

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
ДЕРЖАВНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ»
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

**ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНА ТА
РЕЦИДИВУЮЧА ФОЛІКУЛЯРНА ЛІМФОМА
КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Дубров Сергій перший заступник Міністра охорони здоров'я України,
Олександрович голова робочої групи;

Крячок Ірина завідувач науково-дослідного відділення хіміотерапії
Анатоліївна гемобластозів державного некомерційного підприємства
«Національний інститут раку», заступник голови робочої
групи з клінічних питань;

Алексик Олена старший науковий співробітник державного некомерційного
Михайлівна підприємства «Національний інститут раку»;

Каднікова завідувач відділення онкогематології з сектором
Тетяна ад'ювантних методів лікування державного некомерційного
Вікторівна підприємства «Національний інститут раку»;

Карнабеда доцент кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного
Оксана медичного університету імені О.О. Богомольця;
Андріївна

Кметюк керівник Всеукраїнського центру радіохірургії клінічної
Ярослав лікарні «Феофанія» Державного Управління Справами (за
Володимирович згодою);

Кучкова Ольга завідувач гематологічного відділення комунального
Юріївна некомерційного підприємства «Обласний центр онкології»
(за згодою);

Любарець професор кафедри загальної практики (сімейної медицини)
Тетяна Національного медичного університету імені
Федорівна О.О. Богомольця;

Матюшенко член правління громадської спілки «Коаліція онкопацієнтів
Інна Юріївна України» (за згодою);

Олійніченко завідувач ПЕТ/КТ блоку Центру ядерної медицини
Олена комунального некомерційного підприємства «Київський
Геннадіївна міський клінічний онкологічний центр» (за згодою);

Перехрестенко професор кафедри гематології і трансфузіології
Тетяна Петрівна Національного університету охорони здоров'я України імені
П.Л. Шупика;

Рудакова Лариса керівник Центру спеціальних лабораторних досліджень
Іванівна комунального некомерційного підприємства «Черкаський
обласний онкологічний диспансер Черкаської обласної
ради» (за згодою);

Селезньов провідний лікар-патологоанатом медичної лабораторії CSD
Олексій товариства з обмеженою відповідальністю «Сі Ес Ді Лаб» (за
Олександрович згодою);

Титоренко Ірина провідний науковий співробітник державного
Борисівна некомерційного підприємства «Національний інститут
раку».

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко начальник відділу стандартизації медичної допомоги
Оксана державного підприємства «Державний експертний центр
Іванівна Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови
робочої групи з методологічного супроводу.

Електронну версію документа можна завантажити з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного експертного центру МОЗ України (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти

Клименко Сергій Вікторович	керівник Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку клінічної лікарні «Феофанія» Державного Управління Справами, завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України;
Дягіль Ірина Сергіївна	завідувач відділу радіаційної гематології державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», д.м.н., професор.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2028 рік

Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	2
Зміст.....	5
Список скорочень.....	6
ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ	7
ЧАСТОТА ВИНИКНЕННЯ ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЯ.....	8
ДІАГНОСТИКА ТА СТАДІУВАННЯ	8
СТАДІУВАННЯ ТА ОЦІНКА РИЗИКІВ	9
<i>Рекомендації.....</i>	<i>11</i>
ТЕРАПІЯ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ.....	11
ЛІКУВАННЯ ЛОКАЛІЗОВАНОЇ FL (СТАДІЇ I-II).....	11
<i>Рекомендації.....</i>	<i>12</i>
ЛІКУВАННЯ ПІЗНІХ СТАДІЙ FL (СТАДІЇ III-IV)	12
<i>Рецидив захворювання</i>	<i>16</i>
<i>Інноваційні підходи</i>	<i>19</i>
<i>Оцінка відповіді.....</i>	<i>20</i>
<i>Рекомендації.....</i>	<i>21</i>
ПЕРСОНАЛІЗОВАНА МЕДИЦИНА	22
МЕТОДОЛОГІЯ.....	26
ПОСИЛАННЯ.....	27

Список скорочень

ВБП	виживаність без прогресії
ВІЛ	вірус імунодефіциту людини
ЗВ	загальна виживаність
КМ	кістковий мозок
КН	клінічна настанова
КТ	комп'ютерна томографія
ЛВ	лімфатичний вузол
ЛДГ	лактатдегідрогеназа
МРТ	магнітно-резонансна томографія
МРХ	мінімальна резидуальна хвороба
ПЕТ	позитронно-емісійна томографія
ПЕТ-КТ	позитронно-емісійна томографія-комп'ютерна томографія
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
ПТ	променева терапія
ПТЗП	променевої терапії залучених полів
ХТ	хіміотерапія
ASCT	аутологічна трансплантація стовбурових клітин
alloSCT	алогенна трансплантації стовбурових клітин
В2М	β2-мікроглобулін
CMV	цитомегаловірус
CHOP	циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрестин та преднізон
CVP	циклофосфамід, вінкрестин та преднізон
DAT	прямий антиглобуліновий тест або пряма проба Кумбса
FLIPI	Міжнародний прогностичний індекс для фолікулярних лімфом
FL	фолікулярні лімфоми
HBV	вірус гепатиту В
HVC	вірус гепатиту С
HDCT/ ASCT	високодозна хіміотерапія з подальшою аутологічною трансплантацією стовбурових клітин
Ig	імуноглобулін
PI3K	інгібітор фосфоінозитид-3-кінази

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

*Дана клінічна настанова (далі - КН) розроблена на основі клінічної настанови **Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2020**, відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313 (зі змінами). Дана КН була обрана на основі об'єктивних критеріїв оцінки з використанням опитувальника AGREE II. КН, згідно з рекомендаціями розробників прототипу, була доповнена положеннями з рекомендацій **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas Version 2.2024 — April 30, 2024**.*

Адаптація клінічної настанови передбачала внесення до незмінного тексту оригінальної настанови коментарів робочої групи, у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень КН в реальних умовах системи охорони здоров'я України, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в КН, відповідність нормативній базі щодо організації надання медичної допомоги.

Дана КН – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, що не повинна розцінюватися як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування у кожному конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. Настанови не відмінюють індивідуальної відповідальності фахівців з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретного пацієнта. Фахівець з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій.

Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.

ЧАСТОТА ВИНИКНЕННЯ ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Фолікулярні лімфоми (FL) є другим за поширеністю підтипом лімфоїдних злоякісних новоутворень у Західній Європі. Щорічна захворюваність зросла з 2-3/100000 випадків протягом 1950-х років до 5/100000 випадків в останній час без чіткого пояснення.¹

Коментар робочої групи

За даними Національного Канцер-реєстру, 2022, в Україні захворюваність на Неходжкінські лімфоми складає 6,1 на 100 тис населення, смертність – 2,3 випадків на 100 тис населення. Достовірні статистичні дані щодо захворюваності на фолікулярну лімфому в Україні відсутні.

ДІАГНОСТИКА ТА СТАДІЮВАННЯ

Діагноз повинен базуватися на підставі результатів ексцизійної біопсії лімфатичного вузла (ЛВ) або біопсії достатньо великого зразка, отриманого хірургічним шляхом. Трепан-біопсії слід проводити тільки пацієнтам без легкодоступних ЛВ (наприклад, ретроперитонеально розташовані), щоб оцінити можливу трансформацію в цих ділянках. Враховуючи можливу гетерогенність FL, гістологічна класифікація може бути складною при проведенні трепан-біопсії, тож може знадобитися повторна біопсія, якщо одержаний матеріал не адекватний потребам дослідження. Тонкоголкової біопсії недостатньо для надійного встановлення первинного діагнозу.

Звіт гістологічного дослідження повинен включати діагноз відповідно до діючої класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я.² Визначення гістологічного ступеня злоякісності проводиться шляхом оцінки середньої кількості центробластів в полі зору ([Таблиця 1](#)). FL ступеня IIIb (з шарами центробластів) вважається агресивною лімфомою та лікується відповідним чином,³ у той час як ступені 1, 2 та 3A слід лікувати як індолентну форму захворювання.⁴ Рекомендується патанатомічне дослідження досвідченим гематопатологом, особливо для ступенів 3A або 3B.

Рекомендації

- Діагноз повинен базуватися на підставі результатів ексцизійної біопсії лімфатичного вузла (ЛВ) або біопсії достатньо великого зразка, отриманого хірургічним шляхом. Трепан-біопсії слід проводити тільки пацієнтам без легкодоступних ЛВ.

- Рекомендується патанатомічне дослідження досвідченим гематопатологом, особливо для ступенів 3A або 3B.

- FL ступеня 3B слід лікувати як агресивну лімфому, у той час як ступені 1, 2 та 3A слід лікувати як індолентну форму захворювання.

Таблиця 1. Визначення ступеня злоякісності ФЛ	
Ступінь	Опис
1	≤5 бластів/п.з.
2	6-15 бластів/п.з.
3А	>15 бластів/п.з., центробласти з домішкою центроцитів
3В	>15 бластів/п.з., окремі шари бластів

FL, фолікулярна лімфома; п.з., поле зору.

