



**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ ОБЩЕСТВЕННЫХ
ОБЪЕДИНЕНИЙ
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ**

**Клинические рекомендации
по диагностике и лечению
лимфопролиферативных заболеваний**

**Утверждено
на Заседании правления Ассоциации онкологов России**

Москва 2014

Коллектив авторов (в алфавитном порядке):

**Аль-Ради Л.С., Барях Е.А., Белоусова И.Э., Бессмельцев С.С., Воробьев В.И.,
Вотякова О.М., Губкин А.В., Демина Е.А., Доронин В.А., Желудкова О.Г.,
Загоскина Т.П., Зарицкий А.Ю., Коробкин А.В., Кравченко С.К., Кузьмин А.А.,
Лопаткина Т.Н., Лорие Ю.Ю., Луговская С.А., Менделеева Л.П., Михайлова Н.Б.,
Моисеева Т.Н., Мухортова О.В., Никитин Е.А., Османов Е.А., Пивник А.В.,
Поддубная И.В., Пospelова Т.И., Птушкин В.В., Самойлова О.С., Самочатова Е.В.,
Стадник Е.А., Стефанов Д.Н., Тумян Г.С., Шатохин Ю.В., Шмаков Р.Г.**

Оглавление

Введение	5
 Лимфомы	
Общие принципы диагностики лимфом	7
Лимфома Ходжкина.....	15
Фолликулярная лимфома.....	29
Лимфома маргинальной зоны	37
Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома	43
Лимфома из клеток мантии	50
Лимфома Беркитта	59
Первичная лимфома центральной нервной системы.....	66
Нодальные Т-клеточные лимфомы.....	73
Первичные кожные лимфомы.....	82
Грибовидный микоз.....	82
Синдром Сезари.....	91
CD30+ лимфопролиферативные заболевания кожи: лимфоматоидный папулез, первичная анапластическая крупноклеточная лимфома кожи ...	96
Неходжкинские лимфомы у ВИЧ-инфицированных больных.....	104
Неходжкинские лимфомы у больных, инфицированных вирусами гепатита В и С	108
Лимфомы и беременность	112
Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при лечении лимфом.....	116
Применение ПЭТ у больных лимфомами	125
 Хронический лимфолейкоз	 132
 Волосатоклеточный лейкоз.....	 146
 Множественная миелома	 158

Макроглобулинемия Вальденстрема	184
 Сопутствующая и сопроводительная терапия в онкогематологии	
Профилактика и лечение синдрома лизиса опухоли	194
Лечение анемии у онкологических больных	197
Профилактика и лечение тошноты и рвоты у больных, получающих химио- и лучевую противоопухолевую терапию	209
Профилактика развития фебрильной нейтропении	219
 Приложения	
Приложение 1: уровни доказательности	220
Приложение 2: схемы лекарственного лечения.....	221
 Библиография	 248

Введение

На протяжении многих лет врачи и организаторы здравоохранения всего мира стараются облегчить и оптимизировать свою работу посредством разработок рекомендаций по лечению отдельных заболеваний, которые были бы составлены ведущими специалистами данной области медицины и учитывали как все последние достижения медицинской науки, так и практические особенности здравоохранения данного региона. Подобные рекомендации создаются на различных уровнях, начиная от международных рекомендаций, написанных объединенными группами экспертов разных стран, заканчивая локальными, действующими в отдельных клиниках. Наличие подобных рекомендаций способствует облегчению выбора тактики лечения практическими врачами, обеспечивает их полной и современной информацией о преимуществах и ограничениях различных методов лечения, а также позволяет организаторам здравоохранения лучше оценивать возможные объемы требуемого больным лечения.

В России рекомендации по лечению онкогематологических заболеваний до недавнего времени не были разработаны. Единственный принятый в онкогематологии стандарт лечения хронического миелолейкоза (Приложение к приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 8 июля 2005 г. № 449) в основном содержит перечень диагностических мероприятий, а рекомендованная им схема лечения не детализирована и устарела. В результате большинство врачей используют ранее наработанные схемы и не применяют новые препараты.

В 2007 г. была создана первая в России рабочая группа по написанию клинических рекомендаций по лечению больных хроническим лимфолейкозом. Впервые эти рекомендации были изданы в 2008 г., в 2010-2011 гг. они были модернизированы и переизданы. На этом этапе к работе над их написанием был приглашен международный эксперт, профессор М. Hallek (Германия).

Учитывая этот успешный опыт создания клинических рекомендаций, а также нарастающую потребность практикующих врачей в аналогичном документе, касающемся других нозологий, Российское профессиональное общество онкогематологов под руководством проф. И.В. Поддубной и Национальное гематологическое общество под руководством проф. В.Г. Савченко выступили с инициативой написания Российских клинических рекомендаций по диагностике и

лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Данное начинание было поддержано проф. F. Cavalli (Швейцария), который согласился стать третьим руководителем проекта.

На первом этапе было принято решение о плане написания клинических рекомендаций, определение круга заболеваний, которые будут в них учитываться. По каждой нозологии были созданы рабочие группы, включавшие ведущих российских и европейских экспертов по лечению данной нозологии. После подготовки предварительного варианта рекомендаций было проведено расширенное заседание, в котором приняли участие Российские и зарубежные авторы, а также широкий круг Российских экспертов, включавший в себя практикующих онкологов и гематологов, а также патоморфологов, радиологов и организаторов здравоохранения из всех регионов России, которые высказали свои замечания и предложения по оптимизации документа. После совещания текст рекомендаций был выслан всем его участникам, их письменные и устные комментарии послужили основой для существенной доработки многих разделов документа. Кроме того, документ был отправлен на рассмотрение в Национальную всеобщую раковую сеть США (NCCN). Совещание с ведущими экспертами NCCN состоялось в декабре 2012 г. в Москве. В рамках этого совещания рекомендации получили одобрение со стороны NCCN. Кроме того, документ получил поддержку со стороны большого количества главных внештатных гематологов регионов России, а также учеными советами ряда крупнейших Российских медицинских клинических и научно-исследовательских центров.

Окончательная версия Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний была опубликована в 2013 г. в журнале «Современная онкология», а также опубликована на ряде профессиональных медицинских сайтов, в том числе на сайтах обоих обществ, и незадолго получила широкое распространение среди практических врачей-онкологов и гематологов страны.

Динамичное развитие современной онкогематологии требует от специалистов постоянного обновления своих знаний и внедрения новых методов диагностики и лечения в практику. В этой связи клинические рекомендации должны быть динамическим документом, совершенствующимся, развивающимся и обновляющимся в соответствии с научными открытиями и новыми требованиями специалистов, непосредственно занимающихся лечением больных. Поэтому в 2014 г. рабочая группа провела первое обновление Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Были добавлены последние данные о возможностях диагностики и лечения лимфом, хронического лимфолейкоза и множественной миеломы, а также добавлены новые разделы и приложения. Обсуждение обновлений состоялось в рамках II Конгресса гематологов России. Планируется сделать обновление данного документа регулярным.

Общие принципы диагностики лимфом

Диагноз пациента с лимфопролиферативным заболеванием при первичном обследовании должен состоять из 3 неотъемлемых частей:

1. Диагноз опухоли, сформулированный в соответствии с действующей классификацией ВОЗ
2. Распространенность процесса - стадия (установленная в соответствии с принятыми классификационными системами)
3. Общее состояние больного (оцененное по международным критериям)

Диагноз опухоли

До биопсии лимфоузла необходимо выполнять общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, чтобы исключить необходимость выполнения биопсии у больных хроническим лимфолейкозом, острыми лейкозами или при лимфоцитозе инфекционной этиологии (инфекционный мононуклеоз, коклюш и др.).

Диагноз опухоли устанавливают на основании морфологического исследования биопсийного или операционного материала¹. Морфологическое исследование проводится с помощью цитологических, гистологических и иммуногистохимических методов. Отдельные случаи нуждаются в проведении молекулярно-биологических и генетических тестов. Цитологическое исследование пунктатов или мазков-отпечатков лимфатических узлов или других опухолевых очагов не является достаточным основанием для нозологической верификации лимфом.

При первичном обследовании пациента во всех случаях проводится гистологическое и иммуногистохимическое исследование инцизионной или эксцизионной биопсии патологического очага или операционного материала. Пунктировать лимфатические узлы для аспирации клеточной взвеси не следует. В исключительных случаях (локализация опухоли в труднодоступных анатомических

¹ У больных с «лейкемическими» формами лимфопролиферативных болезней (острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, волосатоклеточный лейкоз, лейкемическая фаза лимфомы Беркитта) диагноз может устанавливаться при цитологическом исследовании крови/костного мозга, в таких случаях иммунофенотипирование проводится методом проточной цитометрии.

зонах) объектом исследования может быть тканевой материал, полученный с помощью пистолетной («кор») биопсии. Объем иммуногистохимического исследования определяет врач-патологоанатом при гистологическом изучении материала.

Протокол морфологического исследования должен содержать

1. Макроскопическое описание материала, присланного для исследования; при исследовании готовых блоков и микропрепаратов в протоколе должны быть указаны количество и идентификационные номера всех изучаемых объектов.
2. Гистологическое описание лимфомы с указанием типа роста (диффузный, нодулярный, фолликулярный и т.п.), характеристики клеточного состава (мелкие, крупные клетки, полиморфный состав, анапластическая, бластная морфология, наличие многоядерных форм, характеристика ядер), наличия реактивных и резидуальных компонентов.
3. Результаты иммуногистохимического исследования с указанием использованных антител, их клонов и подробностей окрашивания, указывающих на специфический характер реакции (например, окрашивание ядер в реакциях на TdT, bcl-6, cyclin D1; цитоплазмы - в реакциях на CD79a, цитотоксические молекулы; цитоплазмы или мембраны - в реакциях на CD3, цепи иммуноглобулинов; мембраны – в реакциях на CD20, CD10 и т.д.). Представление результатов иммуногистохимических тестов только в виде «крестов» («плюсов») и перечня антител недопустимо.
4. Диагностическое заключение, сформулированное в соответствии с действующей классификацией ВОЗ.

Обязательным компонентом определения распространенности опухолевого процесса (стадии) является гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга. В процессе первичного обследования рекомендуется выполнять биопсию билатерально.

Морфологическое исследование пунктата костного мозга (стерального или др.) не заменяет гистологическое исследование трепанобиоптата.

При наличии в общем анализе крови или миелограмме лимфоцитоза, независимо от числа лейкоцитов, а также при преобладании лимфоидных клеточных элементов, атипичных лимфоцитов или подозрительных на бластные клетки в плевральной, асцитической или других биологических жидкостях необходимо выполнение иммунофенотипирования методом проточной цитометрии. Проточная цитометрия позволяет быстро провести дифференциальную диагностику опухолевого и реактивного лимфоцитоза, что важно для определения дальнейшей тактики обследования пациента. Материалом для анализа методом проточной цитофлуориметрии могут служить клетки крови, костного мозга, выпотных жидкостей, бронхоальвеолярного смыва, ликвора, гомогенизированные образцы тканей (селезенка,

лимфатические узлы и т.д.), клеточная суспензия, полученная при аспирационной тонкоигльной пункции лимфатических узлов.

При определении стадии опухолевого процесса может потребоваться биопсия других очагов поражения, если нельзя исключить их опухолевую природу другими способами.

При рецидиве или прогрессировании заболевания обязательно выполнение повторной биопсии и морфологического исследования пораженных лимфатических узлов или очагов, расположенных экстранодально. Также повторная биопсия показана при наличии резидуальных очагов для подтверждения ремиссии.

Повторно аспирация и трепанобиопсия костного мозга выполняются для плановой оценки результатов лечения и при появлении клинически немотивированных цитопении и лихорадки. Аспират костного мозга может быть информативен для оценки регенерации и диспластических изменений гемопоэза. У больных с поражением костного мозга цитологическое исследование пунктата для оценки изменений объема опухолевой инфильтрации не всегда информативно. Если у пациента с исходным поражением костного мозга при повторной биопсии не обнаружены ни опухолевая инфильтрация, ни изменения «архитектуры» костного мозга, это означает, что повторный биоптат был взят из зоны вне поражения и необходима еще одна биопсия.

Распространенность процесса.

Определение стадии у больных лимфомами (за исключением указанных особо) осуществляется на основании классификации Ann Arbor в модификации Cotswold (табл. 1).

Формулирование диагноза

При формулировании диагноза необходимо указать:

- название болезни в соответствии с морфологической классификацией ВОЗ 2008 г., вариант заболевания при его наличии (морфологический или цитологический вариант, тип и т.д.)²;
- стадию заболевания с учетом В-симптомов и других факторов риска, с указанием всех зон поражения. При поражении парных органов указывается, какой из них поражен;

² Указание на редко диагностируемые первичные экстранодальные варианты, нетипичные иммунофенотипические и молекулярные варианты, обуславливающие изменение терапевтической стратегии, также могут быть включены в диагноз

- Группу риска и/или прогностическую группу с указанием используемого прогностического индекса (IPI, FLIPI и т.д. – см. разделы, посвященные соответствующему заболеванию)
- Осложнения, обусловленные заболеванием

Таблица 1

Классификация лимфом Ann Arbor, модификация Cotswold

Стадия I	• Поражение одной лимфатической зоны или структуры³ • Локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани в пределах одного сегмента
Стадия II	• Поражение двух или более⁴ лимфатических зон по одну сторону диафрагмы • Локализованное в пределах одного сегмента поражение одного экстралимфатического органа или ткани и его регионарных лимфатических узлов с или без поражения других лимфатических областей по ту же сторону диафрагмы
Стадия III	• Поражение лимфатических узлов или структур по обе стороны диафрагмы⁵ • Локализованное в пределах одного сегмента поражение одного экстралимфатического органа или ткани и его регионарных лимфатических узлов с поражением других лимфатических областей по обе стороны диафрагмы
Стадия IV	• Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов, с или без поражения

³ К лимфатическим структурам относят лимфатические узлы, селезенку, вилочковую железу, кольцо Вальдейера, червеобразный отросток, пейеровы бляшки

⁴ При лимфоме Ходжкина для второй стадии необходимо дополнительно арабской цифрой указывать количество пораженных лимфатических зон (например, стадия II₄)

⁵ Рекомендуется различать стадию III₁, с поражением верхних абдоминальных лимфатических узлов (ворота печени, селезенки, чревные л/у), и стадию III₂, с поражением забрюшинных лимфузлов

	лимфатических узлов • Изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов • Поражение печени и/или костного мозга
Для всех стадий	
A	• Отсутствие признаков В-стадии
B ⁶	Один или более из следующих симптомов: • Лихорадка выше 38°C не менее трех дней подряд без признаков воспаления • Ночные профузные поты • Похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев
E	• Локализованное экстранодальное поражение (при I-III стадиях)
S	• Поражение селезенки (при I-III стадиях)
X	• Массивное (bulky) опухолевое поражение –очаг более 10 см в диаметре или медиастинально-торакальный индекс⁷ более 1/3

План обследования больного

- Клиническое обследование
 - Сбор анамнеза (в т. ч. семейного)
 - Физикальный осмотр, в т. ч. пальпация всех доступных пальпации групп периферических лимфатических узлов, печени, селезенки, осмотр миндалин и полости рта
 - Определение наличия В-симптомов
 - Определение статуса по ECOG:
 0. Полностью активен, способен переносить нагрузки в том же объеме, что и до начала заболевания
 1. Ограничен в выполнении интенсивных физических нагрузок, но свободно передвигается и может выполнять легкую или сидячую работу – легкую работу по дому, работу в офисе
 2. Свободно передвигается и в состоянии себя обслуживать, но не может выполнять какую-либо работу. Проводит в постели меньше половины светлого времени суток
 3. Возможность себя обслуживать ограничена. Проводит в постели большую часть светлого времени суток.

⁶ Кожный зуд исключен из симптомов интоксикации

⁷ Медиастинально-торакальный индекс – отношение ширины срединной тени в самом широком месте к диаметру грудной клетки в самом широком ее месте – на уровне Th5-6 на стандартных прямых рентгенограммах

4. Не в состоянии себя обслуживать. Прикован к постели или креслу.

- Лабораторные методы исследования
 - Развернутый клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества ретикулоцитов
 - Общий анализ мочи
 - Биохимический анализ крови (ЛДГ, мочева кислота, мочеви́на, креатинин, общий белок, альбумин, билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, электролиты, кальций)
 - Коагулограмма
 - Электрофорез белков сыворотки крови
 - Определение группы крови, резус-фактора
 - Определение маркеров вирусных гепатитов В и С, ВИЧ
 - У женщин детородного возраста – тест на беременность
- Методы лучевой диагностики
 - Рентгенография органов грудной клетки (при невозможности выполнения КТ – в двух проекциях)
 - КТ шеи, грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза.
 - УЗИ периферических лимфатических, внутрибрюшных и забрюшинных узлов и органов брюшной полости может использоваться для контроля за лечением, но не является стандартом при установлении стадии заболевания и при оценке эффективности лечения
- Цитологическое и гистологическое исследование костного мозга
- ЭКГ и Эхо-КГ
- Эндоскопическое исследование желудка

При наличии показаний также могут выполняться:

- Лабораторные методы исследования
 - Исследование β -2 микроглобулина
 - Прямая проба Кумбса
- Методы лучевой диагностики
 - Рентгенография костей скелета, сцинтиграфия костей скелета
 - КТ или МРТ головного мозга
 - ПЭТ

Так как химиотерапия и облучение области таза могут привести к необратимой стерильности пациента, со всеми больными детородного возраста обоих полов целесообразно обсуждать вопрос о возможности криоконсервации спермы или ткани яичника перед началом терапии.

С женщинами детородного возраста следует обсуждать вопрос о необходимости гормональной защиты от беременности, а также о методах возможной гормональной защиты яичников при проведении интенсивных программ лечения.

Определение эффективности лечения

Оценку эффективности лечения следует проводить в середине (после 2-3 цикла химиотерапии) и после индукционного курса лечения, а также после завершения всей программы лечения (химио- или химиолучевой терапии, поддерживающей терапии и т.д.)⁸. Обследование пациента должно обязательно включать тщательный осмотр, клинические анализы, полное исследование методами лучевой диагностики, применявшимися до начала лечения.

Полная ремиссия (ПР):

1. Полное исчезновение всех проявлений заболевания, в том числе выявляемых при помощи лабораторных и лучевых методов диагностики, а также клинических симптомов, если они имели место до начала лечения.
2. Размеры лимфатических узлов:
 - a. $\leq 1,5$ см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были больше 1,5 см
 - b. $\leq 1,0$ см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были 1,5 – 1,1 см
3. Печень, селезенка, если были увеличены до начала лечения, не пальпируются, по данным лучевых методов объемные образования в них не выявляются
4. Костный мозг без признаков опухолевого поражения. Если результат морфологического исследования костного мозга неоднозначный, наличие или отсутствие поражения должно определяться иммуногистохимически.

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

Неуверенная полная ремиссия (ПРн):

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

Частичная ремиссия (ЧР):

⁸ Дополнительное обследование в процессе индукционного курса для оценки эффекта терапии проводится при наличии показаний – подозрении на недостаточную эффективность или при выраженном эффекте – в случаях возможного сокращения объемов лечения

1. Уменьшение суммы диаметров всех измеряемых очагов (лимфоузлов и/или очагов экстранодального поражения) не менее чем на 50%. Если размеры пораженных очагов менее 3 см по наибольшему диаметру, то 2 наибольших очага должны уменьшиться не менее, чем на 50% по наибольшему диаметру. При наличии более чем 6 очагов поражения более 3 см, достаточна оценка 6 наибольших очагов, доступных четкому измерению в двух перпендикулярных направлениях. При наличии медиастинальных и/или ретроперитонеальных очагов поражения, они обязательно должны учитываться при измерении
2. Отсутствие новых очагов поражения, отсутствие признаков увеличения какого-либо из ранее диагностированных очагов поражения
3. В случае исходного поражения костного мозга, статус костного мозга для определения ЧР не значим. Однако при сохранении поражения костного мозга в процессе и/или после завершения лечения, обязательно уточнение характеристики опухолевых клеток. Больные с исходным поражением костного мозга, у которых после завершения лечения клинически диагностируется ПР, но при этом сохраняется поражение костного мозга или костный мозг не может быть оценен, относятся к ЧР.

Стабилизация (St)

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

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

1. Появление новых очагов (увеличение лимфатических узлов или объемных образований экстранодальных локализаций) более 1,5 см в наибольшем измерении в процессе или после завершения лечения, вне зависимости от изменения размеров других очагов поражения
2. Увеличение как минимум одного уже известного очага более чем на 25% от минимального. Для очагов менее 1 см в наибольшем измерении – увеличение до 1,5 см и более.

Лимфома Ходжкина

Заболеваемость

Заболеваемость лимфомой Ходжкина в России составляет 2,1 случая на 100000 населения в год (3149 впервые диагностированных больных), 2,2 - в странах Европейского союза и 2,8 - в США. Смертность достигает 0,74 случаев на 100 000 населения в год в России и 0,7 – в Европейском союзе. Заболевание возникает в любом возрасте, но преимущественно в интервале 16-35 лет, в этой возрастной группе в России преобладают женщины.

Диагностика

1. Критерии установления диагноза

Лимфома Ходжкина – это В-клеточная лимфома с выраженным реактивным полиморфноклеточным микроокружением. К опухолевой популяции лимфомы

Ходжкина относят клетки Ходжкина, клетки Березовского-Рид-Штернберга, лакунарные, мумифицированные, LP-клетки. Выделяют классическую лимфому Ходжкина и нодулярную лимфому Ходжкина с лимфоидным преобладанием.

Классическая лимфома Ходжкина включает гистологические варианты: нодулярный склероз (NS I и II типа по Британской гистологической градации), смешанно-клеточный вариант, классический вариант с большим количеством лимфоцитов и редко встречающийся вариант с лимфоидным истощением.

Все варианты классической лимфомы Ходжкина характеризуются единым иммунофенотипом: CD30 (dot-like, мембранная, цитоплазматическая реакция), CD15 (dot-like, мембранная, цитоплазматическая реакция), PAX-5 (слабая ядерная реакция по сравнению с В-клетками реактивного микроокружения). В опухолевых клетках может обнаруживаться вирус Эпштейна-Барр (LMP1/EBER).

Опухолевые клетки в части случаев экспрессируют пан-В-клеточный маркер CD20 (гетерогенная по интенсивности мембранная реакция); экспрессия опухолевыми клетками CD45 и CD3 отсутствует. Дополнительным маркером, позволяющим отличить лимфому Ходжкина от диффузной В-крупноклеточной лимфомы, является отсутствие экспрессии В-клеточного транскрипционного фактора BoB.1 (или слабая позитивная ядерная реакция в отдельных опухолевых клетках).

При установлении диагноза классической лимфомы Ходжкина - необходимо указать гистологический вариант и особенности иммунофенотипа (экспрессия CD20, EBV, если выполнялось иммуногистохимическое исследование) (см. табл. 1). Иммуногистохимической верификации подлежат все случаи лимфомы Ходжкина, особенно, когда возникает сомнение по данным световой микроскопии.

Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием отличается от классической лимфомы Ходжкина по клиническим и иммуноморфологическим характеристикам. Опухолевые LP-клетки одинаково интенсивно экспрессируют CD20, Pax5, и другие В-клеточные антигены, часто EMA. Их окружают розетки из CD3+, CD57+, PD1+ Т-лимфоцитов. Экспрессия CD30 и CD15 на опухолевых клетках отсутствует.

Таблица 1.

Морфологическая классификация лимфомы Ходжкина
ВОЗ, 2008 г.

Лимфома Ходжкина	Варианты	Иммунофенотип опухолевого субстрата
------------------	----------	--

Классическая	• нодулярный склероз, типы I и II; • смешанно-клеточный; • богатый лимфоцитами; • лимфоидное истощение	CD30+, CD15+, CD20-/+(CD20+ около 20-40% случаев), CD45-, PAX5 (слабая ядерная экспрессия), BoB.1-, MUM.1+
Нодулярное лимфоидное преобладание		CD20+, CD45+, CD30-, CD15- (в единичных случаях позитивная экспрессия), BCL-6+/-, PU.1+, J-chain+, BoB.1+, MUM.1-/+

2. План обследования

Перед началом лечения больной лимфомой Ходжкина должен быть полностью обследован в соответствии со стандартным планом обследования больных лимфопролиферативными заболеваниями.

Для больных, которым планируется лечение с использованием противоопухолевых антибиотиков адрибластина и блеомицина (в схемах ABVD и BEACOPP) помимо стандартного обследования сердечно-сосудистой и дыхательной систем обязательно исследование фракции сердечного выброса и функции внешнего дыхания до лечения, а при сниженной фракции выброса – дополнительно 1-3 раза в процессе лечения и после его окончания.

План обследования при рецидиве или прогрессировании заболевания. Так как при рецидиве или прогрессировании заболевания рекомендуется устанавливать стадию рецидива, обследование больного проводится в том же объеме, что и при первичном обращении. Повторная биопсия настоятельно рекомендуется при рецидивах или при появлении симптомов и проявлений болезни не характерных для лимфомы Ходжкина.

3. Стадирование, прогностические группы

Стадирование осуществляется по результатам обследования в соответствии с критериями классификации Ann Arbor. После завершения стадирования больной должен быть отнесен к одной из прогностических групп: ранние стадии с благоприятным прогнозом, ранние стадии с неблагоприятным прогнозом и распространенные стадии (см. табл. 2). В группе больных с распространенными

стадиями для выбора терапии может использоваться также международный прогностический индекс (МПИ) – таблица 3.

Лечение

Лечебная тактика планируется в соответствии с прогностической группой, к которой был отнесен больной.

1. Лечение классической лимфомы Ходжкина, I линия терапии

а. Ранние стадии, благоприятный прогноз

Стандартом лечения для ранних стадий с благоприятным прогнозом являются 2-4 цикла полихимиотерапии по схеме ABVD (адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) с последующей лучевой терапией (ЛТ) в суммарной очаговой дозе (СОД) 30 Гр на зоны исходного поражения в стандартном режиме (разовая очаговая доза 2 Гр 5 дней в неделю) [I, A]. Предпочтение следует отдавать 4 циклам ABVD, за исключением тех, кто после тщательно проведенного современного обследования строго удовлетворяет следующим критериям: не более 2 зон поражения, отсутствие экстранодального поражения, массивных конгломератов и ускоренного СОЭ.

Вопрос о возможности отмены лучевой терапии у некоторых больных остается открытым, так как не проанализированы данные клинических исследований, изучающих возможность стратификации лечения на основании данных ПЭТ.

Таблица 2

Прогностические группы для выбора терапии при лимфоме Ходжкина

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ГРУППЫ	GHSG	EORTC/GELA
Ранние стадии, благоприятный прогноз	Стадии I-II, без факторов риска	Стадии I-II, поражение выше диафрагмы, без факторов риска
Ранние стадии, неблагоприятный прогноз	Стадии I-II с факторами риска	Стадии I-II, поражение выше диафрагмы, с одним

Распространенные стадии	С или D, но без А и В факторов риска Стадии I-II с А и В факторами риска, Стадии III-IV	или более факторов риска Стадии III-IV
Факторы риска (ФР):	А – массивное средостение* В – стадия E С – ускорение СОЭ** D – ≥ 3 областей лимфатических коллекторов	А – массивное средостение* В – возраст ≥ 50 лет С – ускорение СОЭ** D – ≥ 4 областей лимфатических коллекторов
GHSG – German Hodgkin’s Lymphoma Study Group – Германская группа по изучению лимфомы Ходжкина EORTC/GELA – European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Groupe d’Etude des Lymphomes de l’Adult – Европейская организация по изучению и лечению рака/Группа по изучению лимфом у взрослых *Массивное средостение – максимальный диаметр опухоли более 1/3 максимального диаметра грудной клетки на прямой рентгенограмме грудной клетки **СОЭ>30 мм/час при стадии В и СОЭ>50мм/час при стадии А по Панченкову (>35 или >65 по Вестергрену)		

Таблица 3.

Международный прогностический индекс

Международный прогностический индекс (каждый фактор = 1)
Альбумин < 40 г/л

Гемоглобин < 10,5 г/дл
 Мужской пол
 Возраст ≥ 45 лет
 Стадия IV
 Лейкоцитоз $\geq 15\,000/\text{мм}^3$
 Лимфопения < 8% при подсчете формулы крови или < 600/ мм^3

в. Ранние стадии, неблагоприятный прогноз

Для ранних стадий с неблагоприятным прогнозом стандартным лечением являются 4-6 циклов полихимиотерапии по схеме ABVD в сочетании с ЛТ СОД 30 Гр на зоны исходного поражения [I, A]⁹.

В группе соматически сохранных больных моложе 50 лет существует возможность применения более интенсивного лечения, которое включает 2 цикла BEACOPP-эскалированный + 2 цикла ABVD с последующей ЛТ СОД 30 Гр на зоны исходного поражения. При применении этой программы лечения было показано увеличение 3-летней выживаемости, свободной от неудач лечения. Однако данные о поздней токсичности в настоящее время отсутствуют. Имеются только данные о статистически подтвержденной эффективности применения гонадотропин-релизинг гормона с целью защиты яичников при использовании этой программы у женщин детородного возраста. Лечение по этой программе следует обсуждать с больными, и оно может применяться в квалифицированных клиниках при условии строгого соблюдения режима введения препаратов.

Так же как у больных с ранними стадиями и благоприятным прогнозом вопрос о возможности отмены лучевой терапии у некоторых больных остается открытым, так как не завершены и не проанализированы данные клинических исследований, изучающих возможность стратификации лечения по данным ПЭТ.

с. Распространенные стадии

⁹ В настоящих клинических рекомендациях в квадратных скобках приведены уровни доказательности рекомендаций, в соответствии со шкалами, разработанными Американским обществом клинической онкологии (ASCO) и Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO). Подробное описание уровней доказательности – см. приложение 1

Стандартом лечения распространенных стадий является химиотерапия в сочетании с ЛТ на зоны больших опухолевых массивов, оставшихся после химиотерапевтического воздействия.

В России эта группа больных является самой многочисленной и составляет почти половину заболевших ЛХ. С другой стороны, в России до настоящего времени сохраняется большой дефицит трансплантационных коек, что не позволяет проводить адекватную терапию при рецидивах заболевания. Поэтому главной задачей при лечении этой группы больных является достижение максимального числа полных и стойких ремиссий уже на первой линии терапии. Однако, учитывая существование альтернативных подходов к лечению этой группы больных в мировой практике, целесообразно выбор программы лечения обсуждать с больным.

Больным в возрасте до 60 лет без симптомов интоксикации и с МПИ 0-2 может быть рекомендовано лечение 6 циклами ABVD при достижении полной ремиссии после 4-х циклов или 8 циклами ABVD при достижении частичной ремиссии после 4-х циклов. В последнем случае возможно обсуждение альтернативного продолжения лечения: при достижении частичной ремиссии после 4-х циклов ABVD - проведение дополнительно только 2 циклов ABVD (всего 6 циклов) и в последующем ЛТ СОД 30 Гр на остаточные опухолевые массы (преимущественно лимфатические узлы) размером более 2,5см, вместо двух дополнительных циклов ABVD [I-II, A].

Больным в возрасте до 50 лет с МПИ 3-7 предпочтительнее лечение 6-8 циклами BEACOPP-14 с последующим облучением резидуальных опухолевых масс размером более 2,5см СОД 30 Гр. В этой группе больных терапия BEACOPP-14 с последующей ЛТ приводит к улучшению выживаемости, свободной от неудач лечения, и общей выживаемости. Однако схема BEACOPP-14 характеризуется большей токсичностью и требует планового применения гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) [II, A]. С целью уменьшения проявлений тунор лизис синдрома у больных этой группы с выраженными симптомами интоксикации и общим статусом 2 и более по шкале ECOG лечение следует начинать с префазы – 1 введения винкоалкалоидов (винкристин или винбластин) в монорежиме или в сочетании со стероидными гормонами в течение 1-3 дней (при отсутствии противопоказаний), интервал до начала плановой терапии 10-14 дней.

В группе соматически сохранных больных в возрасте 50-60 лет без тяжелых сопутствующих заболеваний с МПИ 3-7 возможно проведение лечения по программе 6-8 циклов BEACOPP-14 с последующим облучением резидуальных опухолевых масс размером более 2,5 см СОД 30 Гр [II, A].

Терапией выбора для всех больных старше 60 лет остается режим ABVD + ЛТ на резидуальную опухоль размером более 2,5 см СОД 30 Гр. BEACOPP-14 является высокотоксичным режимом для абсолютного большинства этих больных [I-II, A].

Терапия соматически ослабленных больных должна обсуждаться индивидуально. Для больных старше 60 лет с серьезной сердечно-сосудистой патологией предпочтительнее выбирать схемы, не содержащие антрациклины.

Целью исследований, проводимых в настоящее время, является снижение токсичности проводимой терапии без потери эффективности. В большинстве протоколов изучается возможность использования данных промежуточного ПЭТ для стратификации пациентов на тех, кто может быть потенциально излечен укороченной программой и тех, кому требуется проведение стандартного или более интенсифицированного лечения. По предварительным данным некоторых исследований ПЭТ служит хорошим индикатором прогноза неудачи терапии у больных с распространенными стадиями, получавших лечение по программе ABVD ± ЛТ. Стратификация больных по данным ПЭТ пока не может быть отнесена к стандартным подходам, так как данные большинства рандомизированных исследований еще не опубликованы.

d. Рекомендации по редукции доз или увеличению промежутков

Лечение следует проводить в полных дозах в соответствии со схемой, если в день введения химиопрепаратов уровень нейтрофилов $>1\,000/\text{мм}^3$ и тромбоцитов $>100\,000/\text{мм}^3$, но только в том случае, если пик падения уже пройден.

Если необходимый уровень нейтрофилов не достигается к плановому дню введения химиопрепаратов (15 день от начала предыдущего цикла), введение колониестимулирующих факторов продолжается в прежних дозах до достижения уровня нейтрофилов $>1\,000/\text{мм}^3$ при ежедневном контроле анализов крови, далее исследование крови повторяется через день. Лечение возобновляется при достижении вышеуказанных параметров.

В том случае, если показатели крови восстанавливаются в течение следующих 14 дней, следующий цикл проводится в полных дозах.

В случае, если показатели крови не восстанавливаются дольше дополнительных 14 дней, а также в случае повторной отсрочки курса вследствие миелотоксичности более 10 дней проводится снижение доз препаратов до 75% от исходной дозы (кроме винкристина, блеомицина и преднизолона).

Если к плановому дню введения химиопрепаратов необходимый уровень тромбоцитов не достигается, в дальнейшем исследование крови повторяется на 3, 7, 10 и 14 дни и лечение возобновляется при достижении вышеуказанных параметров. Если показатели крови восстанавливаются в течение дополнительных 14 дней, цикл проводится в полных дозах. В случае, если показатели крови не восстанавливаются дольше дополнительных 14 дней, в следующем цикле производится редукция доз по той же схеме, как и при длительной нейтропении.

е. Поддерживающая терапия

В настоящее время поддерживающая терапия у больных лимфомой Ходжкина не применяется.

2. Лечение рецидивов и резистентных форм

Методом выбора для больных до 50 лет с хорошим общим статусом и с рефрактерным течением ЛХ (не достигнута частичная ремиссия после окончания химиотерапевтического этапа, констатировано прогрессирование), а также для больных с первым ранним рецидивом является высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с аутоТГСК) [I, A]. Этот метод лечения может быть использован и для больных во втором позднем рецидиве, если на предшествующих этапах лечения **не проводился** большой объем лучевой терапии с облучением грудины, не облучались поясничный отдел позвоночника и кости таза, а также **не применялись** высокие дозы алкилирующих препаратов.

С целью определения химиочувствительности опухолевых клеток, уменьшения опухолевой массы и мобилизации стволовых клеток перед этапом высокодозной химиотерапии обязательно проводится индукционная терапия II линии (терапия «спасения»), преимущественно по схемам DHAP (дексаметазон, высокодозный цитарабин, цисплатин) или IGEV (ифосфамид, гемцитабин, этопозид, дексаметазон), или по другим альтернативным схемам.

Больным из группы низкого риска (ранние стадии без неблагоприятных прогностических признаков), получившим только 2 цикла полихимиотерапии по схеме ABVD с последующим облучением зон исходного поражения, в качестве терапии «спасения» может быть успешно проведено лечение по схеме BEACOPP-эскалированный [IV, B].

С молодыми больными в случае рецидива после аутологичной трансплантации стволовых клеток и при сохранной химиочувствительности опухоли следует обсуждать

возможность проведения режимов сниженной токсичности с последующей аллогенной трансплантацией стволовых клеток крови. Однако этот метод лечения стандартом не является и должен проводиться в рамках исследовательских протоколов.

У больных, не являющихся кандидатами на высокодозную химиотерапию, а также с паллиативной целью возможно использование различных режимов, в том числе, гемцитабин- и CCNU-содержащих и/или локальной лучевой терапии, что позволяет у части больных получить достаточно длительные ремиссии, удовлетворительное качество жизни и хорошие показатели длительной выживаемости. Выбор терапии для этих больных всегда индивидуален.

У больных с цитопенией с паллиативной целью возможно использование различных метрoномных режимов на фоне сопроводительной терапии. Такой подход позволяет у части больных достичь удовлетворительного качества жизни даже без достижения ремиссии.

Брентуксимаб ведотин¹⁰ рекомендован для лечения рецидивов после ВДХТ с аутоТГСК, а также у больных, не кандидатов на ВДХТ с аутоТГСК, при рецидиве после как минимум двух линий стандартной химиотерапии второй линии [II, A].

В настоящее время активно исследуются другие новые терапевтические молекулы, антитела и иммунотоксины. Пациенты с рецидивом заболевания или прогрессированием, которым может быть проведена терапия новыми препаратами, должны получать их только в рамках исследовательских программ.

3. Лечение нодулярного лимфоидного преобладания лимфомы Ходжкина

Лечение этого варианта лимфомы Ходжкина проводится по тем же принципам, что и лечение классической лимфомы Ходжкина, но всегда отдается предпочтение схеме ABVD. В связи с интенсивной экспрессией опухолевыми клетками CD20 рецепторов и результатами ряда клинических исследований, которые показали эффективность ритуксимаба при лечении этого варианта лимфомы Ходжкина, в последнее время существует выраженная тенденция добавлять ритуксимаб к стандартной терапии первой линии [III, B].

Больным с IA стадией без факторов риска возможно проведение локальной лучевой терапии СОД 30 Гр в сочетании с ритуксимабом или СОД 36 Гр без ритуксимаба [III, A].

Интенсивная экспрессия опухолевыми клетками CD20 рецепторов позволяет лечить локальные рецидивы монотерапией ритуксимабом [III, B].

¹⁰ Препарат в процессе регистрации

При диссеминированных рецидивах показана терапия «спасения» по схемам, аналогичным лечению рецидивов при классической лимфоме Ходжкина, в сочетании с ритуксимабом или облучением зон поражения. В ряде случаев рекомендуется ВДХТ консолидация с аутоТГСК [II, A].

В настоящее время нет данных, позволяющих определить преимущество какого-либо терапевтического подхода при лечении рецидивов. Рекомендуется индивидуализированное лечение.

Наблюдение

Оценка эффективности лечения должна быть проведена после 2, 4 циклов полихимиотерапии, после окончания химиотерапевтического этапа и после завершения всей программы лечения. Результаты лечения должны оцениваться в соответствии со стандартными критериями ответа на лечение для лимфом.

В случае достижения полной ремиссии регулярный осмотр и опрос пациента, исследование лабораторных данных, рентгенологический контроль органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости и периферических лимфатических коллекторов должны проводиться в течение первого года каждые 3 месяца, 2-го года каждые 6 месяцев, а в дальнейшем – ежегодно.

