

ГЛАВА 41

НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ (С82-С85)

В течение последних десяти лет в Беларуси наблюдалось увеличение числа ежегодно заболевающих неходжкинскими лимфомами с 470 случаев в 2001 году до 638 в 2010 (в 1,4 раза).

В 2010 году в Республике Беларусь зарегистрировано 294 новых случая заболевания среди мужчин и 344 — среди женщин. У 102 больных (16,0%) установлена I стадия заболевания, у 146 (22,9%) – II, у 115 (18,0%) – III стадия, у 75 (11,8%) – IV стадия заболевания, у 200 больных (31,3%) стадия при первичном обращении не была установлена.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости всего населения республики составил $6,6^{0/0000}$, для мужчин – $6,5^{0/0000}$, для женщин – $6,7^{0/0000}$. Стандартизованные показатели заболеваемости — $4,5^{0/0000}$, $5,3^{0/0000}$, $4,0^{0/0000}$, соответственно.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 3 414 больных (1 529 мужчин и 1 885 женщин). Болезненность в целом по республике составила $35,3^{0/0000}$, $34,0^{0/0000}$ — у мужчин и $36,5^{0/0000}$ — у женщин.

В 2010 году умерло 355 больных неходжкинскими лимфомами (183 мужчины и 172 женщины). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом $3,7^{0/0000}$, $4,1^{0/0000}$ — у мужчин и $3,3^{0/0000}$ — у женщин, стандартизованный — $2,3^{0/0000}$, $3,1^{0/0000}$, $1,8^{0/0000}$ соответственно.

Одногодичная летальность для всего населения была 33,6%, у мужчин — 34,1%, у женщин — 33,1%.

Соотношение смертности и заболеваемости выглядело следующим образом: 0,56 – среди всего населения, 0,62 – у мужчин, 0,50 – у женщин.

326. Гистологическая классификация.

Диагноз заболевания устанавливается на основании морфологического исследования опухолевой ткани. Для гистологической диагностики рекомендуется проводить эксцизионную биопсию лимфоузла. На исследование берется самый ранний из появившихся лимфатических узлов, который удаляется полностью. При удалении узел не должен быть поврежден механически. Нежелательно для гистологического исследования использовать паховые лимфатические узлы, если имеются вовлеченные в процесс другие группы лимфатических узлов. Пункционная биопсия для верификации диагноза у первичных больных недостаточна. Однако у пациентов, требующих немедленного лечения, допустимо на первом этапе руководствоваться результатами цитологического исследования.

Проводится гистологическое исследование и иммунофенотипирование опухоли, а также молекулярно-генетическое исследование. Иммунофенотипирование опухоли может проводиться с помощью проточной цитометрии или иммуногистохимических методов. Преимуществом проточной цитометрии является возможность быстрого получения результата и оценка большого числа антигенов, недостаток метода – отсутствие корреляции с гистоархитектурой и клеточными характеристиками опухоли. Преимуществом

иммуногистохимического исследования является возможность оценки экспрессии антигенов с учетом морфологических признаков, также иммуногистохимическое исследование позволяет работать с фиксированной и архивной тканью (из парафиновых блоков).

326.1. Для иммуногистохимического исследования (на срезах из парафиновых блоков) рекомендуется следующий набор антител: CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD15, CD20, CD21, CD23, CD30, CD43, CD45, CD56, CD68, CD79A, CD138, CD246 (ALK), bcl-2, bcl-6, PAX5, EMA, cyclin D1, TdT, Ki 67, MPO, EBV, Fascin, granzyme B, Ig легких и тяжелых цепей.

Целью иммунофенотипирования является определение линейной принадлежности опухоли (В- или Т-клеточной), а также уровня нарушения клеточной дифференцировки и сродства опухолевой ткани определенной анатомической зоне нормального лимфатического узла. Этот метод исследования рассматривается как наиболее высокоинформативный компонент комплексной диагностики НХЛ.

326.2. В настоящее время в клинической практике для характеристики вариантов НХЛ используется классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2008 года (таблица 143).

Назначение проведения иммуногистохимического исследования и количество используемых маркеров в каждой конкретной ситуации определяет морфолог и только на основании данных световой микроскопии микропрепаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, с учетом результатов клинико-лабораторных исследований. В каждом конкретном случае нет необходимости использовать полный набор иммуногистохимических маркеров. Назначение молекулярно-генетического исследования также проводится морфологом, который интерпретирует полученные данные с результатами морфологии и иммунофенотипа и дает последующее заключение. Молекулярно-генетическое исследование выполняется только высококвалифицированными специалистами и может проводиться только в условиях лабораторий, оснащенных специальным оборудованием.

Классификация ВОЗ неходжкинских лимфом (2008 год) (таблица 143).

Таблица 143

В-клеточные лимфомы	Т-клеточные и НК-клеточные лимфомы
Лимфомы из предшественников В-клеток: В-лимфобластная лимфома/лейкоз	Лимфомы из предшественников Т-клеток: Т-лимфобластная лимфома/лейкоз
Лимфомы из зрелых В-клеток: Хронический лимфоцитарный лейкоз/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз Лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки Волосатоклеточный лейкоз	Лимфомы из зрелых Т и НК - клеток: Оспоподбная лимфома. Т-клеточная лимфома взрослых. Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип.

<p>Лимфоплазмацитарная лимфома / Макроглобулинемия Вальденстрема Болести тяжелых цепей Плазмноклеточная миелома Солидарная плазмоцитома костей Внекостная плазмоцитома Экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны лимфоидных тканей, ассоциированных со слизистыми оболочками (MALT-лимфома) Нодальная лимфома из клеток маргинальной зоны Фолликулярная лимфома Первичная кожная центрофолликулярная лимфома Лимфома из клеток мантийной зоны Диффузная В-крупноклеточная лимфома, неспецифическая:</p> <ul style="list-style-type: none"> В- крупноклеточная лимфома с большим количеством Т-клеток/гистиоцитов; лимфоматоидный гранулематоз; диффузная В-крупноклеточная лимфома, ассоциированная с хроническим воспалением; первичная кожная В-крупноклеточная лимфома; интраваскулярная В-крупноклеточная лимфома; ALK-позитивная В-крупноклеточная лимфома; плазмабластная лимфома; В-крупноклеточная лимфома, происходящая из HHV8- ассоциированной мультицентрической болезни Кастанмана; EBV позитивная В-крупноклеточная лимфома пожилых; первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома; первичная экссудативная лимфома <p>Лимфома Беркитта В-клеточная лимфома с морфологией, промежуточной между диффузной В-крупноклеточной лимфомой и классической лимфомой Ходжкина В-клеточная лимфома с морфологией, промежуточной между лимфомой Беркитта и диффузной В-крупноклеточной лимфомой</p>	<p>Т-клеточная лимфома ассоциированная с энтеропатией. Гепатоспленическая Т-клеточная лимфома. Подкожная панникулородобная Т-клеточная лимфома. Грибовидный микоз/синдром Сезари. Первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома. Первичная кожная gamma-delta Т-клеточная лимфома. Первичная кожная CD4 позитивная мелко/среднеклеточная Т-клеточная лимфома. Первичная кожная агрессивная эпидермотропическая CD8 позитивная цитотоксическая Т-клеточная лимфома. Периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифическая. Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома. Анапластическая крупноклеточная лимфома ALK-позитивная. Анапластическая крупноклеточная лимфома ALK-негативная.</p>
--	--

326.3. Иммунофенотипирование и генетическое исследование для дифференциальной диагностики лимфом из мелких (зрелых) В-лимфоцитов (таблица 144)

Таблица 144

Экспрессия пан-В-клеточных антигенов (CD20, CD79A, PAX5)						
Минимальный набор антител: CD5, CD10, CD23, BCL2, cyclin D1, BCL6, (CD25, CD103) ¹						
CD5+	CD23+	cyclin D1–	(t(11;14)–) ² хронический лимфоцитарный лейкоз/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома		(del 11q, del 17p) ² (del 13q) ²	
			(t(11;14)+) ² лимфома из клеток мантийной зоны ³			
	CD23–	cyclin D1+	(t(11;14)–) ² хронический лимфоцитарный лейкоз/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома		(del 11q, del 17p) ² (del 13q) ²	
			cyclin D1–			
CD5–	CD10+	BCL6+ BCL2+		(t(14;18)+) ² фолликулярная лимфома ⁴		
		CD10–	CD103+ CD25+		волосатоклеточный лейкоз	
	CD103– цитопл. Ig–		морфология (узлы из клеток маргинальной зоны, плазмочитоидность) клинические признаки (спленомегалия, поражение костного мозга, парапротеинемия)		лимфома из клеток маргинальной зоны	
			псевдофолликулярный тип строения клинические признаки (поражение костного мозга)		CD5– хронический лимфоцитарный лейкоз	
	CD103– цитопл. Ig+	морфология (узлы из клеток маргинальной зоны, плазмочитоидность), клинические признаки (спленомегалия, поражение костного мозга, парапротеинемия)		лимфоплазматическая лимфома/лимфома из клеток маргинальной зоны		
Примечания: 1 – определение экспрессии антигенов CD25, CD103 проводится методом проточной цитометрии, материалом для которой служит кровь, костный мозг, ткань лимфоузла (гомогенизат); 2 – проведение генетического исследования возможно только в условиях лабораторий, оснащенных специальным оборудованием, и может выполняться только квалифицированными специалистами; 3 – лимфома из клеток мантийной зоны в редких случаях может иметь профиль (cyclin D1–, t(11;14) –), диагноз устанавливается только после консультации с экспертами; 4 – профиль (BCL2+, t(14;18)+) отмечается только в 85% фолликулярных лимфом						

Иммунофенотипирование и генетическое исследование для дифференциальной диагностики лимфом из средних В-лимфоцитов (таблица 145).

Таблица 145

Экспрессия пан-В-клеточных антигенов (CD20, CD79A, PAX5)			
Рекомендуемый набор антител: CD5, CD10, BCL2, BCL6, cyclin D1, MUM1, Ki67			
CD5+	cyclin D1+	бластоидная лимфома из клеток мантийной зоны	
	cyclin D1– BCL6+/- MUM1+/-	CD5+ диффузная В-крупноклеточная лимфома	
CD5–	CD10+	BCL6+ BCL2– Ki67-95%	лимфома Беркитта/неклассифицируемая В-клеточная лимфома с морфологией, промежуточной между лимфомой Беркитта и диффузной В-крупноклеточной лимфомой ¹
		BCL6+ BCL2+	неклассифицируемая В-клеточная лимфома с морфологией, промежуточной между лимфомой Беркитта и диффузной В-крупноклеточной лимфомой ¹
	CD10–	BCL6+ BCL2– MUM1– Ki67>90%	лимфома Беркитта/неклассифицируемая В-клеточная лимфома с морфологией, промежуточной между лимфомой Беркитта и диффузной В-крупноклеточной лимфомой ¹
		BCL6+/- BCL2+ MUM1+/- Ki67 60–90%	неклассифицируемая В-клеточная лимфома с морфологией, промежуточной между лимфомой Беркитта и диффузной В-крупноклеточной лимфомой ¹
<p>Примечания: 1– для дифференциальной диагностики и верификации диагноза может выполняться генетическое исследование (MYC, BCL2, BCL6), но только при условии наличия лаборатории, оснащенной специальным оборудованием, и квалифицированных специалистов:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) лимфома Беркитта (MYC+, BCL2–, BCL6–); 2) неклассифицируемая В-клеточная лимфома с морфологией, промежуточной между лимфомой Беркитта и диффузной В-крупноклеточной лимфомой (MYC+/-, BCL2+, BCL6+/-); 3) неклассифицируемая В-клеточная лимфома с морфологией, промежуточной между лимфомой Беркитта и диффузной В-крупноклеточной лимфомой (MYC+/-, BCL6+, BCL2+) 			

Иммунофенотипирование и генетическое исследование для дифференциальной диагностики лимфом из крупных В-лимфоцитов (таблица 146).