СТАДІЮВАННЯ ТА ОЦІНКА РИЗИКІВ

Оскільки лікування може відрізнятись залежно від стадії захворювання, первинне стадіювання повинне бути ретельним, особливо в групі пацієнтів з I та II стадією (10%-15%) (Таблиця 2). Первинне обстеження повинне включати аспірацію та біопсію кісткового мозку (КМ) в достатньому об'ємі (мінімум 20 мм) та комп'ютерну томографію (КТ) шийного відділу, грудної і черевної порожнини (Таблиця 3). Позитронно-емісійна томографія (ПЕТ)-КТ підвищує точність стадіювання для нодальних та екстранодальних ділянок, а отже рекомендована для рутинного стадіювання при FL [IV, C] (у таких випадках не вимагається проведення окремої діагностичної КТ).⁵ ПЕТ-КТ є обов'язковим дослідженням для підтвердження локалізованої стадії I/II до проведення променевої терапії залучених полів (ПТЗП).

Таблиця 2. Класифікація Анн Арбор

Стадія	Місце ураження
I (I _E)	Одна область ЛВ або екстралімфатична ділянка (I _E)
II (II _E)	Дві або більше областей ЛВ або щонайменше одна область ЛВ плюс локалізована екстралімфатична ділянка (II _E) з одного боку від діафрагми
III (III _E , III _S)	Області ЛВ або лімфоїдні структури (наприклад, тимус, кільце Вальдейера) з обох боків від діафрагми з необов'язковою локалізованою екстранодальною ділянкою (III _E) або ураження селезінки (III _S)
IV	Дифузне або дисеміноване ураження екстралімфатичних органів

Класифікація стадіювання Анн Арбор ще відносить пацієнтів з лімфомою до категорії А або В.

А: без симптомів.

В: наявні симптоми, включаючи незрозумілу лихоманку >38°C, профузну нічну пітливість або втрату >10% маси тіла протягом 6 місяців.

Е, екстранодальна; ЛВ, лімфовузол; S, селезінка.

Необхідно проводити загальний аналіз крові, стандартний біохімічний аналіз крові, включаючи рівні імуноглобулінів (Ig), лактатдегідрогенази (ЛДГ), β2-мікроглобуліну (β2M) та сечової кислоти, а також скринінг на вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), вірус гепатиту В (HBV) та вірус гепатиту С (HCV). Стадіювання відбувається відповідно до системи класифікації Анн Арбор (Таблиця 2), із зазначенням масивного ураження (>6 см) коли доцільно.⁶

Таблиця 3. Рекомендації під час огляду на момент встановлення діагнозу	
Анамнез	В-симптоми (див. Таблиця 2)
Фізикальне обстеження	Периферичні ЛВ, печінка, селезінка
Лабораторне обстеження	Загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою Необов'язково: імунофенотипування периферичної крові Проба Кумбса (DAT) ЛДГ, сечова кислота Електрофорез (за бажанням: імунна фіксація) В2М (FLIPI 2)
Серологічне дослідження	Серологічне дослідження на гепатити В, С та ВІЛ
Радіологічна діагностика	КТ шийного відділу, грудної клітки, черевної порожнини Не обов'язково: ПЕТ-КТ ^a Не обов'язково: УЗД ОЧП
Кістковий мозок ^b	Гістологія Цитологічне дослідження Не обов'язково: імунофенотипування
Токсичність	Кліренс креатиніну Електрокардіографія, УЗД серця (перед прийомом антрациклінів), оцінка функції легень (ASCT) Репродуктивне консультування молодих пацієнтів

ASCT, аутологічна трансплантація стовбурових клітин; В2М, β 2-мікроглобулін; КТ, комп'ютерна томографія; DAT, прямий антиглобуліновий тест або пряма проба Кумбса; FLIPI 2, Міжнародний прогностичний індекс для фолікулярних лімфом 2; ВІЛ, вірус імунодефіциту людини; ЛДГ, лактатдегідрогеназа; ЛВ, лімфовузол; ПЕТ-КТ, позитронно-емісійна томографія-комп'ютерна томографія.

^a Для підтвердження локалізованої стадії захворювання або в разі підозри на трансформацію.

^b Для пізніх стадій: якщо є клінічні показання.

З прогностичною метою було запроваджено «Міжнародний прогностичний індекс для фолікулярних лімфом» (FLIPI; Таблиця 4) [I, A].⁷ Виправлений індекс FLIPI 2 (що включає В2М, діаметр найбільшого ЛВ, ураження КМ та рівень гемоглобіну) та спрощений індекс PRIMA FLIPI були запропоновані для пацієнтів, які потребують лікування.^{6,8}

Нещодавно було запропоновано шкалу клініко-генетичного ризику (m7-FLIPI), що враховує бал FLIPI та мутаційний статус семи генів (*EZH2*, *ARID1A*, *MEF2B*, *EP300*, *FOXO1*, *CREBBP* та *CARD11*)⁹; схожим чином, панель експресії 23 генів також є надійним прогностичним фактором.¹⁰ Проте жодна з цих технік ще не запроваджена до рутинної клінічної практики. Крім того, кілька останніх імуногістохімічних досліджень надали конфліктуючі дані; отже, ці біологічні параметри поки не підходять для клінічного прийняття рішень.¹¹ Якщо є можливість, слід зберігати додатковий біоптат (свіжезамороженим та фіксованим у парафіні) для майбутнього проведення додаткових молекулярних досліджень.

Таблиця 4. Фактори ризику FLIPI та PRIMA-PI			
Параметр	Визначення факторів ризику		
	FLIPI 1	FLIPI 2	PRIMA-PI
Нодальні ділянки	>4 областей ЛВ (визначення у ^б)	Великий діаметр найбільшого ЛВ >6 см	—
Вік	>60 років	>60 років	—
Сироватковий маркер	Підвищення рівня ЛДГ	Підвищення рівня В2М	Підвищення рівня В2М
Стадія	Пізня стадія III-IV (класифікація Анн Арбор)	Ураження кісткового мозку	Ураження кісткового мозку
Гемоглобін	<12 г/дл	<12 г/дл	—

FLIPI:

- низький ризик: 0-1 фактор ризику
- помірний ризик: ≥ 2 факторів ризику
- високий ризик: 3-5 факторів ризику

PRIMA-PI:

- низький ризик: Нормальний рівень В2М та відсутні ураження кісткового мозку.
- помірний ризик: Нормальний рівень В2М та наявні ураження кісткового мозку.
- високий ризик: Підвищений рівень В2М.

В2М, $\beta 2$ -мікроглобулін; FLIPI, Міжнародний прогностичний індекс для фолікулярних лімфом; ЛДГ, лактатдегідрогеназа; ЛВ, лімфовузол; PRIMA-PI, прогностичний індекс PRIMA.

Рекомендації

- Первинне стадіювання слід проводити відповідно до системи класифікації Анн Арбор.

- Первинне обстеження повинне включати аспірацію та біопсію КМ та КТ шийного відділу, грудної і черевної порожнини.

- ПЕТ-КТ рекомендована для рутинного стадіювання [IV, C] та є обов'язковим дослідженням для підтвердження локалізованої стадії I/II до проведення ПТЗП.

- Необхідно проводити загальний аналіз крові, стандартний біохімічний аналіз крові з визначенням рівнів Ig, ЛДГ, В2М та сечової кислоти, а також скринінг на ВІЛ, НВВ та НСВ.

- Фактори ризику прогностичних індексів FLIPI 1/2 та PRIMA можуть використовуватися з діагностичною метою.

Коментар робочої групи: Застосування ПЕТ-КТ в Україні обмежено у зв'язку з недостатньою кількістю обладнання і є опціональною процедурою.

ТЕРАПІЯ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ

ЛІКУВАННЯ ЛОКАЛІЗОВАНОЇ FL (СТАДІЇ I-II)

У невеликої частки пацієнтів з обмеженими стадіями I-II з низьким пухлинним навантаженням лікування на основі променевої терапії (ПТ) (ПТЗП, 24-30 Гр) є підходом вибору, направленим на виліковування, у той час як режим 2x2 Гр має менш тривалий ефект, але може застосовуватися в особливих

ситуаціях, щоб мінімізувати побічні ефекти (наприклад, вплив на слізну залозу, привушні залози) [II, B].^{12,13}

Комбінація ПТ з хіміотерапією (ХТ) ритуксимабом покращила виживаність без прогресії (ВБП), порівнюючи з лише ПТ [II, C].¹⁴ Комбінація локального опромінення із монотерапією ритуксимабом може потенційно забезпечити найкращий баланс між ефективністю та побічними ефектами [III, B].¹⁵ В окремих випадках (наприклад, обмежена очікувана тривалість життя, великі ділянки ураження в черевній порожнині), можна розглянути можливість вичікувальної тактики або монотерапії ритуксимабом [IV, B].^{16,17}

У пацієнтів із стадіями I-II та високим пухлинним навантаженням, несприятливими прогностичними клінічними ознаками або в випадках, коли застосування ПТЗП неможливе (наприклад, у легенях, печінці), показана системна терапія за показаннями для пізніх стадій [IV, B].¹⁷

Рекомендації

- Для локалізованих стадій підходом вибору є проведення ПТЗП із навантаженням 24-30 Гр [II, B], який можна комбінувати з монотерапією ритуксимабом [III, B].