Для пациентов, получивших облучение шейно-надключичных лимфатических коллекторов, ежегодно в течение 5 лет рекомендуется исследование функции щитовидной железы (уровень тиреостимулирующего гормона) и, при необходимости – консультация эндокринолога.

Для подтверждения полноты ремиссии при первом контрольном обследовании через 3 месяца после окончания лечения должна быть выполнена КТ всех зон исходного поражения с контрастированием и другие радиологические исследования, проводившиеся в процессе диагностики и лечения. Возможно, но не обязательно, выполнение ПЭТ для подтверждения полноты ремиссии при остаточных опухолевых массах, превышающих 2,5 см. В дальнейшем КТ рекомендуется выполнять при подозрении на рецидив но, выполнение ПЭТ при наблюдении за больным не рекомендуется.

При каждом контрольном визите пациентов необходимо тщательно опрашивать на предмет выявления симптомов, свидетельствующих о поздней токсичности проведенного лечения. Следует помнить, что риск развития кардиотоксичности остается высоким в течение 10 лет после лучевой терапии на область средостения, когда часто встречается ускоренное развитие коронарной патологии.

Рекомендуется регулярный скрининг для исключения второго онкологического заболевания (например, маммография для женщин, получивших ЛТ на средостение в возрасте до 30 лет).

В случае диагностики частичной ремиссии с сокращением опухолевой массы менее чем на 75% от исходных размеров, определенных по сумме двух наибольших ее диаметров, стабилизации или прогрессировании заболевания необходимо провести полное рестадирование, а при сомнении в выраженности эффекта лечения – биопсию остаточной опухоли. Продолжить лечение следует в соответствии с результатами рестадирования и исследования биопсийного материала.

ПЭТ-исследование, проведенное после окончания терапии позволяет обнаружить персистенцию опухолевой ткани, особенно, если было выполнено до начала лечения. В клинических исследованиях ПЭТ, выполненная после 2-3 циклов полихимиотерапии, позволила выделить группу больных с плохим прогнозом. Однако стратификация пациентов на основании данных ПЭТ может применяться только в рамках протоколов клинических исследований и не может считаться стандартным подходом.

Лучевая терапия в лечении больных лимфомой Ходжкина

Основной чертой лучевой терапии, как неотъемлемой части мультимодального лечения больных лимфомой Ходжкина в настоящее время, стало уменьшение её объёмов и подведенных доз. ЛТ проводится после завершения программы химиотерапии (ХТ). Оптимальный интервал между окончанием ХТ и началом лучевой терапии – 2-4 недели (но не более 6 недель).

Очень важным для планирования лучевой терапии является качество стадирования заболевания до начала химиотерапии. Описание очагов поражения по данным клинического осмотра, КТ, МРТ должно включать анатомически точную их локализацию, количество, максимальные размеры в сантиметрах, особенно зон массивного поражения, указание 3-х размеров зоны поражения, включая протяжённость. При описании поражения средостения обязательно определение медиастинально-торакального индекса (МТИ) по прямому рентгеновскому снимку. Для атипично расположенных пораженных лимфатических узлов, помимо описания их, необходимо указывать их координаты (расстояние в см по горизонтали и вертикали от легко определяемых анатомических ориентиров). Всю указанную выше информацию рекомендуется изображать графически на анатомической схеме человеческого тела во фронтальной проекции.

До начала ХТ при наличии полной информации об объеме исходного поражения рекомендуется совместная консультация гематологов-онкологов и радиологов. Особо

должны быть выделены зоны сомнительного или вероятного поражения, лечебная тактика в отношении которых должна быть предварительно согласована и повторно обсуждена после окончания ХТ.

При всех поддиафрагмальных поражениях в случае планирования облучения селезёнки рекомендуется радиоизотопное исследование функции почек. При наличии единственной левой почки либо при значительном нарушении функции правой почки следует обсудить целесообразность спленэктомии, как альтернативы ее облучению.

1. Технические требования

Для проведения лучевой терапии можно использовать гамма-излучение ^{60}Co , фотонное излучение энергией 6 МэВ и 18 МэВ (18 МэВ используется в случае глубокого расположения мишени, при больших значениях передне-задних размеров). Электронное излучение различных энергий может использоваться для лечения поверхностно расположенных лимфатических узлов.

Расчёт дозы ЛТ должен проводиться в соответствии с МКРЕ-50-62, где указаны относительные точки и суммарные дозы. Разовая очаговая доза не должна превышать 1,8-2,0 Гр, лечение проводится ежедневно 5 раз в неделю. Следует избегать начала ЛТ в пятницу и окончания курса ЛТ в понедельник.

В зависимости от технической оснащённости радиологического отделения могут использоваться различные методики лучевой терапии: от лечения несколькими фигурными полями (требующего четкой стыковки смежных полей облучения во избежание пере- или недооблучения) до новейших методик конформной лучевой терапии (IMRT, RAPIDARC), сводящих к минимуму лучевое воздействие на нормальные ткани.

Для точного воспроизведения положения пациента во время лечения необходимо использовать фиксирующие приспособления – подголовники, индивидуальные пластиковые маски, подставки для нижних конечностей. При облучении всех пораженных зон, кроме паховых и бедренных лимфатических узлов, используются встречные передне-задние фигурные поля (они формируются с помощью защитных блоков или многолепестковых коллиматоров диафрагмы ускорителя).

При дополнительном облучении отдельных групп лимфатических узлов возможно любое расположение полей, минимизирующее лучевое повреждение здоровых тканей. При ЛТ остаточных объёмных опухолей рекомендуется объёмное планирование облучения, применение методики облучения тангенциальными полями, использование компенсаторных клиньев, методик конформной лучевой терапии (3D CRT).

При поражении лимфоидной ткани кольца Вальдейера облучение проводится с двух боковых встречных полей (необходима предварительная санация полости рта, использование защитных кап).

Каждое лечебное поле должно подтверждаться рентгеновскими снимками с помощью симулятора или системой контроля изображения на ускорителе.

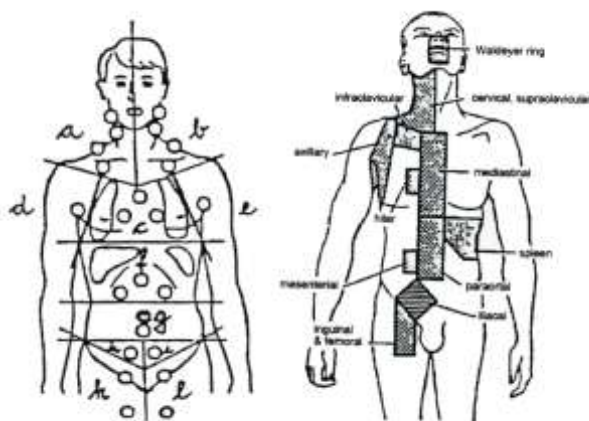
2. Объёмы облучения

Для выбора адекватного объёма облучения необходимо помнить об определении областей и зон поражения. На V международном симпозиуме по лимфоме Ходжкина в 2001г. было уточнено, что термином «зона» обозначаются анатомические зоны, по которым устанавливается стадия заболевания в соответствии с классификацией Ann Arbor. Термин «область» – более широкое понятие, область может включать в себя одну или более зон. Так в одну область были включены шейные, над- и подключичные лимфатические узлы с одной стороны. Также в одну область объединены медиастинальные лимфатические узлы и лимфатические узлы корней легких, одной областью считаются лимфатические узлы «верхнего этажа» брюшной полости (ворота печени, ворота селезенки и корень брыжейки) и одной областью – лимфатические узлы «нижнего этажа» брюшной полости - парааортальные и мезентериальные (рисунок 1).

Рисунок 1

Области и зоны
поражения при
лимфомах

поражения при



Области

Зоны

При адекватном стадировании профилактическое облучение областей, смежных с пораженными, не проводится. Только при поражении аксиллярных лимфатических узлов необходимо профилактическое облучение ипсилатеральной подключичной зоны (это обусловлено анатомическими особенностями их расположения).

Также необходимо правильно выбирать верхнюю границу поля при облучении средостения – это уровень C5-C6 (с учётом того, что верхняя апертура средостения находится на уровне Th1-Th2). Защита гортани блоком проводится с первого дня облучения. Корни лёгких облучаются только в случае их исходного поражения (они включаются в зону поражения +1,5см легочной ткани вокруг).

При облучении висцеральных лимфатических узлов поперечные размеры полей облучения определяются с учётом регрессии по данным КТ-сканов после ХТ.

Фолликулярная лимфома

Заболеваемость

Фолликулярная лимфома (ФЛ) занимает второе место в мире по частоте и составляет в среднем 20% от всех злокачественных лимфопролиферативных заболеваний взрослых. Этот показатель значительно варьирует в различных географических регионах, а также зависит от этнической и расовой принадлежности больных. По данным различных источников, в западных странах заболеваемость ФЛ равна 5-7 на 100 000 населения. В США ежегодно этот диагноз устанавливается у 14000 человек. В Азиатских странах частота ФЛ существенно ниже (9-10%). Среди жителей Северо-Западного региона России доля заболевших не превышает 11%. Медиана возраста больных составляет 60 лет, соотношение мужчин и женщин приблизительно 1/1,7.

Диагностика

1. Критерии установления диагноза

Диагноз фолликулярной лимфомы устанавливается в соответствии со стандартами диагностики лимфом.

Гистологическое заключение должно учитывать клеточный состав опухолевых инфильтратов и характер его роста. Согласно классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2008 г. цитологические типы 1 и 2 (до 15 центробластов в поле зрения микроскопа ув. 400х) необходимо объединять. Реже (20%) встречается 3 цитологический тип, который в свою очередь подразделяется на 3А (с присутствием centroцитов) и 3В (массивные поля из центробластов с наличием фолликулоподобных/нодулярных структур, сформированных среднего размера и крупными клетками с округло-овальными и многодольчатыми ядрами с морфологией центробластов). В гистологическом заключении необходимо также описывать характера роста опухоли: фолликулярный/нодулярный (опухолевые фолликулы превышают 75% площади лимфатического узла), фолликулярно-диффузный (25%-75%) и преимущественно диффузный тип роста (менее 25%). Если последний представлен центробластами, то при отсутствии нодулярных участков опухолевого роста устанавливается обычно диагноз диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

Фолликулярная лимфома – В-клеточная лимфома с иммунофенотипом CD20+, CD10+/-, BCL-2+, BCL-6+, CD3-, CD5-, CD23+/-, CD43-, cyclin D1-. В редких случаях фолликулярная лимфома может быть BCL-2-негативная. При этом необходимо использование клонов антител к BCL-2 (например, E17) и цитогенетическое исследование для выявления t(14;18) или реаранжировки BCL-2. При преобладании диффузного роста фолликулярной лимфомы 1-2 цитологического типа, а также при фолликулярной лимфоме 3 цитологического типа экспрессия CD10 часто отсутствует. В этих случаях можно дополнять диагностическую панель антител новыми маркерами герминальной (фолликулярной) дифференцировки HGAL (GCET2).

Пролиферативный индекс обычно не превышает 20%, Ki-67 > 30% ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.

Для подтверждения диагноза целесообразно цитогенетическое/FISH исследование.

2. Обследование, стадирование

После постановки диагноза пациент должен быть полностью обследован в соответствии со стандартным планом обследования больных лимфопролиферативными заболеваниями. В случаях с неравномерным увеличением различных групп пораженных лимфоузлов, высоким уровнем ЛДГ или при наличии В-симптомов, возможно рекомендовать применение ПЭТ для выявления зон с вероятной

трансформацией. Если интенсивность накопления препарата отчетливо различается в разных зонах, необходимо выполнение биопсии наиболее активного очага.

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

Таблица 1.

Международные прогностические индексы фолликулярной лимфомы

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

* учитываются лимфатические и экстралимфатические зоны вовлечения

** зоны определяются согласно шаблону FLIPI

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

Лечение

1. Показания к началу терапии

Установление диагноза ФЛ **не всегда является** прямым показанием к началу противоопухолевой терапии. В четырех рандомизированных исследованиях бессимптомные больные, получавшие лечение сразу после установления диагноза, не имели преимуществ в общей выживаемости по сравнению с больными, которые не получали противоопухолевой терапии до появления показаний к ее началу. Лечащий врач должен принимать во внимание ряд характеристик больного и опухоли, такие как возраст, общее состояние, сопутствующие заболевания, статус по FLIPI, распространенность и характер роста опухоли. В мире широко используют критерии французской группы по изучению ФЛ (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaire – GELF). Наличие хотя бы одного из перечисленных ниже признаков требует безотлагательного начала терапии [I, A]:

- поражение ≥ 3 лимфатических зон с размерами лимфатических узлов ≥ 3 см в диаметре
- любые нодальные или экстранодальные вовлечения более 7 см в диаметре (bulky)
- наличие В-симптомов
- спленомегалия
- плеврит и/или асцит
- цитопения (лейкоциты $< 1,0 \times 10^9$ /л и/или тромбоциты $< 100 \times 10^9$ /л)
- лейкоэмический состав крови ($> 5,0 \times 10^9$ /л опухолевых клеток)

При отсутствии показаний к началу терапии больной должен оставаться под регулярным динамическим наблюдением врача. Подробное клиническое обследование больного должно проводиться 1 раз в 3 месяца, инструментальная визуализация очагов поражения – 1 раз в 6 месяцев. В случае отсутствия признаков активности заболевания в течение 2 лет интервал может быть увеличен до 6 и 12 месяцев соответственно. Согласно данным Национальной группы по изучению лимфом, в США 18% больным ФЛ после установления диагноза предлагается тактика «наблюдай и жди». Половине пациентов из группы наблюдения противоопухолевое лечение было начато в течение первых 2-х лет после установления диагноза. Однако, в большинстве проспективных исследований, медиана времени до начала лечения составила 2,5-3,5 года.

2. Первая линия терапии

а. Индукция

У полноценно обследованных больных I стадией заболевания (подтвержденной КТ, билатеральной трепанобиопсией костного мозга и, при возможности, ПЭТ) лечение может быть ограничено лучевой терапией на зоны поражения [II, V].

По данным многих рандомизированных исследований ЛТ рекомендуется проводить разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) составляет 25-30 Гр. на зону субклинического проявления заболевания и 36 Гр. на очаги поражения. Лучевая терапия проводится ежедневно 5 раз в неделю. Облучение можно начинать в любой день недели, кроме пятницы, и заканчивать в любой день недели, кроме понедельника.

В ряде случаев, у больных с отсутствием факторов риска, альтернативой наблюдению может служить монотерапия ритуксимабом: 4 еженедельных введения в качестве индукции, а затем 4 введения каждые 2 месяца (короткий курс) или поддерживающая терапия каждые 8 недель в течение 2-х лет (продолженный курс) [II, V]. В режиме поддерживающей терапии рекомендуется использовать форму ритуксимаба для подкожного введения [I, V]. Ритуксимаб для подкожного введения

является более удобным для применения, т.к. не требует приготовления, исключает возможные ошибки в дозировании, предоставляет экономию ресурсов здравоохранения, является более удобной формой для пациентов и медицинского персонала. В регистрационном клиническом исследовании было показано, что подкожная форма ритуксимаба является столь же эффективной и безопасной, как и внутривенная. Поддерживающая терапия после ответа на индукционную терапию проводится ритуксимабом для подкожного введения в фиксированной дозе 1400 мг независимо от площади поверхности тела 1 раз в 2 месяца, не более 2 лет (12 инъекций).

Раннее начало лечения ритуксимабом имеет преимущества в выживаемости без прогрессирования в сравнении с тактикой «наблюдай и жди», но данных об улучшении общей выживаемости на сегодняшний день нет. Согласно результатам исследования RESORT, повторное четырехнедельное лечение ритуксимабом при прогрессировании заболевания является не менее эффективной тактикой в сравнении с длительным его применением.

В нескольких крупных рандомизированных контролируемых исследованиях было показано, что добавление ритуксимаба к стандартной химиотерапии увеличивает выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость больных. Последние годы стандартом лечения первой линии большинства больных ФЛ является иммунохимиотерапия [I, A]. Из цитостатических агентов предпочтение отдается алкилирующим препаратам. Несколько различных исследований сравнивали эффективность трех основных режимов лечения – R-CHOP, R-CVP, R-FCM. Оказалось, что по непосредственной эффективности R-CHOP и R-FCM превосходят R-CVP. Отдаленные же результаты оказались лучше при использовании программы R-CHOP из-за осложнений, которые наблюдались после лечения флударабинсодержащими режимами. Несмотря на свою высокую эффективность, режимы с включением пуриновых аналогов (R-FND, R-FCM) отличаются токсичностью, повреждающим действием на гемопоэтические стволовые клетки и высокой частотой индукции вторичных опухолей. С учетом того, что при ФЛ есть альтернативные по эффективности, но менее токсичные программы, применение схем R-FCM и R-FND для лечения первичных больных ФЛ нецелесообразно. Программа R-CHOP является предпочтительным режимом лечения больных ФЛ III цитологического типа или при подозрении на трансформацию опухоли (повышение ЛДГ, В-симптомы, экстранодальное вовлечение, преимущественный рост изолированного лимфатического узла).

Высокоэффективным является применение противоопухолевого препарата с бифункциональной активностью бендамустина. Схема BR в рандомизированном исследовании у первичных больных ФЛ показала достоверные преимущества как по частоте, так и по длительности общего ответа по сравнению со схемой R-CHOP.

Благоприятный профиль токсичности делает эту программу терапией выбора у пожилых и соматически ослабленных больных ФЛ 1-3А типов [I, A]. Кроме того, у определенной части пожилых больных ФЛ с противопоказаниями к интенсивной химиотерапии может использоваться хлорамбуцил или циклофосфан в комбинации с ритуксимабом [III, B].

В комбинации с различными режимами химиотерапии рекомендуется применение ритуксимаба для подкожного введения [II, B]. Первую дозу ритуксимаба все пациенты должны получить путем внутривенного введения препарата в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий» в дозе 375 мг/м^2 . Ритуксимаб в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» следует применять только во втором и/или последующих циклах терапии в фиксированной дозировке 1400 мг, независимо от площади поверхности тела.

в. Консолидация

После завершения индукционной терапии больные могут являться кандидатами на консолидацию или поддерживающую терапию. Поддерживающая терапия ритуксимабом каждые 8 недель в течение 2 лет увеличивает выживаемость больных без признаков болезни и позволяет им на значительное время отложить начало следующего курса лечения [I, A]. Однако, отдаленных данных об увеличении общей выживаемости при применении этого режима еще не получено. В режиме поддерживающей терапии рекомендуется использовать форму ритуксимаба для подкожного введения в фиксированной дозе 1400 мг независимо от площади поверхности тела 1 раз в 2 месяца, не более 2 лет (12 инъекций) [I, B].

В ряде случаев при достижении полной ремиссии у больных с исходно массивным или экстранодальным (кости, мягкие ткани) поражением, а также при достижении частичной ремиссии возможно применение лучевой терапии на исходные зоны поражения или остаточную опухоль РОД 2 Гр., СОД 24-30 Гр.

Высокодозная терапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в первой ремиссии ФЛ не используется [I, A].

3. Лечение рецидивов и рефрактерных форм

Рецидивы при ФЛ неизбежны, причем, как правило, каждая последующая ремиссия бывает короче предыдущей. При рецидивах необходимо выполнение повторной биопсии, поскольку известно, что, чем дольше наблюдается больной, тем выше риск трансформации ФЛ в диффузную В-крупноклеточную лимфому: 15% при 10-летнем и до 26% при 14-летнем наблюдении. В ряде наблюдений показано, что частота трансформации может достигнуть 45-50% после 16 лет наблюдения, после чего

дальнейшего роста не наблюдается. Так же как и при первичном обращении, в период рецидива больной может не нуждаться в немедленном возобновлении лечения, если на это нет оснований, которые были перечислены выше (критерии GELF). Тактика лечения рецидивов зависит от многих факторов, однако решающими все же являются: длительность предшествующей ремиссии и метод ее достижения. Например, прогноз на повторную длительную выживаемость больных с прогрессированием ФЛ на фоне наблюдения без противоопухолевой терапии или пациентов с рецидивами менее чем за 6 месяцев после завершения иммунохимиотерапии, принципиально различается, как если бы речь шла о двух разных заболеваниях.

а. Индукция.

При наличии показаний к началу терапии больному проводится лечение по программам, не обладающим перекрестной резистентностью к предыдущему режиму химиотерапии (например, схема R-FND после R-CVP или BR после R-CHOP) [IV, C]. Наиболее значительные результаты лечения рецидивов ФЛ были получены при применении бендамустин-содержащих режимов BR, VBR (бортезомиб, бендамустин, ритуксимаб) [II, A]. При планировании высокодозной консолидации с аутоТГСК не рекомендуется назначение флударабин-содержащих режимов. Если после первой линии терапии ремиссия сохранялась долго, то можно вернуться к той же схеме лечения. Применение ритуксимаба в комбинации с химиотерапией уместно, если противоопухолевый эффект сохранялся хотя бы 6 месяцев после завершения иммунохимиотерапии. В противном случае, речь идет о неблагоприятной по прогнозу рефрактерной к ритуксимабу группе больных. До сих пор нет данных рандомизированных исследований, демонстрирующих преимущество какого-либо режима лечения у данной группы пациентов. В небольших несравнительных исследованиях, обнадеживающие результаты получены при использовании бендамустина.

В комбинации с различными режимами химиотерапии рекомендуется применение ритуксимаба для подкожного введения [II, B]. Первую дозу ритуксимаба все пациенты должны получить путем внутривенного введения препарата в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий» в дозе 375 мг/м^2 . Ритуксимаб в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» следует применять только во втором и/или последующих циклах терапии в фиксированной дозировке 1400 мг, независимо от площади поверхности тела.

При необходимости проведения лучевой терапии с паллиативной или симптоматической целью у отдельных химиорезистентных больных используются низкие дозы облучения – РОД 2 Гр. СОД 10-20 Гр.; схема низкодозной лучевой терапии 2 Гр. x 2 фракции (через день) является эффективной и простой для лечения

пациентов с распространенными стадиями лимфомы. Облучение по этой схеме можно проводить повторно в ранее облученных зонах.

В случае подтверждения трансформации ФЛ больному показана терапия по программам лечения больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой.

в. Консолидация.

При рецидивах ФЛ у молодых больных обсуждается возможность проведения высокодозной терапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Однако, в отличие от диффузной В-крупноклеточной лимфомы и лимфомы Ходжкина, этот метод лечения нельзя признать стандартом. Тем не менее, при ранних рецидивах после иммунохимиотерапии и без массивного поражения костного мозга, высокодозная терапия с аутоТГСК имеет преимущества в безрецидивной выживаемости по сравнению со стандартными режимами лечения. Необходимо отметить, что предшествующее применение ритуксимаба в первой линии терапии не снижает эффективности высокодозного режима. Наиболее благоприятным временем проведения высокодозной терапии с аутоТГСК является вторая или третья ремиссия. Необходимость назначения в последующем поддерживающей терапии ритуксимабом требует дополнительного подтверждения, поскольку ассоциируется с выраженной гипогаммаглобулинемией и лейкопенией.

Больным рецидивами ФЛ, которым не показано проведение высокодозной терапии, после эффективного индукционного этапа назначается поддерживающая терапия ритуксимабом для подкожного введения каждые 8 недель на протяжении 2 лет.

4. Оценка эффекта и последующее наблюдение

Эффективность лечения оценивается в середине программы (после 3-4 курсов) и после завершения индукционного этапа лечения. Исследование костного мозга показано больным, у которых до начала терапии определялось его поражение.

Больные ФЛ должны проходить регулярные обследования (рентгенография грудной клетки, УЗИ периферических лимфатических узлов и органов брюшной полости, клинический и биохимический анализы крови) каждые 6 месяцев в течение двух лет, затем ежегодно на протяжении не менее 5 лет. Учитывая высокую частоту поздних рецидивов, желательно длительное ежегодное наблюдение и обследование больных.

Лимфома маргинальной зоны

Характеристика, заболеваемость

Лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ) представляют собой группу злокачественных В-клеточных новообразований, происходящих из В-лимфоцитов, которые в норме встречаются в маргинальной зоне лимфоидных фолликулов лимфатических узлов, селезенки и лимфатических тканей. Выделяют три типа ЛМЗ:

- Нодальная – 2% НХЛ
- Экстранодальная MALT (мукозоассоциированная) – 8% НХЛ
- Селезенки – 1% НХЛ

Наиболее часто при экстранодальных MALT-лимфомах поражается желудочно-кишечный тракт (около 50%). Среди органов ЖКТ на долю MALT-лимфомы желудка приходится до 80%. Кроме того, часто встречается поражение орбиты, легкого, кожи.

Согласно современным представлениям, основным этиологическим фактором ЛМЗ является хроническая иммунная стимуляция (инфекция, аутоиммунные заболевания). Существует доказанная связь между инфицированностью *Helicobacter pylori* и MALT лимфомой желудка, *Borrelia burgdorferi* и ЛМЗ кожи, *Chlamydomphila psittaci* и ЛМЗ орбиты, *Campylobacter jejuni* и IPSID (иммунопролиферативное заболевание тонкой кишки), вирусом гепатита С и ЛМЗ селезенки и MALT-лимфомами других локализаций.

Диагностика

1. Критерии установления диагноза

Лимфома из клеток маргинальной зоны представляет собой В-клеточную лимфому с нодулярным, интрафолликулярным, маргинальным, диффузным,

внутрисинусным типами роста. Клеточный состав полиморфный: клетки типа малых лимфоцитов, центроцитоподобные, моноцитоподобные В-клетки, клетки с признаками плазмочитарной дифференцировки.

Иммунофенотип опухоли характеризуется экспрессией пан-В-клеточных антигенов, в частности CD20 (интенсивная мембранная экспрессия). В целом, иммунофенотип нодальных и экстранодальных В-клеточных лимфом из клеток маргинальной зоны идентичен: CD20+, CD5-, CD10-, CD23-, BCL-2+/-, BCL-6-, MUM 1 (слабая ядерная экспрессия в клетках опухолевого инфильтрата). В сложных случаях при преобладании диффузного роста рекомендуется дополнительное исследование экспрессии CD38(-) и CD44(+). При В-клеточной лимфоме селезенки из клеток маргинальной зоны коэкспрессия CD5 может присутствовать до 20% наблюдений.

При большом количестве крупных клеток без формирования кластеров, с учетом соответствующей морфологической и иммуногистохимической картины, характеризующей лимфому маргинальной зоны, диагностируется «В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны с большим количеством бластов» (blast-rich).

2. Обследование

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

При *MALT-лимфоме желудка* необходимо выполнение гастроскопии и при возможности ЭХО-гастроскопии с множественной биопсией пораженных и визуально неизмененных участков слизистой. Обязательно исследование *Helicobacter Pylori* в соответствии с консенсусом Маастрихт-IV/Флоренция 2010 г., включающее гистопатологическое исследование и определение чувствительности к антимикробным препаратам, в том числе к кларитромицину; при негативном результате – неинвазивная диагностика данного возбудителя: антиген в стуле, уреазный дыхательный тест, антитела в крови. Кроме того, желательно цитогенетическое исследование для исключения t(11;18), которая является неблагоприятным фактором прогноза ответа на антибактериальную терапию и требует выбора иного метода лечения.

При некоторых вариантах *MALT-лимфом других локализаций* необходимо определение ассоциированного с данным вариантом инфекционного агента (исследование *Borrelia burgdorferi* при ЛМЗ кожи, исследование *Chlamydia psittaci* при ЛМЗ орбиты).

При обследовании больных нодальными ЛМЗ необходимо тщательное исследование областей, прилежащих к зоне нодального поражения, для исключения распространения экстранодальных ЛМЗ на лимфоузлы:

- л/у шеи – глаза, околоушные и другие слюнные железы, щитовидная железа.
- подмышечные л/у – легкие, молочная железа, кожа.
- медиастинальные л/у – легкие
- л/у брюшной полости – селезенка и ЖКТ
- паховые и подвздошные л/у – ЖКТ и кожа
- все отделы пищеварительной трубки при поражении желудка

3. Стадирование

MALT-лимфомы желудка стадируют согласно системе стадирования лимфом ЖКТ Лугано (см. табл. 1).

Другие лимфомы маргинальной зоны стадируют согласно классификации Ann Arbor.

Таблица 1

Стадирование лимфом желудка: сравнение классификаций

Схема стадирования лимфом ЖКТ (Лугано, 1993 г.)	Стадия по Ann-Arbor	Стадия по TNM	Распространение опухоли
IE1	Поражение ограничено ЖКТ		
IE1 слизистая, подслизистая	1E	T1 N0 M0	слизистая, подслизистая
IE2 мышечный слой, сероза	1E	T2 N0 M0	мышечный слой,
	1E	T3 N0 M0	Серозная оболочка
IE2	Распространение на брюшную полость		
IE1 вовлечение ближайших локальных л/у	IE	T1-3 N1 M0	Перигастральные л/у
IE2 вовлечение отдаленных регионарных узлов	IE	T1-3 N2 M0	Отдаленные л/у
IE2	Пенетрация серозы и переход на соседние органы и	T4 N0 M0	Инвазия прилежащих структур

	ткани			
III-IV	Диссеминированное экстранодальное поражение или поражение наддиафрагмальных л/у	IIIЕ IV	T1-4 N3 M0 T1-4 N0-3 M1	Поражение л/у по обе стороны диафрагмы, отдаленные метастазы (КМ, дополнительные экстранодальные очаги)

Лечение

1. Лечение больных MALT-лимфомой желудка

Выбор тактики лечения больных MALT-лимфомой желудка зависит от стадии заболевания и от инфицированности *H. pylori*

а. Ранние стадии, инфицированность *Helicobacter pylori*

При выявлении инфицированности *H. pylori* больным *IEI стадии* рекомендуется эрадикационная антихеликобактерная антибиотикотерапия (в соответствии с рекомендациями консенсуса Маастрихт-IV/Флоренция 2010 г.) с эндоскопическим подтверждением эрадикации *H. pylori* через 3 месяца или раньше, если симптомы лимфомы сохраняются на фоне антибиотикотерапии [II, A].

При выявлении транслокации 11;18 после антихеликобактерной терапии (вне зависимости от ее эффективности) необходимо назначение монотерапии ритуксимабом или лучевой терапии СОД 24-30 Гр.

При доказанной морфологически регрессии лимфомы и эрадикации *H. pylori* через 3 месяца рекомендуется динамическое наблюдение. При сохранении *H. pylori* показана антихеликобактерная терапия второй линии до полной эрадикации инфекции. При отсутствии регрессии лимфомы наряду с антихеликобактерной антибиотикотерапией показана лучевая терапия (в зону облучения необходимо включать желудок и перигастральные лимфатические узлы, РОД 2 Гр., СОД 24-30; следует помнить о том, что при каждом сеансе облучения желудок должен быть одинакового объема) [III, B]. При эрадикации возбудителя, но наличии лимфомы без клинических симптомов рекомендуется выжидательная тактика с регулярным эндоскопическим мониторингом (каждые 3 месяца); возможно дополнительное наблюдение для решения вопроса о лучевой терапии или химиотерапии с ритуксимабом через 3 месяца.

Персистенция или прогрессирование лимфомы через 3-6 месяцев после лучевой терапии является основанием для химиотерапии по схемам для фолликулярной лимфомы 1-2 цитологического типа (R- лейкеран, R-CVP, RB, кладрибин, и т.д.) [III, B-C].

Аналогичная тактика показана больным с *IE2, 2E стадиями* при наличии H. pylori. Однако в связи с меньшей эффективностью антибиотиков в данной группе больных рекомендуется более раннее начало лучевой терапии.

В. Ранние стадии, отсутствие *Helicobacter pylori*

Если H. pylori не обнаружен и антитела к нему негативны, больным ранними стадиями MALT-лимфомы желудка показана лучевая терапия (программа такая же, как при неэффективности антибиотикотерапии) [III, B]. Больным с транслокацией 11;18 необходимо увеличивать дозу лучевой терапии. В таких ситуациях после подведения СОД 30 Гр. целесообразно сделать 2-3 недельный перерыв с повторной оценкой степени регрессии опухоли, при наличии остаточной опухоли – дополнительное локальное облучение (10-14 Гр).

При наличии противопоказаний к лучевой терапии рекомендуется монотерапия ритуксимабом [III, C].

Через 3-6 месяцев после завершения лучевой терапии необходимо проведение рестадирования с эндоскопическим исследованием и биопсией зон поражения. При ПР рекомендуется обследование каждые 3-6 мес. и затем ежегодно. Персистенция или прогрессирование лимфомы через 3-6 месяцев после лучевой терапии является основанием для химиотерапии по схемам для фолликулярной лимфомы 1-2 цитологического типа.

С. Стадия IIIЕ, IV

Показаниями к началу лечения больных распространенными стадиями MALT-лимфомы желудка являются болевой синдром, нарушение функции органа, кровотечение, массивное поражение. При отсутствии показаний возможно динамическое наблюдение. При наличии показаний рекомендовано проведение иммунохимиотерапии (режимы, рекомендованные для ФЛ 1-2 цитологического типа) или локальная лучевая терапия только на пораженную опухолью часть органа, РОД 2 Гр., СОД 20-40 Гр., в зависимости от переносимости лечения пациентом.

В случае рецидива лечение может включать применение ритуксимаба в монотерапии или в комбинации с цитостатиками (схемы для ФЛ 1-2 цитологического типа) и лучевую терапию, если она не проводилась в первой линии.

2. Лечение больных MALT лимфомой других локализаций

Установление диагноза MALT-лимфомы других локализаций не является показанием к немедленному началу лечения. Показаниями к лечению являются нарушение функции органа, болевой синдром, массивное опухолевое поражение. При отсутствии показаний рассматривается вопрос о динамическом наблюдении при возможности его полноценного осуществления.

Терапией выбора при ранних стадиях MALT-лимфом других локализаций является лучевая терапия на вовлеченные области. В большинстве случаев достаточной лечебной дозой считается 30-36 Гр [IV, С].

При наличии противопоказаний к лучевой терапии рекомендуется монотерапия ритуксимабом [III, С].

В отдельных случаях при выявлении солитарного опухолевого очага в таких органах как легкие, молочная железа, щитовидная железа, толстая кишка у полностью обследованных больных может быть использован хирургический подход. Обнаружение клеток лимфомы по краю разреза диктует необходимость проведения локорегионарной лучевой терапии.

При проведении лучевой терапии MALT-лимфомы орбиты следует экранировать передние отделы глаза для снижения лучевой нагрузки на хрусталик, но без ущерба для подведения адекватной дозы к опухоли. В случае развития помутнения хрусталика (лучевая катаракта по данным разных исследований развивается в сроки 24-150 мес.) возможна замена его искусственным. Лучевые повреждения – сухость роговицы, кератит, макулярная дегенерация возникают не так часто (8-12%) и достаточно успешно лечатся с помощью препаратов, стимулирующих процессы регенерации и репарации тканей глаза, улучшающих метаболизм, укрепляющих сосуды глаза (тауфон, эмоксипин, солкосерил).

При выявлении распространенных стадий заболевания (экстранодальное поражение и множественное нодальное распространение) проводится лечение в соответствии с рекомендациями для распространенных стадий фолликулярной лимфомы 1-2 цитологического типа [IV, С].

После завершения терапии в случае ее эффективности показано динамическое наблюдение каждые 3-6 месяцев, далее ежегодно в течение 5 лет. При локальном рецидиве рекомендуется лучевая терапия или иммунохимиотерапия аналогичная таковой для распространенных форм ФЛ, при системном рецидиве проводится иммунохимиотерапия как для лечения распространенных форм ФЛ.

Если при любой стадии иммуногистохимически выделяется в лимфоме крупноклеточный компонент, то лечение проводится в соответствии с рекомендациями для диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

3. Лечение нодальных лимфом маргинальной зоны

Больные нодальными лимфомами маргинальной зоны должны получать лечение, аналогичное рекомендованному для фолликулярной лимфомы I-II цитологического типа.

4. Лечение лимфом маргинальной зоны селезенки

Показаниями к началу лечения больных ЛМЗ селезенки являются спленомегалия или прогрессирующая цитопения. Больным без этих симптомов может быть рекомендовано динамическое наблюдение. Выбор тактики лечения при наличии показаний осуществляется на основании диагностики вируса гепатита С.

При наличии показаний к лечению, выявлении вируса гепатита С рекомендуется проведение терапии вирусного гепатита (интерферон альфа, рибавирин) [IV, С].

При негативных результатах обследования на гепатит С или противопоказаниях к противовирусному лечению больным со спленомегалией показано проведение монотерапии ритуксимабом, полихимиотерапии с ритуксимабом или выполнение спленэктомии. При отсутствии показаний к началу лечения или после завершения курса лечения рекомендуется обследование каждые 3-6 месяцев в течение 5 лет и затем ежегодно. При прогрессировании назначается иммунохимиотерапия в соответствии с рекомендациями для распространенных стадий фолликулярной лимфомы 1-2 цитологического типа.

Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома

Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДВКЛ) является наиболее распространенным вариантом лимфопролиферативных заболеваний взрослых (30% от всех неходжкинских лимфом). Заболеваемость ДВКЛ составляет 4-5 на 100 000

населения в год. Риск развития болезни увеличивается с возрастом (медиана 63 года). Мужчины и женщины болеют ДВКЛ с почти равной частотой.

Диагностика

1. Критерии установления диагноза

Диагноз ДВКЛ устанавливается на основании морфоиммуногистохимического исследования опухолевой ткани. Необходимые диагностические процедуры описаны в разделе, посвященном общим вопросам диагностики лимфом.

Морфологический субстрат представлен центробластами, иммунобластами, клетками с многодольчатыми ядрами, клетками с полиморфными/анаплазированными ядрами в различных количественных соотношениях, что определяет морфологический вариант опухоли: центробластный, иммунобластный, анапластический.

Иммунофенотип опухоли характеризуется экспрессией пан-В-клеточных антигенов CD20, CD79a, PAX 5 (мономорфная интенсивная ядерная экспрессия), CD45 и не экспрессируют CD3. CD30 может экспрессироваться частью клеток с полиморфной/анапластической морфологией. CD10 определяется в 30-60% случаев, BCL-6 – в 60-90% случаев, BCL-2 – в 30-50% случаев, MUM.1 – в 35-65% случаев. CD5-позитивная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома встречается примерно в 10% наблюдений. В этих случаях необходимо иммуногистохимическое исследование с антителами к cyclin D1 для исключения полиморфноклеточного бластоидного варианта лимфомы из клеток мантии. Вместе с тем, до 20% ДВКЛ могут экспрессировать cyclin D1 (часть опухолевых клеток, слабая по интенсивности ядерная реакция).

Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, как правило, характеризуется высокой митотической и пролиферативной активностью. Ki-67 экспрессируется в широком диапазоне: 40-90%, в отдельных наблюдениях превышает 90%.

Изучение профиля экспрессии генов (GER) позволяет идентифицировать молекулярные подгруппы ДВКЛ, что имеет важное прогностическое значение: благоприятным признается GCB, неблагоприятным ABC тип. С помощью иммуногистохимического алгоритма с использованием суррогатных маркеров CD10, BCL-6, MUM.1 могут быть выделены подгруппы ДВКЛ (GCB и non-GCB), коррелирующие с профилем экспрессии генов (GER). Несмотря на это, до настоящего времени лечебная тактика определяется без учета подгруппы ДВКЛ.