Таблица 146

Экспрессия пан-В-клеточных антигенов (CD79A, CD20+/-, PAX5+/-)		
Рекомендуемый набор антител: CD5, CD10, BCL6, MUM1, cyclin D1, ALK, CD30, CD15, CD138, Ig		
CD5+	cyclin D1+	плеоморфная лимфома из клеток мантийной зоны
	cyclin D1–	CD5+ неспецифическая диффузная В-крупноклеточная лимфома

	BCL6+/- MUM1+/-		
CD5-	CD10+	неспецифическая диффузная В-крупноклеточная центрофоликулярная лимфома (BCL6+)	
	CD10-	BCL6+ MUM1-	неспецифическая диффузная В-крупноклеточная центрофоликулярная лимфома
		BCL6+ MUM1+	нецентрофоликулярные
		BCL6- MUM1+	постцентрофоликулярные

Иммунофенотипирование и генетическое исследование для дифференциальной диагностики лимфом из крупных нецентрофоликулярных/постцентрофоликулярных В-лимфоцитов (таблица 147)

Таблица 147

Экспрессия пан-В-клеточных антигенов (CD79A, CD20+/-, PAX5+/-)					
Рекомендуемый набор антител: CD20, PAX5, CD138, Ig легких и тяжелых цепей, ALK, CD30, CD15, EBV					
CD20+ (PAX5+)	CD30-	диффузная В-крупноклеточная лимфома, вариант с обилием Т-лимфоцитов и гистиоцитов (может быть BCL6+, MUM1-)		(EBER- HHV8-) ¹	
		диффузная В-крупноклеточная нецентрофоликулярная			
	CD30+	CD15-	первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома (может быть BCL6+, MUM1-)		
		CD15+ морфология, промежуточная с лимфомой Ходжкина	неклассифицируемая В-клеточная лимфома с морфологией, промежуточной между диффузной В-крупноклеточной лимфомой и классической лимфомой Ходжкина		
	пожилой возраст или иммунодефицитное состояние		EBV+ диффузная В-крупноклеточная лимфома		(EBER+ HHV8-) ¹
	экстранодальная локализация, ангиоцентрическое строение, обилие Т-лимфоцитов		лимфоматоидный гранулематоз		
	хроническое воспаление		диффузная В-крупноклеточная лимфома ассоциированная с хроническим воспалением		
	В-крупноклеточная лимфома на фоне HHV8-ассоциированной мультисистемной болезни Кастельмана (lambda+)				(EBER- HHV8+) ¹
CD20-	CD138+/-	EBV+	(HHV8-)		

(PAX5-)		плазмобластная лимфома	1
	(CD30+)	EBV+/- (HHV8+) ¹	первичная экссудативная лимфома
	ALK+	EMA+ EBV- lambda +	ALK+ диффузная В-крупноклеточная лимфома
	ALK-	EBV- kappa+ или lambda+ (HHV8-) ¹	анапластическая/плазмобластная миелома/плазмоцитома
Примечание: 1 – проведение генетического исследования возможно только в условиях лабораторий, оснащенных специальным оборудованием, и может выполняться только квалифицированными специалистами			

Иммунофенотипирование и генетическое исследование для дифференциальной диагностики В-клеточных лимфом кожной локализации (таблица 148)

Таблица 148

Экспрессия пан-В-клеточных антигенов (CD79A, CD20, PAX5)			
Рекомендуемый набор антител: CD10, BCL2, BCL6, MUM1, маркеры ФДК ¹ (CD21/23)			
CD10+	Первичная кожная фолликулярная лимфома		
CD10-	BCL2-	BCL6+ MUM1- (ФДК+/-)	первичная кожная центрофолликулярная лимфома (диффузное строение)
		BCL6- MUM1+/- (ФДК+)	первичная кожная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны
	BCL2+	BCL6+/- MUM1+ (ФДК-)	первичная кожная В-клеточная диффузная крупноклеточная лимфома нижних конечностей (leg type)
		BCL6- MUM1+/- (ФДК+)	первичная кожная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны
		BCL6+ MUM1- (ФДК+, фолликулярное строение)	первичная кожная фолликулярная лимфома
Примечание: 1 – ФДК – фолликулярные дендритические клетки			

Иммунофенотипирование и генетическое исследование для дифференциальной диагностики Т-клеточных лимфом с анапластической морфологией (таблица 149).

Таблица 149

Экспрессия пан-Т-клеточных антигенов (CD2, CD3, CD5, CD7) при отсутствии экспрессии пан-В-клеточных антигенов (CD79A, CD20)			
Рекомендуемый набор антител: CD30, CD15, PAX5, ALK			
CD30 +	ALK+	крупноклеточная анапластическая лимфома, ALK +	
	ALK–	PAX5+	диффузная В-крупноклеточная лимфома (аберрантная экспрессия Т-клеточных антигенов)
		CD15+	классическая лимфома Ходжкина (EBER+/-) ¹
		PAX5–	<u>Первичные кожные CD30- позитивные Т-клеточные лимфопролиферативные заболевания:</u> Лимфоматоидный папулез – полиморфное регрессирующее заболевание Первичная кожная крупноклеточная анапластическая лимфома – мономорфное прогрессирующее заболевание <u>Некожные:</u> крупноклеточная анапластическая лимфома ALK– <u>Интестинальная:</u> Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией (эозинофилия: клинические данные о целиакии); (CD25+) ² Т-клеточная лимфома/лейкоз взрослых, анапластический крупноклеточный подтип (HTLV1+) ¹
CD30 –	Периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифическая		
Примечания: 1 – проведение генетического исследования возможно только в условиях лабораторий, оснащенных специальным оборудованием, и может выполняться только квалифицированными специалистами; 2 – определение экспрессии антигенов CD25 проводится методом проточной цитометрии, материалом для которой служит кровь, костный мозг, ткань лимфоузла (гомогенизат)			

Иммунофенотипирование и генетическое исследование для дифференциальной диагностики Т-клеточных лимфом кожной локализации с неанапластической морфологией (таблица 150)

Таблица 150

Экспрессия пан-Т-клеточных антигенов (CD2, CD3, CD5, CD7) при отсутствии экспрессии пан-В-клеточных антигенов (CD79A, CD20)			
Рекомендуемый набор антител: CD2, CD5, CD7, CD4, CD8, CD15, CD30, CD56, PAX5, ALK, маркеры ПЦГ ¹ (perforin, granzyme B, TIA1), оптимально CD123 ²			
CD30+	Первичные кожные CD30-позитивные Т-клеточные лимфопролиферативные заболевания		
CD30–	Эпидермотропные	CD4+	грибовидный микоз ³ , синдром Сезари (CD2+ CD5+ CD7– CD8– ПЦГ–); Т-клеточная лимфома/лейкоз взрослых (HTLV1+) ⁴
		CD4–	CD8+ (CD2– CD5– CD7+/- CD56– ПЦГ+) первичная кожная агрессивная эпидермотропная цитотоксическая CD8-позитивная Т-клеточная лимфома

			CD8–	(CD2+ CD5– CD7+/- CD56+/-ПЦГ+) кожная γ/δ Т-клеточная лимфома (часто, поражение кожи и подкожной клетчатки)
Кожа и подкожная клетчатка	CD4+		CD56+	1) (CD2+ CD7+ CD56+) миелоидная саркома 2) (CD3– CD5– CD123+ CD68+) бластная плазмцитойдная опухоль из дендритических клеток
			CD56–	1) Т-клеточная лимфома из клеток мелкого/среднего размера 2) периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифическая (крупные/средние клетки)
	CD4–		CD8+	(CD2+ CD5– CD7+ CD56– ПЦГ +) панникулитоподобная Т-клеточная лимфома подкожной жировой клетчатки (CD2+ CD5– CD7+/- CD56+/- ПЦГ+) кожная γ/δ Т-клеточная лимфома
			CD8–	периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифическая
			EBV+	(CD2+ CD7– CD56+ ПЦГ +) экстранодальная Т/НК-клеточная лимфома, назальный тип
			EBV–	(CD2+ CD5– CD7+/- CD56+/- ПЦГ+) кожная γ/δ Т-клеточная лимфома
<p>Примечания : 1 – ПЦГ– протеины цитотоксических гранул (perforin, granzyme B, TIA1), коммерчески доступные – granzyme B (ДАКО); 2 – определение экспрессии антигенов CD123 проводится методом проточной цитометрии, материалом для которой служит кровь, костный мозг, ткань лимфоузла (гомогенизат); 3 – небольшое число случаев грибовидного микоза может иметь фенотип (CD30+ CD4– и CD8+/-); 4 – проведение генетического исследования возможно только в условиях лабораторий, оснащенных специальным оборудованием, и может выполняться только квалифицированными специалистами</p>				

Иммунофенотипирование и генетическое исследование для дифференциальной диагностики экстранодальных некожных лимфом с неанапластической морфологией (таблица 151)

Таблица 151

Рекомендуемый набор антител: CD2, CD5, CD7, CD4, CD8, CD15, CD30, CD56, PAX5, ALK, маркеры ПЦГ ¹ (perforin, granzyme B, TIA1)		
CD5- CD4- CD8- CD30- CD56+ ПЦГ	Экстранодальная Т/НК-клеточная лимфома, назальный тип/Т-клеточная лимфома, средняя линия лица, верхние дыхательные пути, яички, ЖКТ)	(EBER+) 2

CD30+	ALK+	ALK+ крупноклеточная анапластическая лимфома, вариант с мелкими клетками или обилием гистиоцитов	(EBER-) 2
	ALK-	T-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией (интестинальная с поражением других органов брюшной полости и вне брюшной полости; клинические данные о целиакии (CD 5- CD7- CD4- CD8-/+ CD56-/+ , granzyme B+) другие локализации, целиакия отсутствует – неспецифическая периферическая T-клеточная лимфома	
CD30-	(CD5- CD7- CD4- CD8- CD56+ granzyme B-)	гепатоспленическая T-клеточная лимфома (поражение печени, селезенки, синусов костного мозга и иммуносупрессия)	
	Другие локализации	периферическая T-клеточная лимфома, неспецифическая	
<p>Примечания: 1 – ПЦГ – протеины цитотоксических гранул (perforin, granzyme B, TIA1), коммерчески доступные – granzyme B (ДАКО); 2 – проведение генетического исследования возможно только в условиях лабораторий, оснащенных специальным оборудованием, и может выполняться только квалифицированными специалистами</p>			

Иммунофенотипирование и генетическое исследование для дифференциальной диагностики T-клеточных лимфом нодальной (узловой) локализации с неанапластической морфологией (таблица 152)

Таблица 152

Рекомендуемый набор антител: CD2, CD5, CD7, CD4, CD8, CD15, CD30, CD56, ALK, CD 25 ¹ маркеры ФДК ² (CD21/23)		
CD30 + ALK +	ALK+ крупноклеточная анапластическая лимфома, вариант с мелкими клетками или обилием гистиоцитов	
CD30 +/- ALK -	CD10+ BCL6+ CD4+/-	Ангиоиммунобластная T-клеточная лимфома – пролиферация посткапиллярных венул и ФДК+ Периферическая T-клеточная лимфома, нодальная ФДК+
	CD10 -	(CD2+ CD5+ CD7- CD 25+ CD56-) ¹ T-клеточная лимфома/лейкоз взрослых (HTLV1+) ³
	BCL6 -	периферическая T-клеточная лимфома, неспецифическая (HTLV1-) ³
<p>Примечания: 1 – определение экспрессии антигенов CD25 проводится методом проточной цитометрии, материалом для которой служит кровь, костный мозг, ткань лимфоузла (гомогенизат); 2 – ФДК – фолликулярные дендритические клетки 3 – проведение генетического исследования возможно только в условиях лабораторий, оснащенных специальным оборудованием, и может выполняться только квалифицированными специалистами</p>		

327. Классификация по стадиям (Ann Arbor, 1971) (таблица 153).

Таблица 153

Стадия I	Поражение одной лимфатической зоны или лимфатической структуры (I). Поражение одной лимфатической зоны или лимфатической структуры с вовлечением прилежащих тканей (IE). Локализованное поражение одного экстралимфатического органа (IE).
Стадия II	Поражение двух и более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы (II). Поражение двух и более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы с вовлечением прилежащих тканей (IIE). Локализованное поражение одного экстралимфатического органа и его регионарных лимфатических узлов с или без поражения других лимфатических зон по ту же сторону диафрагмы (IIE).
Стадия III	Поражение лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы (III), которое может сочетаться с локализованным поражением одного экстралимфатического органа или ткани (IIIE), или с поражением селезенки (IIIS), или с поражением того и другого (IIIE + S).
Стадия IV	Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с или без поражения лимфатических узлов. Изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов.

327.1. На прогноз заболевания оказывает влияние также и целый ряд клинических характеристик, которые определяются международным прогностическим индексом (далее – МПИ).

Международный прогностический индекс (IPI) для всех пациентов (каждый показатель оценивается в 1 балл) (таблица 154):

Таблица 154

Показатель	Оценка IPI
Возраст - 60 лет и старше	Низкий – 0 или 1
Уровень ЛДГ в сыворотке крови – любое значение выше нормы	Низкий промежуточный – 2
Статус ECOG – 2-4 балла	Высокий промежуточный – 3
Стадия – III-IV	Высокий – 4 или 5
Экстранодальное поражение – более одного	

327.2. Возраст-ассоциированный международный прогностический индекс (aaIPI) для пациентов моложе 60 лет (таблица 155):

Таблица 155

Показатель	Оценка aaIPI
Стадия – III-IV	Низкий – 0
Уровень ЛДГ в сыворотке крови – любое значение выше нормы	Низкий промежуточный – 1
Статус ECOG – 2-4 балла	Высокий промежуточный – 2
	Высокий – 3

328. Диагностические мероприятия.

328.1. Детальный сбор анамнеза с особым вниманием к наличию симптомов интоксикации и темпу роста лимфатических узлов.

Тщательное пальпаторное обследование всех групп периферических лимфатических узлов (подчелюстных, шейно-надключичных, подключичных, подмышечных, подвздошных, паховых, бедренных, локтевых, затылочных, кубитальных, брахиальных, подколенных), печени, селезенки.

Осмотр ЛОР-врача (состояние небных миндалин и носоглотки) + фибролярингоскопия.

УЗИ: всех групп периферических лимфатических узлов, включая шейные, над- и подключичные, подмышечные, паховые, бедренные;

брюшной полости с исследованием печени, селезенки, парааортальных, подвздошных лимфатических узлов, мезентериальных.

Компьютерная томография шеи, органов грудной клетки и брюшной полости, малого таза.

Сцинтиграфия с галлием при лимфомах высокой степени злокачественности.

Остеосцинтиграфия (по показаниям).

Рентгенография костей при наличии жалоб у больного на боли, а также при выявлении изменений на сцинтиграммах.

Группа крови и резус-фактор.

Общий анализ крови, включая содержание эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитарную формулу, СОЭ.

Биохимическое исследование крови: креатинин, мочевины, билирубин, общий белок, альбумин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, щелочная фосфатаза, К, Na, Ca, мочевиная кислота (при агрессивном типе лимфом).