- В окремих випадках можна розглянути можливість вичікувальної тактики або монотерапії ритуксимабом [IV, B].

- У пацієнтів із стадіями I-II та високим пухлинним навантаженням, несприятливими прогностичними клінічними ознаками або в випадках, коли застосування ПТЗП неможливе, показана системна терапія за показаннями для пізніх стадій [IV, B].

ЛІКУВАННЯ ПІЗНІХ СТАДІЙ FL (СТАДІЇ III-IV)

Терапія першої лінії

Індукційна терапія. Для більшості пацієнтів на пізніх стадіях захворювання III та IV все ще не існує лікування, направлено на виліковування. Оскільки перебіг захворювання характеризується спонтанним регресуванням у 10%-20% випадків та суттєво відрізняється в різних випадках, лікування слід розпочинати тільки після появи симптомів, включаючи В-симптоми (незрозуміла лихоманка $>38^{\circ}\text{C}$, профузна нічна пітливість або втрата $>10\%$ маси тіла протягом 6 місяців), порушення гемопоезу, генералізовану лімфаденопатію, компресію життєво важливих органів, асцит, плевральний випіт або швидке прогресування лімфоми (Таблиця 5) [I, A].

У трьох рандомізованих дослідженнях, що проводилися в період до застосування ритуксимабу, ранній початок лікування у пацієнтів без симптомів не продемонстрував жодного покращення показників виживаності, що залежить від основного захворювання, або загальної виживаності (ЗВ) [I, D].¹⁸

Таблиця 5. Критерії високого пухлинного навантаження при FL [модифіковані на основі критеріїв Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF)⁵⁹ та British National Lymphoma Investigation (BNLI)]⁶⁰

Параметр	Критерії високого пухлинного навантаження
ЛВ	Масивне ураження (>7 см) або 3 ЛВ в певних ділянках >3 см
Селезінка	Симптоматична спленомегалія
(Потенційне) ускладнення	Компресія органу пухлиною, плевральний або перитонеальний випіт
Сироваткові маркери	Підвищення рівня ЛДГ або В2М
Аналіз крові	Лейкемічна фаза (лімфоцити $>5 \times 10^9/\text{л}$) Цитопенія (кількість нейтрофілів $<1 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитів $<100 \times 10^9/\text{л}$)
Клінічна картина	В-симптоми (див. Таблиця 2)

В2М, β 2-мікроглобулін; FL, фолікулярна лімфома; ЛДГ, лактатдегідрогеназа; ЛВ, лімфовузол.

У більш новому дослідженні ранній початок лікування ритуксимабом зумовив покращення ВБП (82% проти 36% через 3 роки, $P < 0,0001$), проте на сьогоднішній день не було продемонстровано позитивного впливу на виживаність,¹⁹ а користь від підтримуючої терапії ритуксимабом в таких умовах здається сумнівною.²⁰ Отже, сучасний терапевтичний підхід базується на клінічних факторах ризику, симптомах та перспективах пацієнта (Рисунок 1).

Чотири проспективні дослідження терапії першої лінії, два дослідження терапії порятунку та систематичний мета-аналіз підтвердили наявність покращення загальної частоти відповіді, ВБП та ЗВ при додаванні ритуксимабу до ХТ (Таблиця 6) [I, A].²¹⁻²⁵ Якщо терапевтичними цілями є повна ремісія та тривала ВБП, слід застосовувати ритуксимаб в комбінації з ХТ, наприклад циклофосфамідом, доксорубіцином, вінкристином та преднізоном (СНОР) або бендамустином [I, B].^{22,26} Режим з циклофосфамідом, вінкристином та преднізоном (СVP) програє цим двом режимам за ВБП, проте має схожі результати за ЗВ.²⁷ Якщо є дані (гістологічний ступінь ЗВ або клінічні ознаки трансформації) про більш агресивний перебіг лімфоми, слід застосовувати антрациклін-вмісний режим (rituximab-СНОР).

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарський засіб преднізон зареєстрований в Україні лише у лікарській формі для ректального застосування та призначається дітям для інтенсивної терапії псевдокрупу (гострий стенозний ларинготрахеїт), крупу, спастичного бронхіту.

Слід розглядати можливість протиінфекційної профілактики, особливо після індукційної терапії, що містила бендамустин, оскільки спостерігається CD4-позитивна Т-клітинна лімфопенія [IV, B].²⁸ Важливим є усвідомлення потенційного небажаного впливу на майбутні варіанти клітинної імунотерапії, наприклад терапію з використанням Т-клітин з химерними антигенними рецепторами (CAR-

T) (див. нижче).

У великому рандомізованому дослідженні застосування препарату анти-CD20 антитіл обінутумабу (імунохіміотерапія та підтримуюча терапія впродовж 2 років) продемонструвало значне подовження ВБП, порівнюючи з ритуксимабом, а отже вважається додатковим, потенційно більш ефективним, варіантом, хоча і не спостерігалось покращення ЗВ [I, B].²⁹ В іншому міжнародному дослідженні фази III леналідомід–ритуксимаб показав ефективність, співставну з імунохіміотерапією [I, C].³⁰ Схожим чином, леналідомід–ритуксимаб досягає довшої ВБП, порівнюючи з монотерапією ритуксимабом.³¹

Монотерапія антитілами (ритуксимаб, радіоімунотерапія) або терапія в режимі хлорамбуцил плюс ритуксимаб залишається альтернативним для пацієнтів із низьким рівнем ризику, або коли протипоказана традиційна ХТ [III, C].^{32,33}

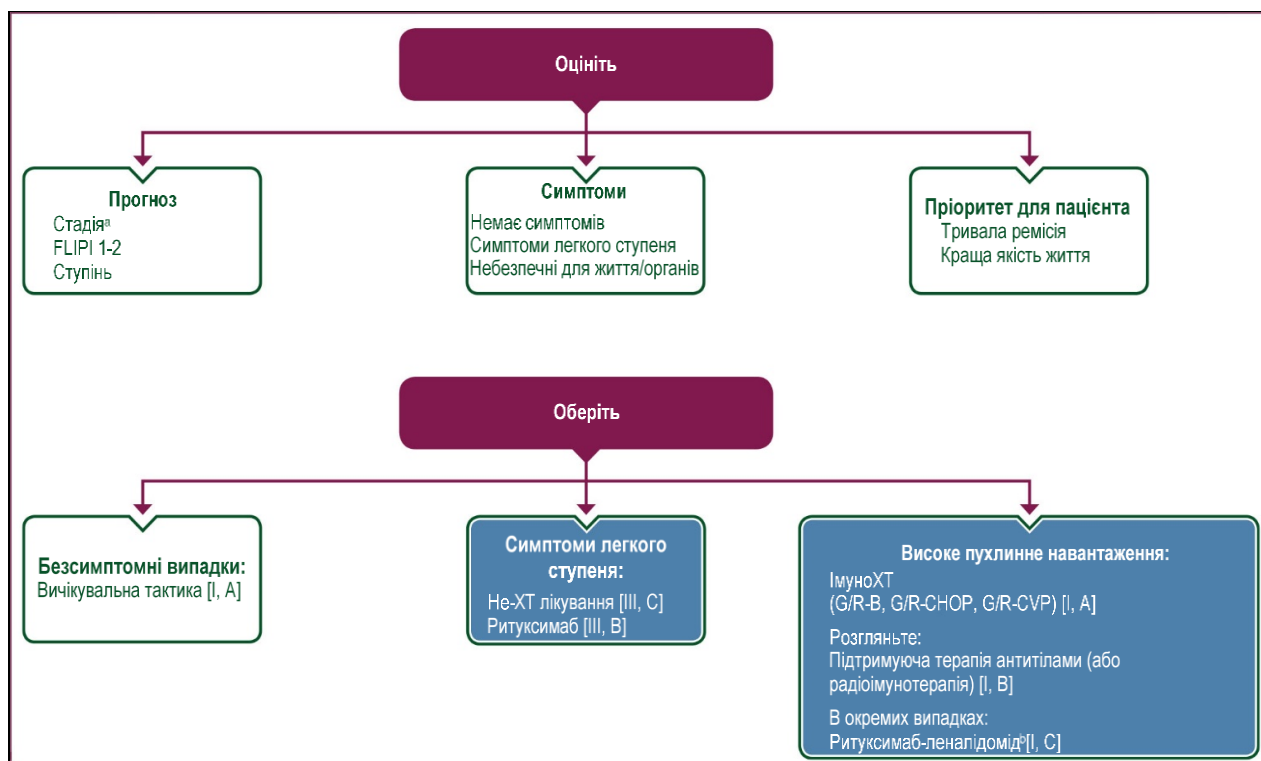


Рисунок 1. Терапевтичний алгоритм для лікування FL.