При возможности в диагностический алгоритм может включаться определение перестройки гена MYC (MYC-позитивная ДВКЛ встречается до 10% случаев). В ряде исследований при ДВКЛ, наряду с перестройкой гена MYC, одновременно могут обнаруживаться транслокация t(14;18)(q32;q21) и перестройка гена BCL6. Эти варианты заболевания обозначаются терминами ДН (double-hit) или ТН (triple-hit) лимфома. В классификации ВОЗ также отдельно выделена группа неспецифицированных В-клеточных лимфом, которые по морфологической, иммуногистохимической и молекулярно-генетической характеристикам занимают промежуточное положение (borderline cases) между ДВКЛ и лимфомой Беркитта. Все эти случаи, а также ДН или ТН лимфомы, наряду с MYC+ ДВКЛ, имеют крайне неблагоприятное течение – медиана выживаемости больных составляет от 2 до 18 месяцев.

2. Обследование, стадирование

Список обследований, которые должны быть выполнены пациентам с установленной ДВКЛ, представлен в разделе, посвященном общим вопросам диагностики лимфом.

При поражении параназальных синусов, яичек, эпидурального пространства, молочной железы, костного мозга показано выполнение диагностической люмбальной пункции. Вероятность вовлечения ЦНС также повышается в группе больных с высоким риском раннего прогрессирования по международному прогностическому индексу (IPI ≥ 3).

Стадирование ДВКЛ проводится в соответствии с классификацией Ann Arbor.

Для оценки индивидуального риска раннего прогрессирования используются международный прогностический индекс IPI (для всей популяции больных), который не потерял своего значения в условиях современных программ лечения. Прогностические модели типа aaIPI (скорректированный по возрасту), R-IPI (пересмотренный в эру ритуксимаба) или E-IPI (шкала для пожилых) тестированы на меньшем числе больных и могут рассматриваться в качестве дополнительных прогностических конструкций.

Международный прогностический индекс (IPI):

- | | |
|---------------------------|-----------------------------------|
| • Возраст старше 60 лет | 0-1 фактор – низкий риск |
| • ECOG ≥ 2 | 2 фактора – |
| низкий/промежуточный риск | |
| • Повышение ЛДГ | 3 фактора – высокий/промежуточный |
| риск | |
| • Стадия III-IV | 4-5 факторов – высокий риск |

- > 1 экстранодальной зоны поражения

Лечение

Выбор тактике лечения при ДВКЛ основываться на возрасте и соматическом статусе пациентов, а также на индивидуальном риске рецидива, определяемым определяемого в соответствии с критериями IPI.

Всем больным с высоким риском вовлечения ЦНС должна проводиться профилактика, которая включает 4 интратекальных введения метотрексата (15 мг), цитарабина (30 мг), дексаметазона (4 мг) и 2 системных введения высокодозного метотрексата (1,5-3 г/м²). Профилактика поражения ЦНС выполняется на ранних этапах (одно интратекальное введение на каждом курсе терапии), высокодозный метотрексат может быть введен внутривенно на 15-й день 1 или 2-ого и после завершения последнего курса лечения.

Поддерживающая терапия больным ДВКЛ не проводится.

1. Первая линия терапии в группе низкого и низкого/промежуточного риска

Стандартом лечения больных ДВКЛ низкой и низкой/промежуточной групп риска является 6 циклов иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP-21 [I, A]. Такой подход, по данным крупных рандомизированных исследований, позволяет более 80% больных пережить пятилетний рубеж.

В данной комбинации рекомендуется применение ритуксимаба для подкожного введения [I, B]. Ритуксимаб для подкожного введения является более удобным для применения в сочетании с химиотерапией, т.к. не требует приготовления, исключает возможные ошибки в дозировании, предоставляет экономию ресурсов здравоохранения, является более удобной формой для пациентов и медицинского персонала. В регистрационном клиническом исследовании было показано, что подкожная форма ритуксимаба является столь же эффективной и безопасной, как и внутривенная. Первую дозу ритуксимаба все пациенты должны получить путем внутривенного введения препарата в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий» в дозе 375 мг/м². Ритуксимаб в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» следует применять только во втором и/или последующих циклах терапии в фиксированной дозировке 1400 мг, независимо от площади поверхности тела.

Единого мнения о роли лучевой терапии при ДВКЛ в настоящее время нет. Так, в четырех крупных рандомизированных исследованиях не удалось окончательно

определить значение лучевой терапии при I-II стадиях диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Вместе с тем, в исследовании MD Anderson Cancer Center, опубликованном в 2010 г., было показано увеличение 5-летней общей и безрецидивной выживаемости у больных ранними стадиями ДВКЛ, получивших лучевую терапию с целью консолидации после 6-8 индукционных циклов R-CHOP.

При достижении полной ремиссии по окончании иммунохимиотерапии больным ДВКЛ с исходно массивными опухолевыми поражениями и с исходными экстранодальными очагами можно рекомендовать лучевую терапию с целью консолидации РОД 2 Гр (иногда 1,5-1,8 Гр), СОД 30-36 Гр [II, A]. При достижении частичной ремиссии суммарная очаговая доза ЛТ увеличивается до 36-40 Гр. Объем лучевой терапии – зоны исходного массивного или экстранодального поражения и/или остаточные лимфатические узлы. При выборе поперечных размеров полей облучения средостения, брюшной полости, малого таза необходимо ориентироваться на размеры опухоли, зафиксированные после иммунохимиотерапии.

2. Первая линия, промежуточный/высокий или высокий риск

Выбор лечения больных распространенными стадиями (группа высокого риска) определяется индивидуально. Ведущими критериями являются возраст и общее состояние пациента.

Чаще всего у этой категории больных применяется режим R-CHOP. Однако результаты его остаются неудовлетворительными. К альтернативным эффективным режимам можно отнести DA-EPOCH-R, R-CHOP-14, R-CHOEP. Перечисленные режимы улучшают результаты лечения больных в сравнении с историческим контролем.

Результаты лечения детей и подростков с распространенными стадиями ДВКЛ, получавших интенсифицированную блоковую терапию, значительно превосходят эффективность стандартной схемы R-CHOP. Однако попытки простого переноса педиатрических протоколов в практику взрослой онкогематологии столкнулись с высокой их токсичностью. Многокомпонентные интенсифицированные программы (R-Hyper-CVAD, R-BFM-NHL 90) можно рекомендовать подросткам, молодым больным с МУС+ ДВКЛ, при ДН и ТН лимфомах, как возможный вариант лечения пациентов с высоким риском раннего прогрессирования. Лечение должно осуществляться в соответствии с требованиями к проведению интенсифицированных блоковых режимов, описанных в разделе, посвященном лимфоме Беркитта. В сочетании со всеми перечисленными режимами целесообразно применение ритуксимаба для подкожного введения (за исключением первого цикла терапии) [I, B].

3. Больные старше 60 лет

Пожилым больным рекомендуется проведение 6 циклов иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP-21 или R-CHOP-14 [I, A]. В крупном международном многоцентровом исследовании RICOVER было показано, что у пожилых больных старше 60 лет 6 циклов иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP-14 является наиболее эффективной и вполне переносимой программой лечения. Важно помнить, что данные по фармакокинетике ритуксимаба свидетельствуют о необходимости проведения полного курса лечения препаратом – 8 инфузий в дозе 375 мг/м². Таким образом, после проведения 6 циклов R-CHOP-14 необходимы 2 дополнительных введения ритуксимаба.

Больным с выраженной сопутствующей патологией и резко ослабленным соматическим статусом рекомендуется применение менее токсичных режимов иммунохимиотерапии, например, типа R-miniCHOP [III, B]. При наличии серьезной кардиальной патологии могут использоваться режимы, не содержащие доксорубицин – R-CEPP, R-CEOP и др. [IV, C].

В сочетании со всеми перечисленными режимами целесообразно применение ритуксимаба для подкожного введения (за исключением первого цикла терапии) [I, B].

4. Лечение рецидивов и резистентных форм

Терапией выбора у молодых больных с рецидивами или рефрактерным течением ДВКЛ без выраженной коморбидности являются схемы 2 линии с последующей высокодозной химиотерапией и аутоТГСК [II, A]. Режимы второй линии должны отвечать следующим требованиям: высокая эффективность, умеренная токсичность и минимальное повреждающее действие на гемопоэтические стволовые клетки для обеспечения качественного сбора. В основном, это режимы, включающие различные производные платины, ифосфамид, гемцитабин – DHAP, ESHAP, ICE, GDP, GemOx, MINE, GDP и другие. Ритуксимаб для внутривенного и подкожного введения должен применяться с любым из этих режимов в том случае, если рецидив был диагностирован более чем через 6 месяцев после предшествующего введения препарата.

Пожилым больным или больным с коморбидностью, которые не являются кандидатами на трансплантацию, могут быть назначены те же режимы второй линии или другие схемы – R-miniBEAM, R-GemOx, R-B, R-CEPP или метрономная схема RERC.

Лечение рецидивов ДВКЛ после аутоТГСК должно определяться индивидуально в зависимости от ранее полученных противоопухолевых режимов и общего состояния больного. Предпочтительными для них, а также для больных, которые не являются кандидатами на высокодозную химиотерапию с аутоТГСК, может быть включение в

клинические исследования. В ряде случаев у молодых больных с хорошим соматическим статусом можно рассматривать аллогенную ТГСК.

5. Оценка эффекта, последующее наблюдение

Оценка противоопухолевого эффекта должна проводиться в середине курса лечения (после третьего-четвертого циклов) и по его завершении. Если после этапа иммунохимиотерапии планируется лучевое лечение, подробное обследование больного должно проводиться перед началом облучения и через 6-8 недель после его завершения. Оценка ответа на лечение должна включать в себя все лучевые методы обследования, применявшиеся для первичного стадирования заболевания. Негативные данные ПЭТ после завершения лечения являются важным благоприятным прогностическим фактором. Пункция и трепанобиопсия костного мозга в случае его исходного поражения должны повторно выполняться однократно после завершения всего курса иммунохимиотерапии и/или лучевого лечения.

При констатации полной ремиссии больной должен проходить контрольные обследования 1 раз в 3 месяца в течение первого года, затем на протяжении 2 лет – каждые полгода, далее – 1 раз в год. Обследования должны включать клинический и биохимический анализы крови, рентгенографию грудной клетки, УЗИ периферических лимфатических узлов и органов брюшной полости. При отсутствии признаков прогрессирования заболевания выполнение КТ при контрольном обследовании не является обязательным.

Лечение отдельных вариантов ДВКЛ

1. Лечение первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы

Первичная медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ПМБКЛ) имеет клинические, морфологические и иммунологические особенности. Заболевание отличается массивным опухолевым поражением средостения, приводящим к сдавлению его органов и структур.

Оптимальные лечебные подходы для этой группы больных до настоящего времени не определены. В качестве первого метода лекарственного противоопухолевого воздействия могут использоваться режимы R-CHOP, R-MACOP-B, DA-EPOCH-R (в сочетании с ритуксимабом для внутривенного и подкожного введения). При обнаружении ПЭТ-позитивной резидуальной опухоли показана лучевая терапия. Вопрос о необходимости лучевой терапии у ПЭТ-негативных больных с остаточным объемным образованием в средостении остается открытым.

2. Лечение ДВКЛ с поражением яичка

Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома с первичной локализацией в яичке относится к редким формам экстранодальных лимфом и встречается в основном у лиц пожилого возраста. Особенности этого варианта ДВКЛ являются преимущественное выявление на ранних стадиях, неблагоприятное течение с высокой частотой рецидивов в экстранодальных зонах, частое вовлечение в процесс контралатерального яичка, высокая частота метастазирования в ЦНС.

С учетом этих особенностей больным с данной клинической формой ДВКЛ рекомендовано проведение 6 курсов R-CHOP-21 с добавлением 4 интратекальных и двух системных ($1,5\text{--}3 \text{ г/м}^2 \text{ в/в}$) введений метотрексата. По окончании лекарственного этапа лечения обязательно проводится профилактическое облучение мошонки в дозе 24-30 Гр (РОД 2 Гр) [Ш, А].

Лимфома из клеток мантии

Лимфома из клеток мантии (ЛКМ) составляет 2-7% от всех неходжкинских лимфом. В Западной Европе, Скандинавии и США её частота варьирует от 0,5 до 0,7 на 100 000 населения, причем у людей старше 65 лет заболеваемость возрастает до 3,9 на 100 000. Болеют преимущественно пожилые мужчины (медиана возраста 65-75 лет, М:Ж – 2-4:1). В США ежегодно заболевают почти 6000 человек, что косвенным образом свидетельствует о том, что в РФ ежегодно должно выявляться не менее 2500 новых случаев.

В подавляющем числе случаев лимфома представлена агрессивно протекающим заболеванием, вовлекающим различные группы лимфатических узлов, кольцо Вальдейера, печень, селезенку, костный мозг с лейкомическим составом периферической крови, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), орбиту и другие экстранодальные органы. ЛКМ характеризуется индолентным течением лишь в 10% случаев, что соотносится с отсутствием гиперэкспрессии SOX11, наличием мутаций в генах, кодирующих синтез тяжелых цепей Ig, спленоомегалией и умеренным лейкоцитозом. В таких случаях, как правило, отсутствует значимое увеличение в размерах лимфатических узлов и вовлечение экстранодальных органов.

Диагностика

1. Критерии установления диагноза

Лимфома из клеток мантии – В-клеточная лимфома, характеризующаяся нодулярным, мантийным, диффузным типами роста или их сочетаниями. Морфологические варианты: классический (мелкоклеточный, классический) и бластоидный (плеоморфный и бластоидный).

Опухоль имеет иммунофенотип CD20+, CD5+/CD43+, Cyclin D1+, BCL-2+, CD3-, CD23- (редкие случаи могут экспрессировать CD10, CD23, BCL-6). Индекс пролиферации < 30%, как правило, ассоциируется с благоприятным течением заболевания, при бластоидном варианте он может достигать 80-90%.

В сложных диагностических случаях целесообразно выполнение цитогенетического/FISH-исследования для выявления t(11;14).

В редких случаях, при типичной клинической и иммуноморфологической картине отсутствуют t(11;14)(q13;q32) и гиперэкспрессия cyclin D1, имеется гиперэкспрессия cyclin D2 или cyclin D3. В случаях cyclin D1-негативных лимфом из клеток мантии можно дополнительно использовать антитела к p27 (слабая ядерная экспрессия).

2. План обследования

После установления нозологического диагноза пациент должен быть обследован в соответствии со стандартами диагностики лимфом. Помимо стандартных диагностических процедур при бластоидном варианте и гиперлейкоцитозе желательно выполнение люмбальной пункции с цитологическим исследованием ликвора для исключения нейрорлейкемии, эзофагогастродуоденоскопии и фиброколоноскопии с множественными биопсиями слизистой, даже при отсутствии визуальных признаков поражения (биопсии слизистой желудка, двенадцатиперстной кишки, сигмовидной кишки, поперечной ободочной и слепой кишки). Кроме того, целесообразно выполнение иммунохимического исследования белков сыворотки крови и мочи, определение уровня β -2 микроглобулина.

Для стадирования ЛКМ используется классификация Ann-Arbor, как при лимфоме Ходжкина и большинстве других лимфопролиферативных заболеваний. Однако из-за высокой частоты вовлечения периферической крови и костного мозга стадирование по Ann-Arbor не имеет прогностического значения.

Клинической системой прогнозирования течения ЛКМ является международный прогностический индекс лимфомы из клеток мантии – MIPI (Mantlecell lymphoma International Prognostic Index). Он включает такие параметры, как возраст, общее состояние пациента, уровень ЛДГ и количество лейкоцитов периферической крови. Его

модификациями являются упрощенный индекс (sMIPi) и комбинированный биологический индекс (MIPi_b), учитывающий количество клеток, экспрессирующих Ki-67. По нашему мнению предпочтительно использовать комбинированный биологический индекс. Формула расчета MIPi и MIPi_b достаточно сложна, поэтому для их определения возможно использование специализированных калькуляторов в сети интернет. При отсутствии доступа к электронным ресурсам допускается применение упрощенного индекса (табл. 1).

Таблица 1

Упрощенный вариант прогностического индекса для лимфомы из клеток мантии

Баллы	Возраст	ECOG	ЛДГ (от нормы)	Лейкоциты, 10 ⁹ /л
0	<50	0-1	<0,67	<6,7
1	50-59		0,67 – 0,99	6,7 – 9,9
2	60-69	2-4	1,0 – 1,49	10,0 – 14,9
3	>70		>1,5	>15

Низкий риск – 0-3 балла, промежуточный риск – 4-5 баллов, высокий риск – 6-11 баллов

Другими, наиболее часто выделяемыми факторами неблагоприятного прогноза являются бластоидный вариант заболевания и высокий уровень β -2 микроглобулина в сыворотке крови.

Польза проведения позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) при опухоли, исходно характеризующейся множественными экстранодальными поражениями очевидна по данным ретроспективных исследований: показана роль ПЭТ в оценке эффективности после завершения терапии. Проведение ПЭТ не исключает трепанобиопсии и исследования ЖКТ.

Лечение

Лечебная тактика ЛКМ сформирована на основании результатов рандомизированных клинических исследований и определяется распространенностью (стадией) заболевания, морфологическим вариантом/пролиферативной фракцией опухоли, возрастом и соматическим статусом больных. Определяющим в

стратификации больных является возможность проведения высокодозной индукционной ПХТ/консолидации аутологичной ТСКК.

К настоящему времени нет четких критериев, позволяющих выделить небольшую популяцию больных с «индолентной» ЛКМ. В редких случаях у пациентов с бессимптомным течением болезни при возможности соблюдения постоянного динамического наблюдения возможно использование тактики «наблюдай и жди».

Особенностью ЛКМ является рецидивирующее течение, несмотря на различные режимы терапии. Применение (R)СНОР-подобных курсов эффективно только в достижении общего ответа (ОО): полные ремиссии (ПР) достигаются в трети случаев, а медиана бессобытийной выживаемости (БСВ) составляет 16-20 месяцев.

Использование терапевтических моноклональных антител, высокодозной индукционной терапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) превратились в наиболее эффективный способ достижения ПР, длительной БСВ и общей выживаемости (ОВ) у больных моложе 65 лет. Введение высоких доз цитарабина в схемы индукционной терапии позволило достичь общего ответа (ОО) в 90-95%, а ПР не менее чем в половине случаев. Такое лечение достоверно улучшает ОВ и БРВ больных, кроме пациентов с высоким МРП и бластоидным вариантом. Важной особенностью терапии ЛКМ является отсроченное достижение ответа и, как следствие, необходимость проведения от 6 до 8 курсов индукционной терапии.

Целью высокодозной консолидации с поддержкой аутоТГСК является достижение молекулярной ремиссии, что коррелирует с более длительной безрецидивной выживаемостью (БРВ). Плато на кривой БСВ не регистрируется, но около половины больных могут пережить 10-летний рубеж.

Медиана возраста больных ЛКМ колеблется около 65 лет, что ограничивает проведение интенсивной терапии не менее чем в половине случаев. Обнадешивающие данные получены при добавлении велкейда к стандартной терапии R-СНОР (VR-CAP) – медиана выживаемости без прогрессирования возрастает с 14,4 месяцев при использовании R-СНОР до 24,7 месяцев в случае VR-CAP. Эффективным является применение бендамустина (RB) как у первичных больных, так и в рецидиве заболевания.

Постоянный поиск новых схем иммунохимиотерапии не позволяет выделить «золотой» стандарт, однако любая интенсификация лечения у больных пожилого возраста сопряжена с развитием значимой токсичности. Например, добавление средних доз цитарабина к схеме ритуксимаб-бендамустин (R-BAC) позволяет значительно улучшить результаты индукционной терапии, но только у соматически сохранных

больных в возрасте до 75 лет. При невозможности применения режимов R-CHOP или R-B у пациентов с неудовлетворительным соматическим статусом возможно использование кладрибина с ритуксимабом или метрономной терапии, такой как R-РЕРС. В ряде случаев возможно использование лучевой терапии, особенно при I-II стадиях заболевания. В рецидиве возможно использование флударабина, высокая токсичность которого, связанная, в первую очередь, с развитием гипоплазии (вплоть до аплазии) костномозгового кроветворения, привела к исключению этого препарата из терапии первой линии как у молодых, так и у больных старшей возрастной группы (таблица 2).

Новым и очень перспективным направлением является активное внедрение в клиническую практику нового таргетного препарата – ингибитора ВТК (ибрутиниб), механизм действия которого направлен на блокирование передачи сигнала от В-клеточного рецептора к ядру клетки.

Таблица 2

Алгоритм терапии пациентов с лимфомой из клеток мантии.

	<60-65 лет, кандидаты для ВДХТ и аутоТГСК	> 60-65 лет, не кандидаты для ВДХТ и аутоТГСК
1 линия терапии	1. Индукция: R-HyperCVAD/R-HMA R-CHOP/R-DHAP R-EPOCH/R-HMA R-MaxiCHOP/R-NA R-CHOP 2. АутоТГСК (BEAM-R, TOT+ПХТ) 4. ±R-поддержка (в рамках исследований)	1. Индукция: R-B VcR-CAP HyperCVAD (модифицированный) R-CHOP R-РЕРС при тяжелом соматическом статусе Клинические исследования 2. R-поддержка 375 мг/м² 1 раз в 2 месяца 2 года
Рецидив/прогрессия	R-DHAP(Ох), R-GIDOX R-HAD±B (AraC 1-2 г/м ² x 4) R-BAC, R-BB, R-B АллоТГСК(при достижении ответа) АутоТГСК при отсутствии на более раннем этапе и достижении ответа Ибрутиниб*	R-HAD±B (AraC 1 г/м ² x 4) R-DHAP(Ох), R-GIDOX R-BAC, R-BB или R-B (после CHOP) R-FC(M) R-РЕРС Бортезомиб±R Ибрутиниб* Клинические исследования

	Бортезомиб (лучше в комбинации) Клинические исследования Лучевая терапия	Лучевая терапия
--	--	-----------------

* – регистрация ибрутиниба в РФ запланирована на 2015 г.

1. Локальные (I-II) стадии

С появлением высокочувствительных методов диагностики I-II стадия у пациентов с ЛКМ устанавливается исключительно редко (в 1-3% случаев). Стандартная терапия не разработана. В ретроспективных исследованиях показано преимущество комбинированного химиолучевого лечения над химиотерапией, ремиссии достигаются у 95% больных. Медианы ОВ и выживаемости без прогрессирования составили 6,4 и 3,2 года, соответственно.

2. Распространенные стадии, пациенты моложе 60-65 лет с сохранным соматическим статусом, являющиеся кандидатами для проведения высокодозной терапии и аутоТСКК

а. Первая линия терапии

Целью терапии является достижение полной ремиссии, в т. ч. молекулярной, что соотносится с длительными БСВ и ОВ.

Рекомендуется проведение индукционной терапии с использованием высоких доз цитарабина. Принимая во внимание медиану возраста больных 50-55 лет, необходимость в проведении 6-8 циклов терапии длительностью 21-28 дней высокодозные режимы могут чередоваться с СНОР-подобными схемами: R-HyperCVAD/R-HMA, R-MaxiCHOP/R-HD-AraC, R-EPOCH/R-HMA, R-CHOP/R-DHAP. При высоком риске развития синдрома лизиса опухоли, особенно при гиперлейкоцитозе более $50,0 \times 10^9/\text{л}$, целесообразно исключение ритуксимаба из первого курса терапии.

Негативное влияние снижения дозы цитарабина в индукционной терапии (R-CHOP/R-DHAP) нивелируется его добавлением к тотальному облучению тела (TOT) во время предтрансплантационного кондиционирования.

К настоящему времени большинство исследователей склоняется к исключению из схем ПХТ высокодозного метотрексата из-за его высокой токсичности и отсутствия значимой эффективности.

При достижении ЧР или ПР выполняется сбор аутологичных гемопоэтических стволовых клеток с очисткой трансплантата ритуксимабом *in vivo* от возможной контаминации CD20+ клетками. В качестве кондиционирования (высокодозной консолидации) при ЛКМ в большинстве случаев используются ТОТ в дозе 12-14 Гр со снижением дозы над легкими до 8 Гр в комбинации с цитостатическими препаратами (циклофосфамид, этопозид, мелфалан, цитарабин) или высокодозные схемы ПХТ, например, ВЕАМ. Рандомизированных исследований различных режимов кондиционирования не существует, но четкой тенденцией является переход от ТОТ к использованию только иммунополихимиотерапии. По-видимому, ТОТ сохраняется свою актуальность только у больных с ЧР.

Поддерживающая терапия ритуксимабом после выполнения интенсивной индукционной терапии и аутоТГСК соотносится с высоким риском развития рецидивирующих инфекционных осложнений, не является стандартом лечения и может рассматриваться только в рамках клинических исследований.

Контрольные обследования в течение первого года после аутоТСКК выполняются каждые 3 месяца и включают КТ, УЗИ, контроль МРБ в костном мозге. Молекулярный рецидив может быть купирован монотерапией ритуксимабом. Эндоскопические методы исследования, особенно фиброколоноскопию, целесообразно выполнять у больных с вовлечением ЖКТ 1 раз в 6 месяцев. Большинство рецидивов возникают в течение первых трех лет после аутоТСКК. Динамическое наблюдение после аутоТГСК проводится не менее 5 лет с интервалом 3-6 месяцев.

При отсутствии полной ремиссии после интенсивной индукционной терапии и аутоТСКК у молодых больных МКЛ целесообразно рассмотрение вопроса о выполнении аллогенной ТГСК («тандемная» трансплантация).

Четких рекомендаций по профилактике нейрорлейкемии нет, однако её рекомендовано выполнять у больных с бластоидным вариантом заболевания и наличием опухолевого гиперлейкоцитоза.

в. Терапия рецидивов

Противорецидивная терапия определяется схемой индукционной терапии и продолжительностью ремиссии. При использовании в качестве первой линии терапии только СНОР-подобных или флударабин-содержащих схем возможно применение высоких/средних доз цитарабина (R-HAD±B) или платиносодержащих курсов терапии (R-DHAP, R-GIDOX), различных комбинаций бендамутстина с цитарабином и/или бортезомибом. Учитывая химиорезистентность, возможно включение новых таргетных препаратов. В клинических исследованиях показана эффективность бортезомиба, ибрутиниба, и ряда других препаратов. АутоТГСК может рассматриваться в качестве

консолидации второй линии терапии при химиочувствительном рецидиве после длительной (более 3-5 лет) ремиссии у пациентов моложе 65 лет, ранее не получавших высокодозную терапию.

При развитии рецидива после интенсивной индукционной терапии, включающей высокодозный цитарабин и аутоТСКК, возможно применение платиносодержащих режимов и бендамустина.

У больных моложе 50-55 лет развитие рецидива подразумевает рассмотрение вопроса о выполнении аллоТКМ с немиелоаблативным режимом кондиционирования. АллоТКМ является единственным методом, позволяющим вылечить больного ЛКМ. Возможность ее проведения определяется химиочувствительностью опухоли, возрастом и коморбидностью пациента, а также наличием донора.

Ранние рецидивы после интенсивной индукционной терапии и аутоТСКК фактически некурабельны. Выполнение аллоТКМ в этой группе больных не позволяет достигнуть ремиссии, в первую очередь, из-за отсутствия достаточного времени для развития реакции трансплантат против опухоли. Возможно эффект будет достигнут после включения в схемы противорецидивной терапии новых препаратов, таких как ибрутиниб¹¹.

3. Больные старше 60-65 лет и пациенты, не являющиеся кандидатами для проведения интенсивной терапии.

а. Первая линия терапии

Целью терапии в этой группе является достижение ремиссии и ее поддержание нехимиотерапевтическими агентами.

Выбор тактики, в первую очередь, определяется соматическим статусом пациента и наличием сопутствующей патологии. Проводится 6-8 курсов индукционной иммунохимиотерапии с последующей поддержкой ритуксимабом.

В настоящее время базовыми режимами терапии соматически сохраненных больных старше 65 лет являются комбинации R-B и R-CHOP. В проспективном рандомизированном исследовании эффективность режима R-B оказалась выше R-CHOP при более благоприятном профиле токсичности – медиана беспрогрессивной выживаемости составила 35,4 месяцев по сравнению с 22,1 месяцев, соответственно.

¹¹ Препарат в процессе регистрации

Применение флударабина в первой линии терапии нецелесообразно из-за высокой токсичности.

К более интенсивным вариантам индукции можно отнести схему R-BAC (бендамустин 70 мг/м^2 в 1-2 дни и цитарабин 500 мг/м^2 в 1-3 дни 1 р/д). Однако эффективность данного режима продемонстрирована на небольшом числе больных в нерандомизированном исследовании. При наличии тяжелой сопутствующей патологии рекомендуется использование менее интенсивных схем: R-CVP, метрономная терапия R-PEPC, участие в клинических исследованиях с применением новых таргетных препаратов.

Поддерживающая терапия ритуксимабом достоверно увеличивает безрецидивную выживаемость пожилых пациентов ЛКМ, у которых достигнута ремиссия после стандартной терапии R-CHOP.

Профилактика нейтролейкемии проводится только пациентам с бластоидным вариантом заболевания и при наличии симптомов вовлечения ЦНС.

в. Терапия рецидивов

Возможно применение средних доз цитарабина (R-HAD $\pm$ B), платиносодержащих курсов (R-DHAP(Ох), R-GIDOX) различных комбинаций бендамутстина с цитарабином и/или бортезомибом после использования в первой линии терапии CHOP-подобных или флударабин содержащих схем. У пациентов с наличием сопутствующей патологии или при втором рецидиве возможно применение таких схем как R-бортезомиб, R-PEPC, ибрутиниб¹² $\pm$ терапевтические моноклональные антитела.

¹² Препарат в процессе регистрации

Лимфома Беркитта

Введение, эпидемиология

Лимфома Беркитта (ЛБ) – высоко агрессивная лимфома из иммунологически зрелых В-клеток с преимущественно экстранодальной локализацией.

Клинически выделяют 3 варианта ЛБ: эндемический, спорадический и ВИЧ-ассоциированный.

Эндемический вариант ЛБ характерен для темнокожих детей-аборигенов экваториальной Африки и мигрантов из Африки в Новую Гвинею. В клинической картине часто наблюдается поражение лицевого скелета: верхней и нижней челюстей, орбиты, а также почек, яичек, яичников, слюнных, молочных желез и центральной нервной системы.

Спорадический вариант ЛБ – типичная ЛБ по морфологическим, иммунофенотипическим и цитогенетическим признакам, возникающая вне эндемичной зоны.

Иммунодефицит-ассоциированный вариант ЛБ – ЛБ, возникающая на фоне иммунодефицитных состояний (у больных ВИЧ-инфекцией, после трансплантации органов, у больных первичными иммунодефицитами). Чаще всего встречается у ВИЧ-инфицированных больных, причем на ранних этапах развития (до снижения CD4+ клеток). Болеют преимущественно мужчины. Частыми проявлениями заболевания являются лимфаденопатия, спленомегалия, вовлечение в опухолевый процесс костного мозга.

У детей ЛБ составляет около 30-50% всех лимфом. Соотношение мальчики:девочки 3-4:1, средний возраст 8 лет. У взрослых ЛБ встречается значительно реже, в 2% случаев всех лимфом. Болеют преимущественно молодые мужчины, соотношение мужчины:женщины - 3:1, средний возраст 25-30 лет.

Диагностика

1. Критерии установления диагноза

Диагностика ЛБ должна выполняться с учетом рекомендаций по диагностике злокачественных лимфопролиферативных новообразований. При наличии специфического асцита, плеврита, нейролейкемии, лейкемического поражения костного мозга возможно установление диагноза на основании морфологического, иммунофенотипического (проточная цитометрия) и цитогенетического исследований опухолевых клеток биологических жидкостей без гистологического исследования. При поражении желудка, толстой кишки целесообразно выполнение малоинвазивных вмешательств: гастроскопии/ колоноскопии с биопсией с последующим гистологическим, иммуногистохимическим исследованиями и цитогенетическим исследованием (FISH) на отпечатках опухоли.

Лимфома Беркитта представляет собой В-клеточную лимфому с диффузным ростом мономорфных клеток среднего размера с округлыми ядрами, с узким ободком базофильной цитоплазмы. Типична картина «звездного неба» (макрофаги с обломками ядер в цитоплазме).

Опухоль имеет иммунофенотип CD20+, CD10+, CD38+, BCL-6+, BCL-2-, CD44-, TdT-, CD3-. Индекс пролиферативной активности опухолевых клеток Ki-67 приближается к 100%.

Диагноз лимфомы Беркитта требует обязательного проведения цитогенетического/FISH исследования для выявления транслокации c-myc/IgH, и исключения реаранжировки BCL-2, BCL-6.

2. Основные клинические характеристики

Клинические проявления ЛБ обусловлены локализацией и объемом опухоли. Практически всегда есть В-симптомы, чаще всего - быстро развивающаяся потеря массы тела (до 10 кг и более за месяц).

Для ЛБ характерна экстранодальная локализация опухоли. Наиболее часто поражаются органы брюшной полости: тонкая кишка (чаще ее терминальный отдел), брыжейка, а также желудок, толстая кишка, брюшина, печень, селезенка. Специфическое поражение костного мозга наблюдается в 25-35% случаев, центральной нервной системы - в 20-25% случаев. Типично вовлечение почек, яичников, яичек, абдоминальных и забрюшинных лимфатических узлов (особенно в илеоцекальной области), реже периферических лимфатических узлов.

В 10-15% случаев ЛБ отмечено вовлечение кольца Вальдейера, слюнных желез, верхней и нижней челюсти, орбиты. Средостение поражается редко.

Характерным симптомокомплексом при ЛБ является клиника «острого живота» как результат обструктивной кишечной непроходимости, острого аппендицита, желудочно-кишечного кровотечения или перфорации вследствие специфической инфильтрации желудка и/или кишечника. При физикальном осмотре у больного можно обнаружить увеличение живота за счет опухоли и асцита. Рост опухоли происходит стремительно, и в большинстве случаев к моменту госпитализации поражение органов брюшной полости представлено массивным опухолевым конгломератом, с вовлечением несколько внутренних органов. Как правило, больные ЛБ поступают в стационар в тяжелом или крайне тяжелом состоянии, обусловленным большой опухолевой массой, интоксикацией, истощением вплоть до кахексии, электролитными нарушениями. Нередко основной терапевтической проблемой у больных ЛБ на инициальном этапе является прогрессирующая острая почечная недостаточность (ОПН). Наиболее частыми причинами ее развития являются специфическое поражение почек, синдром острого лизиса опухоли (СОЛ) и нарушение уродинамики за счет сдавления мочеточников опухолевым конгломератом с развитием постренальной анурии.

3. Обследование

Яркие клинические особенности ЛБ позволяют предположить этот диагноз уже на основании внимательной оценки анамнеза, клинических проявлений, первоочередных стандартных лабораторных показателей и результатов простейших инициальных визуализационных методик (УЗИ брюшной полости). Дальнейший диагностический процесс, получение и исследование материала должны проводиться в режиме оказания неотложной помощи, целью которой является верификация диагноза и срочное начало соответствующей ему адекватной терапии.

Кроме обследований, стандартно рекомендованных больным лимфомами, при ЛБ необходимо выполнить:

- люмбальную пункцию с цитологическим исследованием ликвора;
- при подозрении на поражение органов ЖКТ – фиброгастродуоденоскопию и/или колоноскопию с множественными биопсиями, при отсутствии видимых изменений слизистой – множественные слепые биопсии ;
- при наличии асцита, плеврита - лапароцентез и/или плевральную пункцию с цитологическим, иммунофенотипическим и цитогенетическим исследованиями;
- у больных в тяжелом состоянии, а также в случае наличия признаков ОПН – анализ крови на кислотно-щелочное состояние.

- магнитно-резонансную томографию органов малого таза (при наличии поражения)
- магнитно-резонансную томографию головного и спинного мозга (при наличии нейтролейкемии и/или неврологической симптоматики)
- консультацию оториноларинголога, офтальмолога, невропатолога, гинеколога, уролога, нефролога – при наличии показаний

При рецидиве заболевания необходимо гистологическое, иммуногистохимическое (обязательно) и цитогенетическое (желательно) подтверждение рецидива, а также определение распространенности опухолевого процесса (как при первичном обследовании). Обязательно выполнение костномозговых пункций – (2-4 точки), трепанобиопсии и люмбальной пункции.

4. Стадирование

Для определения распространенности опухолевого процесса используется стадирование по Murphy S.B. (аналогично – St. Jude)

I стадия:

- одна локальная экстранодальная или нодальная за исключением медиастинальной, абдоминальной и эпидуральной локализации

II стадия:

- одна экстранодальная опухоль с поражением региональных лимфоузлов
- две и более групп лимфоузлов по одну сторону диафрагмы
- две одиночные экстранодальные опухоли с/без поражения региональных лимфоузлов по одну сторону диафрагмы
- первичная опухоль желудочно-кишечного тракта, локализованная в илеоцекальной области с/без поражения мезентериальных лимфоузлов
- исключаются медиастинальные, абдоминальные и эпидуральные опухоли

IIR – резецированная опухоль (макроскопически полностью удалена)

IINR – не резецированная опухоль (макроскопически не полностью удалена)

III стадия:

- две одиночные экстранодальные опухоли по обе стороны диафрагмы
- две и более областей лимфоузлов по обе стороны диафрагмы

- все первичные внутригрудные опухоли (медиастинальные, плевральные)
- все обширные внутрибрюшные опухоли (нерезектабельные)
- все параспинальные и эпидуральные опухоли вне зависимости от других мест поражения

IV стадия:

- любая из перечисленных выше локализаций опухоли с инициальным поражением центральной нервной системы и/или костного мозга (бласты $<25\%$) и/или мультифокальным поражением скелета

Лимфома/лейкоз Беркитта (В-ОЛЛ по типу L3):

- в костном мозге $>25\%$ опухолевых клеток

Лечение

Самая быстро растущая из всех злокачественных новообразований ЛБ отличается высокой химиочувствительностью. У 80-90% больных удастся получить длительные полные клинико-гематологические и цитогенетические ремиссии при проведении программ интенсивной высокодозной полихимиотерапии (ПХТ), однако терапия рецидивов остается нерешенной проблемой.

1. Определение стратегии лечения

Показанием к началу специфической терапии является установленный диагноз ЛБ. Лечение должно быть начато в кратчайшие сроки и проводиться в режиме оказания неотложной медицинской помощи. Необходимо экстренное купирование имеющихся хирургических осложнений (кишечная непроходимость, кровотечения, перфорация), коррекция электролитных нарушений, купирование инфекционных осложнений, болевого синдрома. При наличии ОПН химиотерапия должна быть начата на фоне ежедневных сеансов гемодиализа.

В настоящее время основным методом лечения ЛБ является короткая импульсная высокоинтенсивная химиотерапия +/- ритуксимаб. При редко встречающихся локальных стадиях заболевания количество курсов химиотерапии редуцировано в соответствии с протоколами. К факторам плохого прогноза, требующим интенсификации терапии, относят: поражение костного мозга и центральной нервной системы, повышение ЛДГ > 2 верхних границ нормальных значений, поражение почек, костей (мультифокальные очаги), размер опухоли более 10 см. Большинство больных

ЛБ на момент начала лечения имеют генерализованные стадии заболевания и факторы плохого прогноза.

Основным правилом в терапии ЛБ является соблюдение принципа “интервал-дозы”, т.е. проведение курса в полных дозах с соблюдением межкурсового интервала. За исключением ситуаций развития жизнеугрожающих осложнений не рекомендуется прерывать начатый курс химиотерапии. В исключительных случаях при наличии тяжелых инфекционных осложнений, с которыми не удалось справиться к окончанию межкурсового перерыва, возможно увеличение интервала между курсами

2. Первая линия.

В первой линии лечения рекомендовано применение интенсивных протоколов ПХТ. В разных странах предложены программы риск-адаптированной терапии ЛБ приблизительно одинаковой эффективности, основой которых являются протоколы, разработанные в педиатрической практике в 80-90 гг. XX века.