Биопсия костного мозга (трепанобиопсия крыла подвздошной кости) и миелограмма. Цитологического исследования недостаточно.

Анализ крови на ВИЧ, гепатит В и С (при планировании лечения с ритуксимабом).

328.2. При некоторых особых клинических вариантах НХЛ требуется проведение специфических дополнительных методов обследования.

При поражении оболочек спинного и головного мозга:

осмотр невролога;

люмбальная пункция с определением клеточности ликвора, цитологическое и биохимическое исследование;

КТ или МРТ головного и/или уровня поражения спинного мозга.

При первичном поражении одного из отделов желудочно-кишечного тракта дополнительно должны быть обследованы все его отделы.

При поражении яичка:

УЗИ второго яичка;

люмбальная пункция.

Следует отметить, что риск поражения центральной нервной системы увеличивается при массивном поражении средостения, яичек, придаточных пазух, лейкоемической трансформации костного мозга, лимфоме из клеток

мантии, лимфобластной лимфоме и лимфоме Беркитта. В этих случаях всегда следует обсуждать вопрос о диагностической люмбальной пункции с одновременным введением метотрексата, цитарабина и дексаметазона.

Дополнительному исследованию должны быть подвергнуты органы, со стороны которых больной испытывает дискомфорт.

329. Лечение НХЛ.

Выбор тактики лечения больных НХЛ определяется на основании уточнения специфического типа лимфомы с учетом при необходимости клеточного подварианта опухоли, локализации очагов поражения.

329.1. Основным методом лечения НХЛ является химиотерапия, применяемая в виде комбинаций различных цитостатических препаратов. Лечение чаще всего проводится короткими курсами с интервалами 2–3 недели. Для определения чувствительности опухоли к каждому конкретному виду химиотерапии необходимо провести не менее двух циклов лечения. При отсутствии эффекта после двух циклов обоснован переход на другой режим химиотерапии. Изменение режима химиотерапии требуется и в ситуации, если после значительного уменьшения размеров лимфатических узлов после очередного курса лечения происходит их увеличение в интервале между курсами, что должно рассматриваться как резистентность опухоли к использовавшейся комбинации цитостатиков. При неэффективности стандартных режимов химиотерапии всегда следует обсуждать вопрос о возможности проведения высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток.

329.2. Критерии оценки эффекта терапии.

329.2.1. Полная регрессия:

- полное исчезновение всех ранее выявляемых клинически и рентгенологически проявлений заболевания и нормализация всех биохимических отклонений, включая ЛДГ;
- все лимфоузлы должны регрессировать до нормального размера ($\leq 1,5$ см в наибольшем поперечном измерении для лимфоузлов размером более 1,5 см до начала лечения); пораженные лимфоузлы размером 1,1–1,5 см в наибольшем поперечном измерении должны уменьшиться до ≤ 1 см или более чем на 75% от суммы измерений пораженных узлов;
- селезенка, увеличенная до начала лечения, должна уменьшиться до нормальных размеров;
- пораженный костный мозг до начала лечения должен быть интактным при повторном выполнении биопсии из того же места, что и до начала лечения; проточная цитометрия, молекулярные или генетические методы не рассматриваются как рутинная оценка состояния костного мозга и могут использоваться только в рамках клинических исследований;

329.2.2. Неподтвержденная полная регрессия:

- остаточные лимфоузлы размером более 1,5 см, которые уменьшились в размерах в процессе лечения более чем на 75%;
- неопределенное состояние костного мозга (увеличение количества и размеров агрегатов без цитологической или архитектурной атипии).

329.2.3. Частичная регрессия:

- уменьшение более чем на 50% суммы наибольших размеров, по крайней мере, 6 опухолевых очагов; если очаг один, то его наибольший поперечный диаметр должен уменьшиться, по крайней мере, на 50%;
- не должно быть новых очагов, ни один из старых очагов не должен увеличиться в размерах;
- размеры печени и селезенки должны уменьшиться до нормальных;
- размеры узлов в печени и селезенке должны уменьшиться более чем на 50%;
- оценка состояние костного мозга не имеет значения, поскольку это является неизмеримым проявлением болезни;

329.2.4. Стабилизация болезни:

- меньше чем частичная регрессия (см. выше) при отсутствии данных за прогрессирование заболевания (см. ниже).

329.2.5. Прогрессирование заболевания:

- появление нового очага поражения или увеличение более чем на 50% ранее определяемого очага поражения;
- увеличение более чем на 50% наибольшего диаметра любого ранее определяемого очага поражения размером более 1 см в поперечном измерении.

Примечание:

КТ-исследование должно быть выполнено не позднее чем через 2 месяца после завершения лечения.

Повторное исследование костного мозга необходимо выполнять только у больных с исходным поражением костного мозга для подтверждения полной ремиссии или по клиническим показаниям в связи с выявлением «новых» отклонений в общем анализе крови или мазке крови.

330. Фолликулярная лимфома.

Степень злокачественности фолликулярной лимфомы определяется подсчетом числа бластов в 10 полях зрения при большом увеличении микроскопа (объектив x40).

Grade 1. 0-5 центробластов в поле зрения.

Grade 2. 6-15 центробластов в поле зрения.

Grade 3. более 15 центробластов в поле зрения:

3a. имеются центроциты;

3b. нет центроцитов, имеются поля центробластов.

Фолликулярная лимфома Grade 3 рассматривается как агрессивная лимфома и лечится по протоколу диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

330.1. Международный прогностический индекс для фолликулярной лимфомы (FLIPI-1) (таблица 156).

Таблица 156

Фактор риска	Значение
Возраст	> 60 лет
Стадия (Ann Arbor)	III или IV
Уровень гемоглобина	< 120 г/л
Уровень ЛДГ	повышение уровня (любое значение выше нормы);
Кол-во пораженных	

Каждый параметр оценивается в 1 балл: низкий риск – 0-1 балл, промежуточный риск – 2 балла, высокий риск – 3-5 баллов.

330.2. Стадия I-II (Grade I и Grade II).

Для небольшого числа больных с ограниченными I-II стадиями заболевания потенциально излечивающей может быть лучевая терапия, которую следует проводить расширенными полями. Режим облучения: разовая доза 1,8 Гр 5 раз в неделю, суммарная доза – 30-40 Гр.

При наличии большого объема опухоли (размер отдельных лимфатических узлов более 10 см) лечение начинают с химиотерапии, используя режимы, применяемые при распространенных формах заболевания. После 4–6 курсов химиотерапии проводится облучение зон поражений и смежных областей в суммарной очаговой дозе 36 Гр.

330.3. III-IV стадии (Grade I и Grade II).

Для большей части пациентов с распространенными III и IV стадиями излечивающей терапии в настоящее время не существует. Поскольку естественное течение болезни характеризуется спонтанными регрессиями до 25% случаев, химиотерапию следует начинать только при появлении В-симптомов, поражении костного мозга, наличии большого объема опухоли, компрессии жизненно важных органов, появлении плеврита/асцита.

В 4-х рандомизированных исследованиях показано, что раннее начало лечения у асимптоматических больных не приводит к повышению выживаемости.

Если целью терапии являются полная ремиссия или длительная безрецидивная выживаемость терапией выбора служат ритуксимаб в комбинации с химиотерапевтическими режимами: СНОР, СVP, FC или FM. Химиотерапия проводится до достижения максимального эффекта, и затем проводятся два дополнительных курса.

Монотерапия моноклональными антителами (ритуксимаб) или монотерапия алкилирующими препаратами (хлорамбуцил) является альтернативой для пациентов низкого риска или при наличии противопоказаний к проведению более интенсивной химиоиммунотерапии.

При наличии противопоказаний к проведению комбинированной химиотерапии может использоваться монокимиотерапия хлорамбуцилом.

330.4. Рецидив заболевания.

Для исключения вторичной трансформации в агрессивную лимфому рекомендовано выполнение повторных биопсий.

Выбор терапии второй линии зависит от эффективности предшествующего режима. При ранних рецидивах (<12 месяцев), предпочтительно применение схем химиотерапии, не обладающих перекрестной резистентностью (например, FCM после СНОР). Повторное использование ритуксимаба во второй линии рекомендуется в случае длительности первой ремиссии более 6 месяцев после использования препарата в первой линии.

У пациентов с полной или частичной регрессией после проведения химиотерапии поддерживающая терапия ритуксимабом продолжительностью до 2-х лет не обладает выраженными побочными эффектами и, как показал системный мета-анализ, существенно увеличивает время до прогрессирования и показатель общей выживаемости.

Может быть рассмотрено применение потенциально излечивающей трансплантации аллогенных стволовых клеток (в том числе с режимами кондиционирования пониженной токсичности).

При лечении хлорамбуцилом не исключается одновременное применение преднизолона.

В качестве самостоятельного метода лечения у больных фолликулярными лимфомами с распространенными стадиями болезни может использоваться гормонотерапия преднизолоном (метилпреднизолоном), который назначается короткими курсами 7-14 дней в дозе 30-60 мг/м² внутрь с быстрой отменой в течение 3-4 дней. Повторяют лечение каждые 3-4 недели.

331. Диффузные В-крупноклеточные лимфомы.

331.1. В-крупноклеточная лимфома неспецифическая.

При планировании лечения следует исходить из положения, что больные с этим вариантом НХЛ, независимо от стадии заболевания, являются потенциально излечимыми. Лечение их всегда начинается с химиотерапии с использованием схемы R-СНОР.

Лечебная стратегия должна строиться в соответствии с возрастом больного, показателями МПИ, возраст-ассоциированного МПИ, а также возможностью проведения дозо-интенсифицированных программ. При наличии большой опухолевой массы должны быть приняты меры для профилактики синдрома лизиса опухоли. Следует избегать редукции доз препаратов для профилактики гематологической токсичности. Назначения колониестимулирующих факторов при фебрильной нейтропении является полностью оправданным у пациентов, получающих терапию с целью излечения.

За 2-3 дня до начала химиотерапии больным, особенно с большой опухолевой массой, необходимо назначение аллопуринола внутрь в дозе 600 мг и затем по 300 мг ежедневно в течение 10-14 дней для профилактики синдрома лизиса опухоли.

Синдром лизиса опухоли развивается в течение 12-72 часов после начала химиотерапии. Лабораторные маркеры, подтверждающие наличие синдрома лизиса опухоли до манифестации клинических проявлений: повышении в сыворотке крови более чем на 25% от исходного уровня концентрации мочевой кислоты, калия или фосфора или снижение концентрации кальция на 25%.

331.2. Профилактика поражения центральной нервной системы (ЦНС):

Больным с поражением придаточных пазух носа, яичек, эпидуральной оболочки, костного мозга, наличием более одного экстракраниального очага поражения показана профилактика поражения ЦНС: метотрексат (15 мг), цитарабин (40 мг), дексаметазон (4 мг) интратекально при каждом курсе химиотерапии.

331.3. Молодые пациенты группы низкого и низкого промежуточного риска ($aaIP1 \leq 1$):

Стандартной терапией для всех стадий диффузной В-крупноклеточной лимфомы считается проведение 8 курсов химиотерапии по схеме R-СНОР. Если полная регрессия достигнута после двух курсов лечения, общее число курсов может быть сокращено до 6.

Поскольку, роль консолидирующей лучевой терапии на области исходно пораженных зон не ясна, вопрос о назначении лучевой терапии решается в каждом случае индивидуально.

331.4. Молодые пациенты группы промежуточно-высокого и высокого риска ($aaIP1 \geq 2$):

В настоящее время для данной категории больных не существует стандартов лечения, обладающих желаемой эффективностью. Пациенты, относящиеся к данной группе, предпочтительно должны получать лечение в рамках клинических исследований.

Наиболее часто применяемая терапия включает 8 курсов химиотерапии по схеме R-СНОР. Могут быть также назначены интенсифицированные режимы с укорочением интервалов между ними или с эскалацией доз препаратов.

Высокодозная химиотерапия с трансплантацией стволовых клеток в первой линии остается экспериментальным подходом, однако недавние исследования II фазы показали обнадеживающие результаты.

Проведение консолидирующей радиотерапии на области массивного поражения с целью профилактики рецидивов не является эффективным.

331.5. Пациенты 60-80 лет:

Стандартом лечения считаются 8 циклов химиотерапии по схеме R-СНОР.

Применение консолидирующей лучевой терапии у пациентов с локализованными формами болезни не приводит к улучшению результатов лечения.

331.6. Пациенты старше 80 лет:

Терапия по схеме R-СНОР может быть применена только у соматически сохраненных пациентов. Как было показано на небольших группах больных, терапия с применением редуцированных доз препаратов может приводить к получению полных ремиссий и длительной выживаемости даже у самых пожилых пациентов.

Поскольку в ходе и после лечения ритуксимабом может развиваться реактивация перенесенных ранее вирусных инфекций, то у больных с перенесенными ранее тяжелыми вирусными заболеваниями (особенно гепатит В, гепатит С), ритуксимаб не назначается. Этим больным проводятся курсы химиотерапии по схеме СНОР.

Некоторые экстранодальные формы диффузной В-крупноклеточной лимфомы требуют специального терапевтического подхода.

Терапия первичной лимфомы ЦНС описана в разделе «Новообразования центральной нервной системы».

Первичная лимфома с поражением яичек характеризуется высоким риском рецидивов с преимущественным вовлечением экстранодальных зон. Профилактика поражения ЦНС у данной категории пациентов является обязательной. После завершения химиотерапии должно быть проведено облучение контрлатерального яичка с профилактической целью в дозе 30-36 Гр.

