдуардович. Доктор медицинских наук, академик РАЕН, врач-патоморфолог высшей категории, заведующий лабораторией иммуноморфологии ГБУ Ростовской области «Патолого-анатомическое бюро», Ростов-на-Дону.

Михайлова Наталья Борисовна. Доктор медицинских наук, врач-гематолог, руководитель отдела клинической онкологии (химиотерапии) НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М.Горбачевой, Санкт-Петербург

Мухортова Ольга Валентиновна. Доктор медицинских наук, врач-радиолог высшей категории, старший научный сотрудник Отдела ядерной диагностики (ПЭТ-центр) на базе Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва

Османов Евгений Александрович. Профессор, доктор медицинских наук, врач высшей квалификационной категории, заведующий отделением химиотерапии гемобластозов РНЦ РАМН, Москва

Поддубная Ирина Владимировна. Член-корреспондент РАН, заслуженный деятель образования РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования»(РМАПО) МЗ РФ, г. Москва

Попова Марина Олеговна. Кандидат медицинских наук, врач-гематолог Института детской гематологии и онкологии им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург

Ройтман Евгений Витальевич. Доктор биологических наук, профессор кафедры гематологии, онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, г. Москва

Сотников Владимир Михайлович. Доктор медицинских наук, профессор, врач-радиолог, врач-онколог высшей категории, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией лучевой терапии научно-исследовательского отдела инновационных технологий в радиотерапии и химиолучевого лечения злокачественных новообразований ФГБУ РНЦРР МЗ РФ, Москва

Трофимова Оксана Петровна. Доктор медицинских наук, врач-радиолог, ведущий научный сотрудник радиологического отделения РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

Тумян Гаяне Сергеевна. Доктор медицинских наук, врач-онколог, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», профессор кафедры онкологии Российской медицинской академии последипломного образования, Москва

Шмаков Роман Георгиевич. Доктор медицинских наук, Главный врач ФГБУ "Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова" МЗ РФ, г. Москва

Конфликт интересов: авторы не имеют конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Гематологи
2. Онкологи

Методология сбора доказательств

Методы, использованные для сбора / селекции доказательств:

Поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях с импакт-фактором > 0.3;

Поиск в электронных базах данных.

Базы данных, использованных для сбора / селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных PUBMED и MEDLINE. Глубина поиска составляла 30 лет.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости доказательств в соответствии с рейтинговой схемой доказательств (табл.П1,П2).

В настоящих клинических рекомендациях в квадратных скобках приведены уровни доказательности рекомендаций, в соответствии со шкалами, разработанными Американским

обществом клинической онкологии (ASCO) и Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO).

Таблицы П1 Уровни доказательности

Уровень доказательности	Тип доказательности
I	Как минимум одно крупное рандомизированное контролируемое исследование высокого качества (с низкой вероятностью ошибок) или мета-анализ гомогенных рандомизированных исследований высокого качества
II	Небольшие рандомизированные исследования или крупные рандомизированные исследования с высокой вероятностью ошибок. Мета-анализ подобных исследований или мета-анализ гетерогенных исследований
III	Проспективные когортные исследования
IV	Ретроспективные когортные исследования или исследования «случай-контроль»
V	Исследования без контрольной группы, отдельные случаи, мнение экспертов