В настоящее время для лечения ЛБ могут быть рекомендованы следующие протоколы ПХТ [все – III, B]: R-Hyper-CVAD, ЛБ-М-04+/-R, LMB 95, CODOX-M/IVAC+/-R, R-NHL-BFM 90/95, В-НХЛ 2004 маб. Пациентам старшей возрастной группы без поражения ЦНС (не кандидатам для интенсивной ПХТ) может быть проведено лечение по протоколу R-DA-EPOCH.

Терапия ЛБ у пациентов, инфицированных ВИЧ, проводится по аналогичным протоколам на фоне постоянного приема ВААРТ. Также могут использоваться программы R-DA-EPOCH, R-CDE, SC-EPOCH-RR, особенно у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией. В связи с увеличением количества инфекционных осложнений и высоким риском смерти от них ритуксимаб не рекомендуется вводить ВИЧ-инфицированным пациентам при количестве CD4 клеток менее 100/мкл.

Обязательна профилактика нейтролейкемии путем интратекального введения 3 препаратов (цитозар 30 мг, метотрексат 15 мг, дексаметазон 4 мг) 1 раз за курс в течение всего периода терапии. Лечение нейтролейкемии проводят в соответствие со стандартными правилами: люмбальные пункции с введением цитостатиков выполняют 3 раза в неделю до получения 3 нормальных анализов ликвора. На последующих блоках химиотерапии (после санации ликвора) люмбальные пункции с интратекальным введением цитостатиков проводят дважды за курс.

Все пациенты с ЛБ нуждаются в установлении центрального венозного катетера.

При проведении первого курса терапии обязательны профилактика и лечение синдрома массивного цитолиза опухоли: аллопуринол 10 мг/кг/сут. р.о. + инфузионная

терапия 3 л/м²/сут. с защелачиванием р-ром соды 40-80 ммоль/л под контролем диуреза и плановым назначением фуросемида, лабораторным контролем кислотно-основного состояния.

При применении высоких доз метотрексата рекомендован контроль его элиминации (определение концентрации в сыворотке!) и коррекция дозы лейковорина.

Лучевая терапия и поддерживающая терапия больным ЛБ не проводится.

3. Вторая линия.

При наличии первично резистентной ЛБ (прогрессирование заболевания, ранний рецидив) эффективность терапии второй и последующих линий минимальна. Рецидивы ЛБ, как правило, развиваются в первые 6-9 мес. после завершения лечения, поздние рецидивы крайне редки. В качестве терапии второй линии возможно использование режима R-ICE (при эффективности показано проведение трех курсов), либо других курсов интенсивной иммунохимиотерапии, содержащей препараты, ранее не использовавшиеся у больного [IV, D].

В настоящее время описаны единичные случаи достижения второй ремиссии с последующей эффективной ауто/аллогенной трансплантацией костного мозга. Большинство рецидивов ЛБ инкурабельны. Высокодозная химиотерапия и трансплантация костного мозга могут быть рекомендованы при достижении 2-й ремиссии. В первой ремиссии трансплантация костного мозга не показана.

При лечении рецидивов необходима профилактика нейтролейкемии по той же программе, что и при лечении первичных больных.

4. Оценка результатов лечения

В процессе терапии перед каждым курсом необходимо оценить локальный и системный ответ на лечение. Выполнение КТ/МРТ показано после каждых 2 курсов терапии с акцентом на области инициального поражения. При вовлечении КМ в дебюте заболевания проводят его исследование после каждого курса до достижения гематологической ремиссии (обычно санация КМ происходит после первого курса). Контроль объемных образований требуется до достижения полной редукции, при сохранении остаточного образования необходимо проведение его биопсии и ПЭТ-исследования. При отсутствии данных за активный опухолевый процесс следует продолжать терапию по протоколу, при диагностике остаточной опухоли – решить вопрос об изменении терапии и проведении ТГСК.

5. Динамическое наблюдение

Через месяц после окончания лечения для подтверждения состояния ремиссии необходимо полное клинико-лабораторное обследование, включающее КТ/МРТ зон исходного поражения, исследование костного мозга в случае его инициального поражения.

Содержание иммуноглобулинов крови необходимо исследовать регулярно до нормализации показателей, затем каждые полгода-год.

Динамическое наблюдение проводится в первый год 1 раз в 3 месяца, во 2-3 годы – 2 раза в год, далее 1 раз в год до 5 лет или по клиническим показаниям. Необходимо выполнение клинического и биохимического анализов крови, КТ грудной, брюшной полостей и малого таза.

Первичная лимфома центральной нервной системы

Первичная лимфома центральной нервной системы (ПЛЦНС) – это одна из самых агрессивных экстранодальных лимфом, которая может поражать все структуры центральной нервной системы (ЦНС), в том числе заднюю стенку глаза. ПЛЦНС составляют около 4% от всех первичных опухолей ЦНС и 4-6% от всех экстранодальных лимфом. Медиана возраста больных – 60-65 лет. Наиболее часто

ПЛЦНС поражают больных с ослабленным иммунитетом: так, ПЛЦНС составляют 20% от всех ВИЧ-ассоциированных лимфом.

ПЛЦНС в большинстве случаев (более 70%) манифестируют очаговой неврологической симптоматикой. Часто встречаются изменения психики (43%), повышение внутричерепного давления (33%), судорожные припадки (14%).

Диагностика

1. Критерии постановки диагноза

Обязательным критерием диагноза ПЛЦНС является морфологическая и иммуногистохимическая верификация очагового образования ЦНС. Вариантами получения гистологического материала для верификации диагноза могут быть стереотаксическая биопсия образования головного мозга, трепанация черепа и биопсия или удаление образования головного мозга, ламинэктомия и биопсия или удаление образования спинного мозга.

У больных, получающих симптоматическую терапию стероидами, желательно прекращение приема стероидов за 7-10 дней до проведения биопсии.

Морфологически до 90% ПЛЦНС представлено диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой. Редко встречаются Т-клеточные лимфомы, лимфобластная лимфома, лимфома из клеток маргинальной зоны, лимфома Ходжкина.

Цитологическое, иммуноцитохимическое исследование или проточная цитометрия спинномозговой жидкости при ПЛЦНС малоинформативны и редко бывают диагностически значимы.

2. Обследование, стадирование

На сегодняшний день нет однозначного мнения относительно стадирования ПЛЦНС. Наличие одного или нескольких очагов в ЦНС, а также поражение разных структур ЦНС не ухудшает прогноз больных и не влияет на выбор лечения. Основной целью обследования больных является исключение лимфомного поражения за пределами ЦНС (экстраневральное поражение выявляется у 4-12% больных с подозрением на ПЛЦНС), а также оценка исходного объема поражения для дальнейшего определения эффективности лечения.

Пациенты с верифицированной лимфомой ЦНС должны быть полностью обследованы в соответствии с рекомендациями по обследованию больных

лимфопролиферативными заболеваниями, представленными в разделе, посвященном общим вопросам диагностики лимфом. Выявление аналогичного гистологического варианта лимфомы вне ЦНС исключает диагноз ПЛЦНС, данные больные должны получать лечение в соответствии с рекомендациями по лечению данного варианта лимфомы, с учетом вовлечения ЦНС. Особое внимание при обследовании больных мужского пола должно уделяться исследованию яичек, так как при их поражении наиболее часто наблюдается вторичное вовлечение ЦНС.

Для возможности дальнейшей оценки эффективности и осложнений лечения в план обследования больного обязательно должна быть включена консультация невролога с оценкой неврологических симптомов и когнитивных нарушений.

Больным ПЛЦНС необходимо проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного и спинного мозга с контрастированием. Допускается, но нежелательно выполнение КТ, а также выполнение исследования без контрастирования в случае аллергических реакций на контрастное вещество.

3. Факторы прогноза

Международный прогностический индекс, разработанный для нодальных лимфом, не может применяться при ПЛЦСН, так как два учитываемых им параметра (количество зон экстранодального поражения и стадия заболевания) при ПЛЦНС не изменяются. На сегодняшний день чаще всего применяется специально разработанный для ПЛЦНС прогностический индекс IELGS, однако его практическое применение требует дополнительных исследований.

Прогностический индекс для ПЛЧНС IELGS:

- | | |
|-------------------------------------|--|
| • Возраст старше 60 лет | 0-1 фактор – низкий риск (2-лет. ОВ 80%) |
| • ECOG ≥ 2 | 2-3 фактора – промежуточный риск (2-лет. ОВ 48%) |
| • Повышение ЛДГ | 4-5 факторов – высокий риск (2-лет. ОВ 15%) |
| • Повышение белка в ликворе | |
| • Поражение глубоких структур мозга | |

Лечение

В связи с редкостью ПЛЦНС, до сих пор существует лишь небольшое количество рандомизированных исследований III фазы по лечению данных больных. В связи с этим оптимальные режимы лечения пациентов с ПЛЦНС до сих пор не разработаны.

Различные применяемые сегодня режимы химиотерапии и лучевой терапии позволяют достичь эффекта у 30-80% больных, при 5-летней общей выживаемости 30-50%. Однако было показано, что увеличение эффективности режима как правило приводит к увеличению нейротоксичности, особенно у пожилых больных, в связи с чем выбор тактики лечения каждого отдельного больного должен проводиться индивидуально, исходя из его общего состояния, прогноза и цели лечения (лечебная с высокой токсичностью или паллиативная с низкой токсичностью).

Хирургическое лечение больных ПЛЦНС на сегодняшний день не применяется. В отдельных случаях возможно проведение хирургической резекции опухоли для уменьшения неврологической симптоматики, например ламинэктомия и частичное или полное удаление опухоли при сдавлении спинного мозга).

1. Стероиды

Назначение кортикостероидов вызывает быстрое улучшение неврологической симптоматики практически у всех пациентов. Однако в связи с наличием цитолитического действия у этих препаратов, они могут значительно изменять размер и гистологическую структуру опухоли. Поэтому у больных с подозрением на ПЛЦНС при возможности (отсутствие выраженной мозговой симптоматики, обусловленной большими объемами опухоли) рекомендуется воздерживаться или применять умеренные дозы кортикостероидов до получения биопсийного материала.

2. Системная терапия

На сегодняшний день наиболее эффективным препаратом в лечении ПЛЦНС является метотрексат. Он применяется в дозе 1-10 г/м² на фоне адекватной гидратации, защелачивания мочи и профилактического введения фолината кальция. Высокодозный метотрексат может вводиться как в монорежиме, так и в комбинациях с винкристином, прокарбазином, цитарабином, ритуксимабом, ифосфамидом и др. [II, V].

Наилучшие результаты из опубликованных были получены при применении комбинации высоких доз метотрексата и высоких доз цитарабина. В рандомизированном исследовании было показано, что добавление цитарабина в дозе 2 г/м² (4 введения) к метотрексату в дозе 3,5 г/м² (4 введения) с последующей лучевой терапией (ЛТ) на весь головной мозг статистически значимо увеличило эффективность лечения и продолжительность жизни больных ПЛЦНС по сравнению с аналогичным режимом лечения без цитарабина, без существенного увеличения частоты нежелательных явлений.

У больных, которым не могут быть назначены высокие дозы метотрексата, могут быть с паллиативной целью назначены прокарбазин (100 мг/м², 1-14 дни, чаще в

комбинации с лучевой терапией), ломустин (80-100 мг/м² 1 раз в 6 недель), циклофосфамид, винкристин и их комбинаций.

В настоящее время проходят клинические исследования применения большого числа препаратов при ПЛЦНС, таких как ритуксимаб, темозоломид, топотекан и др., однако до сих пор данных недостаточно, чтобы однозначно рекомендовать назначение этих препаратов в рутинной практике.

Данные об эффективности интратекального введения препаратов одновременно с системной химиотерапией неоднозначны. Однако, в связи с высоким риском осложнений и недоказанной эффективностью этого варианта лечения на сегодняшний день применение интратекальной или интравентрикулярной химиотерапии вне рамок клинических исследований не рекомендуется.

Применение высокодозной терапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в качестве консолидации ремиссии считается перспективным, однако исследования этого метода лечения продолжаются, и однозначных данных о его эффективности до сих пор не получено.

3. Лучевая терапия

Лимфомы ЦНС являются высоко радиочувствительными опухолями. Как правило, ЛТ применяется после завершения химиотерапии и проводится с целью консолидации. В связи с диффузно-инфильтративной природой ПЛЦНС и частым вовлечением в процесс орбиты, ЛТ должна проводиться на весь головной мозг, с включением глаз [II, В].

Обычно используется стандартное фракционирование РОД-2 Гр 5 раз в неделю. При достижении полной регрессии опухолевых узлов после химиотерапии СОД составляет 30-36 Гр; при частичной регрессии тактика лечения определяется индивидуально (подведение СОД на весь головной мозг 36-44 Гр при наличии мультифокального поражения; СОД 30-36 Гр на весь объём головного мозга, затем локальное облучение крупных или угрожающих жизни опухолевых узлов до 36-44 Гр). ЛТ на весь головной мозг проводится с двух боковых полей с экранированием лицевого скелета, а на отдельные очаги выполняется с нескольких направлений.

В редких случаях для больных, у которых невозможно проведение химиотерапии, возможно назначение лучевой терапии в монорежиме, СОД 40-50 Гр. В аналогичном режиме можно проводить ЛТ больным, не ответившим на химиотерапию

Поздним лучевым повреждением при ЛТ всего головного мозга является нейротоксичность. Риск её развития низкий у больных моложе 60 лет (около 8%).

4. Лечение рецидивов и резистентных форм

Лечение рецидивов и рефрактерных форм ПЛЦНС до сих пор не разработано. Выбор лечения должен зависеть от возраста и общего состояния пациента, а также от эффективности предшествующего лечения и продолжительности ремиссии. У молодых больных поздними рецидивами может применяться лечение по ранее выполненной схеме. При ранних (менее 1 года) рецидивах или резистентных формах наиболее часто применяемым методом лечения рецидивных больных является ЛТ.

Оценка эффекта

Оценка эффективности лечения проводится по критериям, предложенным Международной объединенной группой по изучению ПЛЦНС (IPCG) (Табл. 1).

Таблица 1

Оценка эффективности терапии первичных лимфом ЦНС

Ответ	Данные МРТ/КТ	Прием кортикостероидов	Исследование глаз	Цитологическое исследование ликвора
Полная ремиссия	Нет накопления контраста	Нет	Норма	Негативное
Неуверенная полная ремиссия	Нет накопления контраста	Да	Норма	Негативное
	Минимальные нарушения	Да	Незначительные изменения сетчатки	Негативное
Частичная ремиссия	Уменьшение размеров опухоли на 50%	Не имеет значения	Незначительные изменения сетчатки или норма	Негативное
	Нет накопления контраста	Не имеет значения	Уменьшение количества клеток в стекловидном теле или инфильтрации	Сохраняется или подозрение

			сетчатки	
Прогрессировани е	Увеличение размеров опухоли на 25%	Не имеет значения	Рецидив или новое поражение глаз	Рецидив или появление поражения
	Появление любого нового очага заболевания, в ЦНС или системного			

Наблюдение

Контрольное обследование больных в полной ремиссии должно проводиться 1 раз в 3 месяца на протяжении 1 года после терапии, 1 раз в 6 месяцев в течение 2-3 годов, далее – 1 раз в год, или при появлении жалоб.

При контрольное обследование обязательно должно включать неврологический осмотр пациента, а также МРТ головного мозга (при невозможности – КТ) с контрастированием.

Нодальные Т-клеточные лимфомы

Определение и эпидемиология

Термином периферические Т-клеточные лимфомы (ПТКЛ) обозначают опухоли, происходящие из зрелых (посттимических) Т-лимфоцитов и НК-клеток. Эта редкая группа заболеваний характеризуется патобиологической гетерогенностью и составляет около 15% от всех лимфом. Вне зависимости от особенностей своего развития и течения, за редким исключением, это агрессивные лимфомы с плохим прогнозом.

Наиболее объективная информация по заболеваемости ПТКЛ представлена Национальным институтом рака США в рамках программы по надзору, эпидемиологии и результатам лечения (The Surveillance, Epidemiology, and End Results– SEER), которая включает информацию о всех подтипах ПТКЛ, зарегистрированных в США. По данным SEER заболеваемость Т/НК-клеточными лимфомами составляет 1.79/100000 в год. ПТКЛ распространены преимущественно среди взрослого населения. Медиана возраста составляет 61 год (17-91 год). Мужчины болеют несколько чаще, чем женщины.

Подробный эпидемиологический анализ ПТКЛ проведен участниками Международного проекта по Т-клеточным лимфомам, в который включены 22 центра из Северной Америки, Европы и Азии с анализом 1314 случаев. Наиболее частой нозологической формой является периферическая Т-клеточная лимфома, неуточненная (ПТКЛн) – 25,9% всех ПТКЛ. На втором месте по частоте стоит ангиоиммунобластная лимфома (АИЛ) – 18,5%. Следующая по частоте - анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ), на долю ее вариантов ALK+ и ALK- приходится 6,6 и 5,5% соответственно. Диагноз экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомы, назальный тип (НК/ТКЛ) установлен в 10,4%, а Т-клеточной лимфомы/лейкоза взрослых (ТЛЛВ) в 9,6% случаев. Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией (ТКЛЭ) диагностирована в 4,7% случаев. Каждый из остальных вариантов ПТКЛ составляет не более 2% представленной выборки. Интересными представляются данные относительно географического распространения того или иного вида ПТКЛ. Так,

ПТКЛн является наиболее частым вариантом в Северной Америке и Европе. НК/ТКЛ и ТЛЛВ распространены преимущественно в Азии и Латинской Америке. АККЛ, ALK+ чаще всего диагностируется в Северной Америке. АИЛ чаще встречается в Европе, нежели в других географических регионах. Вероятной причиной этого являются этнические различия населения указанных регионов.

Классификация и диагностика

1. Классификация

Выделение различных типов Т-клеточных лимфом осуществляется не только на основании клинических особенностей того или иного заболевания, а в первую очередь предполагает детальный анализ морфологии, иммунофенотипа и молекулярно-генетических характеристик опухоли. Наиболее полное описание разновидностей Т- и НК-клеточных лимфопролиферативных заболеваний с учетом всего многообразия данных о морфологии и биологических особенностях представлено в классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2008 г. (табл. 1).

Таблица 1.

Классификация ВОЗ Т/НК-ЛПЗ (2008 г.).

Т- и НК- клеточные опухоли с фенотипом зрелых лимфоцитов	Морфологический код (МКБ-О)	Код заболевания (МКБ-10)
Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз	9834/3	C91.6
Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов	9831/3	C91.7
<i>Хроническое лимфопролиферативное заболевание из НК-клеток **</i>	9813/3	C91.7
Агрессивный НК-клеточный лейкоз	9948/3	C94.7
<i>Системное EBV-позитивное Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание детского возраста **</i>	9724/3*	C84.5
Лимфома типа вакциноформной гидроа	9725/3*	C84.5
Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых	9827/3	C91.5
Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назального типа	9719/3	C86.0
Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией	9717/3	C86.2
Гепато-лиенальная Т-клеточная лимфома	9716/3	C86.1
Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная	9708/3	C86.3

лимфома		
Грибовидный микоз	9700/3	C84.0
Синдром Сезари	9701/3	C84.1
Первичные кожные CD30-позитивные Т-клеточные лимфопролиферативные заболевания: Лимфоматоидный папулез Первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома	9718/1 9718/3	C86.6
Первичная кожная гамма-дельта-Т-клеточная лимфома	9726/3*	C84.8
<i>Первичная кожная CD8-позитивная агрессивная эпидермотропная лимфома с фенотипом цитотоксических Т-клеток **</i>	9726/3*	C84.8
<i>Первичная кожная CD4-позитивная Т-клеточная лимфома из мелких и средних клеток **</i>	9709/3	C84.8
Лимфома с иммунофенотипом периферических Т-лимфоцитов, неуточненная	9702/3	C84.4
Ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома	9705/3	C86.5
Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-позитивная	9714/3	C84.6
<i>Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-негативная **</i>	9702/3	C84.7

* Временные коды для 4 редакции МКБ-О. Ожидается, что они будут введены в следующую редакцию МКБ-О, в настоящее время они остаются предметом дискуссий.

**Гистологические типы, являющиеся временными категориями, по которым рабочая группа ВОЗ не нашла достаточных оснований для признания их в настоящее время определенными нозологическими формами.

2. Характеристика наиболее распространенных форм ПТКЛ

Периферическая Т-клеточная лимфома, неуточненная (ПТКЛн)

ПТКЛн является самым распространенным типом ПТКЛ и составляет приблизительно 25% всех Т-клеточных лимфом. Заболевание имеет агрессивное течение и в основном диагностируется в старшей возрастной группе. В детском возрасте встречается редко. В большинстве случаев клиническая картина болезни характеризуется генерализованной лимфаденопатией и В-симптомами, но также возможна и экстранодальная локализация (печень, селезенка, кожа, костный мозг).

ПТКЛн представляет собой сборную группу опухолей различного гистологического строения, не обладающих специфическими признаками, которые позволили бы отнести эти опухоли к любой иной из четко очерченных форм Т-клеточных лимфом, перечисленных в классификации ВОЗ. Эпитет «неуточненная» подчеркивает отсутствие четких специфических характеристик. Другими словами, данный диагноз используется тогда, когда все прочие формы ПТКЛ были исключены. Морфологический спектр ПТКЛн достаточно широкий. Цитологически описано множество вариантов. Чаще всего преобладают клетки среднего и крупного размера с неправильной формой ядер, хроматин бывает мелкодисперсным или гиперхромным, в крупных клетках прослеживаются ядрышки. В части наблюдений основную массу составляют клетки мелкого размера. Полиморфный инфильтрат включает реактивные элементы (эозинофильные гранулоциты, плазматические клетки, эпителиоидные гистиоциты). Если в опухолевом инфильтрате присутствуют многочисленные эпителиоидные гистиоциты, образующие кластеры, то такая морфологическая картина соответствует так называемому лимфоэпителиоидному типу ПТКЛн - лимфоме Леннерта. Выделяется и другой морфологический вариант – лимфома Т-зоны, гистологической особенностью которого является межфолликулярный тип роста на фоне сохраненных или даже гиперплазированных лимфоидных фолликулов. В подавляющем большинстве случаев ПТКЛн имеет иммунофенотип CD4+/CD8-, вариант CD4-/CD8+ встречается приблизительно - в 6-12% случаев. Часто отмечается aberrантная утрата одного или нескольких Т-клеточных антигенов (CD2, CD3, CD5, CD7).

Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (АИЛ)

Ранее считалось, что АИЛ представляет собой аномальную иммунную реакцию, сопровождающуюся генерализованной лимфаденопатией с высоким риском трансформации в лимфому. В дальнейшем было установлено, что большинство случаев АИЛ характеризуется клональной перестройкой генов Т-клеточного рецептора и, вместе с агрессивным клиническим течением, это явилось основанием, чтобы отнести заболевание к злокачественным лимфомам.

АИЛ составляет около 15% всех ПТКЛ. Заболевание распространено среди взрослого населения. Случаи АИЛ в детском возрасте до настоящего времени не были описаны. Клиническая картина характеризуется генерализованной лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, кожными высыпаниями и В-симптомами. При АИЛ часто наблюдаются поликлональная гипергаммаглобулинемия и гемолитическая анемия с положительной пробой Кумбса. Течение заболевания в большинстве случаев сопровождается иммунодефицитом и рецидивирующими инфекциями.

Неопухолевым аналогом АИЛ считается субпопуляция Т-лимфоцитов – Т-хелперы фолликулярного центра (Т_{ФН}). Они имеют уникальный фенотип, экспрессируя наряду с Т-клеточными антигенами, маркеры, характерные для В-лимфоцитов герминального центра - BCL6 и CD10. Их биологическая роль заключается в выработке хемокинов (CXCR5 и CXCL13), индуцирующих пролиферацию фолликулярных дендритических клеток и миграцию В-лимфоцитов в лимфатический узел за счет усиления их адгезии к эндотелию венул, что облегчает прохождение В-лимфоцитов через сосудистую стенку.

Т.е., АИЛ является опухолью с фенотипом Т_{ФН}, ассоциированной с В-клеточной пролиферацией.

Морфология АИЛ характеризуется стиранием рисунка лимфоузла, хотя могут быть видны небольшие сохранившиеся фолликулы. Опухолевый диффузный инфильтрат имеет полиморфный характер и состоит из Т-лимфоцитов мелкого и среднего размера, обычно имеющих светлоокрашенную или оптически пустую цитоплазму с четкими границами клеток. Т-лимфоциты перемешаны с эозинофильными гранулоцитами, гистиоцитами, плазматическими клетками, отмечается пролиферация фолликулярных дендритических клеток, встречаются отдельные иммунобласты. Типичной морфологической чертой является пролиферация посткапиллярных венул, которые образуют разветвленную сеть. Опухолевые клетки экспрессируют CD3, CD4, CD10, и CD279 (PD-1), CXCL13, т.е. имеют иммунофенотип, характерный для Т_{ФН}. Иммунобласты, формирующие опухолевое окружение, имеют В-клеточный фенотип и содержат вирус Эпштейна-Барр. В редких случаях эти клетки могут быть источником трансформации с В-клеточную лимфому.

Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ)

АККЛ представляет собой две различные нозологические формы – АККЛ, ALK+ и АККЛ, ALK-, ключевое различие между которыми заключается в наличии или отсутствии экспрессии ALK протеина. Химерный белок ALK-NPM является продуктом транслокации между хромосомами 2 и 5. Локус p23 на хромосоме 2 кодирует киназу анапластической лимфомы (ALK), трансмембранный рецептор, близкий лейкоцитарным тирозиновым киназам, чья физиологическая экспрессия в постнатальном периоде ограничивается клетками центральной нервной системы. Локус q35 5-й хромосомы содержит ген нуклеофосмина (NPM), кодирующий кислый фосфопротеин, локализующийся в ядре и в зоне расположения ядрышковых организаторов. Так как белок ALK в норме выявляется только в нервной ткани, то обнаружение его при лимфоме свидетельствует об aberrантной экспрессии гена, обусловленной транслокацией t(2;5).

Две трети больных на момент установления диагноза имеют поздние стадии заболевания и В-симптомы. Более чем у половины больных обнаруживаются экстранодальные поражения. Чаще всего поражаются кости, костный мозг, селезенка и мягкие ткани.

Основной морфологической чертой является наличие «диагностических» клеток – клеток с эксцентрично расположенным ядром подковообразной или почкообразной формы и эозинофильно окрашенной зоной в парануклеарной области цитоплазмы. На ранних стадиях заболевания опухоль поражает лимфатический узел частично, нередко отмечается рост опухолевых клеток в синусах, что симулирует метастатический рак.

В опухолевых клетках выявляется один или более Т-клеточных антигенов – CD2, CD3, CD7, CD45RO, хотя возможна утрата части или даже всех из них. Это приводит к тому, что до 30-50% опухолей, по данным иммуногистохимии имеет «нулевой» фенотип. В клетках опухоли обнаруживается экспрессия цитотоксических молекул – TIA-1, гранзима В и перфорина.

NK/Т-клеточная лимфома, назальный тип

NK/Т-клеточная лимфома, назальный тип - опухоль аналогом которой считают активированные NK-клетки или цитотоксические Т-лимфоциты. Название «назальный тип» обусловлено частой первичной локализацией опухоли в верхних дыхательных путях (уст: «летальная срединная гранулема»). Опухоль часто поражает кожу, легкие, тонкую кишку, почки. Лимфома характеризуется диффузным ростом, нередко в сочетании с ангиоцентрическим (инфильтрация сосудистой стенки) и ангиодеструктивным (разрушение сосудов) компонентами. Поражение кровеносных сосудов приводит к массивным ишемическим некрозам ткани опухоли. Эти морфологические особенности могут привести к ошибочной диагностике гранулематоза Вегенера. Опухоль характеризуется иммунофенотипом: CD2, сCD3ε +, CD56+/-, TIA-1; отсутствует экспрессия CD4, CD5, CD8, CD16, CD57. Для данной опухоли типична ассоциация с вирусом Эпштейна-Барр, выявление которого настоятельно рекомендуется для диагностики этой лимфомы (EBER).

3. Обследование, стадирование, прогноз

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

Установление стадии ПТКЛ проводится по системе Ann Arbor.

Большинство ПТКЛ имеют плохой прогноз. Международный прогностический индекс (МПИ), также как и при диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме, применим для разделения больных с ПТКЛ на прогностические группы (таблица 2). МПИ не имеет прогностической значимости при НК/Т клеточной лимфоме, Т-клеточной лимфоме/лейкозе взрослых, Т-клеточной лимфоме, ассоциированной с энтеропатией, и гепатолиенальной лимфоме.

Таблица 2.

Выживаемость при проведении стандартной химиотерапии, включающей антрациклины.

			5-лет выживаемость в зависимости от количества факторов риска МПИ	
Вариант	5-лет общая выживаемость	5-лет бессобытийная выживаемость	0 - 1	4 - 5
ПТКЛн	32%	20%	33%	6%
АИЛ	32%	18%	34%	16%
АККЛ, ALK-	49%	36%	62%	13%
АККЛ, ALK+	70%	60%	80%	25%

Лечение

До сегодняшнего времени отсутствуют проспективные рандомизированные исследования, которые определяли бы вариант терапии первой линии ПТКЛ, и, следовательно, не существует единых стандартов лечения. Половину всех случаев Т-клеточных лимфом составляют ПТКЛн, АИЛ и АККЛ, ALK-. Несмотря на существенные патобиологические различия, в основе терапии этих нозологических форм лежит программа СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) в первой ремиссии. АККЛ, ALK+ является одной из наиболее благоприятных форм ПТКЛ и терапия СНОР и СНОР-подобными режимами в данном случае является достаточной. Другие виды ПТКЛ - ТЛЛВ, НК/ТКЛ, гепатолиенальная Т-клеточная лимфома (ГЛТЛ) - отличаются агрессивным течением и плохо отвечают на стандартную терапию. Их лечение имеет существенные отличия. Так, например, для продления ремиссии при ТЛЛВ и ГЛТЛ, в качестве консолидации требуются выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). Для НК/ТКЛ назального типа определяющим вариантом лечения при локальном поражении является лучевая терапия, а при распространенных стадиях - включение в схемы терапии препаратов L-аспарагиназы. Большинство новых препаратов для лечения ПТКЛ зарегистрировано в 2009 году. Их влияние на

выживаемость ещё изучается. Исходя из этого, предпочтительным вариантом терапии ПТКЛ на сегодняшний день является включение пациентов в клинические исследования.

1. Первая линия терапии

Выбор терапии первой линии зависит от патогистологического варианта ПТКЛ. Схему СНОР нельзя рассматривать как «золотой стандарт» терапии. Наиболее эффективный режим первой линии до сегодняшнего времени не определен. Попытки интенсификации лечения не дали ожидаемых результатов. Немецкой группой по изучению агрессивных лимфом показано, что включение в схему химиотерапии СНОР этопозида, увеличивает 3-летнюю бессобытийную выживаемость только у больных моложе 60 лет с АККЛ, ALK+ (74,4%-СНОЕР и 51%-СНОР).

У больных моложе 60 лет (за исключением АККЛ, ALK+), в качестве консолидации после проведения первой линии терапии, может быть применена высокодозная химиотерапия с аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). По результатам североевропейского исследования NLG-T-01, аутоТГСК при ПТКЛ (исключены пациенты с АККЛ, ALK+) 5-летняя выживаемость без прогрессирования составляет 44%, а общая выживаемость 51%.

При Т/НК-клеточной лимфоме, назальный тип, в случае локального поражения в качестве первого этапа лечения рекомендовано применение лучевой терапии. При проведении лучевой терапии 5-летняя общая выживаемость составляет 83%, а после химиотерапевтического лечения 5 лет переживают только 28% больных.

При IЕ-IIIЕ стадиях заболевания возможно три варианта лечения:

- лучевая терапия в самостоятельном варианте – необходимо подводить СОД > 50 Гр в связи с характерной для этого типа опухоли радиорезистентностью, обусловленной тканевой гипоксией;
- одновременная химиолучевая терапия – достаточными дозами являются 45-50 Гр. В исследовании JCOG0211 при одновременной химиолучевой терапии 3 курса DeVIC + 50 Гр показатели 2-летней общей выживаемости составили 78% в сравнении с 45% при одной ЛТ;
- последовательная химиолучевая терапия – достаточные дозы облучения - 45-50 Гр.

У больных распространенными стадиями применение курса полихимиотерапии SMILE позволяет получить общий ответ у 79% больных, при этом 1 год переживают 55% пациентов. Токсичность режима (нейтропения IV степени в 92 %) позволяет его использовать только у молодых больных с удовлетворительным соматическим статусом.

Первая линия терапии ПТКЛ (рекомендации):

АККЛ, ALK+

- ≤60 лет CHOEP-21 +/- ЛТ [III, C]
- ≥ 60 лет CHOP-21 +/- ЛТ [II, A]

Все другие варианты ПТКЛ

- ≤60 лет режимы химиотерапии на основе CHOP + аутоТГСК в качестве консолидации [III, B]
- ≥ 60 лет CHOP-21 +/- ЛТ 30-40 Гр на зону исходного поражения (при локорегиональном поражении) [II, A]
- Терапия в рамках клинических исследований

T/NK-клеточная лимфома, назальный тип

- Лучевая терапия при локальном поражении [III, B]
- Курс химиотерапии SMILE у больных ≤60 лет с удовлетворительным соматическим статусом [III, B].
- Терапия в рамках клинических исследований

2. Рецидивы, резистентные формы

В настоящее время не существует утвержденного стандарта терапии второй линии. В качестве терапии второй линии могут быть использованы режимы химиотерапии на основе гемцитабина и цисплатина.

Предпочтительно включение больных в клинические исследования. Высокодозная терапия с аутоТГСК может быть использована в случае химиочувствительного рецидива у больных с удовлетворительным соматическим статусом.

При рецидивах и резистентных формах T/NK-клеточной лимфомы, назальный тип наиболее эффективны режимы химиотерапии на основе L-аспарагиназы (режимы AspMetDex, SMILE).

При системной АККЛ, вне зависимости от экспрессии ALK, доказал свою эффективность брентуксимаб ведотин¹³, представляющий собой конъюгат анти-CD30 моноклонального антитела с цитотоксическим препаратом.

¹³ Препарат в процессе регистрации

Первичные кожные лимфомы

Грибовидный микоз

Заболеваемость

Грибовидный микоз (ГМ) является наиболее часто встречающейся формой кожной Т-клеточной лимфомы и составляет 1% всех неходжкинских лимфом, 50% первичных лимфом кожи и 65% кожных Т-клеточных лимфом. Заболеваемость ГМ в мире равна 0,6-0,7 случаев на 100 000 человек с регулярным повышением в последние десятилетия. Более 75% случаев ГМ наблюдается у пациентов старше 50 лет, средний возраст дебюта заболевания составляет 55-60 лет. Соотношение заболевших мужчин и женщин составляет 2:1.

Диагностика

1. Критерии установления диагноза

Диагноз ГМ устанавливается на основании комплексной оценки клинической картины заболевания, гистологического и иммунофенотипического исследования биоптатов из очагов поражения кожи, определения перестройки гена Т-клеточного рецептора.

Клиническими симптомами, характерными для ранних стадий ГМ, являются:

- Высыпания вариабельной формы, размеров и цвета
- Феномен одновременного прогрессирования и регрессирования отдельных высыпаний
- Пойкилодермия (пятнистая пигментация, телеангиоэктазии, атрофия кожи)
- Множественность высыпаний, несколько зон вовлечения
- Характерная локализация высыпаний на участках кожи, не подвергающихся солнечному облучению
- Кожный зуд, часто сопровождающий высыпания

Гистологическое заключение должно учитывать клеточный состав дермального инфильтрата и его расположение. Основными диагностическими критериями ГМ, являются:

- наличие в инфильтрате плеоморфных («церебриформных») лимфоидных клеток малых и средних размеров
- наличие лимфоидных клеток, располагающихся цепочкой в базальном ряду эпидермиса (3 и более)
- наличие интраэпидермальных лимфоцитов, окруженных светлым перинуклеарным ободком (haloed lymphocytes)
- повышенное количество интраэпидермальных лимфоцитов при отсутствии спонгиоза («диспропорциональный эпидермотропизм»)
- размер эпидермальных лимфоцитов больше, чем дермальных
- внутриэпидермальные скопления лимфоцитов (микроабсцессы Потрие)
- фиброз и/или отек сосочковой части дермы

Для повышения достоверности гистологического исследования необходимо отменять лечение любыми наружными препаратами, особенно содержащими кортикостероиды, а также системными кортикостероидами и иммуносупрессантами за 2 недели до проведения биопсии. В неясных случаях рекомендуется проведение нескольких биопсий из разных очагов и повторных биопсий через 2-4 недели (без назначения наружной терапии).

При **иммуногистохимическом исследовании** ГМ характеризуется инфильтратом из α/β Т-хелперов, которые имеют следующий **иммунофенотип**: $\beta F1+ CD3+ CD4+ CD5+ CD7+ CD8- CD45RO+$. Реже встречаются Т-цитотоксический ($\beta F1+ CD3+ CD4- CD5+ CD8+$) и γ/δ ($\beta F1- CD3+ CD4- CD5+ CD8+$) фенотипы. В этих случаях требуется клинко-морфологическая корреляция для исключения $CD8+$ агрессивной эпидермотропной Т-клеточной лимфомы и γ/δ Т-клеточной лимфомы. В поздних стадиях ГМ может наблюдаться полная или частичная потеря экспрессии пан-Т-клеточных антигенов $CD3$, $CD5$ и $CD7$, появление экспрессии цитотоксических протеинов TIA-1, гранзима В и перфорина, а также aberrантный $CD4+/CD8+$ или $CD4-/CD8-$ фенотип.

ПЦР-исследование для определения **реаранжировки гена Т-клеточного рецептора** (ТКР) является вспомогательным методом, так как моноклональность инфильтрата обнаруживается в 90% случаев бляшечной и опухолевой стадий ГМ и лишь в 50-60% - в пятнистой стадии.

2. Стадирование и план обследования

Стадирование ГМ проводится согласно рекомендациям Международного общества по лимфомам кожи и Европейской организации по изучению и лечению рака для ГМ и синдрома Сезари (CC) (ISCL-EORTC staging system for MF/SS) (табл. 1).

План обследования варьирует в зависимости от стадии ГМ.

- При Ia и Ib стадиях достаточно проведения физикального осмотра с картированием кожи, рентгенографии органов грудной клетки и УЗИ периферических лимфатических узлов.
- Пациенты с II, III и IV стадиями должны быть обследованы в соответствии со стандартами обследования больных нодальными лимфомами. Кроме того, при наличии пятен/бляшек необходимо определение площади поражения кожного покрова, при наличии узлов – определение их общего количества, размеров наибольшего узла и вовлеченных областей кожи.

Таблица 1

Стадирование ГМ/СС согласно рекомендациям ISLE-EORTC

Кожа

T₁ Ограниченные пятна, папулы, и/или бляшки, покрывающие <10% кожного покрова.

T_{1a} – только пятна

T_{1b} – бляшки ± пятна

T₂ Пятна, папулы, и/или бляшки, покрывающие >10% кожного покрова.