331.7. Рефрактерные лимфомы и ранние рецидивы (возврат болезни в течение 6 месяцев после окончания лечения).

Если в ходе химиотерапии не удается достигнуть полной ремиссии или наступил ранний рецидив, обязательно обсуждается вопрос о применении высокодозной химиотерапии. В ситуации, когда больной не подлежит этому методу лечения, проводится лучевая терапия на зоны поражения. Показано проведение химиотерапии 2-й линии (DHAP, ESHAP, MINE, ICE, GEMOX, GDP, CEP, DA-EPOCH).

331.8. Поздние рецидивы (возврат болезни в срок более 6 месяцев после окончания лечения).

Рецидив должен быть в любом случае подтвержден гистологически, особенно при возникновении ≥ 12 месяцев после установления первоначального диагноза. Это необходимо также для подтверждения сохранения экспрессии CD20.

С этой целью проведение трепанобиопсии опухоли может считаться достаточным.

Пациентам, которым планируется проведение терапии с целью излечения, следует проводить стадирование рецидива, идентичное для первичных больных.

Для соматически сохраненных пациентов без выраженных функциональных нарушений в возрасте до 65 лет, получавших в первой линии терапию ритуксимабом и антрациклин-содержащие режимы, показано проведение химиотерапии второй линии (DHAP, ESHAP, MINE, ICE, GEMOX, GDP). При наличии эффекта – рассматривается вопрос о проведении высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых клеток.

Пациенты, не подходящие для высокодозной химиотерапии, могут быть лечены по любым схемам второй линии (DHAP, ESHAP, MINE, ICE, GEMOX, GDP, CEP, DA-EPOCH) при необходимости – в сочетании с облучением пораженных зон.

Пациентам этой группы возможно повторное применение ритуксимаба с любым режимом химиотерапии.

331.9. Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома.

Является одним из морфологических субвариантов В-крупноклеточной диффузной лимфомы. Локализуется в переднем средостении и исходит из вилочковой железы, а физиологическими представителями клеток лимфомы являются В-клетки тимуса. Лечение проводится соответственно терапии В-крупноклеточных диффузных лимфом с использованием схемы R-CHOP. Число курсов 6-8. При этом варианте лимфом после завершения химиотерапии

проводится облучение средостения в СОД 40 Гр, чтобы уменьшить риск возникновения локального рецидива.

331.10. Интраваскулярная В-крупноклеточная лимфома.

Является также одним из морфологических субвариантов В-крупноклеточной диффузной лимфомы. Встречается крайне редко. Характеризуется агрессивным течением. Все случаи интраваскулярной В-крупноклеточной лимфомы должны рассматриваться как диссеминированный процесс. Поражает кожу, легкие, почки, надпочечники, центральную нервную систему. Лечение не разработано. Оправдано использование тех же схем химиотерапии, что и при других вариантах В-крупноклеточных лимфом.

332. Первичная экссудативная лимфома.

Проявляется обычно экссудативными выпотами без наличия опухолевых масс (лимфоаденопатии, органного поражения). В подавляющем большинстве случаев ассоциирована с ВИЧ инфекцией.

Для лечения используются, как правило, антрациклин-содержащие схемы химиотерапии, в частности, СНОР. В CD20-позитивных случаях оправдано применение схемы R-СНОР. Прогноз крайне неблагоприятный, медиана выживаемости составляет 6 месяцев.

333. Мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома.

Отличается склонностью к ранней диссеминации. В момент диагностики у 61-90% больных имеется поражение костного мозга. Только примерно у 2% больных заболевание диагностируется в ранних стадиях заболевания. По иммунофенотипическим характеристикам и клиническому течению идентична хроническому лимфолейкозу (В-ХЛЛ), что и обуславливает одинаковую лечебную тактику. Часто на фоне этого варианта лимфомы развиваются сопутствующие заболевания, обусловленные имеющимся иммунодефицитом (пневмонии, бронхиты и другие воспалительные процессы).

В соответствии с определением лимфома из малых лимфоцитов характеризуется наличием лимфоаденопатии и/или спленомегалии. Лимфомы из малых лимфоцитов имеют иммунофенотип, идентичный хроническому лимфолейкозу. Диагноз должен быть подтвержден морфологическим исследованием лимфоузла или другой пораженной структуры. Если имеется поражение периферической крови и костного мозга, то заболевание трактуется как хронический лимфолейкоз. При поражении лимфоузлов и других тканей – лимфома из мелких лимфоцитов.

333.1. Для лечения больных с истинно локализованным процессом (стадия I по системе An Arbor) используется лучевая терапия. Режим облучения: разовая доза 1,8 Гр 5 раз в неделю, суммарная доза – 30-40 Гр.

333.2. Лечение больных стадии II-IV (по системе An Arbor)

Лечению подлежат пациенты при наличии следующих признаков активации болезни: выраженные В-симптомы, цитопения, не являющаяся следствием аутоиммунных нарушений; осложнения, вызванные увеличенными лимфатическими узлами и сплено/гепатомегалией, а также больные с аутоиммунными анемией и тромбоцитопенией, плохо поддающимися терапии стероидами.

Соматическая сохранность и отсутствие тяжелой сопутствующей патологии должно лежать в основе выбора терапии. Для начальной терапии соматически сохранных больных (физически активны, без серьезной сопутствующей патологии, с сохранной почечной функцией) терапией выбора служит схема FC. Для соматически отягощенных пациентов, терапия хлорамбуцилом в первой линии остается стандартом лечения. Альтернативой могут служить режимы на основе пуриновых аналогов в редуцированных дозах, кортикостероиды.

333.3. Вторая линия химиотерапии

Первая линия терапии может быть проведена повторно, если рецидив или прогрессирование развились более чем через 12 месяцев от начального лечения. Если рецидив развился в течение 12 месяцев от начального лечения, показана смена режима химиотерапии с включением в программу лечения ритуксимаба. При назначении ритуксимаба врач должен тщательно оценить соотношение польза-риск для конкретного пациента. Поскольку в ходе и после лечения ритуксимабом может развиваться реактивация перенесенных ранее вирусных инфекций, то у больных с перенесенными ранее тяжелыми вирусными заболеваниями (особенно гепатит В, гепатит С), ритуксимаб не назначается.

Для выбора терапии необходимо определение цитогенетических аномалий, в особенности делеций хромосомы 17 (del 17p) хромосомы 11 (del 11q) посредством флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH).

Пациенты носители делеции 17p резистентны к стандартным режимам химиотерапии (монотерапия флударабином или комбинация FC). Введение в практику химиоиммунотерапии (R-FC), также не повлияло на показатель безрецидивной выживаемости, которая остается непродолжительной. Негативное влияние del (11q) на прогноз может, однако, быть преодолено иммунохимиотерапией с применением флударабина, циклофосфида и ритуксимаба (R-FC).

Используются следующие препараты и/или комбинированные схемы: хлорамбуцил, алемтузумаб, флударабин, FC, CHOP, DA-EPOCH. К любому из режимов лечения может быть добавлен ритуксимаб.

Вместе с тем, аллогенная трансплантация стволовых клеток является единственным методом излечения больных группы высокого риска наличием del (17p) или del (11q), а также во всех случаях рефрактерного течения болезни.

Аутологичная трансплантация стволовых клеток не показала преимуществ в сравнении с современной иммунохимиотерапией и не должна более рассматриваться как терапевтическая опция при мелкоклеточной лимфоцитарной лимфоме.

334. В-клеточная лимфома из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT-лимфома).

Может встречаться первичное поражение паращитовидной железы, щитовидной железы, орбиты, легочной ткани, молочной железы, кожи.

При локализованных формах проводится локальное лечение – лучевая терапия с включением в поле облучения пораженного органа и регионарных

лимфатических узлов или операция. Режим облучения: разовая очаговая доза 1,5 Гр, суммарная – 30 Гр.

Для лечения распространенных стадий используются режимы химиотерапии как при фолликулярной лимфоме.

335. Экстранодальная В-клеточная лимфома из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой желудка (MALT-лимфома желудка)

Клинически MALT-лимфома желудка проявляется неспецифическими симптомами, приводящими пациента на эндоскопическое исследование. При гастроскопии, как правило, определяется неспецифический гастрит или язвенный дефект слизистой оболочки с нетипичными для простой пептической язвы солидными структурами. Диагноз устанавливается на основании иммуноморфологического исследования гастробиоптата. Наличие активной *Helicobacter pylori* инфекции должно быть подтверждено иммуногистохимически или с помощью уреазного дыхательного теста.

Стадирование и факторы риска.

Первичная диагностика должна включать гастроскопию с множественными биопсиями слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеального перехода и любых подозрительных участков.

Ультразвуковое исследование показано для исключения поражения регионарных лимфоузлов и инфильтрации стенки желудка.

Эрадикационная антихеликобактерная антибиотикотерапия является стандартом первой линии терапии локальных (ограниченных желудком) *H. Pylori*-позитивных MALT-лимфом. Возможно применение любых эрадикационных режимов с доказанной эффективностью. При неудаче первичной эрадикационной антихеликобактерной терапии возможно использование усложненных трех- и четырехкомпонентных схем, включающих антибиотики и ингибиторы протонной помпы.

Эрадикация *H. Pylori* может способствовать регрессии лимфомы и длительному ремиссии у большинства пациентов. Время до наступления ремиссии может колебаться от нескольких до 12 месяцев. Таким образом, у пациентов, достигших клинической и эндоскопической ремиссии, вместе с эрадикацией *H. Pylori*, но имеющих резидуальные гистологические признаки лимфомы, имеет смысл выдержать интервал как минимум 12 месяцев перед переходом на другую терапию.

В *H. Pylori*-негативных случаях, в также при отсутствии эффекта от первичной антибактериальной терапии, в зависимости от стадии заболевания, показано применение лучевой или системной химиотерапии. Хирургический метод не показал преимуществ в сравнении с более консервативными методами. При I-II стадиях в *H. Pylori*-негативных ситуациях и при персистировании лимфомного клона после эрадикационной антибиотикотерапии высокоэффективна лучевая терапия (РОД 1,5 ГР, СОД 30-40 Гр, 4 недели) на область желудка и регионарных лимфатических узлов.

Для пациентов с распространенным процессом показана системная химио- и/или иммунотерапия (с применением терапевтических анти-CD20- моноклональных антител).

Алкилирующие препараты (циклофосфан и хлорамбуцил), а также аналоги нуклеотидов (флударабин и кладрибин), показали высокую эффективность. Агрессивные антрациклин-содержащие режимы показаны к применению только в случаях болезни с агрессивным течением и большой опухолевой массой.

335.1. Диффузная В-клеточная лимфома желудка должна быть лечена в соответствии с рекомендациями, разработанными для первичных диффузных В-клеточных лимфом других локализаций.

В основе наблюдения лежит регулярное эндоскопическое исследование желудка с многократными биопсиями. Первая гастроскопия должна быть проведена через 2-3 месяца после окончания терапии для подтверждения эрадикации *H. Pylori*; далее для мониторинга гистологической регрессии лимфомы исследование должно повторяться как минимум дважды в год на протяжении первых 2-х лет.

В случаях персистирующей, но стабильной резидуальной болезни или гистологических рецидивах (без наличия отдаленных метастазов и/или эндоскопически отчетливой опухоли) может быть применена тактика «наблюдай и жди».

336. Лимфомы из клеток маргинальной зоны.

336.1. Лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки

Это особый тип лейкомически протекающей В-клеточной лимфомы и составляет около 1% среди всех НХЛ. В клинической картине доминирует спленомегалия. Лимфоаденопатия отступает на второй план. В большинстве случаев имеется поражение костного мозга.

Лечение как и при фолликулярной лимфоме. Если имеется гиперспленизм, показана спленэктомия.

336.2. Нодальная лимфома В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны.

Течение индолентное, не имеет склонности к ранней диссеминации. Лечение – как при фолликулярной лимфоме.

337. Мантийно-клеточная лимфома.

Составляет 4-10% от всех вариантов НХЛ. Диагностируются, как правило, в распространенных стадиях с экстранодальным поражением, в том числе костного мозга, желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы. Возможен переход в лейкомическую (бластоидную) форму течения.

Эта лимфома имеет неблагоприятный прогноз, стандартные терапевтические подходы не разработаны.

При локальных стадиях заболевания допустимо использование только лучевого лечения. Облучение проводится на зоны поражения и смежные области в суммарной очаговой дозе 40 Гр, разовая доза 1,8 Гр с ритмом облучения 5 раз в неделю.

Лечение больных с распространенным процессом начинается с химиотерапии по схемам ЕРОСН, ДА-ЕРОСН или СНОР 6 – 8 курсов.

Лучевая терапия после завершения химиотерапии проводится только на зоны с неполной регрессией опухоли и на очаги с исходно большой опухолевой массой в СОД 36-40 Гр.

У всех больных независимо от стадии, при достижении полной ремиссии, необходимо обсуждать вопрос о проведении высокодозной терапии с целью консолидации.

Для лечения больных старше 70 лет с тяжелым общим состоянием допустимо использование монотерапии кладрибином, флударабином или режима СVP.

338. Лимфоплазмацитарная лимфома / Макроглобулинемия Вальденстрема

Лечение заболевания индолентное. Лечение начинается при выраженных симптомах: лихорадка, ночные поты, слабость, анемия, потеря веса, симптоматическая лимфаденопатия, симптоматическая спленомегалия.

Лечение: хлорамбуцил, кладрибин ± ритуксимаб, флударабин ± ритуксимаб, монотерапия ритуксимаб, СНОР ± ритуксимаб.