B, бендамустин; CHOP, циклофосфамід, доксорубіцин, вінкристин, преднізолон; XM, хіміотерапія; CVP, циклофосфамід, вінкристин, преднізолон; FL, фолікулярна лімфома; FLIPI 1-2, Міжнародний прогностичний індекс для фолікулярних лімфом 1-2; G, обінутумаб; R, ритуксимаб.

^a Відповідно до системи класифікації Анн Арбор (Таблиця 2).

^b Поза показаннями.

Пацієнтам із позитивним результатом серологічних досліджень на гепатит В, включаючи безсимптомних носіїв (негативний результат на поверхневий антиген вірусу гепатиту В та позитивний результат на наявність anticore антитіл),

наполегливо рекомендується проведення профілактичної противірусної терапії до 2 років після останнього прийому ритуксимабу, хоча іншим варіантом є ретельний контроль показників HBV, ДНК та рівнів печінкових ферментів у регіонах, де інфікування HBV є ендемічним [I, A].³⁴

Консолідуєча/підтримуюча терапія. Підтримуюча терапія ритуксимабом кожні 2 місяці протягом 2 років покращує ВБП після різних індукційних режимів (медіана ВБП 10,5 років проти 4,1, $P < 0,0001$), проте не впливає на ЗВ [I, B],³⁵⁻³⁷ у той час як коротший період підтримуючої терапії дає гірші результати.³²

Консолідуєча радіоімунотерапія також подовжує ВБП після ХТ, проте користь від неї ймовірно нижча, ніж від 2-річної підтримуючої терапії ритуксимабом [II, B].^{38,39} Однак останнє дослідження показало покращення ВБП і відсутність впливу на ЗВ, а також підвищений кумулятивний ризик виникнення мієлоїдних злюкисних новоутворень після впливу йод-131 (¹³¹I)-тозитумомабу в складі консолідуєчої радіоімунотерапії, порівнюючи з ритуксимабом в комбінації з ХТ.⁴⁰

Мієлоаблативна консолідуєча терапія з подальшою аутологічною трансплантацією стовбурових клітин (ASCT) подовжує ВБП після ХТ, проте її користь після індукційної терапії з ритуксимабом незначна, і не спостерігається позитивного впливу на ЗВ.⁴¹ А отже такий підхід не рекомендований в складі терапії першої лінії для пацієнтів із відповіддю на лікування [I, D].

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарський засіб тозитумомаб/йод(¹³¹I) тозитумомаб для консолідуєчої радіоімунотерапії в Україні не зареєстровано.

Рекомендовані схеми лікування додано з рекомендацій NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas Version 2.2024 — April 30, 2024.

РЕКОМЕНДОВАНІ СХЕМИ ЛІКУВАННЯ^a

Схвалений FDA біоасиміляр є відповідною заміною ритуксимабу.

<u>ТЕРАПІЯ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ</u>	<u>КОНСОЛІДАЦІЙНА АБО РОЗШИРЕНА ТЕРАПІЯ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ (опціонально)</u>
<u>Бажані схеми (в алфавітному порядку)</u> Бендамустин + обінутузумаб або ритуксимаб СНОР (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисдин, преднізолон) + обінутузумаб або ритуксимаб СVP (циклофосфамід, вінкрисдин, преднізон) + обінутузумаб або ритуксимаб Леналідомід + ритуксимаб	<u>Бажані схеми після хіміоімунотерапії</u> Підтримувальна терапія ритуксимабом 375 мг/м ² одна доза кожні 8–12 тижнів впродовж 2 років для пацієнтів з початково високим пухлинним навантаженням (категорія 1) Підтримувальна терапія обінутузумабом (1000 мг кожні 8 тижнів, 12 доз)
<u>Інші рекомендовані схеми</u> Леналідомід + обінутузумаб (категорія 2B)	<u>Інші рекомендовані схеми</u> При початковому лікуванні монотерапією ритуксимабом — консолідована терапія

<i>Ритуксимаб (375 мг/м² щотижня, 4 дози) (розглянути в разі низького пухлинного навантаження)^f</i>	<i>ритуксимабом 375 мг/м² одна доза кожні 8 тижнів, 4 дози</i>
<u>ТЕРАПІЯ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ ДЛЯ ЛІТНІХ АБО ОСЛАБЛЕНИХ ПАЦІЄНТІВ</u> <i>(якщо, на думку лікаря, нічого з вищепереліченого пацієнт не переносить)</i>	
<i><u>Бажана схема</u> Ритуксимаб (375 мг/м² щотижня, 4 дози)</i>	
<i><u>Інші рекомендовані схеми</u> Хлорамбуцил ± ритуксимаб Циклофосфамід ± ритуксимаб</i>	

Рецидив захворювання

При підозрі на рецидив або прогресування наполегливо рекомендується проведення нової підтверджуючої біопсії, щоб виключити трансформацію в агресивну лімфому. Може бути корисно провести біопсію ділянки з найвищою інтенсивністю поглинання сигнальної речовини під контролем ПЕТ (максимальне стандартизоване значення поглинання).

Тактика спостереження є допустимою у пацієнтів без симптомів, із низьким пухлинним навантаженням та з гістологічно підтвердженим фолікулярним типом під час рецидиву чи прогресування.

Індукційна терапія. Вибір терапії порятунку залежить від ефективності попередніх режимів лікування та стадії на момент рецидиву. Локалізоване захворювання з наявними симптомами можна лікувати низькодозовою ПТЗП (2×2 Гр). При ранніх системних рецидивах (<12-24 місяці) віддають перевагу режиму без перехресної резистентності (наприклад, бендамустин після режиму СНОР або навпаки). Також можуть бути корисними інші варіанти, включаючи флударабін-, платиновмісні режими або режими з алкілюючими сполуками. Ритуксимаб слід додавати, якщо попередня схема лікування, що містила антитіла, досягла ремісії тривалістю >6-12 місяців [IV, V]. У випадках рефрактерності до ритуксимабу або ремісій тривалістю <6 місяців, режим обінутузумаб - бендамустин (плюс підтримуюча терапія обінутузумабом) продемонстрував покращення і ВБП, і ЗВ, порівнюючи з тільки бендамустином [I, V].⁴²

Таблиця 6. Ефективність комбінованої імунохіміотерапії при ФЛ (терапія першої лінії)					
Дослідження	Загальна кількість пацієнтів	Медіана періоду подальшого спостереження (місяці)	Загальна відповідь (%)	Час до констатації відсутності ефекту терапії (місяці)	Загальна виживаність (%)
Marcus та ін. 2008 ²¹ R-CVP	159	53	81 (<i>P</i> < 0,0001)	27 (<i>P</i> < 0,0001)	83 (4 роки) (<i>P</i> = 0,029)
Hiddemann та ін. 2005 ²² R-CHOP	223	58	96	Н/Д	90 (2 роки)

Таблиця 6. Ефективність комбінованої імунохіміотерапії при ФЛ (терапія першої лінії)					
Дослідження	Загальна кількість пацієнтів	Медіана періоду подальшого спостереження (місяці)	Загальна відповідь (%)	Час до констатації відсутності ефекту терапії (місяці)	Загальна виживаність (%)
				($P < 0,001$)	($P = 0,0493$)
Herold та ін. 2007 ²³ R-MCP	105	48	92 ($P = 0,0009$)	Н/Д ($P < 0,0001$)	87 (4 роки) ($P = 0,0096$)
Vachy та ін. 2013 ²⁴ R-CHVP-IFN	175	99	81 ($P = 0,035$)	66 ($P = 0,0004$)	79 (8 роки) ($P = 0,076$)
Rummel та ін. 2017 ^{26, 37} BR BR + R підтримуюча терапія	139 595	34 34	93 90	78 (медіана) Н/Д (медіана)	Н/Д (медіана) Н/Д (медіана)
Luminari та ін. 2018 ²⁷ R-CVP R-CHOP R-FM + R підтримуюча терапія	178 178 178	84 84 84	88 93 91	38% 45% ($P = 0,033$) 49% ($P = 0,016$)	85% 83% (н.з.) 79% (н.з.)
				(8 років)	(8 років)
Vachy та ін. 2019 ³⁵ R-CHOP/CVP/FM R-CHOP/CVP/FM + R підтримуюча терапія	1018	118	н/з	35% (10 років) 51% (10 років) ($P < 0,001$)	80 (10 років) 80 (10 років) (н.з.)
Marcus та ін. 2017 ²⁹ R-CHOP/CVP/V + R підтримуюча терапія G-CHOP/CVP/V + G підтримуюча терапія	601 601	34 34	86,9 88,5	73,3% (3 роки) 80,0% (3 роки) ($P=0,001$)	92,1 (3 роки) 94,0 (3 роки) (н.з.)
Morschhauser et al. 2018 ³⁰ R-CHOP/BR + R підтримуюча терапія R-леналідомід + R підтримуюча терапія	517 513	38 38	84 89	78% (3 роки) 77% (3 роки) (н.з.)	94 (3 роки) 94 (3 роки) (н.з.)

P відповідає рівням значущості, порівнюючи з тільки ХТ.