T_{2a} – только пятна

T_{2b} – бляшки ± пятна

T₃ Один или более узлов (≥1 см в диаметре)

T₄ Сливающаяся эритема, покрывающая ≥80% поверхности тела

Лимфатические узлы

N₀ Нет увеличения периферических лимфатических узлов, их биопсия не требуется

N₁ Периферические лимфатические узлы увеличены; гистопатология Dutch grade 1 или NCI

LN₀₋₂

N_{1a} – клон-негативны

N_{1b} – клон-позитивны

N₂ Периферические лимфатические узлы увеличены; гистопатология Dutch grade 2 или NCI LN₃

N_{2a} – клон-негативны

N_{2b} – клон-позитивны

N₃ Периферические лимфатические узлы увеличены; гистопатология Dutch grade 3-4 или NCI

LN₄, клон-позитивны или негативны

N_x Периферические лимфатические узлы увеличены, нет гистологического подтверждения

Внутренние органы

M₀ Нет вовлечения внутренних органов

M₁ Вовлечение внутренних органов (с уточнением органа и морфологическим подтверждением)

Кровь

V₀ Отсутствие значительного вовлечения крови: атипичные (Сезари) клетки составляют ≤5%

лимфоцитов периферической крови

B_{0a} – клон-негативны

B_{0b} – клон-позитивны

В₁ Умеренное вовлечение крови: атипичные (Сезари) клетки составляют >5% лимфоцитов периферической крови

B_{1a} – клон-негативны

B_{1b} – клон-позитивны

В₂ Значительное вовлечение крови: $\geq 1000/\mu\text{L}$ клеток Сезари с позитивным клоном

Стадии	T	N	M	B
Ранние				
IA	1	0	0	0, 1
IB	2	0	0	0, 1
IIA	1, 2	1, 2	0	0, 1
Поздние				
IIB	3	0-2	0	0, 1
III	4	0-2	0	0, 1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA ₁	1-4	0-2	0	2
IVA ₂	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

Лечение¹⁴

Ведение пациентов с ГМ зависит от стадии заболевания. Согласно пересмотренной для ГМ/СС TNM классификации, 4 клинических стадии ГМ принято условно разделять на ранние (IA, IB, IIA) и поздние (IIB, III, IIIA, IIIB, IVA₁, IVA₂, IVB).

Наиболее важным фактором при планировании лечения и определении прогноза является установление стадии заболевания. У большинства пациентов с ранними стадиями не происходит прогрессирования в поздние, средняя выживаемость для этой группы равна 12 годам. В поздних стадиях у пациентов с узлами, эритродермией, вовлечением л/у и крови, но без поражения внутренних органов средняя выживаемость составляет 5 лет. Прогноз у пациентов с узлами (T₃) хуже, чем у пациентов с эритродермией (T₄). Внутренние органы вовлекаются редко, средняя выживаемость при этом меньше 2,5 лет.

Пациенты со стадиями IB/IIA, имеющие фолликулярную форму ГМ, или пациенты с очень толстыми бляшками имеют более плохой прогноз из-за сниженной чувствительности к наружным видам терапии, что необходимо учитывать при назначении лечения. В поздних стадиях наличие множественных узлов, крупноклеточной трансформации и снижения количества CD8+T-клеток в дермальном инфильтрате и/или крови также ассоциировано со снижением выживаемости.

1. Терапия ранних стадий (IA-IIA) ГМ

Для пациентов в IA стадии с небольшими очагами поражения кожи допускается тактика «наблюдай и жди» под строгим наблюдением врача.

У пациентов с IA, IB и IIA стадиями используются следующие виды НТ:

1. Топические кортикостероиды (класс I, бетаметазона дипропионат 0,05% или мометазона фуорат 0,1%) наносятся на поверхность высыпаний 2 раза в день до полного разрешения.
2. Узковолновое ультрафиолетовое облучение (УФО) спектра В. Облучение проводится 2-3 раза в неделю, первая экспозиция должна быть не более 70% от ранее определенной минимальной эритемной дозы. Последующие экспозиции проводятся следующим образом: при отсутствии эритемы – время экспозиции увеличивается на 40%, при слабой эритеме – на 20%, при выраженной эритеме –

¹⁴ Из-за выраженной гетерогенности и низкой распространенности заболевания, количество контролируемых клинических исследований невелико, поэтому все рекомендации данного раздела имеют уровень доказательности III-IV, C-D

остается тем же. Рекомендовано для пятен и тонких бляшек. Острые побочные эффекты – эритема, зуд, ощущение жжения.

3. ПУВА-терапия (псорален + ультрафиолетовое облучение (УФО) спектра А). За 2 часа до облучения пациент принимает перорально 8-метоксипсорален в дозе 0,6 мг/кг, начальная доза облучения зависит от типа кожи ($0.25-1.0 \text{ Дж/см}^2$), затем с каждым сеансом доза повышается на $0.25-0.5 \text{ Дж/см}^2$ или более в зависимости от выраженности эритемы. Лечение проводится 3-4 раза в неделю до разрешения высыпаний (30-35 сеансов). Общая доза варьирует от 50 до 80 Дж/см^2 , что бывает достаточным для достижения клинической ремиссии. Применяется при распространенных и более инфильтрированных элементах, фолликулярной форме ГМ. Побочные эффекты включают эритему, тошноту, зуд, фотодерматит и фотокарциногенез.
4. Локальная лучевая терапия используется у пациентов с небольшим количеством высыпаний (10-20 Гр на курс)
5. Тотальное облучение кожи (ТОК) обычно проводится пациентам с распространенными высыпаниями и может назначаться как терапия первой или второй линии больных с T₂ и T₃ стадиями с отсутствием эффекта от топической терапии. ТОК проводится с использованием нескольких (чаще всего шести) электронных полей (переднее, заднее, правое и левое передние косые поля, правые и левые задние косые поля). Во время лечения экранируются глаза и ногти. РОД-1-1,2-1,5 Гр, СОД-30-40 Гр. Необходимо помнить о лучевых повреждениях – эритема кожи, частичная или полная алопеция, дистрофия ногтей, выраженная сухость кожи. У большинства больных эти проявления обратимы (< 2 года). ПУВА-терапия используется в качестве поддерживающего лечения после ТОК.

При отсутствии или недостаточном эффекте НТ в качестве **второй линии терапии** при ранних стадиях ГМ могут использоваться:

1. ретиноиды (13-цис-ретиноевая кислота (изотретиноин, этретинат) в дозе 0,5–1 мг/кг массы тела в течение 2–3 месяцев), могут назначаться в комбинации с ПУВА, IFN- α
2. интерферон- α (IFN- α) также может использоваться как препарат первой линии для IIB, III и CC и эффективен в умеренно высоких дозах: 3-10 MU ежедневно или 3 раза в неделю. Можно комбинировать с ПУВА, ретиноидами и химиотерапией.
3. Ингибиторы гистондеацетилаз (HDACi) (вориностат)
4. проспидин: 100 мг/сут в/м или в/в, на курс 3-6 г
5. метотрексат назначают в дозах от 25 до 75 мг в неделю, можно комбинировать с IFN- α

2. Терапия поздних стадий (IIB-IVB) ГМ

Для лечения поздних стадий применяются:

1. ингибиторы гистондеацетилаз (HDACi) (вориностат). Назначается перорально по 400 мг ежедневно. Лечение проводят до достижения полного контроля (отсутствие признаков дальнейшего прогрессирования) или же до появления признаков неприемлемой токсичности.
2. Электронно-лучевая терапия является крайне эффективным методом лечения ГМ/СС и может применяться как при ранних, так и при поздних стадиях как терапия первой линии и при рецидивах/прогрессировании заболевания
3. Аллогенная трансплантация стволовых клеток может быть рекомендована пациентам молодого возраста в поздних стадиях заболевания при отсутствии эффекта от других видов терапии.
Режимы системной химиотерапии, применяемые для лечения нодальных лимфом: СНОР, ЕРОСН, CMED/ABV, пентостатин, флударабин + IFN- α или циклофосфамид, гемцитабин.

3. Рецидивы и последующее наблюдение

При рецидиве или прогрессировании ГМ необходимо выполнять повторную биопсию кожи для исключения крупноклеточной трансформации, при необходимости – повторную процедуру стадирования. Тактика лечения рецидивов также базируется на определении стадии заболевания, учитывается развитие резистентности к предыдущим видам терапии.

Больные ГМ должны проходить регулярные обследования:

- больные с ранними стадиями – ежегодно (физикальный осмотр с картированием кожи, рентгенография органов грудной клетки и УЗИ периферических лимфатических узлов)
- больные с поздними стадиями – каждые 6 месяцев (физикальный осмотр с картированием кожи, УЗИ периферических лимфатических узлов, КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза).

4. Определение эффективности лечения

Ответ на лечение определяется в соответствии с критериями, предложенными ISCL, EORTC и Американским консорциумом по кожным лимфомам (USCLC).

1) Кожные покровы

Полная ремиссия (ПР): 100% разрешения высыпаний.

Частичная ремиссия (ЧР): 50%-99% разрешения высыпаний от исходного уровня, отсутствие появления новых узлов (T_3) у пациентов с T_1 , T_2 или T_4 стадиями.

Стабилизация заболевания: От $<25\%$ увеличения до $<50\%$ разрешения высыпаний от исходного уровня, отсутствие появления новых узлов (T_3) у пациентов с T_1 , T_2 или T_4 стадиями.

Прогрессирование заболевания: $\geq 25\%$ увеличения высыпаний от исходного уровня; или появление новых узлов (T_3) у пациентов с T_1 , T_2 или T_4 стадиями; или отсутствие ответа – увеличение высыпаний от наименьшего уровня на 50% от исходного уровня у больных с достигнутой ПР или ЧР.

Рецидив: появление кожных высыпаний у пациентов в полной ремиссии.

2) Лимфатические узлы

Полная ремиссия: все лимфатические узлы $\leq 1,5$ см в наибольшем диаметре (длинная ось) или гистологически негативные, также - л/у N_3 и $\leq 1,5$ см в наибольшем диаметре и >1 см в наименьшем диаметре должны быть ≤ 1 см в наименьшем диаметре или гистологически негативны

Частичная ремиссия: кумулятивное снижение $\geq 50\%$ СПР (сумма произведений максимального продольного размера $\times$ максимального поперечного размера каждого пораженного л/у) и отсутствие новых л/у $>1,5$ см в диаметре по длинной оси или >1 см по короткой оси

Стабилизация заболевания: отсутствие критериев для полной и частичной ремиссии и прогрессирования заболевания

Прогрессирование заболевания: повышение $\geq 50\%$ СПР от исходных л/у, или новый л/у $>1,5$ см в диаметре по длинной оси или >1 см по короткой оси, или отсутствие ответа: увеличение СПР на $>50\%$ от низшего уровня у пациентов в ЧР

Рецидив: появление новых гистологически доказанных N_3 л/у $>1,5$ см в наибольшем диаметре

3) Висцеральные органы

Полная ремиссия: отсутствие увеличения органа при физикальном осмотре и отсутствие патологических изменений при томографии, биопсия любых новых очагов, появившихся после лечения, для исключения лимфомы.

Частичная ремиссия: $\leq 50\%$ регрессии очагов печени, селезенки или других изначально пораженных органах при возможности измерить объем поражения (СПР), отсутствие увеличения органа в размерах и вовлечения новых органов

Стабилизация заболевания: отсутствие критериев для полной и частичной ремиссии и прогрессирования заболевания

Прогрессирование заболевания: $>50\%$ увеличения органа в размере, или поражение нового органа, или отсутствие ответа: увеличение СПР на $>50\%$ от низшего уровня у пациентов в частичной ремиссии

Рецидив: вовлечение нового органа у пациентов с полной ремиссией

4) Кровь

Полная ремиссия: B_0

Частичная ремиссия: у больных со стадией заболевания B_2 - снижение количественных параметров поражения крови $>50\%$ от исходного уровня

Стабилизация заболевания: отсутствие критериев для полной и частичной ремиссии и прогрессирования заболевания

Прогрессирование заболевания: $B_0 \rightarrow B_2$; или повышение $>50\%$ от исходного уровня (5000 опухолевых клеток/ μL)

Рецидив: повышение уровня опухолевых лимфоцитов в крови у пациентов с $ПР \geq B_1$

Учитывая критерии ответа для кожи, л/у, висцеральных органов и крови, определяется общий критерий ответа на лечение (табл. 2).

Таблица 2

Схема определения общего ответа на лечение

	Определение	Кожа	Л/у Кровь Внутренние органы
ПР	Полное исчезновение всех клинических симптомов болезни	ПР	Все категории в ПР/интактны
ЧР	Регресс измеряемых показателей	ПР	Все категории не в ПР/интактны и нет ПБ
		ЧР	Для всех категорий нет ПБ, если какая-либо категория вовлечена исходно, по крайней мере одна из них должна быть в ПР или ЧР
СБ	Не достигнута ПР, ЧР или ПБ	ЧР	Ни в одной категории нет ПБ, если какая-либо категория вовлечена исходно, в них не достигнута ПР или ЧР
		СБ	ПР, ЧР, СБ в любой категории, ни в одной нет ПБ
ПБ	Прогрессирование заболевания	ПБ	ПБ во всех категориях
Рецидив	Повторное появление болезни в ПР	Рецидив	Рецидив во всех категориях

Сокращения: ПР – полная ремиссия; ЧР – частичная ремиссия; СБ – стабилизация болезни; ПБ – прогрессирование болезни

Синдром Сезари

Синдром Сезари (СС) составляет менее 5% от всех первичных кожных лимфом. Болеют преимущественно люди пожилого возраста с преобладанием пациентов мужского пола, средний возраст начала заболевания составляет 60-65 лет.

Диагностика

1. Критерии установления диагноза

Международным обществом лимфом кожи (ISCL) и Европейской организацией по изучению и лечению рака (EORTC) выработаны следующие критерии диагностики СС:

- Отсутствие предшествующего ГМ
- Генерализованная эритродермия (диффузная эритема, покрывающая не менее 80% поверхности тела с/без шелушения)
- Наличие в крови доминантного клона Т-лимфоцитов (определяется при помощи ПЦР или Southern blot)
- Наличие одного или более следующих признаков:
 - абсолютное количество клеток Сезари в крови ≥ 1000 клеток/мм³
 - повышено содержание CD3+ или CD4+ клеток периферической крови с коэффициентом отношения $CD4/CD8 \geq 10$ (определяется при помощи проточной цитометрии)
 - повышено содержание CD4+ клеток периферической крови с aberrантным иммунофенотипом, включающем отсутствие экспрессии CD7 ($\geq 40\%$ CD4+CD7- клеток) или CD26 ($\geq 30\%$ CD4+CD26- клеток)

Гистологическое, иммуногистохимическое и молекулярно-биологическое (определение реаранжировки гена Т-клеточного рецептора методом ПЦР) исследования кожи и лимфатических узлов (л/у) (в случае их увеличения $\geq 1,5$ см) являются дополнительными методами диагностики в неясных диагностических ситуациях у пациентов с хронической эритродермией неясной этиологии.

2. Стадирование и план обследования

Стадирование СС проводится согласно пересмотренной TNM классификации, предложенной Международным обществом по лимфомам кожи и Европейской организацией по изучению и лечению рака (ISCL-EORTC staging system) (табл. 2,

раздел «Грибовидный микоз»). Так как для пациентов с СС характерны эритродермия (Т₄) и В₂–вовлечение крови, они расцениваются как имеющие IVA или IVB стадию заболевания.

Пациентам с СС показано обследование в соответствии с планом обследования для больных ГМ. Кроме того, необходимо выполнять следующие диагностические исследования:

- определение площади поражения кожного покрова, при наличии узлов – определение их общего количества, размеров наибольшего узла и вовлеченных областей кожи
- определение абсолютного количества клеток Сезари в крови, проточная цитометрия (включая CD4+CD7- и CD4+CD26-), определение реаранжировки гена ТКР в крови

Лечение¹⁵

1. Лечебная тактика

Различными исследованиями было показано, что факторами, влияющими на прогноз заболевания, являются:

- возраст пациента
- повышение уровня ЛДГ крови
- поражение л/у
- степень тяжести вовлечения крови

Выбор вида терапии при СС должен базироваться на определении степени тяжести заболевания (учитываются степень инфильтрации кожи, наличие/отсутствие кожных узлов, выраженность лимфаденопатии, степень тяжести поражения крови, уровень повышения ЛДГ и лейкоцитов в периферической крови), скорости его прогрессирования и влияния на качество жизни пациента. При назначении терапии рекомендовано соблюдать следующие принципы:

- по возможности избегать подавления иммунного ответа, назначение иммуномодулирующей терапии является предпочтительным
- проведение комбинированной или мультимодальной (например, сочетание системной иммуномодулирующей и наружной) терапии приводит к более эффективным результатам, чем проведение любой монотерапии

¹⁵ Из-за выраженной гетерогенности и низкой распространенности заболевания, количество контролируемых клинических исследований невелико, поэтому все рекомендации данного раздела имеют уровень доказательности III-IV, C-D

- своевременная диагностика и лечение инфекционных осложнений (иногда даже при отсутствии клинических признаков инфекционного процесса на коже) приводит к улучшению состояния пациента
- большое значение имеет лечение зуда, значительно снижающего качество жизни.

2. Терапия первой линии.

Наиболее эффективным методом первой линии терапии в настоящее время у пациентов с СС является **экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ)**. Перед проведением ЭКФ необходимо определить циркулирующий клон Т-лимфоцитов в крови. ЭКФ не показан пациентам с поражением л/у и висцеральных органов (стадии IVA и IVB). Сеансы проводят один раз в день в течение 2-х дней с 4-х недельным перерывом. Преимуществами метода ЭКФ являются его хорошая переносимость больными и отсутствие выраженных побочных явлений. Для устранения отрицательного воздействия на организм фотоокисленных продуктов в период проведения фотофереза рекомендуется назначение антиоксидантов (токоферола, бета-каротина, селена).

Интерферон-α (IFN-α) также может использоваться как препарат первой линии для СС, он эффективен в более высоких дозах, чем при ГМ: 9-18 MU ежедневно в течение 3-х месяцев, затем 3 раза в неделю. При непереносимости высоких доз назначают 3-6 MU ежедневно или 3 раза в неделю.

Терапия низкими дозами **метотрексата** (<100 мг/неделю) может назначаться как монотерапия при отсутствии возможностей проведения других видов лечения.

Виды комбинированной терапии, рекомендованные для лечения СС, приведены в таблице 1.

Таблица 1

Виды комбинированной терапии, используемые при лечении синдрома Сезари (терапия первой линии)

1) Комбинация	
системной терапии	наружной терапии
IFN-α	ПУВА
Метотрексат	Кортикостероидные кремы
ЭКФ	ТОК
IFN-α	ТОК
2) Комбинация	
системной терапии	системной терапии
ЭКФ	IFN-α

ЭКФ	Метотрексат
IFN- α	Метотрексат

ПУВА - псорален+ультрафиолетовое облучение спектра А

ЭКФ – экстракорпоральный фотоферез

ТОК – тотальное облучение кожи

3. Терапия второй линии.

Вторая линия терапии применяется при отсутствии ответа на лечение, рефрактерном течении заболевания или его прогрессировании, несмотря на проведенное лечение первой линии. Выбор препарата зависит от возраста пациента, степени тяжести поражения крови, общего соматического статуса и предыдущих видов лечения.

В терапии второй линии при лечении СС используются следующие препараты:

1. Хлорамбуцил (Лейкеран) в сочетании с системными глюкокортикостероидами: хлорамбуцил 2-12 мг/день + преднизолон 20 мг/день.
2. Пегилированный липосомальный доксорубицин: вводится в дозе 20-30 мг/м² в/в каждые 2-4 недели.
3. Ингибиторы гистондеацетилаз (HDACi) (вориностат). Назначается перорально по 400 мг ежедневно до достижения полного контроля (отсутствие признаков дальнейшего прогрессирования) или же до появления признаков неприемлемой токсичности.
4. Гемцитабин (Гемзар): 1200 мг/м² в 1, 8 и 15 день 28-дневного цикла (3-6 курсов).
5. Деоксикоформицин (Пентостатин): 4-8 мг/м²/день 3 дня каждые 28 дней.
6. Сочетание флударабина (25 мг/м² каждые 3-4 недели) и циклофосфида (250 мг/м²/день 3 дня 1 раз в месяц) в течение 3-6 месяцев.
7. Аллогенная трансплантация костного мозга может рассматриваться как потенциально возможный вид лечения у пациентов с СС с агрессивным течением и отсутствием эффекта от стандартных режимов терапии.

4. Поддерживающая терапия

Наружные и системные (10-20 мг преднизолона/сут) глюкокортикостероиды используются в виде поддерживающей терапии у пациентов с СС. При длительном применении их отмена обычно ассоциирована с рецидивом заболевания, побочные эффекты включают атрофию кожи (при длительном наружном применении) и подавление функции надпочечников и/или остеопороз (при распространенной аппликации наружных или длительном приеме системных глюкокортикостероидов).

К дополнительным видам терапии относится фототерапия: ПУВА-терапия и узковолновое УФО спектра В (311 нм) (см. главу «Грибовидный микоз»).

Применение лейкофереза улучшает результаты стандартных видов терапии, уменьшает зуд и количество клеток Сезари в крови.

Тотальное облучение кожи (ТОК) в дозе 20-40 Гр рекомендовано комбинировать с другими видами системной терапии или применять как монотерапию с паллиативными целями.

Большое значение в ведении пациентов с СС имеет терапия, направленная на снижение интенсивности зуда и различных нейропатий (ощущений жжения, боли, стягивания кожи, парестезий). Для уменьшения этих ощущений используются увлажняющие кремы и антигистаминные препараты. Известно, что кожа больных СС избыточно колонизирована *S.aureus*, поэтому антибиотикотерапия приводит не только к снижению зуда, но и к улучшению течения заболевания. При выраженном зуде рекомендовано назначение габапентина – препарата, используемого для лечения нейропатических болей. Начинают с дозы 900 мг/день в 3 приема и постепенно увеличивают дозу до 3600 мг/день. Побочный седативный эффект позволяет пациентам нормализовать ночной сон. Для усиления снотворного эффекта в ночное время к терапии можно добавить 7,5-15 мг миртазапина н/ночь.

5. Определение эффективности лечения

При СС используются критерии ответа на лечение, предложенные ISCL, EORTC и Американским консорциумом по кожным лимфомам (USCLC) (см. главу «Грибовидный микоз»).

CD30+ лимфопролиферативные заболевания кожи: лимфоматоидный папулез, первичная анапластическая крупноклеточная лимфома кожи

Группа первичных кожных CD30+ лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ) является второй по частоте возникновения (после грибовидного микоза) и составляет 25% всех первичных лимфом кожи. Она представляет собой спектр заболеваний, включающий лимфоматоидный папулез (ЛиП) и первичную анапластическую CD30+ крупноклеточную лимфому кожи (АКЛК).

Заболеваемость ЛиП и АКЛК в мире составляет 0,1-0,2 случая на 100 000 населения. ЛиП и АКЛК могут возникать во всех возрастных категориях, средний возраст дебюта заболевания для ЛиП 35-45 лет, для АКЛК 50-60 лет. Соотношение заболевших ЛиП мужчин и женщин составляет 1,5:1, АКЛК – 2-3:1.

В большинстве случаев ЛиП характеризуется хроническим доброкачественным течением и не влияет на выживаемость, однако пациенты с ЛиП имеют высокий риск развития вторичных кожных или нодальных лимфопролиферативных заболеваний, включая грибовидный микоз (ГМ), кожную или нодальную анапластическую крупноклеточную лимфому и лимфому Ходжкина. Эти ЛиП-ассоциированные лимфомы развиваются в 4-25% случаев у пациентов с ЛиП и могут предшествовать ЛиП, возникать одновременно с ним или после его начала, что необходимо учитывать в процессе установления диагноза.

АКЛК также характеризуется благоприятным прогнозом с 5-летней выживаемостью между 76% и 96%.

Диагностика

Диагноз CD30+ЛПЗ устанавливается на основании комплексной оценки характерной клинической картины заболевания, гистологического и иммунофенотипического исследования биоптатов из очагов поражения кожи.

Таблица 1

Стадирование первичных лимфом кожи, отличных от ГМ/СС, согласно рекомендациям ISLE-EORTC

Кожа

T₁ Одиночный элемент кожной сыпи

T_{1a} – кожный элемент < 5 см в диаметре

T_{1b} – кожный элемент > 5 см в диаметре

T₂ Очаговое поражение кожи: множественные высыпания, ограниченные 1 зоной или двумя рядом расположенными зонами*

T_{2a} – все высыпания располагаются в зоне < 15 см в диаметре

T_{2b} – все высыпания располагаются в зоне > 15 см < 30 см в диаметре

T_{2c} – все высыпания располагаются в зоне > 30 см в диаметре

T₃ Генерализованное поражение кожи

T_{3a} – множественные высыпания, занимающие не рядом расположенные зоны

T_{3b} – множественные высыпания, занимающие ≥ 3 зоны

Лимфатические узлы

N₀ Нет увеличения периферических и центральных лимфатических узлов, их биопсия не требуется

N₁ Поражение 1 группы периферических лимфатических узлов, дренирующих область настоящих или предшествующих кожных высыпаний

N₂ Поражение 2 или более групп периферических лимфатических узлов, или поражение любых периферических лимфатических узлов, не дренирующих область настоящих или предшествующих кожных высыпаний

N₃ Поражение центральных лимфатических узлов

Внутренние органы

M₀ Нет вовлечения внутренних органов

M₁ Вовлечение внутренних органов (с уточнением органа и морфологическим подтверждением)

Для диагностики ЛиП используются следующие диагностические критерии:

1. Клинические критерии

- рецидивирующие высыпания самопроизвольно разрешающихся сгруппированных или диссеминированных папулезных элементов (под самопроизвольным разрешением понимают спонтанную регрессию каждого индивидуального элемента в течение недель или месяцев, независимо от появления новых высыпаний). В некоторых случаях папулезные элементы могут развиваться в быстро растущие некротические язвы диаметром 1-4 см, которые самостоятельно разрешаются с образованием рубца (ЛиП тип E).
- В случае одновременного развития ЛиП и ГМ клиническая картина ЛиП будет сопровождаться появлением пятен, бляшек и узлов (в зависимости от стадии ГМ)

2. Гистологические критерии

Гистологические признаки ЛиП вариабельны и зависят от стадии развития элемента. Выделяют 4 гистологических подтипа ЛиП. Необходимо учитывать, что разные подтипы могут наблюдаться у одного и того же пациента одновременно в разных высыпаниях.

- ЛиП тип А (наиболее часто встречающийся): дермальный очаговый «клинообразный» инфильтрат, состоящий из отдельных или сгруппированных CD30+ опухолевых клеток с примесью многочисленных малых лимфоцитов, гистиоцитов, нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов
- ЛиП тип В: эпидермотропный инфильтрат, состоящий из атипичных CD30+ или CD30- лимфоидных клеток малых и средних размеров с церебриформными ядрами (гистологическая картина напоминает ГМ)
- ЛиП тип С: сливающиеся поля CD30+ крупных атипичных лимфоидных клеток, примесь воспалительного инфильтрата незначительна
- ЛиП тип D: эпидермотропный инфильтрат, состоящий из атипичных CD8+ и CD30+ лимфоидных клеток малых и средних размеров (гистологическая картина напоминает первичную кожную агрессивную эпидермотропную CD8+ цитотоксическую Т-клеточную лимфому)
- ЛиП тип E: ангиоцентрический и ангиодеструктивный инфильтрат, состоящий из атипичных CD8+ (реже CD4+) и CD30+ лимфоидных клеток малых, средних и крупных размеров.

3. Иммуногистохимические критерии

- В большинстве случаев CD30+ опухолевые клетки экспрессируют CD4, реже могут наблюдаться CD8+ или CD56+ фенотипы

- Т-клеточно-ассоциированные антигены (CD45RO) экспрессируются с переменной потерей пан-Т-клеточных антигенов (CD2, CD3, CD5)
- Необходимо учитывать, что крупные атипично выглядящие CD30+ клетки могут встречаться при различных воспалительных и инфекционных заболеваниях

Для диагностики АКЛК используются следующие диагностические критерии:

1. Клинические критерии

- солитарные, сгруппированные, или множественные высыпания
- отсутствие клинических признаков Лип, ГМ или других Т-клеточных лимфом кожи
- отсутствие внекожных очагов поражения

2. Гистологические критерии:

- плотный очаговый или диффузный инфильтрат, состоящий из крупных плеоморфных, анапластических клеток или клеток с иммунобластной морфологией
- в инфильтрате могут обнаруживаться скопления малых реактивных лимфоцитов и эозинофильных лейкоцитов

3. Иммуногистохимические критерии:

- экспрессия CD30 должна обнаруживаться не менее чем на 75% опухолевых клеток
- в большинстве случаев опухолевые клетки экспрессируют CD4 или CD8 антигены с переменной потерей пан-Т-клеточных антигенов (CD2, CD3, CD5)
- в отличие от нодальной формы при АКЛК экспрессируется CLA (HECA-452) и не экспрессируется ЕМА
- в отличие от нодальной формы экспрессия ALK-1 и t(2;5) транслокация обычно отсутствуют при АКЛК

Стадирование и план обследования

Стадирование CD30+ЛПЗ проводится согласно рекомендациям Международного общества по лимфомам кожи и Европейской организации по изучению и лечению рака, которые были разработаны для лимфом кожи, отличных от ГМ/синдрома Сезари (ISCL-EORTC staging system for cutaneous lymphomas other than MF/SS) (табл. 1).

План обследования пациентов с CD30+ЛПЗ включает:

1. Тщательный сбор анамнеза

- рецидивирующие высыпания самопроизвольно разрешающихся сгруппированных или диссеминированных папулезных элементов (для ЛиП)
 - предшествующие или сопутствующие лимфопролиферативные заболевания (болезнь Ходжкина, нодальная анапластическая крупноклеточная лимфома, ГМ)
 - В-симптомы (повышение температуры тела $> 38^{\circ}$, проливные ночные поты, потеря веса более 10% за последние 6 месяцев)
2. Физикальный осмотр
 - количество и размер высыпаний (наличие пятен и бляшек указывает на возможную ассоциацию с ГМ)
 - идентификация пальпируемых л/у и органомегалии
 3. Лабораторные исследования
 - клинический и биохимический анализы крови (включая ЛДГ)
 4. Радиологическое обследование
 - ЛиП: рентгенография грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, или компьютерная томография (для пациентов с отсутствием увеличенных л/у, гепатоспленомегалии и В-симптомов)
 - АКЛК: компьютерная томография с контрастированием (грудная клетка, брюшная полость, малый таз).
 5. Биопсия кожи
 - гистологическое исследование, иммуногистохимическое исследование, включающее следующие маркеры: CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD20, CD30, ALK-1, EMA, CLA, CD56, TIA-1, granzim B, perforin)
 6. Биопсия л/у: при увеличении $> 1,5$ см в диаметре и/или плотной, неравномерной консистенции
 7. Трепанобиопсия костного мозга
 - ЛиП: не выполняется
 - АКЛК: выполняется у пациентов с множественными высыпаниями и поражением регионарных л/у

Определение эффективности лечения

ISCL, EORTC и Американским консорциумом по кожным лимфомам (USCLC) были предложены следующие критерии ответа на лечение при CD30+ЛПЗ:

1. Кожа

А. ЛиП:

Полная ремиссия (ПР): 100% разрешения высыпаний.

Частичная ремиссия (ЧР): 50%-99% разрешения высыпаний от исходного уровня, отсутствие новых более крупных узелковых высыпаний > 2 см в диаметре.

Стабилизация заболевания: от $<50\%$ увеличения до $<50\%$ разрешения высыпаний от исходного уровня, отсутствие новых более крупных узелковых высыпаний $> 2\text{см}$ в диаметре.

Утрата ответа: увеличение высыпаний от наименьшего уровня на 50% исходного уровня у больных с достигнутой ПР или ЧР.

Прогрессирование заболевания: появление новых более крупных и персистирующих узелковых высыпаний $> 2\text{см}$ в диаметре или внекожное распространение заболевания.

Рецидив: появление кожных высыпаний у пациентов в состоянии полной ремиссии заболевания.

В: АКЛК:

ПР: 100% разрешения высыпаний.

ЧР: $50\%-99\%$ разрешения высыпаний от исходного уровня, отсутствие новых узлов.

Стабилизация заболевания: от $<25\%$ увеличения до $<50\%$ разрешения высыпаний от исходного уровня.

Прогрессирование заболевания: увеличение высыпаний более чем на 25% от исходного уровня, или увеличение высыпаний от наименьшего уровня на 50% исходного уровня у больных с достигнутой ПР или ЧР

Рецидив: появление кожных высыпаний у пациентов в состоянии полной ремиссии заболевания.

2. Лимфатические узлы

ПР: все лимфатические узлы $<1,5\text{ см}$ в наибольшем диаметре или гистологически негативные. Кроме того, лимфатические узлы, которые на момент постановки диагноза были менее $1,5\text{ см}$ и при этом гистологически позитивны, должны уменьшиться до 1 см или быть гистологически негативными.

ЧР: кумулятивное снижение $\geq 50\%$ СПР (сумма произведений максимального продольного размера $\times$ максимальный поперечный размер каждого пораженного л/у) и отсутствие новых л/у $>1,5\text{ см}$ в диаметре по длинной оси или $>1\text{ см}$ по короткой оси

Стабилизация заболевания: отсутствие критериев для ПР и ЧР и прогрессирования заболевания

Прогрессирование заболевания: повышение $\geq 50\%$ СПР от исходных размеров л/у, или новый л/у $>1,5\text{ см}$ в диаметре по длинной оси или $>1\text{ см}$ по короткой оси, или отсутствие ответа: увеличение СПР на $>50\%$ от низшего уровня у пациентов в ЧР

Рецидив: появление новых гистологически доказанных л/у $>1,5\text{ см}$ в наибольшем диаметре у пациентов с ПР

3. Висцеральные органы

ПР: отсутствие увеличения органа при физикальном осмотре и отсутствие патологических изменений при томографии, биопсия любых новых очагов, появившихся после лечения, для исключения лимфомы.

ЧР: $\geq 50\%$ регрессии очагов печени, селезенки или других изначально пораженных органов при возможности измерить объем поражения (СПР), отсутствие увеличения органа в размерах и вовлечения новых органов

Стабилизация заболевания: отсутствие критериев для ПР, ЧР и прогрессирования заболевания

Прогрессирование заболевания: $>50\%$ увеличения органа в размере, или поражение нового органа, или отсутствие ответа: увеличение СПР на $>50\%$ от низшего уровня у пациентов в ЧР

Рецидив: вовлечение нового органа у пациентов с ПР

На настоящий момент остается неразрешенным вопрос, могут ли при ЛиП поражаться л/у и висцеральные органы. Возникновение CD30+ лимфопрлиферативного процесса в л/у и висцеральных органах рекомендовано расценивать как ассоциированную с ЛиП вторичную анапластическую крупноклеточную лимфому.

Лечение ЛиП¹⁶

Лечебная тактика

Проведенные исследования эффективности разных видов лечения ЛиП показали, что на настоящий момент не существует терапии, способной изменить течение заболевания или предотвратить возникновение ЛиП-ассоциированных вторичных лимфом, поэтому тактика воздержания от активных терапевтических воздействий является предпочтительной.

Учитывая прекрасный прогноз ЛиП и высокую частоту рецидивов практически после любого вида терапии большинству пациентов предлагается тактика «наблюдай и жди».

Терапия, рецидивы и последующее наблюдение

Для лечения пациентов с многочисленными и диссеминированными высыпаниями с наилучшими результатами применяется ПУВА-терапия (см. главу «Грибовидный микоз») и лечение низкими дозами метотрексата (5-30 мг/неделю, с 1-4-недельными перерывами). Оба вида терапии вызывают снижение количества и быстрое

¹⁶ Из-за выраженной гетерогенности и низкой распространенности заболевания, количество контролируемых клинических исследований невелико, поэтому все рекомендации данного раздела имеют уровень доказательности III-IV, C-D

разрешение высыпаний у большинства пациентов, но полная ремиссия достигается редко, после прекращения лечения (или снижения дозы) быстро возникают рецидивы. Из-за склонности ЛиП к рецидивированию может потребоваться поддерживающая терапия для контроля течения заболевания. При этом необходимо учитывать, что длительное применение ПУВА-терапии может привести к повышенному риску возникновения рака кожи, метотрексата – к развитию фиброза печени.

У пациентов с узелковыми высыпаниями > 2см в диаметре, не разрешающихся в течение нескольких месяцев, может выполняться хирургическое удаление элементов или локальная лучевая терапия как альтернативный подход вместо тактики «наблюдай и жди».

Длительное персистирование узелковых высыпаний > 2см в диаметре без отсутствия их самостоятельного разрешения требует проведения повторной биопсии кожи для исключения вторичной анапластической крупноклеточной лимфомы.

Пациенты с ЛиП должны быть под наблюдением в течение всей жизни из-за риска развития у них вторичных лимфопролиферативных заболеваний (4-25% случаев) даже через несколько десятилетий после начала ЛиП и при отсутствии кожных высыпаний ЛиП. Рекомендованы ежегодные осмотры с проведением рентгенографии грудной клетки и УЗИ органов брюшной полости и малого таза.

Лечение АКЛК¹⁷

Ведение пациентов с АКЛК зависит от размера, количества и степени распространения кожных высыпаний и наличия внекожного распространения заболевания.

1. Для АКЛК с солитарными или сгруппированными высыпаниями хирургическое удаление или лучевая терапия являются предпочтительным **лечением первой линии** с достижением ПР в 95% случаев. Рецидивы возникают у 40% пациентов с одинаковой частотой после обоих видов лечения. При рецидивах, ограниченных кожей, не наблюдается ухудшения прогноза, и они не требуют других видов лечения.
2. Для АКЛК с множественными распространенными высыпаниями рекомендовано лечение низкими дозами метотрексата (5-25 mg в неделю), при отсутствии эффекта можно комбинировать лечение с интерфероном-α.

Для АКЛК с внекожным распространением рекомендована полихимиотерапия, наиболее часто применяется режим СНОР.

¹⁷ Из-за выраженной гетерогенности и низкой распространенности заболевания, количество контролируемых клинических исследований невелико, поэтому все рекомендации данного раздела имеют уровень доказательности III-IV, C-D

Неходжкинские лимфомы у ВИЧ-инфицированных больных

Эпидемиология

У ВИЧ-инфицированных пациентов лимфомы составляют 6-18% от всех вторичных заболеваний. Лимфомы при ВИЧ преимущественно встречаются у молодых пациентов, чаще у мужчин. В большинстве случаев диагностируются агрессивные В-клеточные лимфомы: диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ), лимфома

Беркитта, первичная лимфома серозных полостей и плазмобластная лимфома. Достаточно часто наблюдаются лимфома Ходжкина, первичная лимфома ЦНС.

В 70-90% случаев выявляют генерализованные стадии заболевания. Наиболее часто поражаются экстранодальные органы (желудочно-кишечный тракт, ЦНС, печень), характерно вовлечение в опухолевый процесс костного мозга. Из других экстранодальных органов нередко поражаются ротовая полость, челюсти, плевра, яички, молочные железы, легкие, кожа. Периферические лимфоузлы вовлекаются в опухолевый процесс в половине всех случаев.

Диагностика

1. Критерии установления диагноза, стадирование

Диагноз лимфомы у ВИЧ-инфицированных пациентов устанавливается по тем же критериям, что и у неинфицированных ВИЧ больных. Стадия заболевания определяется на основании принятой для данного варианта лимфомы системы стадирования (Ann Arbor для ДВККЛ, Murphy для лимфомы Беркитта и т.д.). Формулировка диагноза, кроме стандартного развернутого диагноза лимфомы, должна включать в себя стадии ВИЧ-инфекции с указанием количества CD4, вирусной нагрузки, наличие сопутствующего гепатита В и/или С (с определением вирусной нагрузки и генотипа), информацию о высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ).