При рецидивах заболевания может быть рассмотрен вопрос о проведении высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных или аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

339. Лимфома Беркитта.

Среди всех вариантов НХЛ этот тип опухоли составляет 2%. Отличается крайне агрессивным течением, наиболее частой локализацией опухоли у заболевших европейцев (спорадический тип) являются абдоминальные лимфатические узлы и толстая кишка с вторичным вовлечением мезентериальных лимфатических узлов, яичников, почек, молочных желез. Поражение костного мозга наблюдается примерно у 20% больных, центральной нервной системы – в 60-70% случаев.

339.1. Клиническая классификация лимфомы Беркитта (Jude/Murphy, 1980) (таблица 157).

Таблица 157

<i>Стадия</i>	<i>Проявления</i>
I	Одиночная опухоль (экстранодальная) или одна анатомическая зона (нодальная) за исключением средостения и абдоминальной области
II	Одиночная опухоль (экстранодальная) с региональными лимфатическими узлами. Две экстранодальные опухоли в сочетании или без вовлечения регионарных лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы. Первичная опухоль желудочно-кишечного тракта в сочетании или без вовлечения мезентериальных лимфатических узлов. Два или более нодальных очага по одну сторону диафрагмы.
III	Полностью резецированные абдоминальные опухоли. Поражение по обе стороны диафрагмы:

<i>Стадия</i>	<i>Проявления</i>
III	а) две экстранодальные опухоли; б) два и более нодальных очага. Все первичные внутригрудные опухоли; Все первичные интраабдоминальные опухоли (медиастинальные, плевральные, тимуса). Все первичные интраабдоминальные очаги больших размеров. Все первичные параспинальные или эпидуральные опухоли независимо от наличия других опухолей.
IIIА	Ограниченные брюшной полостью, но нерезектабельные опухоли.
IIIВ	Распространенные мультиорганные абдоминальные опухоли.
IV	Любое вышеуказанное проявление болезни с поражением ЦНС или костного мозга.

339.2. Основным методом лечения лимфомы Беркитта является химиотерапия. К обязательным компонентам лечения относится профилактика поражения ЦНС, исключение составляют больные I стадии, а также случаи после радикального удаления интраабдоминальных опухолей.

Учитывая неблагоприятный прогноз и склонность к ранней диссеминации, при лечении лимфомы Беркитта используется многокомпонентная химиотерапия с соблюдением принципов лечения острого лимфобластного лейкоза и использования высоких доз метотрексата.

339.3. При отсутствии соматических противопоказаний лечение осуществляется по модифицированному протоколу NHL-BFM для зрелых В-клеточных лимфом.

Лечение должно начинаться как можно быстрее с момента установления диагноза. При локализации опухоли в брюшной полости производится максимально возможная циторедуктивная операция.

Химиотерапия состоит из альтернирующих блоков, повторяемых каждые 3 недели.

339.3.1. Число блоков зависит от группы риска (таблица 158).

Таблица 158

Группа риска 1	–	первичная опухоль макроскопически полностью удалена.
Группа риска 2	–	первичная опухоль не удалена или удалена не полностью: только экстраабдоминальное поражение; интраабдоминальная локализация при показателях ЛДГ, не более 500 до начала ПХТ после инициальной операции.
Группа риска 3	–	первичная опухоль не удалена или удалена не полностью, и имеет место хотя бы один из ниже перечисленных признаков: а) при абдоминальном поражении увеличение ЛДГ более 500 перед началом ПХТ после инициальной операции; б) поражение ЦНС; в) поражение костного мозга; г) мультифокальное поражение костей.

339.3.2. Больные группы риска 1 получают два блока химиотерапии А-В. У больных группы риска 2 химиотерапия состоит из 4-х блоков: АА-ВВ-АА-

ВВ. Больные группы риска 3 получают шесть блоков: АА-ВВ-АА-ВВ-АА-ВВ (рисунок 22).

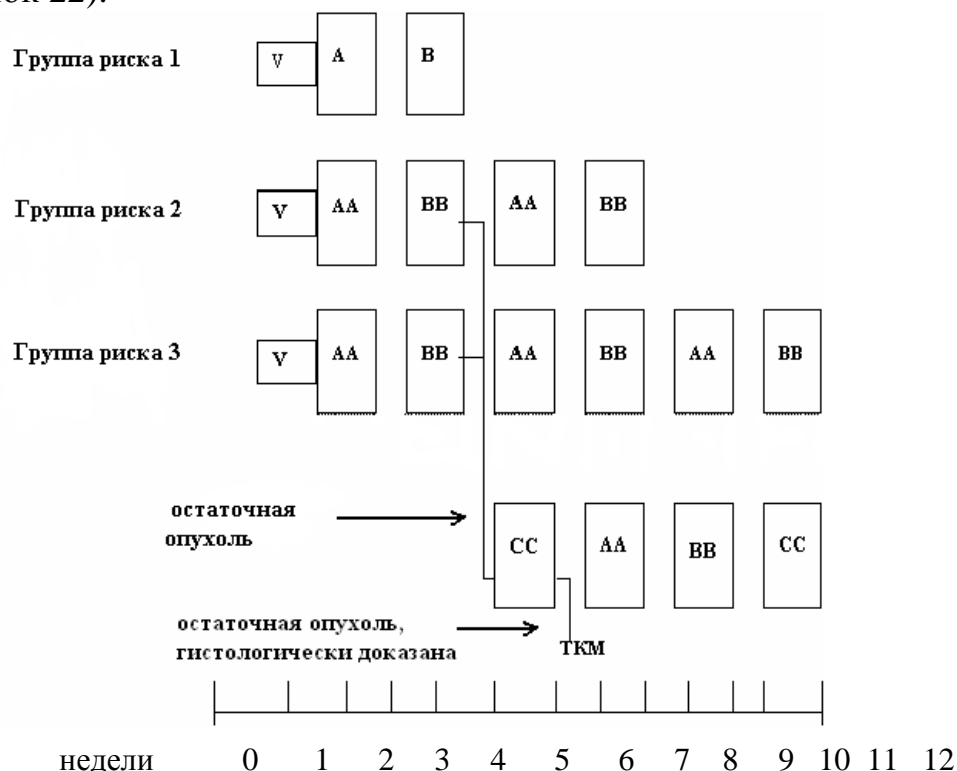


Рисунок 22. Общий план лечения больных лимфомой Беркитта в зависимости от группы риска

339.3.3. При отсутствии эффекта на проводимую терапию (уменьшение опухолевой массы менее чем на 70% после 2-х блоков химиотерапии, прогрессирование процесса) дальнейшая терапия проводится по схеме: СС-АА-ВВ-СС. При отсутствии эффекта на блок СС обсуждается вопрос о проведении высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток.

339.3.4. Перед началом основной химиотерапии всем больным с целью предупреждения синдрома лизиса опухоли обязательно проводится циторедуктивная предфаза (V) на фоне гидратации (1,5-2 л/м²), одновременно больные получают аллопуринол в дозе 560 мг в первые два дня и затем по 300 мг ежедневно.

Предфаза (V):

Циклофосфамид 200 мг/м² внутривенно в течение 60 мин 1, 2, 3, 4, 5-й дни.

Дексаметазон 16 мг внутрь 1, 2, 3, 4, 5-й дни.

Дексаметазон (4 мг), метотрексат (15 мг), цитарабин (40 мг) интратекально 1 день.

339.3.5. Основные блоки химиотерапии начинаются сразу же после завершения предфазы. Введение цитостатиков осуществляется на фоне непрерывной гидратации (1,5-2 л/м²). При введении метотрексата помимо гипергидратации (инфузионная терапия 3 л/м² в/в, прегидратация

осуществляется не менее 6 ч) проводится ощелачивание мочи под контролем рН, который должен быть на уровне $\geq 7,4$ в течение всего периода введения и выведения препарата. Скорость инфузии метотрексата: в течение первых 30 мин вводится 10% от расчетной дозы препарата, затем в течение 23,5 ч вводится оставшаяся расчетная доза. В первом блоке АА доза метотрексата может быть снижена до 500 мг/м^2 у больных старше 50 лет или при ограничении функции почек или при наличии у больных серозного выпота (асцит, плеврит). Через 42 ч от начала введения метотрексата начинается введение антидота – кальция фолината каждые 6 ч. Доза кальция фолината корректируется в зависимости от скорости выведения метотрексата (уровень метотрексата в сыворотке крови (рисунок 23). За 30 минут до начала каждого введения цитарабина в дозе 2 г/м^2 (блок СС) показано внутривенное введение пиридоксина гидрохлорида в дозе 150 мг/м^2 , в дни введения цитарабина в указанной выше дозе обязательно назначаются глазные капли с кортикостероидами 6 раз в день, и физиологическим раствором в виде глазных капель, которые чередуются с каплями с кортикостероидами – 6 раз в день.

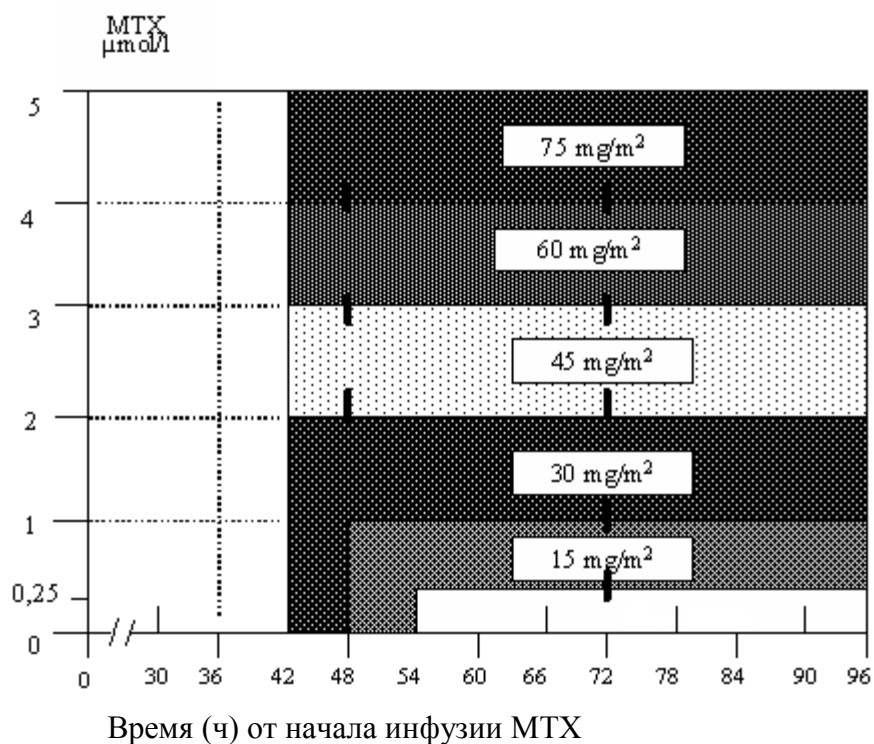


Рисунок 23. Схема назначения антидота – кальция фолината в зависимости от уровня МТХ в сыворотке крови

При проведении курсов химиотерапии обязательно назначение сопроводительной терапии: амоксициллин/клавулоновая кислота (по 375 мг 3 раза в день) или амоксициллин (по $500\text{-}750 \text{ мг}$ 2 раза в день); ко-тримоксазол (по 480 мг 2 раза в день три дня в неделю); флуконазол (150 мг 1 раз в день). Профилактика мукозита осуществляется обработкой полости рта антисептическими растворами. Противовирусные препараты назначаются у всех пациентов с

позитивной серологией Herpes Simplex и при неясных инфекционных состояниях. Рекомендуется также назначение внутривенного иммуноглобулина 1 раз в 3 недели в дозе 0,1-0,2 мг/кг. При развитии фебрильной нейтропении лечение проводится в соответствии с алгоритмами лечения данного состояния и результатами клинико-лабораторных исследований.

339.3.6. Блок А:

Дексаметазон 10 мг/м²/день внутрь 1, 2, 3, 4, 5 дни.

Этопозид 100 мг/м² внутривенно в течение 60 мин 4, 5 дни.

Цитарабин 150 мг/м² внутривенно в течение 60 мин каждые 12 часов (всего 4 дозы) 4, 5 дни.

Метотрексат 500 мг/м² внутривенная 24-часовая инфузия 1-й день.

Кальция фолинат 15 мг/м² внутривенно струйно на 42, 48 и 54 ч от начала инфузии МТХ (с учетом режима выведения, рисунок 16).

Ифосфамид 800 мг/м² внутривенно в течение 60 мин 1, 2, 3, 4, 5 дни.

Месна 200 мг/м² внутривенно струйно (до введения ифосфамида, на 4 и 8 ч от начала введения ифосфамида).

Метотрексат (15 мг), цитарабин (40 мг), дексаметазон (4 мг) интратекально 1-й день.

339.3.7. Блок В:

Дексаметазон 10 мг/м² внутрь 1,2,3,4,5 дни.

Винкристин 1,5 мг/м² (max 2 мг) внутривенно струйно 1-й день.

Доксорубицин 25 мг/м² внутривенно в течение 60 мин 4,5 дни.

Метотрексат 500 мг/м² внутривенная 24-часовая инфузия 1-й день.

Кальция фолинат 15 мг/м² внутривенно струйно на 42, 48 и 54 ч от начала инфузии МТХ (с учетом режима выведения, рисунок 16).

Циклофосфамид 200 мг/м² внутривенно в течение 60 мин 1, 2, 3, 4, 5 дни.

Метотрексат (15 мг), цитарабин (40 мг), дексаметазон (10 мг) интратекально 1-й день.