V, бендамустин; BR, бендамустин-ритуксимаб; CHOP, циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисин, преднізолон; ХТ, хіміотерапія; CHVP, циклофосфамід, доксорубіцин, етопозид, преднізон; CVP, циклофосфамід, вінкрисин, преднізолон; FL, фолікулярна лімфома; FM, флударабін, мітоксантрон; G, обінтузумаб; IFN, інтерферон; MCP, мітоксантрон, хлорамбуцил, преднізон; н/з, не застосовується; Н/Д, не досягнуто; н.з., не значуще; R, ритуксимаб.

У випадках з наявними симптомами та низьким пухлинним навантаженням можна застосовувати монотерапію ритуксимабом.

При рецидиві FL комбінація леналідомід плюс ритуксимаб мала переваги

над терапією ритуксимабом за показниками відповіді на лікування та ВБП із трендом покращення ЗВ;⁴³ таким чином, можна розглядати застосування комбінації леналідомід - ритуксимаб, особливо у пацієнтів із короткими ремісіями після ХТ [II, B].

Радіоімунотерапія [іттрій-90 (⁹⁰Y) ібритумомаб - тіуксетаном] може бути ефективним терапевтичним підходом у пацієнтів літнього віку із супутніми захворюваннями, яким не підходить проведення ХТ [IV, B].

При більш пізніх рецидивах монотерапія є затвердженим варіантом лікування з паліативною метою, але можна досягти довгострокової виживаності [III, C]. Інгібітор фосфоінозитид-3-кінази (PI3K) іделалісиб був затверджений для застосування при подвійно рефрактерних FL за даними дослідження фази II,⁴⁴ проте його застосування ускладнюються розвитком інфекцій, колітом пізньої стадії та токсичним впливом на легені (атипові пневмонії/пневмоніт); таким чином, наполегливо рекомендується проведення антиінфекційної профілактики (ко-тримоксазол/ацикловір) та моніторинг цитомегаловірусів (CMV) [II, B]. Останні дані вказують на те, що інші інгібітори PI3K мають більш сприятливий профіль токсичності [IV, B].⁴⁵

***Коментар робочої групи:** на момент розробки клінічної настанови лікарські засоби для консолідувальної радіоімунотерапії (іттрій-90 (⁹⁰Y) ібритумомаб - тіуксетан) та інгібітори фосфоінозитид-3-кінази (іделалісиб) в Україні не зареєстровані. Лікарський засіб ко-тримоксазол - це комбінований лікарський засіб, який містить у своєму складі сульфаметоксазол та триметоприм.*

Консолідувально/підтримуюча терапія. Підтримуюча терапія ритуксимабом кожні 3 місяці тривалістю до 2 років має сприятливий профіль побічних ефектів та, за даними систематичного мета-аналізу, суттєво подовжує ВБП і ЗВ при рецидиві, навіть після терапії порятунку на основі препаратів антитіл [I, A].⁴⁶ Однак підтримуюча терапія другої лінії не досліджувалася у пацієнтів, які одержували підтримуючу терапію препаратами на основі антитіл в складі терапії першої лінії, і скоріш за все не повинна застосовуватися у пацієнтів, що мали рецидив протягом першого періоду підтримуючої терапії, але є доцільною для інших підгруп пацієнтів [IV, D].

За результатами досліджень фази II або обсерваційних досліджень високодозова ХТ з ASCT подовжує ВБП та потенційно ЗВ, а отже її застосування слід розглядати, особливо пацієнтам із короткими першими ремісіями (<2-3 років) після режимів на основі ритуксимабу, які зазвичай дають набагато гірші віддалені наслідки [II, B].⁴⁷⁻⁵⁰ Наступна підтримуюча терапія ритуксимабом дозволяє досягти деякого покращення ВБП [II, B].⁵¹

В окремих пацієнтів молодшого віку з більш пізніми рецидивами та профілем високого ризику або з рецидивом після ASCT можна розглядати проведення алогенної трансплантації стовбурових клітин (alloSCT), яка потенційно може призвести до одужання (краще в умовах зниженого дозування),

особливо у пацієнтів із раннім рецидивом та рефрактерністю, у той час як проведення alloSCT під час першого рецидиву може погіршити ЗВ [IV, B].⁵²

Коментар робочої групи:

Рекомендовані схеми лікування рецидиву захворювання додано з рекомендацій NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas Version 2.2024 — April 30, 2024.

РЕКОМЕНДОВАНІ СХЕМИ ЛІКУВАННЯ^a

Схвалений FDA біоасиміляр є відповідною заміною ритуксимабу.

<p><u>ТЕРАПІЯ ДРУГОЇ ЛІНІЇ</u></p> <p><u>Бажані схеми</u> (в алфавітному порядку)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Бендамустин + обінутузумаб або ритуксимаб (не рекомендується при попередньому лікуванні бендамустином) • СНОР + обінутузумаб або ритуксимаб • СVP + обінутузумаб або ритуксимаб • Леналідомід + ритуксимаб <p><u>Інші рекомендовані схеми</u> (в алфавітному порядку)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Леналідомід (якщо пацієнт не є кандидатом для анти-CD20 mAb терапії) • Леналідомід + обінутузумаб • Обінутузумаб • Ритуксимаб
<p><u>ТЕРАПІЯ ПЕРШОЇ ДЛЯ ЛІТНІХ АБО ОСЛАБЛЕНИХ ПАЦІЄНТІВ</u> (якщо, на думку лікаря, пацієнт не переносить жодну терапію)</p> <p><u>Бажана схема</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ритуксимаб (375 мг/м² щотижня, 4 дози) <p><u>Інші рекомендовані схеми</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Циклофосфамід ± ритуксимаб
<p><u>КОНСОЛІДАЦІЙНА АБО РОЗШИРЕНА ТЕРАПІЯ ДРУГОЇ ЛІНІЇ</u> (опціонально)</p> <p><u>Бажані схеми</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Підтримувальна терапія ритуксимабом 375 мг/м² одна доза кожні 12 тижнів впродовж 2 років (категорія 1) • Підтримувальна терапія обінутузумабом при ритуксимаб-рефрактерному захворюванні (1 г кожні 8 тижнів, всього 12 доз) <p><u>Інші рекомендовані схеми</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Високодозна терапія з аутологічним порятунком стовбурових клітин (HDT/ASCR)

Інноваційні підходи

Останнім часом, нові підходи, включаючи інгібітори сигнального шляху В-клітин та інші таргетні препарати, продемонстрували активність у дослідженнях фази II, але дотепер їх ефективність ще підтверджується в рандомізованих дослідженнях фази III. Комбінація бортезоміб - ритуксимаб показала лише незначне покращення, порівнюючи з монотерапією препаратами антитіл, а отже її застосування не рекомендується [I, D].⁵³ Лікування CD19-специфічним препаратом CAR-T може призводити до довготривалої ремісії при FL, але цей підхід на сьогоднішній день залишається резервним для трансформованих FL через токсичні впливи (zareєстровані показання), а його застосування для

лікування індолентних лімфом обмежується клінічними дослідженнями рефрактерних форм захворювання або лікування пацієнтів із рецидивом, що мають несприятливі прогностичні фактори [IV, B].⁵⁴

Коментар робочої групи:

Рекомендовані схеми лікування третьої та подальших ліній захворювання додано з рекомендацій *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas Version 3.2024 — August 26, 2024*.

На момент розробки клінічної настанови препарати Т-клітинної терапії (епкорітамаб-буср, мосунетузумаб-ахgb, аксікабтаген цілолейцел, лізокабтаген маралеуцел, тисагенлеклейцел), інгібітор EZH2 (таземетостат) та занубрутиніб в Україні не зареєстровані.

Режими третьої та подальших ліній передбачають застосування схем імунохіміотерапії другої лінії, які не застосовувалися раніше (див схеми вище), та іноваційних схем, таких як:

▪ **Т-клітинна терапія:**

- Терапія біспецифічними антитілами:
 - Епкорітамаб-буср
 - Мосунетузумаб-ахgb;
- Т-клітинна терапія рецептором химерного антигену (CAR):
 - ◆ Аксікабтаген цілолейцел (спрямований на CD19)
 - ◆ -Лізокабтаген маралеуцел (спрямований на CD19)
 - ◆ -Тисагенлеклейцел (спрямований на CD19).

Інші рекомендовані режими:

- інгібітор EZH2:
 - ◆ -Таземетостат (незалежно від EZH2 мутаційного статусу);
- інгібітор ВТК (ВТКі):
 - ◆ Занубрутиніб + обінутузумаб.

Корисно за певних обставин:

- аlogenна трансплантація гемопоетичних клітин (НСТ) у окремих випадках.

Оцінка відповіді

Слід проводити належну оцінку методами структурної візуалізації в середині лікування та після завершення ХТ. Пацієнтів, у яких спостерігається неадекватна відповідь на лікування (менше, ніж часткова відповідь), слід оцінити щодо можливості раннього проведення терапії порятунку. Пацієнти з частковою відповіддю можуть перейти до повної відповіді на фоні підтримуючої терапії ритуксимабом.