2. Обследование

Помимо стандартного обследования больных лимфопролиферативными заболеваниями, ВИЧ-инфицированным больным следует выполнять следующие исследования:

1. При сборе анамнеза необходимо узнать, как долго пациент пребывал в группе риска (незащищенные половые контакты, групповое употребление внутривенных наркотиков). Уточняется дата первого положительного анализа на анти-ВИЧ антитела с подтверждением в иммуно-блоте, количество CD4 лимфоцитов и вирусной нагрузки в ПЦР, динамика этих показателей по годам, начало ВААРТ, препараты, эффективность терапии, дата последнего анализа на CD4 и вирусная нагрузка.
2. Оценка степени расстройств в когнитивно-мнестической (речь, память, гнозис, праксис, внимание) и психической сферах.
3. Осмотр всех кожных покровов и слизистых, включая подошвы ног, с целью выявления элементов саркомы Капоши, признаков имеющегося или перенесенного герпеса, гнойно-воспалительных поражений кожи и мягких тканей в местах

инъекции наркотических препаратов, включая локтевые сгибы, кисти рук, паховые области, шею, ягодицы и бёдра. Осмотр полости рта позволяет выявить кандидоз, элементы саркомы Капоши волосатую лейкоплакию, признаки лимфомы полости рта и пазух носа. Осматривают слизистые оболочки гениталий и ануса, перианальную область с целью выявления остроконечных кондилом, вызываемых вирусом папилломы человека, первичных проявлений сифилиса. Глазное дно осматривают с целью исключения цитомегаловирусного ретинита. Иктеричность склер свидетельствует о текущем гепатите, циррозе печени.

4. Определение количества CD4 и CD8 в крови методом проточной цитометрии. Определение вирусной нагрузки методом ПЦР: РНК ВИЧ в сыворотке крови, ДНК ВИЧ в мононуклеарах крови; ДНК гепатита С с определением генотипа, ДНК гепатита В, ДНК парвовируса В19, ЦМВ, Эпштейн-Барр и HHV8 при саркоме Капоши.
5. Определение α -фетопротеина(АФП) и β -хорионического гормона человека (β -ХГЧ) для исключения внегонадных герминогенных опухолей средостения и головного мозга.
6. Консультация гинеколога всем пациенткам; консультация уролога и проктолога по показаниям
7. Консультация офтальмолога
8. Проведение люмбальной пункции в случаях лимфомы ЦНС, лимфомы Беркитта и ДВКЛ.

В лечении больного должен участвовать врач-инфекционист, который целиком отвечает за диагностику и стадирование ВИЧ-инфекции, а также назначение ВААРТ, которую больной принимает непрерывно.

Выявление лимфомы на фоне ВИЧ является показанием для назначения ВААРТ вне зависимости от количества CD4 лимфоцитов.

По показаниям могут быть необходимы консультации невролога, психиатра и нарколога.

Лечение

Выбор ПХТ зависит от иммуногистохимического варианта лимфомы и состояния больного. В большинстве случаев предпочтительные режимы лечения ВИЧ-инфицированных больных как в первой линии, так и при рецидивах не отличаются от стандартных режимов, рекомендуемых для данного варианта лимфомы. При агрессивных лимфомах у соматически сохранных больных отдается предпочтение более интенсивным программам лечения. При ЛБ проводят лечение по программам CODOX-M/IVAC (modified) $\pm$ R, R-Hyper-CVAD, ЛБ-M-04 $\pm$ R, R-DA-EPOCH, R-CDE, SC-EPOCH-RR. Для плазмобластной лимфомы ПХТ по программе CHOP

малоэффективна; наиболее целесообразными является использование режимов CODOX-M/IVAC (модифицированный), Нурег-CVAD, DA-EPOCH. При ДВККЛ, лимфоме серозных полостей, лимфоме, ассоциированной с болезнью Кастлемана предпочтительна иммунохимиотерапия по программе R-DA-EPOCH, возможно проведение курсов по протоколам R-CHOP, R-CDE. Всем больным при ДВККЛ, ЛБ проводят профилактику нейтролейкемии интратекальным введением трёх препаратов (цитарабин 30 мг, метотрексат 15 мг, дексаметазон 4 мг) 1 раз в курс. Диагностика и лечение первичных лимфом ЦНС у ВИЧ-инфицированных больных осуществляется по стандартным протоколам терапии первичных лимфом ЦНС (ПЛЦНС).

Показания к применению ритуксимаба у ВИЧ-инфицированных больных определяются в зависимости от количества у больного CD4+ клеток: при наличии более 100 CD4+ клеток в мкл риск развития нежелательных явлений не увеличен, что позволяет использовать иммунохимиотерапию. При снижении уровня CD4+ клеток <100/мкл ритуксимаб вводить не рекомендуется в связи с увеличением риска развития инфекционных осложнений и высокой летальностью.

Наличие маркёров гепатита В является противопоказанием для назначения ритуксимаба.

При сочетании туберкулёза, лимфомы и ВИЧ-инфекции назначение ВААПТ до начала лечения туберкулеза может привести к обострению туберкулеза. В связи с этим в такой клинической ситуации лечение начинают с противотуберкулезной терапии, а затем как можно быстрее (в первые 8 недель лечения) назначают ВААПТ. Следует помнить о том, что при числе лимфоцитов CD4+ менее 50 кл./мкл ВААПТ назначают в течение первых 2 недель **после** начала лечения туберкулеза. Во время проведения курсов ПХТ рекомендуется регулярное выполнение КТ грудной полости для исключения прогрессирования или обострения туберкулёза.

Неходжкинские лимфомы у больных, инфицированных вирусами гепатита В и С

В последние десятилетия собран большой объем информации об ассоциации вирусов гепатита В и С с лимфомами. Ассоциация между вирусным гепатитом С и неходжкинскими лимфомами подтверждена большим количеством исследований. По данным метаанализа, инфицирование вирусом гепатита С увеличивает риск развития лимфомы в 2-2,5 раза. Наиболее распространенным вариантом HCV-ассоциированной лимфомы является лимфома маргинальной зоны, однако существует риск развития других распространенных вариантов лимфом: ДВКЛ, ФЛ, ХЛЛ.

Ассоциация вирусного гепатита В с различными вариантами лимфомы на сегодняшний день изучена меньше. Мета-анализ, включивший 12 исследований, показал увеличение риска развития НХЛ у HBV-инфицированных больных в 2,5 раза. Однако эти данные не учитывают больных оккультным (HBsAg-негативным) вирусным гепатитом В. У HBsAg-позитивных больных увеличивается риск развития агрессивных В-клеточных лимфом по сравнению с общей популяцией. При этом развитие фолликулярной лимфомы, Т-клеточных лимфом, лимфомы Ходжкина и множественной миеломы не возрастает.

Реактивация вирусного гепатита, индуцированная химиотерапией, наблюдается значительно чаще при инфицировании вирусом гепатита В, редко встречается при HCV-инфекции, и может привести к развитию печеночной недостаточности у больных лимфомой в процессе химиотерапии или после ее завершения. Это обстоятельство требует специального подхода к лечению лимфом у пациентов, инфицированных вирусами гепатита В или С.

1. Лечение НХЛ у больных хроническим гепатитом С

У пациентов с выявленными антителами к HCV, следует определять количественное содержание HCV РНК методом ПЦР, хотя нет данных о связи между вирусной нагрузкой и исходом лечения НХЛ. У пациентов с положительной HCV РНК и отклонениями лабораторных показателей функции печени до лечения (особенно высокодозной химиотерапии) необходимо провести биопсию печени и определить степень активности гепатита, стадию фиброза, а также исключить другие причины поражения печени.

У больных лимфомой маргинальной зоны селезенки, ассоциированной с гепатитом С, противоопухолевый эффект может быть достигнут при проведении

только противовирусной терапии. В этой группе больных в качестве индукционной терапии может быть назначен интерферон- α без добавления химиотерапии.

Лечение больных другими вариантами НХЛ, инфицированных HCV, должно проводиться в соответствии с рекомендациями по лечению соответствующего варианта лимфомы, и включать иммунохимиотерапию. Противовирусное лечение, включающее интерферон альфа и рибавирин, необходимо назначить одновременно или после завершения программы лечения лимфомы.

Существуют данные, что у больных, инфицированных HCV и получающих иммунохимиотерапию, повышен риск развития печеночной токсичности. Кроме того, противоопухолевое лечение может привести к активации гепатита. В связи с этим при проведении химиотерапии показано строгое мониторинговое функциональное состояние печени, а также регулярное исследование количественного содержания HCV РНК с помощью ПЦР для контроля вирусной нагрузки. Мониторинг биохимических показателей крови и вирусной нагрузки необходимо продолжать в течение 6 месяцев после завершения противоопухолевого лечения, т.к. одним из важных факторов реактивации гепатита может быть восстановление иммунной системы.

Больным хроническим гепатитом С не противопоказана трансплантация костного мозга, однако она может быть ассоциирована с более высокой частотой развития венозных тромбозов, особенно у больных циррозом печени. После проведения трансплантации у больных с хроническим гепатитом С увеличивается риск развития цирроза печени.

2. Лечение НХЛ у больных хроническим гепатитом В

Реактивация гепатита В встречается у больных, получающих химиотерапию с или без ритуксимаба, а также у больных, получающих монотерапию ритуксимабом. Результатом реактивации гепатита В могут быть развитие его фульминантной формы, печеночно-клеточной недостаточности и даже смерть больного. Медиана времени до реактивации гепатита В после начала применения ритуксимаба составляет 4 месяца. По данным проспективных исследований, у HBsAg-позитивных больных, получающих химиотерапию, реактивация гепатита развивается в 67% случаев. При применении ритуксимаба, а также ВДХТ с ауто-ТГСК риск реактивации гепатита увеличивается. Другими факторами риска реактивации гепатита В являются молодой возраст, мужской пол, высокая вирусная нагрузка до начала лечения и продолжительная иммуносупрессия.

Реактивация гепатита В характеризуется выявлением и/или повышением в сыворотке крови уровня HBV ДНК с последующим (спустя 1-11 месяцев) увеличением АЛТ, отражающим острое повреждение клеток печени. У части больных отмечается

бессимптомное течение реактивации гепатита. Мониторинг уровня HBV ДНК в сыворотке крови необходимо проводить с помощью ПЦР не менее 1 раза в месяц. Диагностическими критериями реактивации гепатита В являются: пятикратное повышение АЛТ в сыворотке крови или повышение АЛТ в три раза от первоначального уровня; повышение уровня HBV ДНК сыворотки крови более чем на 1 log копий/мл от исходного уровня; увеличение вирусной нагрузки свыше 6 log копий/мл; выявление HBV ДНК у больных с позитивным HBsAg при ее отрицательном значении до начала химиотерапии или выявление HBsAg и HBVDNA у больных с положительными маркерами antiHBs, antiHBe и/или antiHBs. Увеличение вирусной нагрузки HBVDNA в крови предшествует росту АЛТ в среднем на 3-4 недели.

Таким образом, оценка HBV ДНК с количественным определением виремии и АЛТ в динамике являются ключевыми в диагностике и мониторинге реактивации HBV-инфекции.

Восстановление иммунной системы пациента после отмены химиотерапии в течение нескольких недель или даже месяцев у большинства больных приводит к резкому обострению гепатита В вследствие гибели гепатоцитов, инфицированных вирусом гепатита В. Эта стадия характеризуется нарастанием цитолиза, в ткани печени развиваются массивные некрозы. Клинически реактивация гепатита В сопровождается выраженной желтухой, признаками декомпенсации заболевания печени и лабораторными показателями печеночно-клеточной недостаточности. Чаще реактивация HBV-инфекции протекает в виде острого вирусного или даже фульминантного гепатита с классическими признаками, включающими желтуху, энцефалопатию, слабость, анорексию, асцит и коагулопатию, возможен летальный исход заболевания.

Факторы риска реактивации HBV-инфекции у онкогематологических больных определяются вариантом злокачественного заболевания, стадией В-клеточной лимфомы, схемой проводимой химиотерапией, а также состоянием вирусной инфекции. Установлено, что виремия $> 10^5$ копий /мл является важным фактором риска, как и серологический профиль больного. Больные с позитивными HBsAg и HBeAg маркерами имеют самый высокий риск реактивации гепатита В, в то время как больные с antiHBs > 10 МЕ/л относятся к группе самого низкого риска реактивации HBV инфекции. Применение ритуксимаба является лидирующим фактором риска реактивации HBV инфекции вследствие резкого снижения титра antiHBs, сохраняющих свои протективные свойства при уровне более 100 мМЕ/мл. Среди всех опубликованных наблюдений реактивация HBV инфекции у больных лимфомой при лечении ритуксимабом отмечалась в 39% случаев, смертность от печеночноклеточной недостаточности составила 52%. Возможна реверсия antiHBs в HBsAg и появление HBV ДНК у больных В-клеточной лимфомой, получающих ритуксимаб. Необходимо

принимать во внимание любой признак HBV инфекции как потенциальный маркер возможной реактивации гепатита В у иммунокомпроментированных больных.

Всем больным, которым планируется химиотерапия с ритуксимабом или ВДХТ, перед началом лечения необходимо выполнить исследование HBsAg и antiHBc. В случае выявления одного из маркеров HBV следует провести количественное исследование HBV ДНК с помощью ПЦР для определения вирусной нагрузки. При проведении химиотерапии необходим мониторинг вирусной нагрузки и АЛТ каждые 3 месяца. При реактивации гепатита В рекомендуется исследовать HBV ДНК и АЛТ ежемесячно. В случае, если после назначения противовирусной терапии вирусная нагрузка не уменьшается, показана консультация гепатолога.

Основная профилактика HBV реактивации заключается в вакцинации против гепатита В серонегативных больных со злокачественными опухолями. У больных, не имеющих маркеров HBV (HBsAg, antiHBc, antiHBs) в крови, в связи с отсутствием времени для полноценной вакцинации в режиме 0-1-6 месяцев рекомендуется вакцинация двумя дозами с интервалом в 4 недели, а третью дозу вводить через несколько месяцев после окончания химиотерапии. Успех данного режима вакцинации отмечается у 57% больных с гематологическими злокачественными заболеваниями и у 15-68% больных, которым проводится ТГСК. В дальнейшем рекомендован обязательный контроль количества antiHBs через год после вакцинации и ежегодно в течение 5 лет наблюдения.

В большом количестве клинических исследований было показано, что профилактическое назначение противовирусной терапии значительно снижает риск реактивации гепатита В, печеночноклеточной недостаточности и смерти от гепатита В. Всем больным с HBsAg и antiHBc-положительными маркерами показано назначение эмпирической противовирусной терапии как можно раньше (перед началом иммунохимиотерапии), вне зависимости от результатов ПЦР. У HBsAg-положительных больных противовирусная терапия должна назначаться профилактически за 1-2-3 недели до начала химиотерапии и не позже первого дня начала лечения. При высокой вирусной нагрузке (более 2000 МЕ/мл или более 10000 копий/мл) и повышении АЛТ противовирусную терапию необходимо начинать незамедлительно.

Современные рекомендации ведения больных лимфопролиферативными заболеваниями с положительными маркерами вирусного гепатита В отдают предпочтение аналогам нуклеоз(т)идов (АН). Длительность терапии АН определяется вариантом онкологического заболевания, длительностью химиотерапии, степенью иммуносупрессии и может быть продолжительной. Европейское сообщество гепатологов с 2012 года рекомендует проводить профилактическое лечение АН в течение всего периода химиотерапии, независимо от уровня вирусной нагрузки, и 6-12 месяцев после окончания химиотерапии.

Высокий риск развития резистентности к проводимой терапии ламивудином обуславливает дифференцированный подход к назначению противовирусных препаратов у больных лимфомой и положительными маркерами HBV инфекции.

Ламивудин (Зеффикс, 100 мг/сут.) оправдан в случае предполагаемого короткого курса химиотерапии и низкой вирусной нагрузке (менее 2000 МЕ/мл). Пациентам с высокой вирусной нагрузкой (> 2000 МЕ/мл), которым планируется длительная химиотерапия и повторные курсы лечения, должны назначаться противовирусные препараты с высоким барьером развития резистентности, т.е. энтекавир (Бараклюд, 0,5 мг/сут) или тенофовир (Виреад 300 мг/сут).

Больные с antiHBs положительным и HBsAg-негативным маркерами должны быть обследованы на наличие HBV ДНК. При обнаружении ДНК вируса гепатита В пациенты должны лечиться с помощью противовирусных препаратов. При отсутствии HBV ДНК в сыворотке крови, независимо от наличия или отсутствия antiHBs, необходимо проводить тщательный мониторинг АЛТ и HBV ДНК каждые 1-3 месяца в зависимости от типа иммуносупрессии и сопутствующих заболеваний. При выявлении HBV ДНК в сыворотке крови необходимо назначать АН.

Лимфомы и беременность

Р.Г. Шмаков, Е.С. Полушкина, Е.А. Демина

Успехи, достигнутые в лечении ряда онкологических заболеваний, молодой возраст части пациенток, хороший прогноз на длительную жизнь при некоторых заболеваниях, а также различные побочные эффекты противоопухолевого лечения поставили перед онкологами и врачами других специальностей ряд вопросов о повышении качества жизни этих больных. Реализация детородной функции — одна из составляющих высокого качества жизни.

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — самое частое онкологическое заболевание пациенток в возрасте от 15 до 24 лет. В отличие от ЛХ, большинство неходжкинских лимфом (НХЛ) возникают преимущественно во второй половине жизни, поэтому их распространённость в популяции беременных женщин минимальна.

1. Диагностика лимфом во время беременности

Следует отметить, что беременность препятствует полноценному обследованию, а именно полноценному топографическому описанию болезни при впервые диагностированной лимфоме, так как некоторые дополнительные исследования инвазивны или потенциально тератогенны. Пункция с последующей биопсией лимфатического узла, цитологическим, гистологическим исследованием и

иммунофенотипированием необходимы и обязательны во всех случаях. Всем женщинам необходимо ультразвуковое исследование всех групп периферических, внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов, печени и селезёнки, щитовидной железы при больших лимфатических узлах шеи, а также рентгенография лёгких — обязательно в прямой и боковой проекциях с использованием специального свинцового фартука для защиты плода. При лимфомах отсутствие изменений в грудной клетке на стандартных рентгенограммах, а также очень большие размеры лимфатических узлов средостения у небеременных женщин требуют обязательного выполнения компьютерной томографии (КТ) грудной клетки. Доза радиации, получаемая плодом во время радиологических исследований, включающих рентгенографию и КТ грудной клетки, намного ниже, чем пороговая доза для повреждающего воздействия на плод. Поэтому в сложных случаях целесообразно выполнение КТ грудной клетки с соблюдением всех необходимых условий для защиты плода. Исследование же с помощью КТ органов брюшной полости и малого таза сопровождаются более высоким уровнем облучения плода и противопоказана во время беременности. В этих случаях предпочтение необходимо отдавать более безопасным методам исследования: МРТ и УЗИ. Для исключения поражения костного мозга показана трепанобиопсия подвздошной кости, при некоторых вариантах лимфом — и стеральная пункция. Диагностические методы, использующие радиоактивные изотопы (сканирование, ПЭТ) у беременных женщин противопоказаны. Для диагностики рецидива заболевания используются те же самые исследования.

Распределение гистологических вариантов ЛХ во время беременности аналогично небеременным женщинам, преобладающий гистологический вариант — нодулярный склероз. Что касается неходжкинских лимфом, то для популяции молодых пациенток характерны преимущественно агрессивные варианты, в основном В-крупноклеточные или периферические Т-клеточные лимфомы. Если во время беременности в 70% встречаются локальные (I и II стадии) лимфомы Ходжкина, то неходжкинская лимфома в 70–80% представлена, наоборот, распространёнными стадиями, требующими адекватного объема обследования.

2. Рекомендации по подготовке к беременности женщин с лимфомами в анамнезе.

1. Большинство рецидивов лимфом приходится на первые 2–3 года после окончания специфической терапии, поэтому планирование беременности рекомендуется после этого срока.
2. При проведении высокоцитотоксичных схем полихимиотерапии (ПХТ) возможно повреждение большого пула примордиальных фолликулов и наступление преждевременной менопаузы, особенно у женщин старше 25 лет. Именно поэтому необходимо динамическое наблюдение за функцией яичников (определение количества фолликулов, объёма яичников и уровня антимюллерового гормона).

3. При отсутствии рецидива заболевания и преждевременном истощении яичников (вследствие повреждения их полихимиотерапией) может встать вопрос о необходимости реализации репродуктивной функции с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. Решение в этом случае принимается индивидуально репродуктологом совместно с онкологом.
4. Необходима оценка функции щитовидной железы и постоянное мониторирование пациенток с высоким риском гипотиреоза (например, при облучении шейно-надключичных областей), который тоже может являться причиной бесплодия.
5. До беременности необходимо проведение серологического исследования и ПЦР-диагностики ДНК вирусов простого герпеса I и II типов, герпеса Зостер, цитомегаловируса и вирусов инфекционных гепатитов.
6. При использовании схем ПХТ, содержащих большие дозы глюкокортикостероидов перед беременностью, целесообразно проведение денситометрии, и в случае снижения минеральной плотности костной массы (остеопения или остеопороз) показано соответствующее лечение.
7. Физикальное обследование онкологом беременной женщины, перенёвшей лимфому, должно проводиться не менее 1 раза в течение беременности.
8. Не требуется постоянного контроля беременной, если при полноценном обследовании в начале беременности признаки лимфомы отсутствуют, а также при отсутствии симптомов болезни во время физикального обследования.
9. Родоразрешение у женщин с полной ремиссией лимфомы производится по тем же показаниям, как и у здоровых женщин.

3. Тактика ведения беременности у женщин с лимфомами в активной фазе заболевания

Тактика ведения беременности у женщин с активным течением лимфомы зависит от трёх слагающих: агрессивности лимфомы, времени возникновения беременности (I, II, III триместр) и желания женщины сохранить ребенка. При любых формах, степени агрессивности и стадиях лимфомы возможно три варианта тактики ведения: прерывание беременности, выжидательная тактика или начало противоопухолевой терапии.

1. Сочетание беременности с лимфомой в ремиссии не служит показанием к прерыванию беременности.
2. При выявлении лимфомы во II или III триместрах возможно, если это необходимо, проведение ПХТ во время беременности. Желательно, если это возможно, избегать схем ПХТ, содержащих алкилирующие препараты. При проведении ПХТ необходимо назначение низкомолекулярного гепарина с целью профилактики венозных тромбоэмболических осложнений.

3. При выявлении ЛХ в I триместре беременности у женщин с благоприятным и промежуточным прогнозом (больные с IА и IА стадиями без факторов риска — массивного поражения средостения и поражения >4 областей лимфатических коллекторов) возможна выжидательная тактика и начало лечения во II или III триместре беременности.
4. При рецидивирующем течении ЛХ и НХЛ, а также всем женщинам с впервые диагностированной лимфомой с неблагоприятным прогнозом заболевания, выявленной в I триместре, показано прерывание беременности.
5. Во всех случаях возможность сохранения беременности при активном течении ЛХ и НХЛ, сроки начала лечения, а также вопросы выбора схем лечения во время беременности решает только онколог или гематолог. В такой ситуации всегда необходимо стремиться организовать родоразрешение в перинатальных центрах или роддомах с наличием детской реанимации.
6. Время родоразрешения должно быть определено совместно акушерами и онкологами. Когда это необходимо, плод должен быть извлечён в срок наибольшей безопасности для его здоровья (после 33-34 недель беременности) и здоровья матери. В связи с возможной миелосупрессией как у матери, так и плода полихимиотерапия должна быть отменена за 3 недели до предполагаемого срока родоразрешения. Наиболее благоприятным и безопасным методом родоразрешения на фоне проведения ПХТ являются роды через естественные родовые пути. Оперативное родоразрешение должно проводиться по акушерским показаниям.

При сравнении физического развития и заболеваемости новорождённых, рождённых матерями, получавшими и не получавшими специфические противоопухолевые препараты, достоверных различий не выявлено. Пороков развития у этих новорождённых выявлено не было. В исследовании A. Aviles, N. Neri было проведено обследование 84 новорождённых, матерям которых проводили полихимиотерапию (по схемам ABVD, ABD, EBVD или MOPP) во время беременности, у 10 из которых - в I триместре. Все пациентки родоразрешены на сроках 36-40 нед. без развития аномалий у плода. Однако в сообщении D.C. Doll аномалии развития имели 4 из 7 плодов, матери которых получали лечение по схеме MOPP. Для лечения НХЛ во время беременности в настоящее время предпочтительнее использование схемы (R)-CHOP (ритуксимаб [при CD20+ лимфомах], циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон). В исследовании A. Aviles, N. Neri 29 беременных прошли курсы полихимиотерапии по схеме CHOP (из них 17 во время I триместра). Масса при рождении, память и возможность обучения у детей были в норме, не было выявлено врождённых, неврологических и психологических нарушений.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при лечении лимфом

Высокодозная химиотерапия и последующая аутотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) является эффективным методом лечения пациентов множественной миеломой, рецидивами и первично-резистентными формами лимфом. По данным Европейской группы по трансплантации костного мозга (ЕВМТ) более половины всех пересадок ГСК выполнены у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, а среди аутоТГСК 87% приходится на пациентов с лимфомами (Ходжкина и неходжкинскими) и множественной миеломой. В последнее десятилетие увеличивается количество аллогенных трансплантаций (аллоТГСК), выполненных при различных лимфомах. Более широкое использование

аллоТГСК связано с наличием эффекта “трансплантат-против-лимфомы”, впервые продемонстрированным R. Jones и соавторами в 1991 году, и с внедрением режимов кондиционирования со сниженной токсичностью.

Необходимыми условиями для проведения ТГСК при лимфомах являются наличие показаний, отсутствие противопоказаний и доступность трансплантата.

1. Показания к ТГСК при лимфомах.

Европейской группой по трансплантации костного мозга и крови (EBMT) определены следующие показания для ТГСК при лимфомах (табл. 1).

Таблица 1

Показания для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при лимфомах

Диагн оз	Статус	Совместимая родственная ал лоТГСК	Совмая неродственная аллоТГСК	Несовместима я по 1 антигену неродственная или несовместимая родственная аллоТГСК	аутоТГСК
ХЛЛ	Плохой прогноз	Стандарт	Стандарт	Метод разрабатывает ся	Терапевтическ ая опция
ДВКК Л	ПР1 (пром. и высокий риск PI)	Обычно не рекомендуется	Обычно не рекомендуется	Обычно не рекомендуется	Терапевтическ ая опция
	Химиочувств. рец., ≥ПР2	Терапевтическ ая опция	Терапевтическ ая опция	Обычно не рекомендуется	Стандарт
	рефрактерност ь	Метод разрабатывает ся	Метод разрабатывает ся	Обычно не рекомендуется	Обычно не рекомендуется
ЛЗМ	ПР1	Терапевтическ ая опция	Метод разрабатывает ся	Обычно не рекомендуется	Стандарт
	Химиочувств. рец., ≥ПР2	Терапевтическ ая опция	Метод разрабатывает	Обычно не рекомендуется	Обычно не рекомендуется

			ся		
	Рефрактерность	Метод разрабатывается	Метод разрабатывается	Обычно не рекомендуется	Обычно не рекомендуется
ФЛ	ПР1 (пром. и высокий риск)	Обычно не рекомендуется	Обычно не рекомендуется	Обычно не рекомендуется	Терапевтическая опция
	Химиочувств. рец., $\geq$ ПР2	Терапевтическая опция	Терапевтическая опция	Метод разрабатывается	Стандарт
	Рефрактерность	Терапевтическая опция	Терапевтическая опция	Метод разрабатывается	Обычно не рекомендуется
ЛХ	ПР1	Обычно не рекомендуется	Обычно не рекомендуется	Обычно не рекомендуется	Обычно не рекомендуется
	Химиочувств. рец., $\geq$ ПР2	Терапевтическая опция	Терапевтическая опция	Терапевтическая опция	Стандарт
	Рефрактерность	Метод разрабатывается	Метод разрабатывается	Обычно не рекомендуется	Терапевтическая опция

Сокращения: ПР – полная ремиссия, ХЛЛ – хронический лимфолейкоз, ДВККЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома, ЛМЗ – лимфома из клеток зоны мантии, ФЛ – фолликулярная лимфома, ЛХ – лимфома Ходжкина.

Показания к аллоТГСК меняются по мере накопления опыта и получения новых данных. В 2014 году на конференции ЕВМТ предложены новые рекомендации по проведению аллоТГСК при диффузной В-крупноклеточной лимфоме - расширены показания к аллоТГСК (табл. 2).

Таблица 2.

Показания к различным видам ТГСК при диффузной В-крупноклеточной лимфоме

Статус заболевания	Совместимая родственная аллоТГСК	Совместимая неродственная аллоТГСК	Несовместимая по 1 антигену неродственная или несовместимая родственная аллоТГСК	аутоТГСК
Первая ремиссия	Обычно не рекомендуется	Обычно не рекомендуется	Обычно не рекомендуется	Терапевтическая опция
Вторая или более полная/частичная ремиссия	Терапевтическая опция	Терапевтическая опция	Обычно не рекомендуется	Стандарт
Химиочувств. рец. после ауто ТГСК	Стандарт	Стандарт	Терапевтическая опция	Обычно не рекомендуется
Резистентность	Терапевтическая опция	Терапевтическая опция	Метод разрабатывается	Обычно не рекомендуется

В 2013 году принят консенсус по ТГСК при фолликулярной лимфоме (табл. 3).

Таблица 3.

Показания для ТГСК при фолликулярной лимфоме

Консенсус достигнут	Консенсус не достигнут
АутоТГСК не рекомендуется в качестве консолидации первой ремиссии	Следует ли применять аутоТГСК у пациентов с первым рецидивом и низким риском
АутоТГСК является хорошей опцией для консолидации ремиссии у пациентов с 1-ым химиочувствительным рецидивом, особенно у пациентов с короткой первой ремиссией и высоким уровнем риска по FLIP1, а также, у пациентов во 2-м и последующих химиочувствительных рецидивах	В каких случаях аллоТГСК следует предпочесть аутоТГСК
АллоТГСК следует рассматривать при рецидиве после аутоТГСК	

2. Противопоказания к ТГСК.

Основное противопоказание к аутоТГСК – это доказанная химиорезистентность ко второй линии терапии. АллоТГСК противопоказана при активной лимфоме с большой опухолевой массой.

Кроме того, противопоказаниями для проведения как ауто, так и аллоТГСК являются активные инфекции, в том числе грибковые и вирусные, несанированные скрытые очаги инфекций, различные некомпенсированные сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, печени, психические заболевания или расстройства, статус Карновского менее 80 или ECOG статус выше 2. Следует оценить возможность переносимости высокодозной химиотерапии пациентами старше 60 лет. Рекомендовано ориентироваться не на фактический, а на биологический возраст пациента.

3. Обследование пациентов перед ТГСК.

С целью выявления возможных противопоказаний и своевременной профилактики осложнений пациентам рекомендовано выполнить следующее обследование в течение ближайшего месяца перед ТГСК: ПЭТ и/или КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза, при подозрении на возможное вовлечение костного мозга – трепанбиопсию костного мозга, бронхоскопию с исследованием бронхоальвеолярной жидкости (для выявления возможной инфекции), пантомограмму зубов, рентгеновское исследование придаточных пазух носа (поиск очагов инфекции), осмотр гинеколога, эхокардиографию, ЭКГ, функцию внешнего дыхания, обследование на вирусные гепатиты, определение титра ЦМВ, ЭБВ, вирусов герпеса, токсоплазмы. Выполнить клинический и биохимический анализ крови. В случае аллоТГСК должен быть получен образец ДНК пациента для дальнейшего мониторингирования химеризма. С пациентами проводится медико-семейная конференция для выяснения возможных социальных противопоказаний. Пациенты обязательно дают письменное согласие на выполнение ТГСК.

4. Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток.

Получение качественного трансплантата является абсолютно необходимым условием проведения ТГСК. Источником ГСК может быть костный мозг или периферическая кровь. Использование ГСК периферической крови связано с рядом преимуществ: сокращение сроков восстановления гемопоэза после аутоТГСК на 2-3 дня, уменьшение потребности в антибактериальной терапии, сокращение сроков госпитализации, отсутствие риска, связанного с общим наркозом, возможность получения большого количества ГСК. Для получения трансплантата из крови необходимо провести мобилизацию ГСК из костного мозга в периферическую кровь. Общеприняты следующие методы мобилизации:

1. Применение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ).
 - Обычно назначают филграстим (нейпоген, лейкостим и др.) в дозе 5 мкг/кг веса пациента дважды в день подкожно в течение 4 дней.
2. Применение Г-КСФ совместно с цитостатиками.
 - Используют циклофосфамид в дозе от 1,5 г/м² до 6 г/м² однократно внутривенно. Однозначных рекомендаций, касающихся дозы циклофосфамида нет. Большинство трансплантационных центров применяют 4 г/м² циклофосфамида.
 - Некоторые центры с успехом применяют для мобилизации этопозид. Стимуляцию гемопоэза Г-КСФ в дозе 10 мкг/кг 1 раз в сутки начинают со 2-5 дня после введения цитостатика.
3. Применение Г-КСФ совместно с болезнь-специфичной полихимиотерапией.

Химиотерапевтические режимы терапии “спасения”, применяемые для лечения лимфом (DHAP, ICE, GemOx, IGEV), обладают хорошей мобилизационной способностью. Г-КСФ назначают в дозе 10 мкг/кг веса пациента 1 раз в сутки, начиная со дня 2-5 после окончания ПХТ.

Стимуляцию гемопоэза Г-КСФ продолжают до 10 -12 дней. После достижения надира в уровне нейтрофилов следует ежедневно определять количество CD34+ клеток в периферической крови. Первый лейкоферез проводят, когда количество CD34+ клеток в 1 мкл крови достигнет 10 клеток или более. Возможен аферез и при более низком содержании CD34+ клеток, но в этом случае не гарантируется получение трансплантата достаточной клеточности.

Общепринято, что минимальное количество CD34+ клеток в трансплантате должно составлять не менее 2×10^6 /кг веса пациента. Оптимальное число CD34+ клеток значительно выше. Единого мнения по поводу необходимой клеточности трансплантата нет, но приблизительное число CD34+ клеток должно составлять $4-6 \times 10^6$ клеток/кг. В случае миеломной болезни трансплантат должен быть более клеточный, чем при лимфомах, так как часто пациентам с множественной миеломой планируется проведение двух аутотрансплантаций. Клеточность трансплантата от 2-х до 4-х млн. CD34+клеток/кг считается субоптимальной. Неадекватное количество CD34+клеток в трансплантате может привести к более длительному периоду восстановления гемопоэза в посттрансплантационном периоде, персистированию анемии, тромбоцитопении в течение длительного времени, иногда до года и более, увеличению риска развития инфекционных осложнений. Кроме того, у пациентов, получивших трансплантат с субоптимальной клеточностью, затруднено дальнейшее лечение в случае развития рецидива заболевания из-за быстро развивающейся постцитостатической глубокой и длительной панцитопении. Для улучшения качества трансплантата можно проводить повторные попытки мобилизации с изменением режима, например, если ранее стимуляцию гемопоэза перед аферезом проводили с

помощью только цитокинов, то при повторной мобилизации можно использовать сочетание химиотерапии и КСФ.

Для улучшения мобилизации ГСК в периферическую кровь применяют антагонист CXCR4 плериксафор. Согласно консенсусу, принятому ЕВМТ в 2013 году, показания к назначению плериксафора основаны на количестве CD34+ клеток в мкл периферической крови после стимуляции Г-КСФ. Если количество CD34+ клеток в мкл более 20 клеток, назначать плериксафор не следует. Количество CD34+ клеток менее 10 является показанием для назначения плериксафора. При промежуточном количестве CD34+ клеток от 10 до 20 в мкл рекомендуется учитывать дополнительные факторы риска, а именно: предлеженность пациента, возраст, активность основного заболевания, лучевую терапию в анамнезе, терапию препаратами, повреждающими стволовые клетки (мелфалан, флюдарабин, леналидомид), в анамнезе. При наличии факторов риска в анамнезе следует назначать плериксафор.

Оптимальный режим стимуляции, который в настоящее время применяется во многих трансплантационных центрах, представляет собой подкожное введение Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг дважды в день в течение 4 дней, на 5-ый день вводят плериксафор в дозе 0,24 мг/кг подкожно, за 12 часов до афереза. При необходимости введение Г-КСФ и плериксафора можно пролонгировать еще на один – два дня.

При мобилизации с применением ХТ и Г-КСФ плериксафор назначают превентивно, если количество CD34+клеток в мкл крови остается низким после прохождения надир в уровне лейкоцитов. Доза плериксафора равняется 0,24 мг/кг подкожно, введение Г-КСФ следует продолжать. Аферез проводят через 10-12 часов после введения плериксафора.

В случае аллоТГСК трансплантат получают от родственного или неродственного совместимого или частично совместимого донора. Источником трансплантата служит костный мозг (в этом случае проводят миелоэкспузию под общим наркозом) или периферическая кровь (ГСК получают после мобилизации Г-КСФ).

В случае аллоТГСК донора костного мозга подбирают по HLA-системе. С наибольшей вероятностью можно найти совместимого донора среди сиблингов (родных братьев и сестер). Родители и дети, как правило, являются гаплоидентичными. При отсутствии родственных совместимых доноров и наличии показаний к аллоТГСК возможен поиск неродственного совместимого донора через международные регистры неродственных доноров. Следует помнить, что поиск может занять 3-4 и более месяцев. В отдельных случаях в профильных центрах может быть рассмотрен вопрос о ТГСК от неполностью совместимых доноров.

5. Режимы кондиционирования

При аутоТГСК отсутствуют рандомизированные исследования, сравнивающие различные режимы кондиционирования, отсутствуют. Наиболее распространены режимы BEAM, CBV; реже применяется режим Bu/Cy.

При аллоТГСК режимы кондиционирования должны обеспечить иммунологическую толерантность, то есть быть иммуноаблативными. В связи с большой предпочтенностью пациентов с лимфомами, в том числе с аутоТГСК в анамнезе, при аллоТГСК чаще используют режимы кондиционирования со сниженной токсичностью. Строгих рекомендаций по режимам кондиционирования нет. Рандомизированных исследований, сравнивающих различные режимы кондиционирования, также не проводилось. Каждый трансплантационный центр выбирает режим кондиционирования, учитывая предшествующую терапию, состояние пациента и собственный опыт. Наиболее часто применяются режимы кондиционирования Flu/Mel, Flu/Bu, Flu/Cy, Flu/Bu/TT, Flu/TBI.

Трансплантация ГСК проводится в день 0.

6. Сопроводительная терапия

а. При аутоТГСК

Для уменьшения риска развития инфекционных осложнений пациентам проводится деконтаминация кишечника. При фебрильной нейтропении – антибактериальная терапия. При необходимости пациенты обеспечиваются парентеральным питанием, гемокомпонентной терапией. Все продукты крови должны быть облучены в дозе 25 Гр для профилактики трансфузионной реакции “трансплантат-против-хозяина”. При выявлении соответствующих возбудителей или при неэффективности антибактериальной терапии пациенты получают противовирусную и антимикотическую терапию. Проводится коррекция электролитного баланса. При необходимости пациенты получают антиэметики, обезболивающую терапию.

После восстановления гемопоэза (на 12- 25 день в среднем) сопутствующая терапия в большинстве случаев отменяется.

б. При аллоТГСК

Все пациенты с аллоТГСК для профилактики реакции “трансплантат-против-хозяина” получают иммуносупрессивную терапию, как правило, циклоспорином или такролимусом под контролем концентрации этих препаратов в крови. Дополнительно пациенты могут получать метотрексат или селсепт. Длительность иммуносупрессивной терапии индивидуальна и зависит от степени выраженности проявлений острой и

хронической реакцией “транспланта-против-хозяина”, химеризма, статуса основного заболевания, переносимости. В большинстве случаев иммуносупрессия проводится от 90 до 180 дней. Всем пациентам проводится профилактика, а при необходимости, терапия бактериальных, вирусных и грибковых инфекций, коррекция электролитов, гемокомпонентная терапия облученными в дозе 25 Гр продуктами крови. Проводить трансфузии необлученных гемокомпонентов категорически запрещено. При несовместимости по группе крови, эритроциты переливают по индивидуальному подбору.