339.3.8. Блок АА:

Дексаметазон 10 мг/м² внутрь 1,2,3,4,5 дни.

Винкристин 1,5 мг/м² (max 2 мг) внутривенно струйно 1-й день.

Этопозид 100 мг/м² внутривенно в течение 60 мин 4, 5 дни.

Цитарабин 150 мг/м² внутривенно в течение 60 мин каждые 12 часов (всего 4 дозы) 4, 5 дни.

Метотрексат 3000 мг/м² внутривенная 24-х часовая инфузия 1-й день.

Кальция фолинат 30 мг/м² внутривенно струйно на 42, 48, 54, 60, 66, 72 ч от начала инфузии МТХ (с учетом режима выведения, рисунок 16).

Ифосфамид 800 мг/м² внутривенно в течение 60 мин 1, 2, 3, 4, 5 дни.

Месна 200 мг/м² внутривенно струйно (до введения ифосфамида, на 4 и 8 ч от начала введения ифосфамида).

Метотрексат (7,5 мг), цитарабин (20 мг), дексаметазон (2 мг) интратекально 1, 5 дни.

339.3.9. Блок ВВ:

Дексаметазон 10 мг/м² внутрь 1, 2, 3, 4, 5 дни.

Винкристин 1,5 мг/м² (max 2 мг) внутривенно струйно 1-й день.

Доксорубицин 25 мг/м² внутривенно в течение 60 мин 4, 5 дни.
 Метотрексат 3000 мг/м² внутривенная 24-х часовая инфузия 1-й день.
 Кальция фолинат 30 мг/м² внутривенно струйно на 42, 48, 54, 60, 66, 72 ч от начала инфузии МТХ (с учетом режима выведения, рисунок 16).

Циклофосфамид 200 мг/м² внутривенно в течение 60 мин 1, 2, 3, 4, 5 дни.
 Метотрексат (7,5 мг), цитарабин (20 мг), дексаметазон (2 мг) интратекально 1,5 дни.

339.3.10. Блок СС:

Дексаметазон 20 мг/м² внутрь 1,2,3,4,5 дни.

Винкристин 1,5 мг/м² (max 2 мг) внутривенно струйно 1-й день.

Цитарабин 2 г/м² внутривенно в течение 3-х часов каждые 12 часов (всего 4 дозы) 4,5 дни.

Этопозид 150 мг/м² внутривенно в течение 60 мин 1,2 дни.

Метотрексат (7,5 мг), цитарабин (20 мг), дексаметазон (2 мг) интратекально 1,5 дни.

340. Лимфобластная из В-клеток предшественников лимфома, лимфобластная из Т-клеток предшественников лимфома.

340.1. Для лечения этих вариантов лимфом обычно используются единые программы лечения. Пациенты при отсутствии соматических противопоказаний получают терапию в соответствии с модифицированным протоколом лечения NHL-BFM. Стратегия терапии определяется стадией болезни (рисунок 24).



Рисунок 24. Схема лечения лимфобластной из В-клеток предшественников лимфомы, лимфобластной из Т-клеток предшественников лимфомы

340.2. У больных 1-2-й стадий заболевания лечение включает Протокол I, Протокол M и поддерживающую терапию. При 3-4-й стадии больные получают Протокол I, Протокол M, Протокол II, облучение головного мозга и поддерживающую терапию. Интервалы между Протоколом I, Протоколом M и Протоколом II составляют 2 недели. Облучение головного мозга у больных 3-4 стадиями (СОД 24 Гр) начинается сразу же после завершения Протокола II. Поддерживающая химиотерапия начинается через 2 недели после завершения предшествующего этапа лечения и продолжается 1,5 года. При проведении Протокола I у больных с большой массой опухоли во избежание синдрома

лизиса опухоли начальная доза преднизолона должна составлять 0,2-0,5 мг/кг/день с постепенным повышением дозы в течение 5-ти дней до 60 мг/м². При применении L-аспарагиназы имеется опасность развития гипергликемии, нарушений со стороны свертывающей системы крови, а также токсических осложнений со стороны поджелудочной железы (амилазный синдром или аспарагиназный панкреатит). Необходим контроль показателей коагулограммы (особенно фибриногена, уровень фибриногена должен превышать 1 г/л) 1-2 раза в неделю, панкреатической амилазы и диастазы мочи, УЗИ/КТ поджелудочной железы (по показаниям). Началу 2-й фазы Протокола I (36 день), Протокола M и Протокола II должны соответствовать следующие гематологические показатели: лейкоциты $\geq 2000/\text{мм}^3$, гранулоциты $\geq 1500/\text{мм}^3$, тромбоциты $\geq 100\ 000/\text{мм}^3$.

340.3. При проведении курсов химиотерапии обязательно назначение сопроводительной терапии: амоксициллин/клавулоновая кислота (по 375 мг 3 раза в день) или амоксициллин (по 500-750 мг 2 раза в день); ко-тримоксазол (по 480 мг 2 раза в день три дня в неделю, препарат не назначается на протоколе M); флуконазол (150 мг 1 раз в день). Профилактика мукозита осуществляется обработкой полости рта антисептическими растворами. Противовирусные препараты назначаются у всех пациентов с позитивной серологией Herpes Simplex и при неясных инфекционных состояниях. Рекомендуются также назначение внутривенного иммуноглобулина 1 раз в 3 недели в дозе 0,1-0,2 мг/кг. При развитии фебрильной нейтропении лечение проводится в соответствии с алгоритмами лечения данного состояния и результатами клинико-лабораторных исследований.

340.3.1. Протокол I:

Преднизолон по 20 мг/м² 3 раза в день внутрь 1-28 дни (редукция дозы с 29 дня на 50% каждые 3 дня).

Винкристин 1,5 мг/м² (max 2 мг) внутривенно струйно 8, 15, 22, 29 дни.

Даунорубин 30 мг/м² внутривенно 1-часовая инфузия 8, 15, 22, 29 дни.

L-аспарагиназа 5 000 Ед/м² внутривенно 1-часовая инфузия 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33 дни.

Циклофосфамид 1000 мг/м² внутривенно 1-часовая инфузия 36, 64 дни.

Месна 200 мг/м² внутривенно струйно перед введением циклофосфамида на 4-й и 8-й ч в 36, 64 дни.

6-меркаптопурин 60 мг/м² внутрь 36-63 дни (всего 28 дней).

Цитарабин 75 мг/м² внутривенно 1-часовая инфузия 38-41 дни (4 введения), 45-48 дни (4 введения), 52-55 дни (4 введения), 59-62 дни (4 введения).

Метотрексат 15 мг интратекально 0,15,29,45,59 дни.

Протокол M (начинается через 2 недели после Протокола I).

6-меркаптопурин 25 мг/м² внутрь 1-57 дни.

Метотрексат 3000 мг/м² внутривенно 24-часовая инфузия 8, 22, 36, 50 дни.

Кальция фолинат 30 мг/м² внутривенно струйно на 42, 48, 54, 60, 66, 72 ч от начала инфузии МТХ (с учетом режима выведения, рисунок 16).

Метотрексат 15 мг интратекально 8,22,36,50 дни.

340.3.2. Протокол II (начинается через 2 недели после Протокола М).

Дексаметазон 10 мг/м² внутрь за 3 приема 1-21 дни (редукция дозы с 22 дня на 50% каждые 3 дня).

Винкристин 1,5 мг/м²(max 2 мг) внутривенно струйно 8, 15, 22, 29 дни.

Доксорубин 30 мг/м² внутривенно 1-часовая инфузия 8, 15, 22, 29 дни.

L-аспарагиназа 5 000 Ед/м² внутривенно 1-часовая инфузия 8, 11, 15, 18 дни.

Циклофосфамид 1000 мг/м² внутривенно 1-часовая инфузия 36-й день.

Месна 200 мг/м² внутривенно струйно перед введением циклофосфамида, на 4-й и 8-й ч в 36, 64 дни.

6-меркаптопурин 60 мг/м² внутрь 36-49 дни (всего 14 дней).

Цитарабин 75 мг/м² внутривенно 1-часовая инфузия 38-41 дни (4 введения), 45-48 дни (4 введения).

Метотрексат 15 мг интратекально 38, 45 дни.

340.3.3. Поддерживающая терапия.

Поддерживающая терапия начинается через 2 недели после завершения основных блоков лечения и продолжается в течение 1,5 лет. Используются: 6-меркаптопурин – 50 мг/м² ежедневно внутрь за один прием вечером; метотрексат – еженедельно 20 мг/м² внутрь.

Коррекция доз обоих препаратов осуществляется в зависимости от показателей уровня лейкоцитов и лимфоцитов (таблица 159).

Таблица 159

Коррекция доз метотрексата и 6-меркаптопурина

Количество лейкоцитов/мкл	Доза 6-меркаптопурина и метотрексата
Менее 1000	0%
От 1000 до 2000	50%
От 2000 до 3000	100%
Более 3000	150%
Лимфоциты менее 300/мкл	50%

340.4. При отсутствии эффекта на проводимую терапию (уменьшение опухолевой массы менее чем на 70% на 33-й день протокольного лечения или прогрессирование опухоли) дальнейшая терапия проводится по альтернирующим блокам протокола группы высокого риска (рисунок 25). При поражении костного мозга выполняются диагностические миелограммы на 15-й, 33-й и 71-й дни протокольного лечения. На протокол группы высокого риска переводятся также пациенты с наличием на 71-й день протокольного лечения (перед началом проведения Протокола М) остаточной опухоли, содержащей жизнеспособные клетки по данным морфологического исследования.

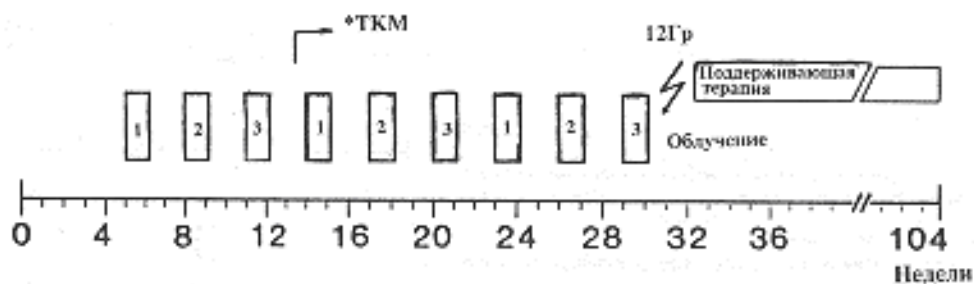


Рисунок 25. Схема терапии группы высокого риска

При проведении курсов химиотерапии обязательно назначение сопроводительной терапии: амоксициллин/клавулоновая кислота (по 375 мг 3 раза в день) или амоксициллин (по 500-750 мг 2 раза в день); ко-тримоксазол (по 480 мг 2 раза в день три дня в неделю); флуконазол (150 мг 1 раз в день). Профилактика мукозита осуществляется обработкой полости рта антисептическими растворами. Противовирусные препараты назначаются у всех пациентов с позитивной серологией Herpes Simplex и при неясных инфекционных состояниях. Рекомендуется также назначение внутривенного иммуноглобулина 1 раз в 3 недели в дозе 0,1-0,2 мг/кг. При развитии фебрильной нейтропении лечение проводится в соответствии с алгоритмами лечения данного состояния и результатами клиничко-лабораторных исследований.

340.4.1. Блок 1:

Дексаметазон 20 мг/м² внутрь за 3 приема 1, 2, 3, 4, 5 дни.

6-меркаптопурин 100 мг/м² внутрь 1, 2, 3, 4, 5 дни.

Винкристин 1,5 мг/м² (max 2 мг) внутривенно струйно 1,6 дни.

Цитарабин 2 г/м² внутривенно 3-часовая инфузия каждые 12 часов (2 дозы) 5-й день.

Метотрексат 5000 мг/м² внутривенная 24-х часовая инфузия 1-й день.

Кальция фолинат 30 мг/м² внутривенно струйно на 42, 48, 54, 60, 66, 72 ч от начала инфузии метотрексата (рисунок 16).

L-аспарагиназа 25 000 Ед/м² внутримышечно 6-й день.

Метотрексат 15 мг, цитарабин 40 мг, дексаметазон 4 мг интратекально 1-й день.

340.4.2. Блок 2:

Дексаметазон 20 мг/м² внутрь за 3 приема 1,2,3,4,5 дни.

6-меркаптопурин 100 мг/м² внутрь 1,2,3,4,5 дни.

Винкристин 1,5 мг/м² (max 2 мг) внутривенно струйно 1-й день.

Даунорубицин 50 мг/м² внутривенно 1-часовая инфузия 5-й день.

Метотрексат 5000 мг/м² внутривенная 24-часовая инфузия 1-й день.

Кальция фолинат 30 мг/м² внутривенно на 42, 48, 54, 60, 66, 72 ч от начала инфузии метотрексата (с учетом режима выведения, рисунок 16).

Ифосфамид 400 мг/м² внутривенно 1-часовая инфузия 1, 2, 3, 4, 5 дни.

Месна 100 мг/м² внутривенно струйно (до введения ифосфамида, на 4 и 8 ч от начала введения ифосфамида).

L-аспарагиназа 25 000 Ед/м² внутримышечно 6-й день.

Метотрексат 15 мг, цитарабин 40 мг, дексаметазон 4 мг интратекально 1-й день.

340.4.3. Блок 3:

Дексаметазон 20 мг/м² внутрь за 3 приема 1, 2, 3, 4, 5 дни.

Цитарабин 2 г/м² внутривенно 3-часовая инфузия каждые 12 часов (4 введения) 1, 2 дни.