З прогностичною метою рекомендоване проведення ПЕТ-КТ після завершення індукційної ХТ, оскільки персистування ПЕТ-позитивних ознак (належно оцінені із застосуванням шкали Довіль) визначає невелику групу (20%-

25%) пацієнтів із несприятливим прогнозом,⁵⁵ але терапевтичні наслідки цієї процедури залишаються нез'ясованими [II, B]. Роль проміжної ПЕТ-КТ не встановлена.

Виявлення ознак мінімальної резидуальної хвороби (МРХ) за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) наприкінці лікування та в періоді подальшого спостереження є незалежним предиктором віддалених наслідків, але не повинне впливати на стратегії лікування поза клінічними дослідженнями. Дотепер існує мало даних щодо застосування показника циркулюючої пухлинної ДНК при FL.

Рекомендації

- При безсимптомних випадках на пізніх стадіях стандартним підходом є вичікувальна тактика [I, A].

- Лікування слід розпочинати тільки після появи симптомів, включаючи В-симптоми, порушення гемопоєзу, генералізовану лімфаденопатію, компресію життєво важливих органів, асцит, плевральний випіт або швидке прогресування лімфоми [I, A].

- Якщо терапевтичними цілями є повна ремісія та тривала ВБП, слід застосовувати обінутузумаб або ритуксимаб в комбінації з СНОР чи бендамустином [I, B]. Якщо є дані про більш агресивний клінічний перебіг, слід застосовувати режим обінутузумаб/ритуксимаб-СНОР. Слід розглядати можливість розширеної протиінфекційної профілактики, після індукційної терапії, що містила бендамустин [IV, B].

- Монотерапія антитілами (ритуксимаб, радіоімунотерапія) або терапія в режимі хлорамбуцил плюс ритуксимаб залишаються альтернативами для пацієнтів із низьким рівнем ризику, або коли протипоказана традиційна ХТ [III, C].

- Після імунохіміотерапії рекомендується проведення підтримуючої терапії ритуксимабом кожні 2 місяці протягом 2 років [I, B].

- Альтернативно можна розглянути можливість консолідуючої радіоімунотерапії після ХТ [II, B].

- Мієлоаблативна консолідуюча терапія з подальшою ASCT після ХТ не рекомендована в складі терапії першої лінії для пацієнтів із відповіддю на лікування [I, D].

- Пацієнтам із позитивним результатом серологічних досліджень на гепатит В, включаючи безсимптомних носіїв, наполегливо рекомендується проведення профілактичної противірусної терапії до 2 років після останнього прийому ритуксимабу [I, A].

- При підозрі на рецидив або прогресування наполегливо рекомендується проведення нової підтверджуючої біопсії.

- Локалізоване захворювання з наявними симптомами можна лікувати низькодозовою ПТЗП (2×2 Гр).

- При ранніх системних рецидивах (<12-24 місяці) віддають перевагу режиму без перехресної резистентності.

- Ритуксимаб слід додавати, якщо попередня схема лікування, що містила

антитіла, досягла ремісії тривалістю >6-12 місяців [IV, B]. У випадках рефрактерності до ритуксимабу або ремісій тривалістю <6 місяців рекомендований режим обінутузумаб-бендамустин (або інший ХТ режим) плюс підтримуюча терапія обінутузумабом [I, B].

- Рекомендована підтримуюча терапія ритуксимабом кожні 3 місяці тривалістю до 2 років [I, A].

- Високодозову ХТ з ASCT слід розглядати у пацієнтів із короткими першими ремісіями після режимів на основі ритуксимабу [II, B].

- При рецидиві FL комбінація леналідомід плюс ритуксимаб може застосовуватися у пацієнтів із короткими ремісіями після ХТ [II, B].

- У випадках з наявними симптомами та низьким пухлинним навантаженням можна застосовувати монотерапію ритуксимабом.

- У пацієнтів літнього віку із супутніми захворюваннями можна розглядати можливість проведення радіоімунотерапії [IV, B].

- При більш пізніх рецидивах рекомендований не-ХТ підхід [III, C]: леналідомід плюс ритуксимаб [II, B]; іделалісіб при подвійній рефрактерності лише за умови проведення антиінфекційної профілактики (ко-тримоксазол/ацикловір) та моніторингу CMV.

- В окремих пацієнтів молодшого віку з більш пізніми рецидивами та профілем високого ризику або з рецидивом після ASCT можна розглядати проведення alloSCT [IV, B].

ПЕРСОНАЛІЗОВАНА МЕДИЦИНА

Оскільки різні терапевтичні підходи можуть досягати тривалої відповіді на лікування у переважної більшості пацієнтів, вибір оптимального методу лікування головним чином залежить від клінічних факторів ризику, симптомів та пріоритетів для окремого пацієнта.

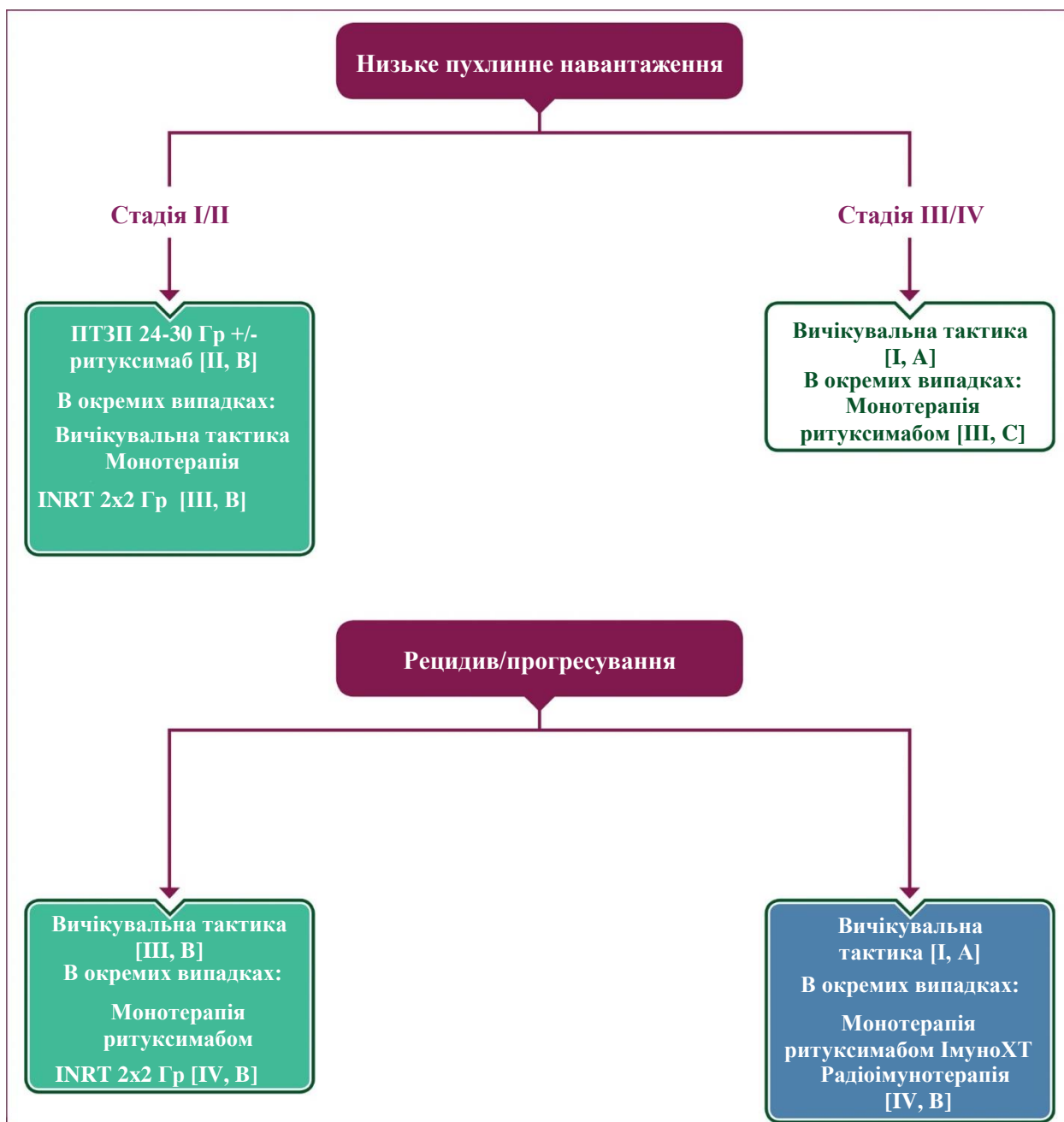


Рисунок 2. Рекомендації на основі консенсусу-FL із низьким пухлинним навантаженням.

ХТ, хіміотерапія; FL, фолікулярна лімфома; INRT, променева терапія залучених лімфовузлів; ПТЗП, променева терапія залучених полів.