Пациентам проводится мониторинг химеризма (то есть соотношения донорских и собственных клеток крови), цитомегаловирусной инфекции.

7. Осложнения

а. При аутоТГСК:

Наиболее часто встречаются инфекционные осложнения (фебрильная нейтропения у большинства пациентов), мукозиты различной степени тяжести, геморрагические осложнения. Как правило, эти осложнения разрешаются после восстановления гемопоэза. Могут быть почечная, печеночная токсичность, кардиотоксичность. Токсичность криоконсерванта диметилсульфоксида (ДМСО). Острая почечная недостаточность при трансплантации криоконсервированных ГСК костного мозга вследствие трансфузии гемолизированных эритроцитов.

б. Осложнения при аллоТГСК.

Осложнения, связанные с иммунным конфликтом: острая и хроническая реакции “трансплантат-против-хозяина”, гемолиз, парциальная красноклеточная аплазия, вызванная несовместимостью по АВО-системе, инфекционные осложнения вследствие иммунодефицита, прежде всего, аспергиллез и вирусные инфекции, токсичность иммуносупрессоров (почечная), веноокклюзионная болезнь, гипопункция трансплантата, неприживление или отторжение трансплантата.

При прогрессировании или рецидиве лимфомы после аллоТГСК проводят терапию донорскими лимфоцитами в возрастающей дозе после отмены базовой иммуносупрессии. Дополнительно можно проводить химиотерапию или терапию таргетными препаратами, например, ритуксимабом или брентуксимабом ведотином¹⁸, в зависимости от типа лимфомы.

¹⁸ Препарат в процессе регистрации

Применение ПЭТ у больных лимфомами

О.В.Мухортова О.В., Асланиди И.П., И.В.Екаева И.В., Демина Е.А.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) – один из современных методов радионуклидной диагностики, позволяющий оценить активность различных метаболических процессов. Для этой цели наиболее широко используется фтордезоксиглюкоза, меченная 18-фтором (18F-ФДГ). Клетки многих злокачественных опухолей в больших количествах используют глюкозу, так как она является источником энергии, необходимым для их быстрого деления и роста. Уровень гликолиза в клетках злокачественных опухолей, а значит и интенсивность накопления 18F-ФДГ в них при ПЭТ, пропорциональны степени агрессивности опухоли, то есть более агрессивные опухоли характеризуются более активным накоплением препарата.

Однако 18F-ФДГ не является опухолетропным препаратом. В физиологических условиях препарат активно накапливается в головном мозге, работающих мышцах, в функционирующих яичниках, желудке, кишечнике, чашечно-лоханочной системе почек и мочевом пузыре. Также препарат активно накапливается в очагах воспаления и инфекции. Это может являться причиной сложностей дифференциальной диагностики

указанных процессов и злокачественных опухолей. Кроме того, точность ПЭТ с применением 18F-ФДГ снижена у больных с нарушениями углеводного обмена (сахарным диабетом, выраженным метаболическим синдромом).

Предел разрешающей способности современных ПЭТ сканеров 5-7 мм, поэтому метаболическая активность структур меньших размеров не может быть оценена. Стандартное ПЭТ исследование у онкологических больных выполняется от мочки уха до верхней трети бедра, при необходимости указанный объем исследования может расширяться.

Точность ПЭТ в диагностике лимфом различных гистологических вариантов неодинакова: лимфома Ходжкина, фолликулярная (преимущественно 3-го цитологического типа), а также ряд других агрессивных неходжкинских лимфом (диффузная крупноклеточная В-клеточная, из клеток мантии, Беркитта, иммунобластная, анапластическая крупноклеточная) характеризуются интенсивным накоплением 18F-ФДГ и высокой точностью ПЭТ диагностики. Последние данные свидетельствуют о высокой точности ПЭТ с 18F-ФДГ также у больных агрессивными Т-клеточными (в частности, НК/Т-клеточными) лимфомами.

Для индолентных лимфом типичной является низкая интенсивность накопления 18F-ФДГ, а значит невысокая точность ПЭТ-диагностики. У больных индолентными лимфомами ПЭТ не нашла широкого применения: отдельные работы свидетельствуют о возможности использования метода для диагностики трансформации лимфомы – появление очагов накопления 18F-ФДГ высокой интенсивности у больного индолентной лимфомой с высокой вероятностью свидетельствует о ее трансформации и целесообразности выполнения биопсии из очагов максимального накопления препарата.

Больным с лимфомой Ходжкина и агрессивными неходжкинскими лимфомами ПЭТ рекомендуется выполнять:

1. до начала лечения для уточнения стадии заболевания;
2. для оценки эффективности лечения (химиотерапии или химиолучевого);
3. для оценки распространенности процесса при рецидиве (рестадирирования);
4. для оценки эффективности лечения рецидива ;
5. при подозрении на трансформацию лимфомы;

У больных с ВИЧ-инфекцией дифференциальная диагностика активного процесса, обусловленного лимфомой и ВИЧ-инфекцией, по результатам ПЭТ с 18F-ФДГ невозможна.

За исключением отдельных групп больных, ПЭТ не рекомендуется использовать для наблюдения за пациентами после первичного индукционного лечения, так как

метод не имеет убедительных преимуществ по сравнению с традиционно используемым диагностическим комплексом.

Возможность использования результатов ПЭТ, выполненной в процессе лечения, для коррекции терапии, а также для отбора пациентов на проведение трансплантации аутологичных стволовых клеток крови и прогноза ее эффективности в настоящее время только изучается.

1. ПЭТ до начала лечения

Результаты ПЭТ, выполненной до начала лечения, позволяет уточнить стадию процесса в сторону как повышения, так и понижения примерно у трети больных. Частота активных воспалительных или инфекционных процессов у больных до начала лечения обычно невысока, поэтому количество ложноположительных результатов ПЭТ, выполненной до начала лечения, также невелико.

Наиболее эффективно применение ПЭТ для точного стадирования у больных с исходно выявленными ранними стадиями заболевания для исключения более распространенного процесса или с наличием в органах или тканях единичных очагов неясной этиологии, но с подозрением на опухолевое поражение.

Выполнение ПЭТ до начала лечения позволяет не только уточнить стадию заболевания, но и повышает точность оценки результатов последующих ПЭТ исследований, выполненных для оценки эффективности лечения и определяющих возможность его завершения; также это важно для планирования объема лучевой терапии.

ПЭТ необходимо выполнять у больных с предположительным диагнозом перед проведением дополнительных инвазивных диагностических вмешательств, потому что негативные результаты ПЭТ могут исключить необходимость проведения инвазивных вмешательств, а позитивные ПЭТ-данные могут помочь в выборе оптимального опухолевого очага для биопсии. Такой порядок обследования существенно повышает точность ПЭТ-диагностики, т.к. исключает ложноположительные результаты, обусловленные постманипуляционным воспалительным процессом.

У больных лимфомами, которые характеризуются интенсивным накоплением ¹⁸F-ФДГ (лимфома Ходжкина и перечисленные выше агрессивные неходжкинские лимфомы), по точности диагностики поражения костного мозга ПЭТ превосходит трепанобиопсию костного мозга. Использование совмещенных технологий (ПЭТ/КТ) у большинства больных позволяет точно дифференцировать поражение костей скелета и костного мозга, что проблематично по результатам изолированного ПЭТ сканирования.

При включении ПЭТ в план первичного обследования больных указанными типами лимфом необходимо учитывать, что:

1. проведение ПЭТ должно предшествовать выполнению трепанобиопсии костного мозга – при данной последовательности исследований результаты ПЭТ, как позитивные, так и негативные, обеспечивают клиницистов важной дополнительной информацией;
2. негативные результаты ПЭТ с высокой точностью свидетельствуют об отсутствии поражения костного мозга. Поэтому больным лимфомой Ходжкина с ПЭТ-подтвержденными ранними стадиями заболевания и поражением выше диафрагмы нет необходимости выполнять трепанобиопсию костного мозга;
3. позитивные результаты ПЭТ:
 - диффузный тип поражения костного мозга по данным ПЭТ свидетельствует о высокой вероятности получения позитивных результатов трепанобиопсии костного мозга при выполнении процедуры из типичного места (крыла подвздошной кости).
 - очаговый тип поражения, выявленный при ПЭТ, почти исключает вероятность получения позитивных результатов трепанобиопсии костного мозга при выполнении процедуры из типичного места. При необходимости верификации результатов ПЭТ (при выявлении единственного очага поражения в костном мозге) следует выполнять прицельную МРТ или трепанобиопсию костного мозга из очагов поражения, соответственно данным ПЭТ.

У больных индолентными лимфомами для оценки состояния костного мозга «золотым» стандартом остается трепанобиопсия костного мозга.

2. ПЭТ для оценки эффективности лечения

В настоящее время у больных с лимфомами является стандартом выполнение ПЭТ после завершения лечения (химио- или химиолучевого) для подтверждения полноты ремиссии. Особенно это важно для пациентов с наличием резидуальных опухолевых масс: ПЭТ позволяет идентифицировать больных с фиброзными резидуальными массами (не накапливают препарат – ПЭТ-негативные результаты) и с резидуальными массами с наличием остаточной опухоли (накапливает препарат – ПЭТ-позитивные результаты).

Высокоинформативны и свидетельствуют о полной ремиссии заболевания ПЭТ-негативные результаты, независимо от отсутствия или наличия резидуальных масс любого размера, у больных лимфомой Ходжкина, агрессивными неходжкинскими и фолликулярной (3 типа) лимфомами. В настоящее время проводится большое количество исследований, изучающих возможность отмены консолидационной лучевой

терапии у больных с наличием резидуальной массы и ПЭТ-негативными результатами после завершения химиотерапии. Окончательные результаты большинства исследований еще не опубликованы.

У больных лимфомами редких типов с вариабельной или неизвестной гликолитической активностью оценка эффективности лечения по результатам ПЭТ проводится только при наличии информации об исходном высоком или умеренном накоплении препарата в опухоли. В данной подгруппе больных ПЭТ-негативные результаты после завершения лечения также свидетельствуют о полной ремиссии. Если ПЭТ до начала лечения не проводилась или данные ПЭТ были негативны, оценка эффективности терапии больных указанной подгруппы по результатам ПЭТ неправомерна.

Выявление при ПЭТ интенсивного накопления препарата в крупной резидуальной массе после завершения лечения может быть обусловлено не только прогрессированием заболевания, но и наличием в ней некроза. Поэтому одиночные очаги интенсивного накопления препарата, выявленные при ПЭТ у больных после завершения лечения, без наличия других признаков прогрессирования заболевания должны подвергаться биопсии.

После лечения прогностическое значение позитивных результатов ПЭТ существенно ниже из-за высокого процента ложноположительных результатов, обусловленных высокой частотой воспалительных (асептических, микробных и грибковых) процессов, а также свойствами самой терапии (ложноположительные результаты ПЭТ в оценке состояния частичной ремиссии после лечения ритуксимабом).

3. Промежуточное ПЭТ исследование

Промежуточное ПЭТ исследование выполняется только больным, включенным в научные исследования, так как результаты многочисленных исследований коррекции терапии по результатам ПЭТ еще не опубликованы.

При неосложненном течении заболевания и лечения ПЭТ исследование после завершения терапии может не проводиться пациентам без наличия резидуальных масс.

4. ПЭТ при рецидивах

ПЭТ для оценки распространенности рецидивного процесса и эффективности его лечения применяется по тем же показаниям и имеет те же сложности трактовки, что и у первичных больных. У больных с поздними рецидивами точность ПЭТ-диагностики в оценке распространенности рецидивного процесса высокая и не

отличается от таковой при первичном стадировании. Исключение составляют больные с ранним рецидивом заболевания, у которых наличие посттерапевтических воспалительных изменений может снижать точность ПЭТ-диагностики (диагностика рецидивного процесса в легких, желудочно-кишечном тракте, подчелюстных лимфоузлах, миндалинах).

5. ПЭТ при подозрении на трансформацию лимфомы.

Результаты ПЭТ дают возможность выявить наиболее метаболически активные, то есть наиболее агрессивные очаги заболевания. При подозрении на трансформацию лимфомы именно очаги с максимальным накоплением препарата должны являться объектом для проведения последующей биопсии.

6. Оценка результатов ПЭТ.

У больных лимфомами в рутинной клинической практике наиболее точной является визуальная оценка результатов ПЭТ.

В настоящее время большое внимание уделяется стандартизации оценки ПЭТ данных. Это особенно важно для анализа результатов больных, включенных в научные исследования по изучению возможности коррекции лечения на основании данных промежуточного ПЭТ сканирования. Результаты промежуточной ПЭТ больных, включенных в научные исследования, также оцениваются визуально, но с использованием 5-бальной шкалы (Deauville, 2009 г.):

- 1 балл – нет накопления 18F-ФДГ в резидуальной массе;
- 2 балла – накопление препарата в резидуальной массе ниже, чем в средостении;
- 3 балла – накопление препарата в резидуальной массе выше, чем в средостении, но ниже, чем в правой доле печени;
- 4 балла – накопление препарата в резидуальной массе умеренно выше, чем в печени;
- 5 баллов – накопление 18F-ФДГ в резидуальной массе значительно выше, чем в печени, или определяется появление новых патологических очагов.

Применение указанной шкалы подразумевает, что результаты, оцененные в 1 и 2 балла, однозначно являются ПЭТ-негативными, тогда как 4 и 5 баллов – однозначно ПЭТ-позитивными. Оценка результатов в 3 балла (когда активность накопления препарата в резидуальной массе выше, чем в средостении, но ниже, чем в печени) остается неоднозначной и дискуссия по данному вопросу остается открытой. Использование указанной 5-бальной шкалы подразумевает сопоставление результатов исходного и промежуточного ПЭТ-сканирования – анализу подлежат патологические очаги, выявленные в областях исходного поражения.

Результаты полуколичественной оценки ПЭТ (показатель SUVmax) зависят от различных факторов, связанных не только с эффективностью лечения. Результаты полуколичественной оценки при выполнении исследований на различных сканерах несопоставимы и поэтому не могут использоваться клиницистами для принятия решений.

Необходимо помнить, что одиночные очаги, выявленные при ПЭТ и имеющие принципиальное значение для выбора лечения, должны быть верифицированы другими методами диагностики.

7. Сроки выполнения ПЭТ после лечения

Правильный выбор времени выполнения ПЭТ исследования существенно влияет на точность полученных результатов.

Оптимальными признаны следующие сроки проведения ПЭТ: не ранее, чем через 2 недели после завершения химиотерапии и через 3 месяца после завершения лучевой терапии. Соблюдение указанных сроков обследования позволяет существенно повысить точность ПЭТ-диагностики в оценке резидуальных опухолевых процессов, что является ключевым моментом для принятия решения о возможности завершения терапии.

Официальные рекомендации о сроках выполнения ПЭТ больным после трансплантации стволовых клеток крови в настоящее время не опубликованы. Первоначальный опыт свидетельствует о целесообразности соблюдения интервала не менее 3 месяцев.

При планировании инвазивных диагностических процедур ПЭТ должна им предшествовать. При необходимости выполнения ПЭТ после инвазивных процедур следует выдержать интервал 10–14 дней для стихания постманипуляционных воспалительных процессов (в том числе в региональных лимфатических узлах).

В настоящее время ПЭТ стала неотъемлемой частью диагностического алгоритма у больных лимфомами, которые характеризуются стабильно высокой интенсивностью накопления ^{18}F -ФДГ (лимфома Ходжкина, фолликулярная, диффузная крупноклеточная В-клеточная, из клеток мантии, Беркитта, иммунобластная, анапластическая, NK/T-клеточные лимфомы).

Хронический лимфолейкоз

Заболеваемость

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – самый частый вид лейкозов у взрослых. Частота его в Европейских странах составляет 4:100 000 в год и непосредственно связана с возрастом. У лиц старше 80 лет она составляет >30:100 000 в год. Медиана возраста на момент установления диагноза в Европейских странах составляет 69 лет. В России ХЛЛ выявляется реже и медиана возраста на момент установления диагноза меньше, соразмерно меньшей продолжительности жизни россиян.

Диагностика

1. Критерии диагноза

Лимфоцитарная лимфома/хронический лимфолейкоз – это В-клеточная опухоль из мелких лимфоидных клеток с примесью пролимфоцитов и параиммунобластов. Компактное расположение пролимфоцитов и параиммунобластов образует псевдофолликулярные структуры.

Лимфоцитарная лимфома/хронический лимфолейкоз характеризуется гетерогенной экспрессией CD20, коэкспрессией CD5, CD23, CD43. Результаты иммунологического окрашивания с антителами к CD38 и ZAP-70 коррелируют с прогнозом.

Главным цитогенетическим маркером, непосредственно влияющим на терапевтическую тактику, является делеция 17p. Рекомендуется проводить скрининг на делецию 17p у всех больных, имеющих показания к началу терапии. Не рекомендуется проводить исследование FISH пациентам, у которых нет показаний к началу терапии. Кроме того, желательно исследовать наличие t(11;14), t(11q;v), +12, del(11q), del(13q).

Для постановки диагноза хронического лимфолейкоза требуется анализ крови и иммунофенотипическое исследование. Диагноз устанавливается при выявлении более 5000 клональных В-лимфоцитов в 1 мкл периферической крови. Клетки ХЛЛ экспрессируют антиген CD5 и В-клеточные маркеры CD19, CD20, и CD23. Уровень экспрессии поверхностных иммуноглобулинов, CD20 и CD79b на клетках ХЛЛ ниже, чем на нормальных В-лимфоцитах. Для лимфомы из клеток мантийной зоны также характерна экспрессия CD5, но не характерна экспрессия CD23. В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз характеризуется высокой экспрессией CD20; на клетках В-ПЛЛ в 50% случаев отсутствует CD5. В мазке крови клетки ХЛЛ выглядят как

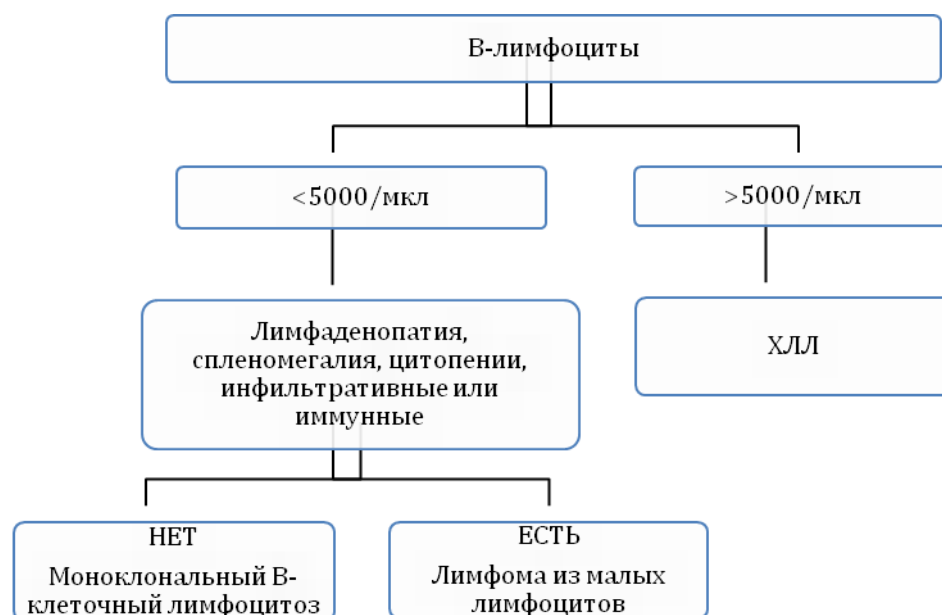
лимфоциты с узким ободком цитоплазмы и плотным ядром и частично агрегированным хроматином, без отчетливого ядрышка. Возможна примесь более крупных атипичных клеток, клеток с расщепленными ядрами и пролимфоцитов, это не противоречит диагнозу ХЛЛ. При выявлении более 55% пролимфоцитов в крови диагностируется В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз. Для ХЛЛ характерно выявление в крови разрушенных клеток – теней Гумпрехта.

Лимфому из малых лимфоцитов диагностируют при наличии лимфаденопатии, спленомегалии, цитопений при условии, что число В-лимфоцитов в крови не превышает $5 \times 10^9/\text{л}$. Диагноз должен быть подтвержден биопсией лимфатического узла. В гистологических препаратах морфологический субстрат представлен диффузным ростом небольших лимфоидных клеток с округлыми ядрами, комковатым хроматином, без отчетливых ядрышек. В срезах ткани лимфатического узла нередко присутствуют фолликулоподобные структуры – псевдофолликулы, так называемые зоны роста, представленные увеличенным количеством параиммунобластов, клеток с морфологией пролимфоцитов с различными ядрышками. Псевдофолликулы могут демонстрировать слабую ядерную экспрессию Cyclin D1.

ХЛЛ или лимфому из малых лимфоцитов можно заподозрить у пациента с небольшим лимфоцитозом, но числом В-лимфоцитов $<5 \times 10^9/\text{л}$ в крови. Если по данным физикального обследования, КТ у пациента не выявляется лимфаденопатии, спленомегалии, а также нет цитопении, диагностируют моноклональный В-клеточный лимфоцитоз (МВКЛ). МВКЛ – не заболевание, а состояние предрасположенности к ХЛЛ с частотой прогрессии в ХЛЛ 1 – 2% в год. Критерии диагноза ХЛЛ, ЛМЛ и МВКЛ графически представлены на схеме 1.

Схема 1.

Критерии диагноза ХЛЛ, МВКЛ, ЛМЛ



У 3-5% больных ХЛЛ и лимфомой из малых лимфоцитов (аналога ХЛЛ) развивается крупноклеточная лимфома или лимфома Ходжкина. Появление крупноклеточной лимфомы на фоне ХЛЛ называется синдромом Рихтера. Появление лимфомы Ходжкина на фоне ХЛЛ называется ходжкинской трансформацией. Во всех случаях локального увеличения лимфоузлов или существенного изменения клинической картины болезни необходимо делать биопсию лимфоузла или экстранодального очага. Без морфологической верификации этот диагноз не ставится.

2. План обследования

1. Осмотр с пальпацией лимфоузлов, печени, селезенки, осмотром миндалин
2. Сбор анамнеза: контакт с потенциальными мутагенами, наследственность по онкологическим заболеваниям, наличие случаев НХЛ/ХЛЛ у кровных родственников. Выраженная генетическая предрасположенность проявляется тем, что вероятность выявления заболевания у непосредственных родственников пациента достигает 10%. Семейные случаи определяются как наличие диагноза ХЛЛ у ≥ 2 родственников в одном или в соседних поколениях.
3. Оценка соматического статуса по ECOG
4. Оценка коморбидности по шкале CIRS
5. Общий анализ крови с определением уровня тромбоцитов и ретикулоцитов
6. Исследование коагулограммы
7. Общий анализ мочи
8. ЭКГ
9. Иммунофенотипирование крови, если не выполнялось ранее¹⁹

¹⁹ Минимальная панель иммунофенотипирования должна включать: CD19, CD5, CD23, CD79b, каппа и лямбда, FMC7, CD20, CD10, CD38, ZAP70

10. Миелограмма
11. Биохимический анализ крови, включающий определение белка, креатинина, билирубина, мочевой кислоты, трансаминаз и ЛДГ.
12. Количественная оценка концентрации иммуноглобулинов А, М, G сыворотки
13. Прямая проба Кумбса
14. УЗИ органов брюшной полости.
15. Ультразвуковое исследование периферических лимфоузлов
16. КТ органов 3-х полостей
17. Рентгенография грудной клетки
18. Определение маркеров вирусов гепатитов В²⁰, С и цитомегаловируса
19. Цитогенетическое исследование и/или FISH²¹
20. Инфекционный скрининг: объем обследования определяется индивидуально в зависимости от клинической ситуации. Он может включать, но не ограничиваться - посевами биологических сред на бактериальную и микотическую флору, ПЦР-диагностикой вирусных инфекций, определением аспергиллезного антигена, тестами на прокальцитонин и СРБ, определением токсинов А и В *Cl. difficile* в кале и т.д.
21. Трепанобиопсия показана для подтверждения ремиссии, при подозрении на синдром Рихтера, а также при неясности диагностической ситуации
22. HLA-типирование пациента и потенциальных доноров ГСК, поиск донора ГСК в регистрах при наличии показаний к аллогенной ТКМ (del 17p)

Остальные исследования выполняются исходя из клинических показаний. При подозрении на трансформацию показана биопсия лимфоузла, костного мозга, экстранодального очага.

²⁰ Всем больным, которым планируется назначение ритуксимаб-содержащих режимов, необходимо проводить развернутое вирусологическое обследование для выявления маркеров вируса гепатита В, включающее Hbs-антиген и антитела к вирусу гепатита В (anti-Hbs, anti-Hbe). При выявлении антител к вирусу гепатита В (anti-Hbs) показано исследование ДНК вируса гепатита В в сыворотке. Наличие Hbs-антигена или наличие ДНК вируса гепатита у серопозитивного пациента является относительным противопоказанием к проведению терапии ритуксимабом. Для пациентов с гепатитом В лечение ритуксимаб-содержащими режимами должно проводиться при профилактическом назначении противовирусных средств – см. раздел по лечению лимфом у больных, инфицированных вирусами гепатита В и С. Энтекавир назначается на весь период лечения и не менее года после завершения терапии при неоднократных отрицательных результатах тестирования ДНК вируса гепатита В в крови. Оптимальная продолжительность терапии энтекавиром после завершения терапии ритуксимабом не определена.

²¹ Главным цитогенетическим маркером, непосредственно влияющим на терапевтическую тактику, является делеция 17p. Рекомендуется проводить скрининг на делецию 17p у всех больных, имеющих показания к началу терапии. Не рекомендуется проводить исследование FISH пациентам, у которых нет показаний к началу терапии. Кроме того, желательно исследовать наличие t(11;14), t(11q;v), +12, del(11q), del(13q).

3. Определение стадии

Стадирование осуществляется по результатам обследования в соответствии с критериями классификации J.L. Binet (табл. 3)

Таблица 3.

Стадии ХЛЛ по Binet

Стадия	Характеристика	Медиана выживаемости, мес.	% больных в дебюте
А	Нб >100 г/л, тромбоциты >100 х 10 ⁹ /л Поражено < 3 лимфатических областей	> 120	60%
В	Нб >100 г/л, тромбоциты >100 х 10 ⁹ /л Поражено >3 лимфатических областей	61	30%
С	Гемоглобин < 100 г/л ИЛИ Уровень тромбоцитов < х 10 ⁹ /л	32	10%

Под лимфатическими областями понимают:

- шейные лимфоузлы
- подмышечные лимфоузлы (с одной или двух сторон)
- паховые лимфоузлы (с одной или двух сторон)
- печень
- селезенка

4. Формулировка диагноза

Диагноз хронического лимфолейкоза должен складываться из 5 составляющих:

1. Стадия по классификации Binet указывается на текущий момент. В диагнозе рекомендуется отметить наличие массивной лимфаденопатии (размеры >5 см, образование конгломератов)
2. Указание на наличие высокого риска (наличие делеции 17p, мутаций TP53). Никаких других прогностических категорий, кроме указания высокого риска в диагнозе не требуется. Иными словами, если делеция 17p не найдена, это не нужно указывать специально в диагнозе
3. Информация о предшествующей терапии

4. Фаза: без показаний к терапии, ремиссия, ранний рецидив, поздний рецидив (первый, второй, n-ый), прогрессирование
5. Осложнения

В диагнозе указывается то, что существенно для описания текущей ситуации и принятия решения о терапии.

Примеры формулировки диагноза:

- ХЛЛ, стадия А, без показаний к терапии.
- ХЛЛ, стадия В, массивная абдоминальная лимфаденопатия, высокий риск.
- ХЛЛ, стадия В, состояние после 6 курсов FC, ремиссия
- ХЛЛ, стадия А, состояние после терапии хлорамбуцилом, стабилизация, прогрессирование
- ХЛЛ, стадия С, аутоиммунная гемолитическая анемия II степени тяжести.
- ХЛЛ, стадия С, состояние после 5 курсов FCR, 6 курсов R-CHOP, монотерапии алемтузумабом, третий рецидив. Аспергиллез легких.

Лечение

1. Показания к началу терапии В-клеточного хронического лимфолейкоза.

Около 40% пациентов (две трети больных, имеющих стадию А в дебюте) имеют медленно-прогрессирующее течение ХЛЛ, причем продолжительность их жизни близка к общепопуляционной. У небольшой группы больных с тлеющим течением ХЛЛ необходимость в лечении не возникает никогда. Наличие такой группы больных делает обоснованной тактику выжидательного наблюдения до появления показаний к терапии. Поэтому терапия ХЛЛ должна начинаться при наличии следующих показаний (Ia):

1. Один или более симптомов интоксикации:
 - потеря веса $>10\%$ массы тела за 6 месяцев (если пациент не предпринимал мер к похуданию)
 - ECOG ≥ 2
 - субфебрильная лихорадка без признаков инфекции
 - ночные поты без признаков инфекции
2. Нарастающая анемия и/или тромбоцитопения, обусловленная инфильтрацией костного мозга
3. Аутоиммунная анемия и/или тромбоцитопения, резистентные к преднизолону
4. Большие размеры селезенки (>6 см ниже реберной дуги), явное увеличение селезенки
5. Массивная и нарастающая лимфаденопатия

6. Время удвоения (ВУЛ) лимфоцитов менее 6 месяцев

Пациенты в стадии А с АИГА или ИТП должны получать лечение по поводу этих осложнений, а не противолейкозную терапию. Бессимптомная гипогаммаглобулинемия и наличие моноклональной секретиции сами по себе не являются показанием к лечению.

Выявление маркеров отрицательного прогноза, в том числе делеции 17p при невысокой массе опухоли и отсутствии признаков прогрессирования заболевания является показанием к началу терапии.

2. Обоснование лечебной тактики.

Выбор терапии у больных ХЛЛ базируется на трех группах факторов:

1. характер болезни: тяжесть клинических проявлений, наличие факторов неблагоприятного прогноза (делеция 17p, мутация TP53);
2. состояние больного: возраст, соматический статус, сопутствующие заболевания, ожидаемая продолжительность жизни не связанная с ХЛЛ;
3. факторы, связанные с лечением: наличие противопоказаний к данному препарату, качество и продолжительность ответа на ранее проводившееся лечение, характер токсичности ранее проводившегося лечения.
- 4.

Хронический лимфолейкоз в настоящее время не излечим, и большинство заболевших – пожилые люди. В этой связи возраст, число и тяжесть сопутствующих заболеваний в большей мере определяют цели лечения, нежели биологическая характеристика опухолевых клеток. Поэтому распределение пациентов на терапевтические группы основывается на соматическом статусе больных и коморбидности (таблица 4). Существует объективная шкала оценки числа и тяжести сопутствующих заболеваний – CIRS (Cumulative Illness Rating Score).

Таблица 4.

Подразделение на группы больных с ХЛЛ

Возраст	Молодой	Преклонный	Старческий
Кумулятивный индекс коморбидности	<6	>7	Органная недостаточность
Цель терапии	Долгосрочная ремиссия	Контроль над болезнью, низкая токсичность	Паллиативная

Выбор терапии	FCR/BR	BR	Индивидуален
---------------	--------	----	--------------

В реальной клинической практике оценка кумулятивного индекса коморбидности не требуется. Ориентировочное распределение пациентов на эти три группы имеет большое значение, поскольку определяет цели лечения. У пациентов с хорошим соматическим статусом без сопутствующих заболеваний необходимо стремиться к достижению полной ремиссии, по возможности молекулярной, поскольку только такая тактика может привести к увеличению продолжительности жизни. У больных преклонного возраста необходимо стремиться к достижению эффективного контроля над опухолью, избегая неоправданной токсичности. У пациентов старческого возраста с органной недостаточностью цель лечения – паллиативная.

Общая схема терапии пациентов с хроническим лимфолейкозом представлена на схеме 2.

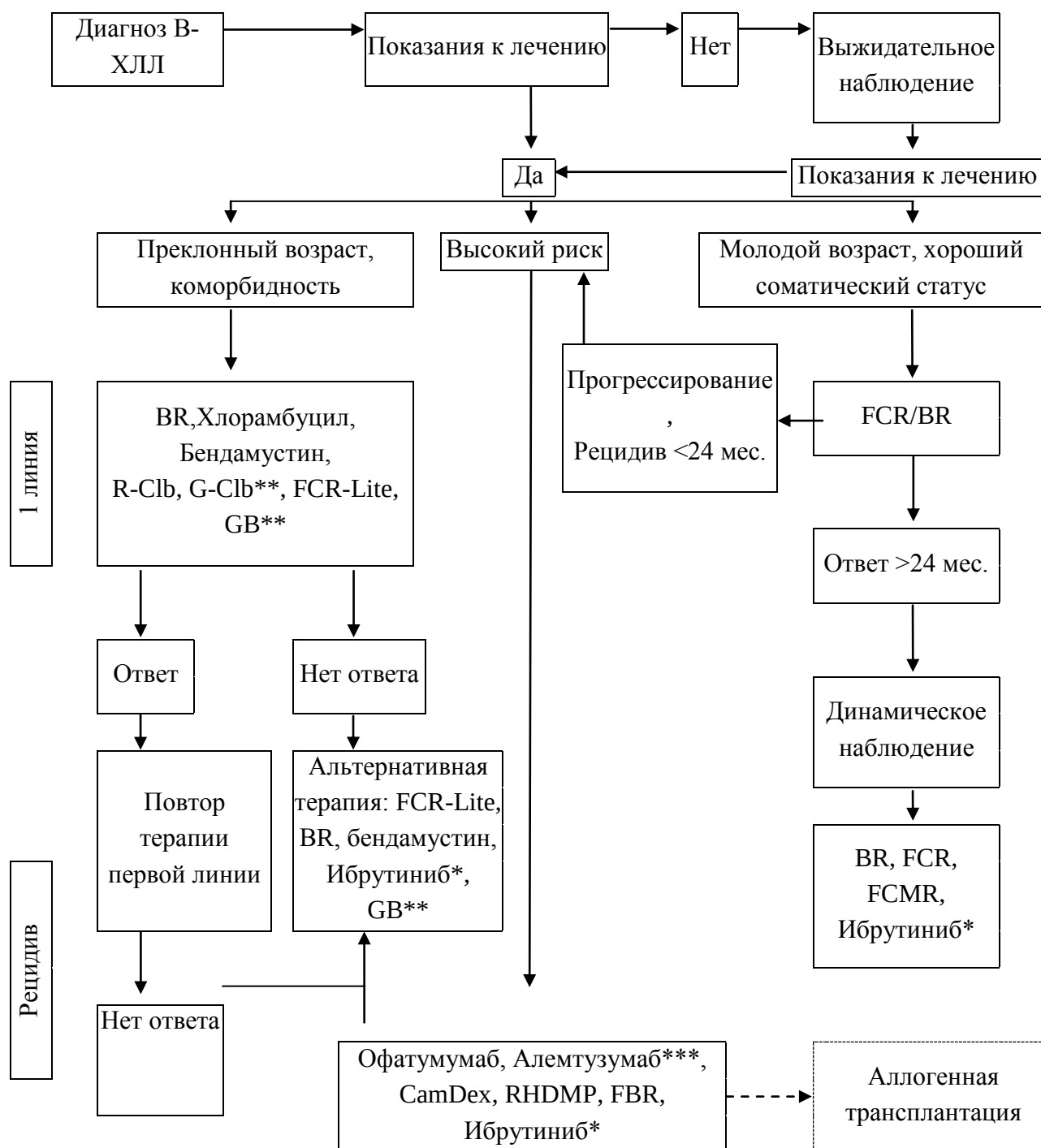
3. Лечение молодых пациентов

Стандартом терапии первой линии у молодых пациентов с хорошим соматическим статусом является режим FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб) (Ib). Эта рекомендация основывается на результатах исследований, показавших превосходство режима FC над монотерапией флударабином, а также на рандомизированном исследовании CLL8, в котором впервые в истории ХЛЛ показано увеличение общей выживаемости больных. Высокая эффективность комбинированных режимов с флударабином и ритуксимабом продемонстрирована в ретроспективных сравнениях.

При наличии противопоказаний к флударабину, оптимальным выбором терапии является схема BR (бендамустин + ритуксимаб) (IIa).

Схема 2

Общая схема терапии хронического лимфолейкоза



* Регистрация ибрутиниба в РФ ожидается в 2015 году

** Регистрация обинутизумаба в РФ ожидается в 2015 году

*** Алемтузумаб в настоящее время доступен только в рамках компасионатной программы

4. Лечение пациентов преклонного возраста

Ранее в этой категории пациентов нередко применялась монотерапия флударабином. В настоящее время это лечение не рекомендуется (Ib, A). Монотерапия флударабином в 5-дневном формате менее эффективна, по сравнению с режимом FC и оказывает более выраженный иммуносупрессивный эффект (Ib, A). В исследовании CLL5 немецкой группы показано, что монотерапия хлорамбуцилом более безопасна по сравнению с монотерапией флударабином. В лечении пожилых пациентов может применяться хлорамбуцил. Добавление моноклонального антитела к хлорамбуцилу улучшает результаты лечения при допустимой токсичности (Ib, A). В двух нерандомизированных исследованиях P. Hillmen и R. Foa показано, что добавление ритуксимаба к хлорамбуцилу (режим Chl-R) увеличивает медиану беспрогрессивной выживаемости с 18 до 24 мес. (IIa, B). В рандомизированном исследовании немецкой группы CLL11 показано, что комбинация ритуксимаба и хлорамбуцила превосходит по эффективности монотерапию хлорамбуцилом, но различий в общей выживаемости не достигнуто. В этом же исследовании продемонстрирована высокая эффективность обинутумаба. Комбинация обинутумаба с хлорамбуцилом превосходила монотерапию хлорамбуцилом по всем показателям эффективности, включая общую выживаемость.

У группе пожилых пациентов может применяться бендамустин. В исследовании CLL10 показано, что режим BR сопоставим по эффективности, но менее токсичен по сравнению с режимом FCR у пациентов старше 65 лет. У части пожилых пациентов могут проводиться бендамустин-содержащие режимы (IV, C).

В нескольких исследованиях, опубликованных в последние годы, было показано, что модифицированные варианты режима FCR эффективны и удовлетворительно переносятся пожилыми пациентами. Так по предварительным данным Российского рандомизированного исследования применение режима FCR-Lite позволило увеличить медиану выживаемости без прогрессирования пожилых больных ХЛЛ до 37,1 мес. (по сравнению с 26 мес. при применении режима Chl-R) без статистически значимого увеличения токсичности (II, B).

В Европе и США терапией выбора у пациентов преклонного возраста является комбинация обинутумаба с хлорамбуцилом. Обинутумаб – антитело II типа к CD20. Эта рекомендация основывается на данных, полученных в исследовании CLL11, где сравнивались монотерапия хлорамбуцилом, комбинация хлорамбуцила и ритуксимаба и комбинация хлорамбуцила с обинутумабом. Комбинация хлорамбуцила и обинутумаба значимо превосходит другие варианты лечения по частоте ремиссий и беспрогрессивной выживаемости. При сравнительно небольшом сроке наблюдения общая выживаемость у больных, получавших обинутумаб и хлорамбуцил была достоверно выше, чем у больных, получавших хлорамбуцил. Регистрация обинутумаба в РФ ожидается в 2015 году.

5. Лечение пациентов старческого возраста.