Этопозид 150 мг/м² внутривенно 1-часовая инфузия 3, 4, 5 дни.

L-аспарагиназа 25 000 Ед/м² внутримышечно 6-й день.

Метотрексат 15 мг, цитарабин 40 мг, дексаметазон 4 мг интратекально 5-й день.

За 30 минут до начала каждого введения цитарабина внутривенно, струйно вводится пиридоксина гидрохлорид 150 мг/м², также в дни введения цитарабин обязательно назначаются глазные капли с кортикостероидами 6 раз в день.

После 9-ти блоков химиотерапии проводится облучение головного мозга (СОД 24 Гр), через 2 недели после завершения облучения начинается поддерживающая химиотерапия (6-меркаптопурин+метотрексат в течение 1,5 лет).

При наличии остаточной опухоли после 3-х блоков обсуждается вопрос о применении высокодозной химиотерапии.

341. Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома.

341.1. Течение заболевания – агрессивное. При прогрессировании наступает трансформация в высокозлокачественные варианты лимфом, в том числе и В-клеточного типа.

В начале заболевания для лечения может использоваться гормонотерапия преднизолоном 30-40 мг в сутки или реже 1 мг/кг в сутки в течение 7-10 дней. При прогрессировании болезни и трансформации болезни в НХЛ высокой степени злокачественности для лечения используются схемы СНОР или ДНАР.

Вопрос о проведении высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеток и проведении лучевой терапии решается индивидуально.

341.2. Т-клеточная лимфома взрослых.

Стандартных режимов лечения не существует. Предпочтительно участие в клинических исследованиях. Лечение больных с начинают с химиотерапии по схемам СНОР или DA-EPOCH 6 – 8 курсов. Лучевая терапия после завершения химиотерапии проводится только на зоны с неполной регрессией опухоли и на очаги с исходно большой опухолевой массой в СОД 36-40 Гр.

У всех больных независимо от стадии, при достижении полной ремиссии, необходимо обсуждать вопрос о проведении высокодозной терапии с аллотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

342. ALK-позитивная В-крупноклеточная лимфома, анапластическая крупноклеточная лимфома ALK-позитивная, анапластическая крупноклеточная лимфома ALK-негативная, периферическая Т-клеточная лимфома.

Стандартным методом лечения является химиотерапия по схеме СНОР. Если опухоль экспрессирует CD20 антиген к лечению должен быть добавлен ритуксимаб. Как альтернатива может использоваться схема СНОР, в которой доксорубин заменяется на митоксантрон.

При I и II стадиях у пациентов группы низкого и промежуточного низкого риска ($aaIPi \leq 1$) после проведения 4-6 курсов химиотерапии проводится облучение пораженных зон в режиме обычного фракционирования в дозе 30-40 Гр.

При I и II стадия пациентам группы высокого и промежуточного высокого риска ($aaIPi \geq 2$) и при III-IV стадиях заболевания проводится 6-8 курсов химиотерапии по схеме СНОР. Вопрос о проведении высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеток и проведении лучевой терапии решается индивидуально.

343. Первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома.

По крайней мере, у четверти больных наблюдается спонтанная регрессия опухоли.

Хирургическое лечение и лучевая терапия используются при одиночных поражениях. При множественных поражениях кожи – лечение как при синдроме Сезари.

344. Первичная кожная центрофолликулярная лимфома.

Хирургическое лечение и лучевая терапия используются при одиночных поражениях. При множественных поражениях кожи используется внутриопухолевое введение стероидов, монотерапия ритуксимабом, хлорамбуцил ± ритуксимаб, режим СVP ± ритуксимаб. При экстракожном распространении болезни – лечение как при фолликулярной лимфоме.

345. Первичная кожная гамма-дельта Т-клеточная лимфома.

Прогноз крайне неблагоприятный. Стандартных схем лечения не существует. Используются различные режимы полихимиотерапии и локальное облучение.

346. Первичная кожная CD4-позитивная мелко/среднеклеточная Т-клеточная лимфома.

При одиночных поражениях кожи используется хирургические или лучевые методы лечения. При множественных поражениях – химиотерапия по схеме СНОР. Прогноз в большинстве случаев благоприятный.

347. Первичная кожная CD8-позитивная агрессивная эпидермотропическая цитотоксическая Т-клеточная лимфома.

Стандартных схем лечения не существует. При одиночных поражениях используется лучевая терапия, при множественных опухолевых очагах – различные схемы химиотерапии. Прогноз неблагоприятный.

348. Т-клеточная лимфома энтеропатического типа.

Заболевание проявляется клинически изъязвлениями тонкой кишки. При этом часто имеются множественные перфорации.

Лечение проводится как экстранодальная В-клеточная лимфома из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT-лимфома).

349. Гепатоспленическая Т-клеточная лимфома.

Гепатоспленическая Т-клеточная лимфома встречается преимущественно у молодых мужчин. Клиническое течение крайне агрессивное, имеются В-симптомы, гепатоспленомегалия, нейтропения, тромбоцитопения.

Терапевтическая стратегия не разработана. Обосновано применение схемы СНОР.

350. Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип.

350.1. При данном заболевании помимо поражения придаточных пазух носа могут поражаться кожа, желудочно-кишечный тракт, почки, верхние дыхательные пути, редко орбита.

Факторы риска для НК/Т-клеточной лимфомы:

Возраст > 60 лет	Инвазия опухоли в кости или кожу
В-симптомы	Высокий Ki-67 (>30%)
ECOG \geq 2	Титр вируса Эпштейн-Бар $\geq 6,1 \times 10^7$
Уровень ЛДГ > N	копий/мл
Поражение регионарных лимфоузлов	

350.2. При I стадии заболевания с назальным поражением без наличия факторов риска показано проведение лучевой терапии в СОД не менее 50 Гр.

При I стадии заболевания с назальным поражением и наличием факторов риска, а также II стадии показано проведение химиолучевой терапии по схеме VIPD.

Желательно проведение конформной лучевой терапии в условиях 3D планирования, РОД 2 Гр, СОД не менее 50 Гр. Облучение проводится на фоне еженедельного внутривенного введения цисплатина в дозе 30 мг/м². Спустя 3-5 недель после окончания лучевой терапии проводится 3 курса химиотерапии VIPD.

350.3. При III-IV стадиях заболевания проводится химиотерапия по схеме VIPD или СНОР.

351. Грибовидный микоз/синдром Сезари

Во всех случаях, за исключением ранних стадий и подвариантов грибовидного микоза, а также лимфоматоидного папуллоза должно быть проведено адекватное стадирование для исключения экстракожных проявлений.

351.1. TNMB классификация грибовидного микоза/синдрома Сезари (таблица 160).

Таблица 160

Показатель	Описание
T (кожа)	
T1	Папулы, бляшки, экзематозные проявления, покрывающие менее 10% кожного покрова.
T1a	Только экзематозные проявления
T2b	Бляшки \pm экзематозные проявления
T2	Бляшки, папулы или экзематозные проявления, покрывающие более 10% кожного покрова
T2a	Только экзематозные проявления

T2b	Бляшки ± экзематозные проявления
T3	Одна или более опухоли (≥ 1 см в диаметре)
T4	Сливные очаги эритемы, покрывающие 80% и более поверхности тела
N (лимфатические узлы)	
N0	Нет клинически измененных лимфатических узлов. Биопсия не требуется.
N1	Клинически измененные периферические лимфатические узлы. Гистологически Grade 1 (Dutch), NCI LN 0-2
N2	Клинически измененные периферические лимфатические узлы. Гистологически Grade 2 (Dutch), NCI LN 3
N3	Клинически измененные периферические лимфатические узлы. Гистологически Grade 3 (Dutch), NCI LN 4
NX	Клинически измененные лимфатические узлы. Гистологическое исследование производилось
M (висцеральные проявления)	
M0	Нет висцеральных поражений
M1	Висцеральные проявления, документированные гистологически
V (изменения периферической крови)	
V0	Менее 5% атипичных лимфоцитов (клетки Сезари) в периферической крови.
V1	Количество циркулирующих атипичных клеток $> 5\%$
V2	Наличие клеток Сезари ≥ 1000 в мкл

351.2. Гистологическое стадирование лимфатических узлов при грибовидном микозе/синдроме Сезари (таблица 161).

Таблица 161

Dutch	NCI-VA
G1 – дерматопатическая лимфаденопатия	LN0 – нет атипичных лимфоцитов
G2 – наличие церебриформных ядер размером $> 7,5$ мкм	LN1 – единичные атипичные лимфоциты, не образующие кластеры
G3 – частичное стирание архитектуры лимфоузла. Большое количество атипичных церебриформных моноклеарных клеток	LN2 – множество атипичных лимфоцитов, или их 3-6 клеточные кластеры
G4 – полное стирание архитектуры лимфоузла	LN3 – агрегаты атипичных лимфоцитов, структура лимфоузла сохранена
	LN4 – частичное или полное стирание структуры лимфоузла атипичными лимфоцитами или непосредственно опухолевыми клетками

351.3. Клиническая классификация грибовидного микоза (таблица 162).

Таблица 162

Стадия	T	N	M	V
IA	1	0	0	0-1
IB	2	0	0	0-1

IIA	1-2	1-2	0	0-1
IIB	3	0-2	0	0-1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	2
IIIA	1-4	0-2	0	0-2
IIIB	1-4	0-3	1	0-2

351.4. При IA и IB стадиях проводится местное применение стероидов, PUVA-терапия (псорален + фототерапия UVA-спектра).

351.5. При II стадии проводится локальная лучевая терапия.

351.6. У больных с распространенным процессом или при рефрактерности к местной терапии может использоваться тотальное облучение кожи электронами, монотерапия метотрексатом.

При распространенных и рефрактерных формах заболевания используют гемцитабин, хлорамбуцил, флударабин, метотрексат, интерферон-альфа.

352. Подкожная паникулоподобная Т-клеточная лимфома.

Составляет менее 1% от всех НХЛ. Характеризуется узловой инфильтрацией подкожной клетчатки. Лимфаденопатия не характерна. Локализуется преимущественно в области конечностей и туловища. У некоторых пациентов может наблюдаться гемофогоцитарный синдром (панцитопения, лихорадка, гепатоспленомегалия). Характеризуется следующими иммунофенотипическими маркерами: CD2+/-; CD3+/-; CD4+; CD5+/-; CD7-/+; CD8-/+; CD16-; CD30-; CD56-; CD57-; CD25+/-; TCR $\alpha\beta$ +/-; TCR $\gamma\delta$ -/+.

Течение агрессивное, стандартные методы лечения не разработаны. Для лечения используется системная полихимиотерапия с использованием алкилирующих препаратов, кортикостероидов, флударабина, кладрибина.

353. Режимы химиотерапии, используемые для лечения НХЛ

353.1. СНОР:

Винкристин 1,4 мг/м² (максимально 2 мг) внутривенно струйно, 1-й день.

Циклофосфамид 750 мг/м² внутривенно в течение 60 минут, 1-й день.

Доксорубин 50 мг/м² внутривенно в течение 60 минут, 1-й день.

Преднизолон 60 мг/м² внутрь, 1, 2, 3, 4 и 5-й дни.

Интервал между курсами 3 недели, то есть начало следующего курса на 22-й день от начала предыдущего.

353.2. R – СНОР:

Ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно (первые 50 мг в течение часа, в дальнейшем скорость инфузии можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 мин, доводя до максимальной скорости 400 мг/ч) в 1-й день.

Винкристин 1,4 мг/м² (максимально 2 мг) внутривенно струйно, 1-й день.

Циклофосфамид 750 мг/м² внутривенно в течение 60 минут, 1-й день.

Доксорубин 50 мг/м² внутривенно в течение 60 минут, 1-й день.

Преднизолон 60 мг/м² в 1-й день в/в до введения ритуксимаба, во 2, 3, 4 и 5-й дни внутрь.

Интервал между курсами 3 недели, то есть начало следующего курса на 22-й день от начала предыдущего.

353.3. FC:

Флударабин 25 мг/м^2 внутривенно в течение 30 минут, 1, 2, 3-й дни.

Циклофосфамид 250 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1, 2, 3-й дни.

Интервал между курсами 4 недели, то есть начало следующего курса на 28-й день от начала предыдущего.

353.4. R-FC:

Ритуксимаб 375 мг/м^2 внутривенно (первые 50 мг в течение часа, в дальнейшем скорость инфузии можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 мин, доводя до максимальной скорости 400 мг/ч) в 1-й день.

Флударабин 25 мг/м^2 внутривенно в течение 30 минут, 1, 2, 3-й дни.

Циклофосфамид 250 мг/м^2 внутривенно в течение 20-30 мин в 1, 2, 3-й дни.

Интервал между курсами 4 недели, то есть начало следующего курса на 28-й день от начала предыдущего.

353.5. FM:

Флударабин 25 мг/м^2 внутривенно в течение 30 минут, 1, 2, 3-й дни.

Митоксантрон 10 мг/м^2 внутривенно в течение 60 минут, 1-й день.

Интервал между курсами 3 недели, то есть начало следующего курса на 22-й день от начала предыдущего.

353.6. R-FM:

Ритуксимаб 375 мг/м^2 внутривенно (первые 50 мг в течение часа, в дальнейшем скорость инфузии можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 мин, доводя до максимальной скорости 400 мг/ч) в 1-й день.

Флударабин 25 мг/м^2 внутривенно в течение 30 минут, 1, 2, 3-й дни.

Митоксантрон 10 мг/м^2 внутривенно в течение 60 минут, 1-й день.