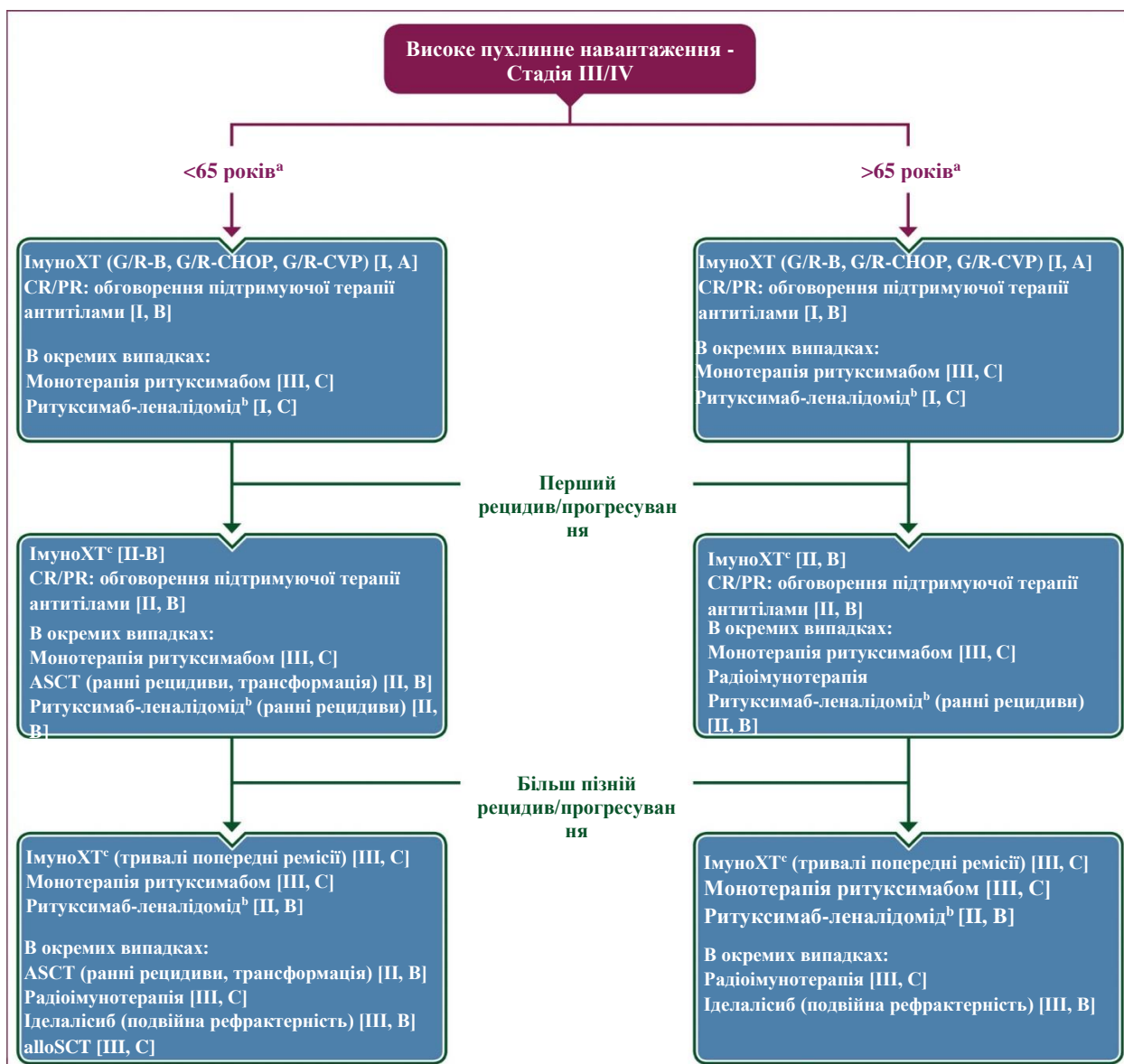


Рисунок 3. Рекомендації на основі консенсусу-FL із високим пухлинним навантаженням.

alloSCT, аlogenна трансплантація стовбурових клітин; ASCT, аутологічна трансплантація стовбурових клітин; B, бендамустин; СНОР, циклофосфамід, доксорубіцин, вінкристин, преднізолон; ХТ, хіміотерапія; ПВ, повна відповідь; СVP, циклофосфамід, вінкристин, преднізолон; FL, фолікулярна лімфома; G, обінутузумаб; ЧВ, часткова відповідь; R, ритуксимаб.

^a Біологічний вік (роки).

^b Поза показаннями.

^c Крайче застосовувати в випадках рефрактерності до ритуксимабу.

ПЕТ та МРХ-спрямовані індивідуальні стратегії лікування зараз оцінюються в клінічних дослідженнях, проте, ще не є частиною рутинної клінічної практики.

Дитяча FL є варіантом FL, вперше описаним у дітей, проте іноді вона зустрічається і у дорослих. Вона характеризується типовою локалізацією уражень, відсутністю BCL2-аберацій, недостатністю *t(14;18)*, гістологічним

ступенем злоякісності III та високим рівнем проліферації. Вона демонструє набагато більш в'ялий перебіг і може лікуватися виключно місцевою терапією, незважаючи на більш агресивні гістологічні властивості.⁵⁶

Схожим чином, ведення FL дуоденального типу повинне обмежуватися спостереженням лише до появи симптомів [IV, V].⁵⁷

ПОДАЛЬШЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ, ВІДДАЛЕНІ НАСЛІДКИ ТА ВИЖИВАНІСТЬ

Наступні МІНІМАЛЬНІ рекомендації спираються скоріше на консенсус, ніж на конкретні дані (Таблиця 7):

- Після місцевої ПТ: збір анамнезу та фізикальне обстеження кожні 6 місяців протягом 2 років, далі раз на рік, якщо є клінічні показання.

- Оцінка функції щитоподібної залози у пацієнтів з опроміненням ший через 1, 2 та 5 років.

- Після (під час тривалого) системного лікування: збір анамнезу та фізикальне обстеження кожні 3-6 місяців протягом 2 років, а в подальшому кожні 6-12 місяців [V, C].

- Загальний аналіз крові, стандартний біохімічний аналіз крові з визначенням рівнів Ig кожні 6 місяців протягом 2 років, далі лише за потреби для оцінки підозрілих симптомів.

- Мінімальне адекватне рентгенологічне або інші види обстежень кожні 6 місяців протягом 2 років та необов'язково раз на рік до 5 років. Регулярне проведення КТ не обов'язково поза клінічними дослідженнями, а ПЕТ-КТ не слід застосовувати з метою спостереження [V, D].

- Може проводитися скринінг на наявність МРХ в рамках клінічних досліджень, але він не повинен впливати на стратегії лікування в клінічній практиці.

- Адекватна профілактика (антибіотики та/або прийом IgG) у пацієнтів із симптомами рецидивуючих інфекційних захворювань і залежно від попереднього лікування (наприклад, флударабіном або бендамустином). Можна розглянути можливість ранньої сезонної вакцинації проти грипу

Таблиця 7. Рекомендоване спостереження після завершення терапії				
Обстеження	Деталі	Роки 1-2	Роки 3-5	Рік >5
Анамнез	В-симптоми (див. Таблиця 2)	Кожні 3-6 місяців	Кожні 6-12 місяців	Щорічно
Фізикальне обстеження	Особливо: периферичні ЛВ, печінка, селезінка	Кожні 3-6 місяців	Кожні 6-12 місяців	Щорічно
Лабораторне обстеження	Загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою	Кожні 3-6 місяців	Кожні 6-12 місяців	Щорічно
	Рівні ЛДГ, IgG	Кожні 3-6 місяців	Кожні 6-12 місяців	При підозрі на прогресування
Візуалізація (не обов'язково)	УЗД черевної порожнини	Кожні 6-12 місяців	Кожні 12-24 місяців	При підозрі на прогресування
	КТ шийного відділу, грудної клітки, черевної порожнини	Кожні 6-12 місяців	Кожні 12-24 місяців	При підозрі на прогресування

КТ, комп'ютерна томографія; IgG, імуноглобулін G; ЛДГ, лактатдегідрогеназа; ЛВ, лімфовузол.

МЕТОДОЛОГІЯ

Ці Настанови з клінічної практики були розроблені відповідно до стандартних операційних процедур ESMO щодо розроблення настанов з клінічної практики (<http://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-Guidelines-Methodology>). Досвідченими авторами була відібрана відповідна література. Резюме рекомендованих стратегій лікування поза межами клінічних досліджень наведено на **Рисунках 2** та **3**. Рівні доказовості та класи рекомендації застосовувалися за системою, наведеною в **Додатковій таблиці S1**, доступна за посиланням <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.008>.⁵⁸ Некласифіковані твердження розглядалися як затверджений стандарт клінічної практики експертами та відділом ESMO. Цей рукопис пройшов через процес анонімної колегіальної оцінки.