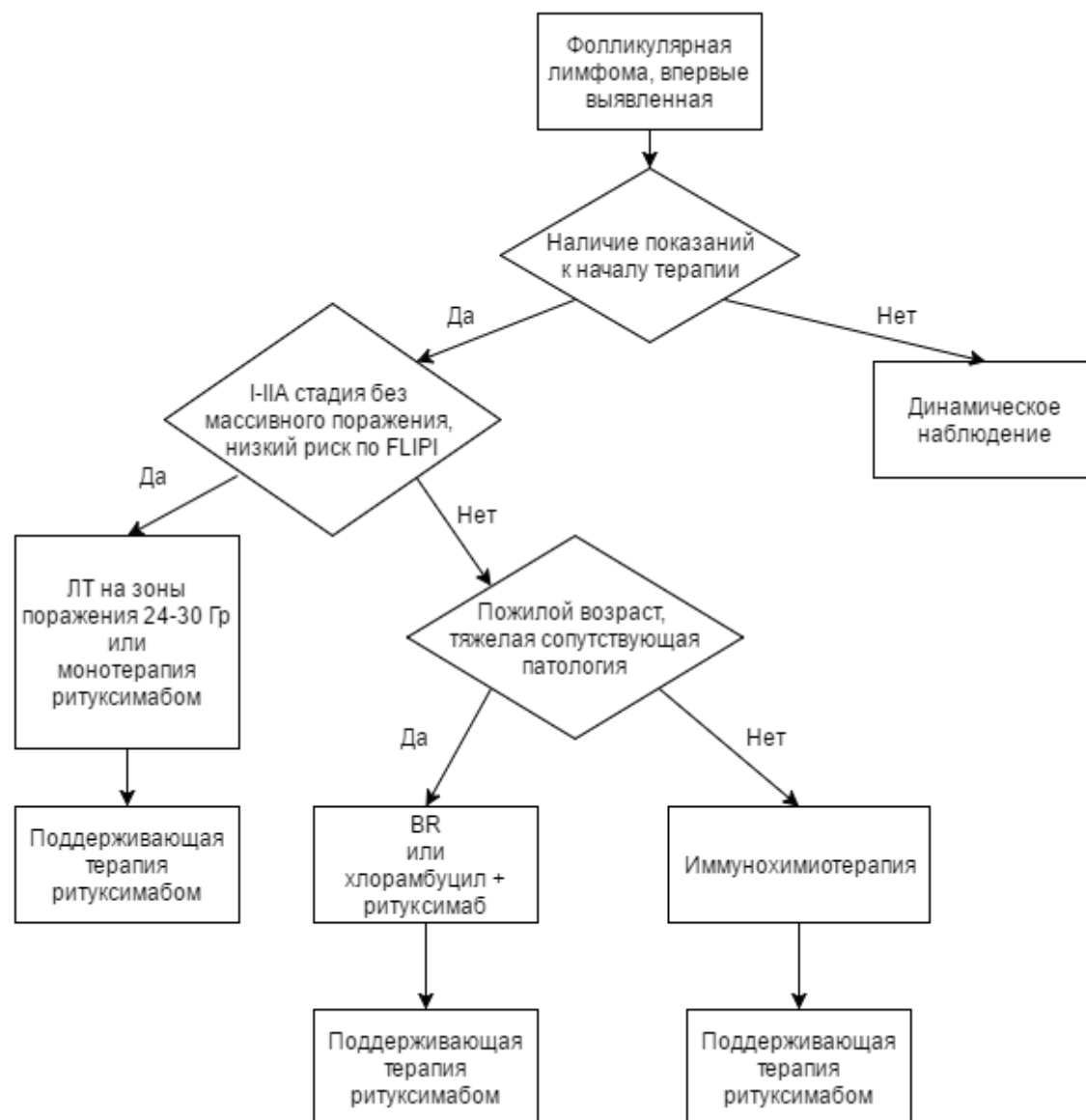
Таблицы П2 Степени доказательности

Степень	Градация
A	Достоверные данные о высокой клинической эффективности, настоятельно рекомендуется
B	Достоверные или убедительные данные об умеренной клинической эффективности, рекомендуется
C	<p>Недостоверные данные об эффективности, которая не перевешивает риск или недостатки</p> <p>Методология валидации рекомендаций</p> <ul style="list-style-type: none"> • Внешняя экспертная оценка; • Внутренняя экспертная оценка. <p>Описание методики валидации рекомендаций: Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, насколько качественно интерпретированы доказательства и разработаны рекомендации. Также была проведена экспертная оценка изложения рекомендаций и их доступности для понимания. Рекомендации обсуждены и одобрены ведущими специалистами профильных Федеральных центров РФ и практическими врачами. Проект клинических рекомендаций был рассмотрен на совещаниях рабочей группы в 2015-2016 гг., на Форуме экспертов по вопросам диагностики и лечения злокачественных лимфоидных заболеваний «Лимфорум», ежегодной Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы», а также III Конгресса гематологов России.</p> <p>Окончательная редакция: Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами авторского коллектива, которые пришли к заключению, что все существенные замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке сведен к минимуму. Клинические рекомендации утверждены на XIII Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы» в 2016.</p>

Приложение А3. Связанные документы

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Тактика ведения пациентов с впервые выявленной фолликулярной лимфомой



Приложение В. Информация для пациентов

Лимфомы - это опухоли из лимфоидных клеток. Лимфома - не одна болезнь, это большая группа, включающая более 30 разных заболеваний, которые отличаются друг от друга по своим проявлениям, по течению, по ответу на лечение. Главное, что надо понимать – то, что лимфомы ведут себя и лечатся совершенно по-разному. Поэтому просто слово "лимфома" ни о чем не говорит – чтобы понимать, как лечить, надо знать конкретный вариант лимфомы.

Фолликулярная лимфома – самый частый вариант вялотекущих лимфом. Она составляет треть от всех случаев лимфом. Вялотекущие лимфомы растут очень медленно, но обычно не излечиваются полностью: лечение может остановить рост лимфомы, но со временем возникают рецидивы, которые требуют повторного лечения.

Очень часто, после установления диагноза, необходимости в немедленном лечении нет. В этом случае придерживаются тактики выжидательного наблюдения до тех пор, пока лимфома не начнет прогрессировать. Пациенты с вялотекущими лимфомами многие годы живут с болезнью. Эти годы представляют собой чередующиеся периоды ремиссий и рецидивов. Благодаря усилиям ученых и врачей, сегодня достигнуты большие успехи в лечении лимфом.

При фолликулярной лимфоме аномальные лимфоциты не погибают в отведенный им срок, а накапливаются в организме. Скорость накопления этих клеток отличается у разных пациентов. У некоторых после установления диагноза, фолликулярная лимфома существует годами и десятилетиями, не вызывая никаких серьезных симптомов. У других наблюдается довольно быстрая прогрессия и скоро появляются симптомы. Во многих случаях начинать лечение немедленно после установления диагноза нет необходимости. Лечение часто откладывается до тех пор, пока клетки опухоли не начнут расти быстрее. Иногда лечение проводят для купирования симптомов, связанных с локальным ростом опухоли. Сегодня фолликулярная

лимфома не излечима, однако большинство больных живут многие годы, причем продолжительность их жизни такая же, как в общей популяции людей.

Приложение Г.