Интервал между курсами 3 недели, то есть начало следующего курса на 22-й день от начала предыдущего.

353.7. CVP:

Циклофосфамид 750 мг/м^2 внутривенно в течение 60 минут, 1-й день.

Винкристин $1,4 \text{ мг/м}^2$ (максимально 2 мг) внутривенно струйно, 1-й день.

Преднизолон 60 мг/м^2 внутрь, 1, 2, 3, 4 и 5-й дни.

Интервал между курсами 3 недели, то есть начало следующего курса на 22-й день от начала предыдущего.

353.8. R-CVP:

Ритуксимаб 375 мг/м^2 внутривенно (первые 50 мг в течение часа, в дальнейшем скорость инфузии можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 мин, доводя до максимальной скорости 400 мг/ч) в 1-й день.

Циклофосфамид 750 мг/м^2 внутривенно в течение 60 минут, 1-й день.

Винкристин $1,4 \text{ мг/м}^2$ (максимально 2 мг) внутривенно струйно, 1-й день.

Преднизолон 60 мг/м^2 в 1-й день в/в до введения ритуксимаба, во 2, 3, 4 и 5-й дни внутрь.

Интервал между курсами 3 недели, то есть начало следующего курса на 22-й день от начала предыдущего.

353.9. FCM:

Флударабин 25 мг/м² внутривенно в течение 30 минут, 1, 2, 3-й дни.

Циклофосфамид 200 мг/м² внутривенно в течение 20-30 мин в 1, 2, 3-й дни.

Митоксантрон 8 мг/м² внутривенно в течение 60 минут, 1-й день.

Интервал между курсами 4 недели, то есть начало следующего курса на 28-й день от начала предыдущего.

353.10. R-FCM:

Ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно (первые 50 мг в течение часа, в дальнейшем скорость инфузии можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 мин, доводя до максимальной скорости 400 мг/ч) в 1-й день.

Флударабин 25 мг/м² внутривенно в течение 30 минут, 1, 2, 3-й дни.

Циклофосфамид 200 мг/м² внутривенно в течение 20-30 мин в 1, 2, 3-й дни.

Митоксантрон 8 мг/м² внутривенно в течение 60 минут, 1-й день.

Интервал между курсами 4 недели, то есть начало следующего курса на 28-й день от начала предыдущего.

353.11. Ритуксимаб монотерапия

Ритуксимаб 375 мг/м² в/в (первые 50 мг в течение часа, в дальнейшем скорость инфузии можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 мин, доводя до максимальной скорости 400 мг/ч) 1 раз в неделю, 4 введения. При отсутствии прогрессирования в течение 6 мес после 4-го последнего введения препарата – ритуксимаб 375 мг/м² в/в 1 раз в 3 месяца, всего 8 введений в течение 2-х лет.

353.12. Ритуксимаб поддерживающая терапия у пациентов с полной или частичной регрессией опухоли после индукционной химиотерапии/хиимоиммунотерапии по поводу рецидива фолликулярной лимфомы.

Ритуксимаб 375 мг/м² в/в (первые 50 мг в течение часа, в дальнейшем скорость инфузии можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 мин, доводя до максимальной скорости 400 мг/ч) 1 раз в 3 месяца, всего 8 введений. Начало лечения через 6 месяцев после последнего курса индукционной терапии при отсутствии признаков прогрессирования заболевания.

353.13. Хлорамбуцил 6 мг/м² (суточная доза 10 мг) ежедневно внутрь или 5 дней в неделю до суммарной дозы 400-500 мг.

или

353.14. Хлорамбуцил 16 мг/м² (25-30 мг в сутки) 5 дней ежедневно внутрь с повторением таких 5-дневных курсов ежемесячно в течение 1-2 лет.

353.15. DНAP:

Дексаметазон 40 мг внутривенно или внутрь 1, 2, 3, 4-й дни.

Цисплатин 100 мг/м² внутривенно в 1-й день 24-часовая инфузия с пред- и постгидратацией.

Цитарабин по 2000 мг/м² внутривенно во 2-й день 3-часовая инфузия с интервалом 12 часов (2 введения, суммарная доза 4000 мг/м²) с постгидратацией.

Интервал между курсами 21-28 дней.

353.16. ESHAP:

Этопозид 40 мг/м² внутривенная 60-минутная инфузия 1, 2, 3, 4-й дни.

Метилпреднизолон 500 мг внутривенно 15-минутная инфузия в 1, 2, 3, 4, 5-й дни.

Цисплатин 25 мг/м²/день, 1, 2, 3, 4-й дни, 24-часовая инфузия с пред- и постгидратацией.

Цитарабин 2000 мг/м² внутривенная 3-часовая инфузия, начинается непосредственно после окончания инфузии цисплатина, 5-й день с постгидратацией.

Интервал между курсами 21-28 дней.

353.17. MINE:

Месна 400 мг/м²/день внутривенно струйно часы 0, 4, 8, день 1, 2, 3.

Ифосфамид 1330 мг/м² внутривенно в течение 60 минут, 1, 2, 3-й дни с пред- и постгидратацией.

Митоксантрон 8 мг/м² внутривенно в течение 30 минут, день 1-й.

Этопозид 65 мг/м² внутривенно 60-минутная инфузия 1, 2, 3-й дни.

Интервал между курсами 21-28 дней.

353.18. ICE:

Этопозид 100 мг/м² внутривенно 60-минутная инфузия, 1, 2, 3-й дни.

Ифосфамид 5 г/м² и Месна 5 г/м² смесь в одном флаконе, внутривенная 24-часовая инфузия 2-й день с пред- и постгидратацией.

Карбоплатин AUC 5 внутривенно в течение 30 мин 2-й день.

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор с 5 по 12 дни.

Интервал между курсами 14 дней.

353.19. GEMOX

Гемцитабин 1000 мг/м² внутривенная 30-минутная инфузия 1-й день

Оксалиплатин 100 мг/м² внутривенная 2-часовая инфузия, 1-й день

Интервал между курсами 14-21 день.

353.20. GDP

Гемцитабин 1000 мг/м² внутривенная 30-минутная инфузия, 1-й и 8-й дни

Цисплатин 75 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией, 1-й день

Дексаметазон 40 мг внутривенно или внутрь, 1, 2, 3, 4-й дни.

Интервал между курсами 21 день.

353.21. CEPF

Циклофосфамид 600 мг/м² внутривенно в течение 20-30 мин, 1-й и 8-й дни.

Этопозид 70 мг/м² внутривенно в течение 30-60 мин, 1, 2, 3-й дни.

Прокарбазин 60 мг/м² внутрь, дни 1-10.

Преднизолон 60 мг/м² внутрь, дни 1-10.

Интервал между курсами 28 дней.

353.22. DA-EPOCH (Dose-adjusted EPOCH)

Этопозид 50 мг/м²/сутки в/в 96 часовая инфузия, 1, 2, 3, 4-й дни

Винкристин 0,4 мг/м²/сутки внутривенная 96-часовая инфузия, 1, 2, 3, 4-й дни

Доксорубин 10 мг/м²/сутки внутривенно 96-часовая инфузия, 1, 2, 3, 4-й дни

Циклофосфамид 750 мг/м² внутривенно в течение 20-30 мин, 5-й день после завершения непрерывной инфузии.

Преднизолон 60 мг/м² внутрь, 1, 2, 3, 4, 5-й дни.

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор начиная с 6 дня до восстановления абсолютного числа нейтрофилов более 5x10⁹/л.

Интервал между курсами 21 день.

Каждая суточная доза цитостатиков для длительной инфузии разводится в одном флаконе. Во время инфузии флакон должен быть защищен от света.

Модификация доз цитостатиков в процессе лечения

Определение общего числа нейтрофилов периферической крови производится 3 раза в неделю. Если количество нейтрофилов составляло не менее 0,5x10⁹/л, то при проведении следующего цикла дозы этопозид, доксорубин и циклофосфамид увеличиваются на 20%. Если количество нейтрофилов было менее 0,5x10⁹/л при 1 или 2-х исследованиях, то дозы препаратов при следующем цикле не меняются. Если количество нейтрофилов менее 0,5x10⁹/л было зафиксировано в 3-х и более определениях, то при проведении следующего цикла дозы этопозид, доксорубин и циклофосфамид снижаются на 20%. Если количество тромбоцитов было меньше чем 25x10⁹/л хотя бы при одном определении, то дозы этопозид, доксорубин и циклофосфамид снижаются на 20%.

Для профилактики пневмоцистной пневмонии пациенты должны получать ко-тримоксазол 3 последовательных дня в неделю по 480 мг 2 раза в день.

353.23. Флударабин 25 мг/м² внутривенно, 30-минутная инфузия, 1, 2, 3, 4, 5-й дни.

Интервал между курсами 28 дней.

353.24. Кладрибин 0,12 мг/кг внутривенно, 2-часовая инфузия, 1, 2, 3, 4, 5-й дни.

Интервал между курсами 21 день.

353.25. Алемтузумаб внутривенно, 2-часовая инфузия, 3 мг в 1-й день, 10 мг во 2-й день, 30 мг в 3-й день, при условии хорошей переносимости каждой дозы; в дальнейшем 30 мг в день 3 раза в неделю через день, максимальная продолжительность лечения составляет 12 недель.

Хотя в инструкции по применению препарата указан только внутривенный путь введения, исследователями Королевского Университета Швеции доказано, что подкожное введение препарата позволяет сохранить лечебный эффект и значительно уменьшить количество побочных реакций.

353.26. R-F:

Ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно (первые 50 мг в течение часа, в дальнейшем скорость инфузии можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 мин, доводя до максимальной скорости 400 мг/ч) в 1-й день.

Флударабин 25 мг/м² внутривенно, 30-минутная инфузия, 1, 2, 3, 4, 5-й дни.

353.27. Циклофосфамид 50-200 мг внутрь ежедневно. Дни 1-14.

Промежуток между курсами 14 дней, т.е. начало следующего курса на 28 день от начала предыдущего.

353.28. ЕРОСН

Этопозид 50 мг/м²/сутки внутривенно 96-часовая инфузия, 1, 2, 3, 4-й дни

Винкристин 0,4 мг/м²/сутки внутривенно 96-часовая инфузия, 1, 2, 3, 4-й дни

Доксорубин 10 мг/м²/сутки внутривенно 96-часовая инфузия, 1, 2, 3, 4-й дни

Циклофосфамид 750 мг/м² внутривенно в течение 20-30 мин, 5-й день после завершения непрерывной инфузии.

Преднизолон 60 мг/м² внутрь, 1, 2, 3, 4-й дни.

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор начиная с 5 дня до восстановления абсолютного числа нейтрофилов более 10x10⁹/л

5 по 12 дни.

Интервал между курсами 21 день.

Каждая суточная доза цитостатиков для длительной инфузии разводится в одном флаконе. Во время инфузии флакон должен быть защищен от света.

Для профилактики пневмоцистной пневмонии пациенты должны получать ко-тримоксазол 3 последовательных дня в неделю по 480 мг 2 раза в день.

353.29. CNOP:

Винкристин 1,4 мг/м² (максимально 2 мг) внутривенно струйно, 1-й день.

Циклофосфамид 750 мг/м² внутривенно в течение 60 минут, 1-й день.

Митоксантрон 20 мг/м² внутривенно в течение 60 минут, 1-й день.

Преднизолон 60 мг/м² внутрь, 1, 2, 3, 4 и 5-й дни.

Интервал между курсами 3 недели, то есть начало следующего курса на 22-й день от начала предыдущего.

353.30. VIPD

этопозид 150 мг/м², 90-минутная внутривенная инфузия в 1, 2 и 3-й дни;

ифосфамид 1200 мг/м² 1-часовая внутривенная инфузия в 1, 2 и 3-й дни;

месна 400 мг/м² внутривенно струйно за 15 мин до введения ифосфамида, затем по 400 мг/м² внутривенно струйно каждые 8 часов в 1, 2, 3-й дни.

Цисплатин 30 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией, 1, 2 и 3-й дни.

Дексаметазон 40 мг/сутки внутрь или внутривенно, 1, 2, 3 и 4-й дни.

Интервал между курсами 3 недели.

353.31. Гемцитабин 1000 мг/м² внутривенная 30-минутная инфузия 1 раз в неделю в течение 7 недель. После 2-недельного перерыва 3 еженедельных введения, 2-недельный перерыв, 3 еженедельных введения и т.д.

353.32. Интерферон-альфа 5-10 млн МЕ/м² подкожно или внутримышечно 3 раза в неделю. Лечение продолжается до прогрессирования болезни или полной опухоли.

353.33. Метотрексат 50мг/м² в/м, в/в. 1 раз в неделю. Лечение продолжается до прогрессирования болезни или полной опухоли.

354. Наблюдение, сроки и объем обследования.

Контрольные осмотры проводятся каждые 3 мес на протяжении первых 2-х лет, каждые 6 мес в течение последующих 3-х лет и затем 1 раз в год. Развернутый анализ периферической крови и определение уровня ЛДГ проводится на 3-й, 6-й, 12-й, и 24-м мес наблюдения, а затем при появлении подозрительных симптомов. Оценку функции щитовидной железы проводят больным, получившим лучевую терапию на область шеи на 1-м, 2-м и 5-м годах наблюдения. КТ исходных очагов поражения проводят на 6-м, 12-м и 24-м мес после окончания лечения. После проведения лучевой терапии на область грудной клетки в пременопаузальном возрасте, особенно в возрасте до 25 лет, женщин следует подвергать скринингу для исключения индуцированного рака молочной железы. Сначала по клиническим данным, а после 40-50 лет с помощью маммографии.