ПОСИЛАННЯ

1. Mounier M, Bossard N, Remontet L, et al. Changes in dynamics of excess mortality rates and net survival after diagnosis of follicular lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma: comparison between European population-based data (EUROCARE-5). *Lancet Haematol.* 2015;2:e481-e491.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. (revised). Lyon, France: IARC; 2017.
3. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26(Suppl 5):v116-v125.
4. Ott G, Katzenberger T, Lohr A, et al. Cytomorphologic, immunohistochemical, and cytogenetic profiles of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3. *Blood.* 2002;99:3806-3812.
5. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma e the Lugano Classification. *J Clin Oncol.* 2014;32:3059-3068.
6. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol.* 2009;27:4555-4562.
7. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood.* 2004;104:1258-1265.
8. Bachy E, Maurer MJ, Habermann TM, et al. A simplified scoring system in de novo follicular lymphoma treated initially with immunochemotherapy. *Blood.* 2018;132(1):49-58.
9. Pastore A, Jurinovic V, Kridel R, et al. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. *Lancet Oncol.* 2015;16:1111-1122.
10. Huet S, Tesson B, Jais JP, et al. A gene-expression profiling score for prediction of outcome in patients with follicular lymphoma: a retrospective training and validation analysis in three international cohorts. *Lancet Oncol.* 2018;19(4):549-561.
11. Sander B, de Jong D, Rosenwald A, et al. The reliability of immunohistochemical analysis of the tumor microenvironment in follicular lymphoma: a validation study from the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *Haematologica.* 2014;99:715-725.
12. Lowry L, Smith P, Qian W, et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol.* 2011;100(1):86-92.
13. Hoskin PJ, Kirkwood AA, Popova B, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomized phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:457-463.
14. MacManus MP, Fisher R, Roos D, et al. Randomized trial of systemic therapy after involved-field radiotherapy in patients with early-stage follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2018;36:2918-2925.
15. Herfarth K, Borchmann P, Schnaidt S, et al. Rituximab with involved field irradiation for early stage nodal follicular lymphoma: results of the MIR study. *Hemasphere.* 2018;2(6):e160.
16. Solal-Céligny P, Bellei M, Marcheselli L, et al. Watchful waiting in lowtumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of an F2-study database. *J Clin Oncol.* 2012;30:3848-3853.
17. Friedberg JW, Byrtek M, Link BK, et al. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol.* 2012;30:3368-3375.
18. Ardeschna KM, Smith P, Norton A, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;362:516-522.
19. Ardeschna KM, Qian W, Smith P, et al. Rituximab versus a watch-andwait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, nonbulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:424-435.
20. Kahl BS, Hong F, Williams ME, et al. Rituximab extended schedule or retreatment trial for low-tumor burden follicular lymphoma: eastern cooperative oncology group protocol e4402. *J Clin Oncol.* 2014;32:3096-3102.
21. Marcus R, Imrie K, Solal-Céligny 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;26:4579-4586.
22. 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 of patients with advanced stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone:

results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2005;106:3725-3732.

23. Herold M, Haas A, Srock 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;25:1986-1992.

24. Bachy E, Houot R, Morschhauser F, et al. Long-term follow up of the FL2000 study comparing CHVP-interferon to CHVP-interferon plus rituximab in follicular lymphoma. *Haematologica*. 2013;98:1107-1114.

25. Schulz H, Bohlius JF, Trelle S, et al. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:706-714.

26. Rummel M, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphoma: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;381:1203-1210.

27. Luminari S, Ferrari A, Manni M, et al. Long-term results of the FOLL05 trial comparing R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage symptomatic follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2018;36(7):689-696.

28. Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA, et al. Immunochemotherapy with obinutuzumab or rituximab for previously untreated follicular lymphoma in the GALLIUM study: influence of chemotherapy on efficacy and safety. *J Clin Oncol*. 2018;36(23):2395-2404.

29. Marcus R, Davies A, Ando K, et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1331-1344.

30. Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, et al. Rituximab plus lenalidomide in advanced untreated follicular lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;379:934-947.

31. Zucca E, Rondeau S, Vanazzi A, et al. Short regimen of rituximab plus lenalidomide in follicular lymphoma patients in need of first-line therapy. *Blood*. 2019;134:353-362.

32. Martinelli G, Schmitz SF, Utiger U, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *J Clin Oncol*. 2010;28:4480-4484.

33. Taverna CJ, Martinelli G, Hitz F, et al. Rituximab maintenance for a maximum of 5 years after single-agent rituximab induction in follicular lymphoma: results of the randomized controlled phase III trial SAKK 35/03. *J Clin Oncol*. 2016;34(5):495-500.

34. Huang YH, Hsiao LT, Hong YC, et al. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B. *J Clin Oncol*. 2013;31:2765-2772.

35. Bachy E, Seymour JF, Feugier P, et al. Sustained progression-free survival benefit of rituximab maintenance in patients with follicular lymphoma: long-term results of the PRIMA study. *J Clin Oncol*. 2019;37(31):2815-2824.

36. Hoster E, Unterhalt M, Hänel M, et al. Rituximab maintenance versus observation after immunochemotherapy (R-CHOP, R-MCP, R-FCM) in previously untreated follicular lymphoma: a randomised trial of GLSG and OSHO. *Hematol Oncol*. 2017;35(S2):32.

37. Rummel MJ, Buske C, Hertenstein B, et al. Four versus two years of rituximab maintenance (R-maintenance) following bendamustine plus rituximab (B-R): initial results of a prospective, randomized multicenter phase 3 study in first-line follicular lymphoma (the StiL NHL7-2008 MAINTAIN study). *Blood*. 2017;130(Supplement 1):483.

38. Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, et al. 90Yttrium-ibritumomabtiuxetan consolidation of first remission in advanced-stage follicular non-Hodgkin lymphoma: updated results after a median follow up of 7.3 years from the international, randomized, phase III first-line indolent trial. *J Clin Oncol*. 2013;31:1977-1983.

39. Lopez-Guillermo A, Canales MA, Dlouhy I, et al. A randomized phase II study comparing consolidation with a single dose of 90Y ibritumomab tiuxetan (Zevalin) (Z) vs. maintenance with rituximab (R) for two years in patients with newly diagnosed follicular lymphoma (FL) responding to R-CHOP. Preliminary results at 36 months from randomization. *Blood*. 2013;122:369.

40. Shadman M, Li H1, Rimsza L, et al. Continued excellent outcomes in previously untreated patients with follicular lymphoma after treatment with CHOP plus rituximab or CHOP plus 131I-tositumomab: long-term follow-up of phase III randomized study SWOG-S0016. *J Clin Oncol.* 2018;36(7):697-703.
41. Schaaf M, Reiser M, Borchmann P, et al. High-dose therapy with autologous stem cell transplantation versus chemotherapy or immunochemotherapy for follicular lymphoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:CD007678.
42. Cheson BD, Chua N, Mayer J, et al. Overall survival benefit in patients with rituximab-refractory indolent non-hodgkin lymphoma who received obinutuzumab plus bendamustine induction and obinutuzumab maintenance in the GADOLIN study. *J Clin Oncol.* 2018;36(22):2259-2266.
43. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, et al. AUGMENT: a phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019;37(14):1188-1199.
44. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, et al. PI3Kd inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med.* 2014;370:1008-1018.
45. Dreyling M, Santoro A, Mollica L, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase inhibition by copanlisib in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(35):3898-3905.
46. Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:1799-1806.
47. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol.* 2003;21:3918-3927.
48. Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M, et al. Autologous stem cell transplantation for patients with early progression of follicular lymphoma: a follow-up study of 2 randomized trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(6):1172-1179.
49. Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW, et al. Autologous transplantation in follicular lymphoma with early therapy failure: a national LymphoCare study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research analysis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(6):1163-1171.
50. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the national LymphoCare study. *J Clin Oncol.* 2015;33:2516-2522.
51. Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C, et al. Rituximab purging and/or maintenance in patients undergoing autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma: a prospective randomized trial from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol.* 2013;31:1624-1630.
52. Montoto S, Corradini P, Dreyling M, et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica.* 2013;98(7):1014-1021.
53. Coiffier B, Osmanov EA, Hong X, et al. Bortezomib plus rituximab versus rituximab alone in patients with relapsed, rituximab-naïve or rituximab-sensitive, follicular lymphoma: a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(8):773-784.
54. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. *N Engl J Med.* 2017;377(26):2545-2554.
55. Trotman J, Luminari S, Boussetta S, et al. Prognostic value of PET-CT after first-line therapy in patients with follicular lymphoma: a pooled analysis of central scan review in three multicentre studies. *Lancet Haematol.* 2014;1:e17-e27.
56. Louissaint Jr A, Ackerman AM, Dias-Santagata D, et al. Pediatric-type nodal follicular lymphoma: an indolent clonal proliferation in children and adults with high proliferation index and no BCL2 rearrangement. *Blood.* 2012;120:2395-2404.
57. Schmatz AI, Streubel B, Kretschmer-Chott E, et al. Primary follicular lymphoma of the duodenum is a distinct mucosal/submucosal variant of follicular lymphoma: a retrospective study of 63 cases. *J Clin Oncol.* 2011;29(11):1445-1451.
58. Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2001;33:139-144 (Adapted from: Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP et al. Purpose of quality standards for infectious diseases. *Clin Infect Dis* 1994;18:421).

59. 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):1110-1117.
60. Ardeschna KM, Smith P, Norton A, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;362(9383):516-522.