К этой группе относятся пациенты с невысокой ожидаемой продолжительностью жизни, обусловленной возрастом, органной недостаточностью, тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Выбор терапии в этой группе определяется текущей клинической ситуацией. Оптимально проведение наименее токсичных вариантов терапии. Цель лечения – паллиативная.

6. Поддерживающая терапия.

К настоящему времени опубликованы разносторонние данные по использованию ритуксимаба в качестве поддерживающей терапии при ХЛЛ. Данные об эффективности свидетельствуют, что при достижении частичной ремиссии, выявлении остаточной популяции клеток ХЛЛ в крови или костном мозге, поддерживающая терапия ритуксимабом может увеличивать время до рецидива (IV, C). Описаны случаи эрадикации МОБ на фоне поддерживающей терапии ритуксимабом. Поддерживающая терапия алемтузумабом эффективна, но токсичность неоправданно высока (IIb, B).

7. Выбор терапии второй и последующих линий.

Выбор терапии рецидивов зависит от нескольких факторов:

- терапии первой линии
- времени наступления рецидива
- клинической картины в рецидиве

У больных с ранним рецидивом руководствуются рекомендациями, представленными в разделе ХЛЛ высокого риска.

У больных с поздним рецидивом выбор зависит от терапии первой линии. Повторное проведение флударабин-содержащих курсов возможно при условии, что при проведении этой терапии в первой линии не наблюдалось значительной токсичности - тяжелых затяжных цитопений, повлекших за собой многомесячные перерывы в лечении, и развития тяжелых инфекционных осложнений. В качестве терапии второй линии можно вернуться к той же схеме. Если ранее лечение проводилось по программе FC, в качестве второй линии может применяться FCR. У больных с цитопениями может быть эффективен режим R-HDMP (ритуксимаб в сочетании с высокими дозами стероидов). В исследованиях II фазы получены убедительные данные об эффективности режима BR (бендамустин + ритуксимаб). У больных, ранее получавших хлорамбуцил, может быть эффективна терапия бендамустином, режимами BR и FCR-Lite. Выбор терапии третьей и последующих линий настоящими рекомендациями не регламентируется.

В Европе и США в терапии рецидивов ХЛЛ зарегистрирован ибрутиниб – таргетный ингибитор брутон-тирозинкиназы, подавляющий передачу сигнала через В-клеточный рецептор. Эффективность ибрутиниба в монорежиме в группе больных с рецидивами ХЛЛ составляет 71%. Ибрутиниб оказался высоко эффективен у больных, относящихся к категории высокого риска. Ибрутиниб может применяться в терапии рецидивов у больных с хроническим лимфолейкозом/лимфомой малых лимфоцитов после. Регистрация ибрутиниба в РФ ожидается в 2015 году.

8. Показания к спленэктомии при хроническом лимфолейкозе

Спленэктомия может использоваться в терапии ХЛЛ, в том числе в дебюте болезни. Ее выполняют когда проблемы, связанные со спленомегалией, превосходят риск, сопряженный с оперативным вмешательством, и опасность инфекционных осложнений в дальнейшем. Показаниями к спленэктомии являются:

- Гиперспленизм с тяжелой анемией и/или тромбоцитопенией особенно если опухоль резистентна к химиотерапии и/или из-за тяжелой цитопении невозможно проводить химиотерапию
- Массивная спленомегалия, резистентная к химиотерапии
- Тяжелая аутоиммунная анемия и/или тромбоцитопения, резистентные к медикаментозному лечению.

9. Показания к лучевой терапии при хроническом лимфолейкозе

Как самостоятельный метод лечения, лучевая терапия не должна использоваться в терапии ХЛЛ. Тем не менее, этот метод высоко эффективен в терапии локальных проявлений болезни – лимфатические узлы значительных размеров одной зоны. В том числе, этот метод может использоваться для контроля локальных очагов болезни у пациентов, находящихся на выжидательном наблюдении. В этом случае облучению подвергают вовлеченные зоны в дозе 20 - 30 Грей. Более развернутая лучевая терапия может использоваться в лечении пациентов с рецидивами, получавшими множество вариантов терапии.

Лечение хронического лимфолейкоза высокого риска.

1. Определение группы высокого риска

- Наличие делеции 17p или мутации TP53 у пациента, имеющего показания к началу терапии
- Прогрессирование на фоне терапии флударабин-содержащим режимом (F, FC, FCR, FCM, FMCR), при условии, что лечение проводилось с соблюдением

адекватных доз и сроков (прогрессирование не обусловлено недостаточностью терапии из-за токсичности)

- Рецидив, развившийся в течение 12 месяцев от начала терапии флударабином, режимом FC, другими режимами без моноклональных антител
- Рецидив в течение 24 месяцев от начала комбинированной иммунохимиотерапии (режимы FR, FCR, FMCR)

2. Терапия больных ХЛЛ из группы высокого риска

- Первичным больным с делецией 17p показана аллогенная трансплантация костного мозга при наличии возможности для ее проведения (молодой соматически сохраненный пациент, наличие донора или возможность подбора неродственного донора) [III, B]. Целью терапии перед аллоТКМ является не достижение ремиссии заболевания (что практически невозможно - режим FCR как первая линия терапии позволяет получить полную ремиссию только у 5% больных), а попытка максимальной циторедукции, поскольку лечебный эффект ТКМ при ХЛЛ основан на РТПХ. Поэтому пациенты могут получать стандартные бендамустин или флударабин – содержащие режимы. В качестве режима индукции ремиссии перед трансплантацией также могут быть использованы алемтузумаб или алемтузумаб-содержащие режимы.
- У больных с состоявшейся рефрактерностью без делеции 17p могут применяться алемтузумаб- или бендамустин-содержащие режимы, комбинация ритуксимаба с высокими дозами стероидных гормонов, режим BR (бендамустин + ритуксимаб) [III, B].
- Больным с состоявшейся рефрактерностью и делецией 17p показана терапия алемтузумабом или алемтузумаб-содержащими режимами. При наличии массивной лимфаденопатии предпочтительнее комбинировать алемтузумаб с высокими дозами стероидов (режим CAM-Pred) [III, B].
- В терапии пациентов высокого риска может применяться офатумумаб в режиме, приведенном в приложении. Офатумумаб (Арзерра) – моноклональное антитело к CD20, зарегистрирован в РФ по показанию рефрактерный ХЛЛ в 2014 году. Основанием регистрации послужили исследования A. Osterborg и W. Wierda. В первом из них показано, что офатумумаб эффективен в терапии ХЛЛ, рефрактерного к флударабину, в том числе у больных с большой опухолевой массой. Во втором исследовании установлено, что эффективность офатумумаба в терапии больных с рецидивами и рефрактерными формами ХЛЛ не зависит от предшествующего использования ритуксимаба. Наряду с этим, в исследовании RESONATE показано, что при рецидиве и рефрактерности к флударабину, монотерапия офатумумабом оказалась существенно менее эффективной, чем монотерапия ибрутинибом.
- У больных с рефрактерностью к алкилирующим препаратам или монотерапии флударабином без делеции 17p оптимальным выбором является режим FCR.

Определение эффективности лечения

Оценка ответа на лечение должна выполняться в соответствии с критериями, предложенными Международной рабочей группой по хроническому лимфолейкозу (IWCLL) в 2008 г. (см. табл. 3). Применение ибрутиниба повлечет за собой пересмотр критериев эффективности, но к настоящему времени данных для пересмотра недостаточно.

Таблица 3

Оценка ответа на лечение при хроническом лимфолейкозе

	ПР	ЧР	Прогрессирование
Параметры, определяющие объем опухоли			
Лимфаденопатия	Нет >1,5 см	Уменьшение $\geq 50\%$	Увеличение $\geq 50\%$
Гепатомегалия	Нет	Уменьшение $\geq 50\%$	Увеличение $\geq 50\%$
Спленомегалия	Нет	Уменьшение $\geq 50\%$	Увеличение $\geq 50\%$
Лимфоциты крови	$<4 \times 10^9/\text{л}$	Уменьшение $\geq 50\%$ от исходного	Увеличение $\geq 50\%$ от исходного
Костный мозг	Нормоклеточный, < 30% лимфоцитов, нет нодулярного поражения. При гипоклеточном костном мозге – ПР неуточненная	Уменьшение костномозгового инфильтрата или нодулярного поражения на 50%	
Параметры, определяющие функциональную способность костного мозга			
Тромбоциты	$> 100 \times 10^9/\text{л}$	$> 100 \times 10^9/\text{л}$ или повышение $\geq 50\%$ от исходного	Снижение $\geq 50\%$ от исходного по причине ХЛЛ
Гемоглобин	$> 11 \text{ г/дл}$	$> 11 \text{ г/дл}$ или повышение $\geq 50\%$ от исходного	Снижение $\geq 2 \text{ г/дл}$ от исходного по причине ХЛЛ
Нейтрофилы	$>1,5 \times 10^9/\text{л}$	$> 1,5 \times 10^9/\text{л}$ или повышение $> 50\%$ от исходного	

Волосатоклеточный лейкоз

Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) – редкое хроническое лимфопролиферативное заболевание, поражающее костный мозг и селезенку. Его субстратом являются лимфоидные клетки В-клеточного происхождения с характерной морфологией – крупные размеры, округлое ядро и тонкие выросты-«волоски» цитоплазмы, от которых произошло название заболевания.

ВКЛ составляет примерно 2% от всех лейкозов взрослых и 8% от других хронических лимфопролиферативных заболеваний. Этот вид лейкоза чаще всего встречается среди мужчин средней возрастной группы (соотношение мужчин и женщин составляет 2 - 4:1, медиана возраста - 50 лет), однако, известны случаи заболевания и в молодом (моложе 30-40 лет) возрасте.

Естественное течение ВКЛ варьирует от доброкачественного, с медленным нарастанием проявлений заболевания в течение многих лет, до быстрого прогрессирования с появлением симптоматической цитопении и/или спленомегалии.

Диагностика

1. Клинические и лабораторные признаки

Клинические проявления ВКЛ могут варьировать от минимальных или вообще полностью отсутствовать (и тогда заболевание является случайной находкой при обследовании) до выраженных симптомов спленомегалии и цитопении. Для ВКЛ характерны лейкопения с нейтропенией и моноцитопенией, а также анемия и тромбоцитопения. В 95% случаев в крови пациентов обнаруживают характерные «волосатые» лимфоциты, но количество их может быть различным. Типично для ВКЛ увеличение селезенки — от незначительного до гигантского, однако встречаются

варианты ВКЛ без спленомегалии. Очаговое поражение селезенки нехарактерно для ВКЛ. Увеличения периферических лимфоузлов при ВКЛ нет, но у 15-25% пациентов выявляется увеличение висцеральных лимфоузлов (чаще абдоминальных, реже, внутригрудных). Клинические симптомы цитопении (одно-, двух- или трехростковой) зависят от степени ее выраженности, но в целом анемия подолгу бывает компенсированной, тромбоцитопения часто бессимптомная или с умеренно выраженным геморрагическим синдромом. Основное жизнеугрожающее осложнение ВКЛ – воспалительно-инфекционные процессы, склонные к септическому течению и абсцедированию. Нейролейкемия нехарактерна для ВКЛ, менингеальные симптомы требуют исключения бактериального, вирусного или туберкулезного менингита. Специфическое поражение нелимфатических органов встречается также крайне редко, клиническая картина при этом зависит от локализации поражения (кожа, кости, легкие, почки, центральная нервная система и др.). Исключением служит поражение печени, которое всегда выявляется при биопсии или аутопсии, характеризуется диффузной инфильтрацией, но обычно не приводит к увеличению и нарушению функции органа.

Частота встречаемости клинико-лабораторных проявлений ВКЛ:

- Спленомегалия - у 80% пациентов.
- Лейкопения – у 70%
- Нейтропения - у 75% пациентов.
- Моноцитопения - у 90% пациентов.
- «Волосатые» лимфоциты в мазках периферической крови - у 95% пациентов.
- Тромбоцитопения - у 80% пациентов.
- Анемия - у 70% пациентов.
- Абдоминальная лимфаденопатия - у 15-25% пациентов.
- Моноклональная гаммапатия – у 10% пациентов.

Помимо типичного ВКЛ, существует вариантная форма заболевания, выделенная в классификации ВОЗ 2008 г. в отдельную нозологию.

2. Критерии диагноза

Обследование при ВКЛ соответствует стандартному алгоритму, рекомендованному для больных лимфопролиферативными заболеваниями, с некоторыми дополнениями, и включает в себя:

1. Клинический анализ крови с цитологическим исследованием мазка периферической крови.
2. Цитологическое исследование костного мозга.

3. Определение тартрат-устойчивой кислой фосфатазы (TRAP) в лимфоцитах крови и/или костного мозга.
4. Гистологическое исследование костного мозга с иммуногистохимическим исследованием.
5. Определение иммунофенотипа лимфоцитов крови или костного мозга методом проточной цитометрии.
6. Иммунохимическое исследование сыворотки и суточной мочи.
7. Ультразвуковое и/или компьютерно-томографическое исследование органов брюшной и грудной полостей.
8. Определение мутации BRAF V600E в лимфоцитах крови или костного мозга.

При цитологическом исследовании мазка крови выявляются лимфоидные клетки более крупного размера, с гомогенным разреженным хроматином ядра округлой или овальной, реже бобовидной формы, с довольно широкой бледной цитоплазмой, с неровным, фестончатым, с отростками или ворсинками краем цитоплазмы. В костном мозге ворсинчатых лимфоцитов часто больше, чем в крови. Характерной особенностью ВКЛ является трудность аспирации костного мозга («сухая пункция»), что связано с фиброзом костного мозга при ВКЛ. Характерна моноцитопения, которая однако может отсутствовать при присоединении микобактериальной инфекции (туберкулез) и при вариантном ВКЛ.

Цитохимическое исследование лимфоцитов на TRAP выявляет тартрат-устойчивую кислую фосфатазу в ворсинчатых лимфоцитах. Этот вид фермента иногда может выявляться при других лимфопролиферативных заболеваниях, однако высокая активность тартрат-устойчивой кислой фосфатазы типична именно для ВКЛ и встречается в 95% случаев.

Трепанобиопсия обязательна для установления диагноза ВКЛ, так как позволяет выявить лимфоидную инфильтрацию с характерными именно для ВКЛ чертами, и оценить резервы кроветворения. В трепанобиоптате при ВКЛ обнаруживается уменьшение количества элементов нормального гемопоэза и диффузная или диффузно-очаговая инфильтрация костного мозга «рыхло» расположенными лимфоидными клетками среднего размера с неправильной формой ядра и довольно широкой цитоплазмой с неровным краем. Типичен фиброз, нарушения микроциркуляции в виде полей кровоизлияний, растянутых синусов — картина, позволяющая морфологически отличить этот вид лейкоза от других заболеваний.

Определение иммунофенотипа опухолевых лимфоцитов обязательно для верификации диагноза ВКЛ. Для этого используются два взаимодополняющих метода: проточная цитометрия и иммуногистохимия (ИГХ). Не выявлено какого-то единственного маркера ВКЛ, поэтому для точного диагноза необходимо оценивать достаточно широкую панель В- и Т-клеточных CD-маркеров, включая маркеры,

типичные для ВКЛ. При проточной цитометрии выявляются сильная экспрессия CD19, CD20, CD22, CD79a, отсутствие экспрессии CD5, CD10, CD23, CD43 и экспрессия типичных для ВКЛ CD11c, CD25, CD103, FMC7, CD123, CD200, LAIR-1. Изредка встречаются отклонения (абберрации) фенотипа — наличие нетипичных для ВКЛ маркеров CD10 (до 20%) и CD23, реже CD5. Иммуногистохимическое исследование при ВКЛ обнаруживает экспрессию CD20, Annexin A1, TRAP, CD25, CD103, DBA.44(CD72), CD11c, CD123, Cyclin D1 (в большинстве случаев слабая ядерная экспрессия). Опухолевые клетки не экспрессируют CD5, CD10, CD23 (в редких случаях может быть слабая экспрессия на части клеток). Для вариантной формы ВКЛ характерно отсутствие CD25, CD123, TRAP, Annexin A1.

Морфологическое исследование ткани селезенки и печени в случае спленэктомии выявляет лимфоидную инфильтрацию красной пульпы, при этом белая пульпа обычно атрофирована. Опухолевая инфильтрация приводит к образованию так называемых «кровавых озер», которые представляют собой растянутые кровью синусы. В печени опухолевая инфильтрация располагается не только в портальных трактах, но и в синусоидах. Уточнению диагноза помогает иммунофенотипическое исследование ткани селезенки (при помощи иммуногистохимического метода или проточной цитометрии) с определением характерных для ВКЛ маркеров.

Для точной дифференциальной диагностики ВКЛ рекомендуется исследовать моноклональную секрецию. Парапотеинемия в целом нехарактерна для ВКЛ, встречается редко (до 10%), в основном в пожилом возрасте, и чаще бывает следовой, при этом преимущественно выявляется IgG. Прогностическое значение моноклональной секреции не установлено. Выявление значимой секреции — повод к ревизии диагноза (секретирующая лимфома, плазмочитома).

При ВКЛ в 95% случаев выявляется мутация BRAF V600E, которая отличает его от других В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний, а также от вариантной формы ВКЛ. Эта мутация может быть выявлена методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в клеточных образцах крови или костного мозга, или при иммуногистохимическом исследовании с соответствующим антителом. Это исследование относительно новое, но включено в список необходимых, поскольку позволяет точнее проводить диагностику ВКЛ и является мишенью для нового терапевтического подхода в лечении резистентных форм заболевания.

Диагноз ВКЛ следует заподозрить, если у больного:

1. Цитопения (одно-, двух-, трехростковая).
2. Лимфоцитоз (при любом числе лейкоцитов).
3. Моноцитопения.
4. Спленомегалия.
5. Частые инфекционно-воспалительные состояния.

Диагноз ВКЛ считается установленным при наличии следующих данных:

1. Ворсинчатые лимфоциты («волосатые клетки») в крови и/или костном мозге.
2. Положительная реакция ворсинчатых лимфоцитов на TRAP.
3. Иммунофенотип лимфоидных клеток, специфичный для ВКЛ: клон В-лимфоцитов (κ или λ), экспрессирующих маркеры CD19, CD20(ярко), CD22(ярко), sIg, CD25, CD11c; CD103, FMC7, CD123, CD85; отсутствие экспрессии маркеров CD5, CD10, CD23, CD43.
4. Специфичная для ВКЛ «рыхлая» лимфоидная инфильтрация костного мозга в трепанобиоптате (с экспрессией при ИГХ CD20, Annexin A1, TRAP, CD25, CD103, DBA.44(CD72), CD11c, CD123, Cyclin D1, отсутствием экспрессии CD5, CD10, CD23).
5. Выявление в лимфоидных клетках мутации BRAF V600E.
6. В случае спленэктомии – характерная лимфоидная инфильтрация красной пульпы, с экспрессией при ИГХ маркеров ВКЛ (см.п.4).

При наличии только данных (1) и (2) – диагноз ВКЛ вероятен, при наличии данных (3-6) – достоверен.

Дифференциальный диагноз ВКЛ необходимо проводить со всеми заболеваниями, протекающими с цитопенией, лимфоцитозом и спленомегалией. Это, в первую очередь, другие лимфопролиферативные заболевания - лимфома маргинальной зоны селезенки, Т-клеточная лимфома, селезеночная форма диффузной В-крупноклеточной лимфомы, хронический лимфолейкоз, лимфома красной пульпы селезенки, вариантная форма ВКЛ. Спектр дифференциальной диагностики ВКЛ также включает другие гематологические (апластическая анемия, миелодиспластический синдром, миелофиброз) и негематологические (болезнь Гоше, гепатиты и циррозы, аутоиммунные нарушения) заболевания со сходной симптоматикой. В редких случаях (1%) возможно сочетание ВКЛ с хроническим лимфолейкозом, еще реже – с другим гематологическим заболеванием.

3. Оценка факторов прогноза

1. Глубокая панцитопения, обусловленная инфильтрацией костного мозга и спленомегалией с уровнем гемоглобина менее 100 г/л, тромбоцитов менее 100×10^9 /л, нейтрофилов менее $1,0 \times 10^9$ /л в дебюте заболевания может быть связана с относительно неблагоприятным прогнозом.
2. Массивная внутрибрюшная лимфаденопатия может быть связана с худшим ответом на терапию и меньшей продолжительностью ремиссии.
3. Молодой возраст в дебюте заболевания (моложе 45 лет) связан с более короткой продолжительностью ремиссии в 50% случаев.
4. Ответ на терапию пуриновыми аналогами. Вероятно, прогноз хуже при достижении только частичной, а не полной ремиссии.

5. Ответ на спленэктомию. Оценивается в случае ее проведения по показаниям, определяемым в индивидуальном порядке. В случае нормализации показателей клинического анализ крови после спленэктомии прогноз считается благоприятным.
6. Вариантная форма ВКЛ хуже отвечает на стандартную терапию аналогами пуринов.
7. Лейкозное поражение нелимфоидных органов обычно хорошо поддается стандартной терапии и не ухудшает прогноз заболевания.

Лечение

Целью терапии ВКЛ является максимальная элиминация опухолевого клона с достижением длительной полной ремиссии. В основе терапии ВКЛ в настоящее время лежит использование аналогов нуклеозидов (кладрибина и пентостатина). Применение этих препаратов сравнимо по эффективности и позволяет добиться полной ремиссии и долгосрочной выживаемости у большинства пациентов. Добавление к терапии ритуксимаба может улучшить результаты терапии в группах с неблагоприятными факторами прогноза.

Моно- и полихимиотерапия ВКЛ различными иными цитостатиками неэффективна. Глюкокортикостероиды противопоказаны ввиду неэффективности и существенного увеличения частоты и тяжести инфекционных осложнений, повышения летальности. Терапия гранулоцитарными ростовыми факторами в большинстве случаев не показана, за исключением длительного цитотоксического агранулоцитоза. В случае глубокой анемии, при исключении других причин анемии (дефицит железа или витамина В12, и т.д.), кратковременно применяются эритропоэтины.

При лечении больных ВКЛ необходима крайняя настороженность в отношении инфекций – на фоне нейтропении часто развиваются пневмонии, синуситы, абсцессы в подкожной клетчатке, межмышечные абсцессы (особенно в мышцах ног). Гипертермия при ВКЛ, в отличие от лимфом, не является симптомом интоксикации, и свидетельствует о наличии инфекционно-воспалительного процесса. Очаги инфекции при ВКЛ склонны к быстрой генерализации и требуют неотложного назначения антибактериальной терапии. Нередко сочетание ВКЛ с туберкулезом.

Основной нерешённой проблемой в лечении ВКЛ в настоящее время является определение тактики лечения резистентных форм ВКЛ и вариантного ВКЛ.

• Показания к началу лечения

Показания к началу терапии определяются индивидуально. При неглубокой цитопении и отсутствии симптомов заболевания допускается выжидательная тактика, при условии возможности регулярного контроля за пациентом.

Основными показаниями к проведению терапии являются выраженная или усугубляющаяся цитопения, наличие инфекционных осложнений и симптомная спленомегалия [III, C].

•Схемы лечения.

Препаратами, дающими максимальное число многолетних полных ремиссий у большинства пациентов (более 80%) при ВКЛ, являются аналоги нуклеозидов пентостатин и кладрибин [II, B]. Хотя рандомизированных исследований по сравнению эффективности пентостатина и кладрибина не проводилось, по данным разных исследований не получено больших различий в их эффективности. В то же время профиль токсичности и режим применения предпочтительнее у кладрибина. Для профилактики послекурсового длительного и глубокого агранулоцитоза, пациентам с нейтропенией, перед терапией аналогами пуринов рекомендовано назначение интерферона-α.

Интерферон-α.

Интерферон-α применяется в течение 12-16 недель до назначения аналога пурина (для коррекции нейтропении и профилактики длительного миелотоксического агранулоцитоза) в дозе 3 млн МЕ х 3 р/нед. подкожно [III, C]. В зависимости от показателей гемограммы и индивидуальной переносимости доза интерферона-α может варьировать от 1 до 5 млн МЕ и от 2 раз в неделю до ежедневного применения. В связи с частым развитием гриппоподобного синдрома на начальных этапах применения интерферона-α терапию следует начинать с дозы 1 млн МЕ на фоне антипиретиков, постепенно увеличивая дозу до стандартной (3 млн МЕ). При глубокой лейкопении интерферон-α необходимо применять с осторожностью, не форсируя дозу (из-за риска временного усугубления лейкопении). Целью терапии является снижение числа лимфоцитов в гемограмме до <50%, что позволяет избежать агранулоцитоза и инфекционных осложнений после курса аналога пуринов. Интерферон-α можно не применять при незначительном лимфоцитозе и минимальной инфильтрации костного мозга и отменять в случае непереносимости или развития осложнений.

Кладрибин.

При ВКЛ применяют 1 короткий (7 или 5 дней) курс кладрибина. В рандомизированных исследованиях не было выявлено различий в эффективности и переносимости препарата при разных режимах введения. Одинаковая биодоступность

кладрибина при подкожном и болюсном введении была подтверждена данными фармакологических исследований. Учитывая удобство ежедневного подкожного введения препарата, данный режим является предпочтительным в терапии ВКЛ. Если терапия кладрибином назначается без предварительного курса интерферона- α и в условиях глубокой нейтропении, у ослабленного больного – возможно проведение лечения в дробном режиме: 1 введение в неделю.

Лечение кладрибином не требует специальной сопутствующей терапии (т.е. не назначаются антиэметики, водная нагрузка), за исключением применения котримоксазола и ацикловира для профилактики инфекций (по показаниям; обязательно в случае нейтропении – до восстановления нейтрофилов $>1,0 \times 10^9/\text{л}$).

Пентостатин.

Пентостатин применяется в дозе 4 мг/м^2 каждые 2 недели до достижения максимального ответа с последующими одной или двумя дополнительными инъекциями для консолидации достигнутого эффекта (обычно 4-10 введений). Необходимо учитывать, что проведение терапии пентостатином возможно только пациентам с сохранной функцией почек (клиренс креатинина должен быть не менее 60 мл/мин.). При клиренсе от 40 до 60 мл/мин. доза редуцируется вдвое. Препарат вводится путем внутривенной инфузии в объеме 1500 мл.

При проведении терапии аналогами пуринов необходимо учитывать следующее:

- Вне зависимости от выбранной схемы лечения аналогами пуринов, если при оценке результата через 6-12 мес полная ремиссия не была достигнута, возможно повторное проведение курса лечения, предпочтительно с добавлением ритуксимаба 375 мг/м^2 4-8 введений.
- Пациенты, перенесшие после терапии аналогами пуринов герпетическую инфекцию или пневмоцистную пневмонию, должны получать ацикловир и котримоксозол до тех пор, пока число CD4 – позитивных лимфоцитов не станет более $0,2 \times 10^9/\text{л}$.
- После проведения терапии аналогами пуринов пациенты пожизненно должны получать только облученные гемокомпоненты.

Спленэктомия.

Удаление селезенки быстро ликвидирует цитопению, но лишь у 20% больных — на длительный срок; у большинства же эффект спленэктомии сохраняется менее 1 года с неизбежной в дальнейшем прогрессией заболевания. В настоящее время спленэктомия применяется ограниченно: при симптомной тромбоцитопении, при неэффективности или непереносимости лекарственной терапии, при осложнениях

спленомегалии (инфаркты, разрыв), а также при выраженной спленомегалии (более 10 см ниже реберной дуги), сочетающейся с незначительным поражением костного мозга [III, С].

• Оценка ответа на лечение

Эффект лечения проявляется постепенно, по мере уменьшения лимфоидной инфильтрации в костном мозге и селезенке и параллельного восстановления элементов нормального кроветворения, поэтому судить об эффективности терапии необходимо по динамике лабораторных показателей и размеров селезенки в течение длительного периода времени.

Так, оценка эффективности применения интерферона- α проводится не ранее чем через 8 недель после начала его применения. При этом на фоне применения интерферона- α еще до уменьшения лимфоцитоза увеличиваются число тромбоцитов и уровень гемоглобина, уменьшается размер селезенки за счет снижения степени инфильтрации костного мозга и селезенки опухолевыми лимфоцитами. Терапия считается эффективной при наличии положительной динамики по всем или нескольким параметрам (уменьшение цитопении, лимфоцитоза и моноцитопении, сокращение размеров селезенки и висцеральной лимфаденопатии). При снижении лимфоцитоза в крови примерно до 50% применение интерферона- α завершают и проводят курс химиотерапии аналогами пуринов.

На фоне курса лечения аналогами пуринов отмечаются закономерная лимфопения, и одновременно прирост тромбоцитов и уровня гемоглобина. В течение первого месяца отмечается увеличение форменных элементов крови, однако полное восстановление гемограммы может потребовать нескольких месяцев, поэтому при наличии положительной динамики показателей крови полнота костномозговой ремиссии оценивается не ранее, чем через 6-12 месяцев после окончания химиотерапии.

Критерии ремиссии и резидуальной (остаточной) болезни большинством исследователей приняты следующие:

Полная ремиссия:

- Отсутствие цитопении: гемоглобин > 120 г/л; нейтрофилы $> 1,5 \times 10^9$ /л; тромбоциты $> 100 \times 10^9$ /л.
- Отсутствие органомегалии: нормализация размеров селезенки, висцеральных лимфоузлов.
- Отсутствие «ворсинчатых» лимфоцитов в периферической крови и $< 1\%$ в костном мозге.

Некоторые исследователи выделяют полную ремиссию с резидуальной болезнью – при наличии 1-5% «ворсинчатых» лимфоцитов в костном мозге.

Частичная ремиссия:

- Отсутствие цитопении: гемоглобин > 120 г/л; нейтрофилы $> 1,5 \times 10^9$ /л; тромбоциты $> 100 \times 10^9$ /л.
- Уменьшение органомегалии и инфильтрации костного мозга более чем на 50%.
- Отсутствие «ворсинчатых» лимфоцитов в периферической крови, но $>5\%$ в костном мозге.

Улучшением считается нормализация одного из параметров без ухудшения других.

Длительной считается ремиссия дольше 5 лет.

Роль минимальной остаточной болезни при ВКЛ

Несмотря на очень хороший клинический ответ на терапию пентостатином и кладрибином, известно, что практически у всех пациентов после окончания лечения определяется минимальная остаточная болезнь (МОБ). При оценке качества ремиссии после проведенной терапии для выявления МОБ одного гистологического исследования костного мозга недостаточно, проводится иммуногистохимическое исследование с использованием анти – CD20 антитела для выявления остаточной популяции В-лимфоцитов, которые могут располагаться как кластерами (более трех CD20 – позитивных лимфоидных клеток), так и диффузно.

Данные некоторых исследований показали, что при проведении терапии ВКЛ аналогами пуринов в комбинации с ритуксимабом, у 90% пациентов при помощи молекулярных и иммунологических тестов МОБ не выявляется. В то же время продемонстрировано, что МОБ может выявляться у больных на протяжении многих лет без признаков рецидива и прогрессии заболевания. Таким образом, полная эрадикация МОБ не должна являться целью лечения ВКЛ в рутинной клинической практике.

• Терапия рецидивов и рефрактерных форм

Большинство пациентов, получавших терапию аналогами пуринов, в случае возникновения рецидива заболевания достигают повторной ремиссии как при терапии пентостатином, так и кладрибином. Выбор препарата для лечения рецидива зависит от продолжительности первой ремиссии. Если она длилась менее 2 лет, рекомендуется замена пентостатина на кладрибин (и наоборот), ввиду отсутствия перекрестной резистентности между ними. Если ремиссия была длительной, возможно применение препарата, который использовался в первой линии лечения. Вне зависимости от

выбранного препарата, при лечении рецидива рекомендовано добавление ритуксимаба, особенно если продолжительность первой ремиссии была менее 5 лет. Продолжительность достигнутых полных ремиссий не зависит от количества линий предшествующей терапии, однако число больных с полными ремиссиями от курса к курсу уменьшается.

При редких случаях резистентности ВКЛ к кладрибину и пентостатину, может быть рекомендован один из следующих вариантов лечения (или их последовательное применение):

- Добавление к аналогу пурина ритуксимаба 375 мг/м^2 один раз в неделю в течение 2 месяцев (8 введений) [III, C].
- Интерферон- α 3 млн МЕ/день до достижения максимального ответа с последующим переходом на введение этой дозы 3 раза в неделю [IV, C].
- Бендамустин $90 - 70 \text{ мг/м}^2$ в 1 - 2 дни, всего 6-8 введений с интервалом 28 дней, предпочтительно в сочетании с ритуксимабом 375 мг/м^2 в 1 день, 6 курсов [IV, C].

В качестве альтернативы при резистентном течении ВКЛ изучается применение антител анти-CD22 и анти-CD25.

При резистентном течении ВКЛ (в том числе при резистентности ко всем перечисленным схемам лечения) имеется положительный опыт достижения полной ремиссии при применении ингибитора мутации BRAFV600E – препарата вемурафениб. Препарат показан только при подтверждении у пациента наличия мутации BRAFV600E. Вемурафениб назначается внутрь в дозе 480 мг/сут в течение 2 мес, с коррекцией терапии в зависимости от достигнутого эффекта.

• Диагностика и лечение вариантного ВКЛ

Вариантный ВКЛ в последней классификации ВОЗ 2008г рассматривается как отдельная нозологическая форма в разделе «Неклассифицируемая лимфома/лейкоз селезенки», вместе с лимфомой красной пульпы селезенки. Вариантный ВКЛ еще более редкая патология, чем классическая форма заболевания и составляет примерно 10% от всех случаев ВКЛ. Четкое разграничение вариантного ВКЛ от классического ВКЛ и от лимфомы красной пульпы селезенки часто представляет проблему, ввиду сходства клинической картины и многих диагностических параметров.

Клинические проявления классической и вариантной ВКЛ в общих чертах схожи, однако при вариантный ВКЛ чаще протекает с лейкоцитозом и абсолютным лимфоцитозом, без моноцитопении. Костный мозг обычно гиперклеточный, с минимальными признаками фиброза. Морфологически «ворсинчатые» лимфоциты при

вариантном ВКЛ имеют большее сходство с пролимфоцитом, их ядро часто содержит 1-2 крупные нуклеолы.

Для фенотипа вариантной формы ВКЛ, в отличие от классической формы ВКЛ, характерно отсутствие экспрессии CD25, CD123, при наличии экспрессии остальных типичных для ВКЛ маркеров: CD19, CD20, CD22, CD11c, CD25, CD103, FMC7. Кроме этого, при вариантном ВКЛ обычно отсутствуют TRAP и Annexin A1.

Также для вариантного ВКЛ, в отличие от классического, характерно отсутствие мутации BRAF V600E в лейкозных клетках.

Лечение вариантной формы ВКЛ до настоящего времени однозначно не определено. Вследствие редкости заболевания рандомизированных клинических исследований по сравнению эффективности различных методов лечения при вариантном ВКЛ не проведено. По данным большинства исследователей, аналоги пурина менее эффективны, и чаще позволяют достичь лишь частичной ремиссии или улучшения. Используются все вышеперечисленные методы лечения, предпочтительным считается сочетание аналога пурина с ритуксимабом. Применяется длительная терапия интерфероном- α . При выраженной спленоомегалии в первой линии лечения используют спленэктомию. Изучается эффективность лечения антителами анти-CD22 и анти-CD25. У молодых пациентов возможен вариант лечения с применением трансплантации костного мозга. Не показано применение вемурафениба, в связи с отсутствием мутации BRAFV600E при вариантном ВКЛ.

Множественная миелома

Множественная миелома (ММ) - это злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. ММ составляет приблизительно 1% среди всех злокачественных опухолей, 13% среди гемопэтических опухолей. В России в 2009 г. впервые диагностировано 2723 случая, умер 1991 больной. Заболеваемость ММ в России составила 1,9 на 100 тыс., возрастная медиана заболеваемости 63,7 г.

Диагностика

1. Критерии установления диагноза

При установлении диагноза симптоматической ММ должны присутствовать следующие критерии:

1. Плазматические клетки в костном мозге 10% и более и/или плазмноклеточная опухоль в биопсийном материале пораженной ткани.
2. Моноклональный белок в сыворотке крови и/или в моче (за исключением пациентов с несекретирующей ММ).

3. Один или более следующих признаков поражения органов или тканей, связанных с плазмоклеточной пролиферацией:

- гиперкальциемия ($> 11,5$ мг/дл [$> 2,65$ ммоль/л]),
- почечная недостаточность (креатинин > 2 мг/дл [> 177 мкмоль/л]),
- анемия (Hb < 10 г/дл или на 2 г/дл ниже нормального уровня Hb),
- поражение костей (остеолитические поражения, остеопороз или патологические переломы).

2. Обследование

Больным множественной миеломой обязательно проведение следующего обследования:

- Клиническое обследование
 - Сбор анамнеза
 - Физикальный осмотр, в т.ч. пальпация всех доступных пальпации групп периферических лимфатических узлов, печени, селезенки.
 - Определение статуса по ECOG
- Лабораторные методы исследования
 - Развернутый клинический анализ крови с исследованием Hb, подсчетом лейкоцитарной формулы.
 - Общий анализ мочи.
 - Биохимический анализ крови (ЛДГ, мочева кислота, мочеви́на, креатинин, общий белок, альбумин, билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, кальций, калий).
 - Определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) расчетным методом по формуле Cockcroft-Gault
 - Определение $\beta 2$ -микроглобулина в сыворотке.
 - Коагулограмма.
 - Электрофорез и иммунофиксация белков сыворотки крови с количественным определением уровня М-градиента.
 - Определение уровня Ig сыворотки крови для оценки степени гуморального иммунодефицита.
 - Электрофорез и иммунофиксация белков суточной мочи с количественным определением уровня моноклонального белка.
 - Определение группы крови, резус-фактора.
 - Определение маркеров вирусных гепатитов В и С, ВИЧ.
- Методы лучевой диагностики
- Рентгенография костей, включая: череп, грудную клетку, все отделы позвоночника, таз, плечевые и бедренные кости.

- Морфологическое исследование аспирата костного мозга и/или трепанобиоптата, при отсутствии его поражения – морфологическое исследование биоптата опухолевой ткани.

Дополнительно могут выполняться:

- Иммунофенотипирование клеток аспирата костного мозга или иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата с исследованием CD138 и моноклонального цитоплазматического Ig целесообразно для верификации и определения процента клональных плазматических клеток в случае неясного диагноза.
- Цитогенетическое исследование плазматических клеток (кариотипирование и FISH) рекомендуется для выявления наиболее важных неблагоприятных цитогенетических аномалий: t(4;14), t(14;16), del 17p13, del 13q, амплификации 1q.
- Магнитно-резонансная томография (МРТ) показана при подозрении на компрессию спинного мозга, для уточнения характера и размеров мягкотканого компонента, исходящего из пораженной кости. Выполнение МРТ целесообразно при бессимптомной ММ, так как позволяет в ряде случаев выявить невидимые на рентгенограммах очаги поражения костей, наличие которых можно предположить клинически. МРТ позвоночника и таза является обязательным методом исследования больных с предполагаемым диагнозом солитарная плазмоцитома.
- Компьютерная томография костей (КТ) рекомендуется при болях в костях при отсутствии патологии на рентгенограммах.
- Исследование свободных легких цепей Ig (СЛЦ) необходимо у пациентов с несекретирующей ММ при отсутствии моноклонального белка в сыворотке крови и/или моче при иммунофиксации и при олигосекретирующей ММ при низком уровне М-градиента в сыворотке крови и/или моче.

План обследования при рецидиве и прогрессировании аналогичен ранее описанному при диагностике ММ.

Исследование β 2-микроглобулина сыворотки при развитии рецидива не обязательно, так как прогностическое значение ISS в рецидиве не установлено. Пункция костного мозга не обязательна. Это исследование необходимо выполнять при несекретирующей или олигосекретирующей ММ и подозрении на развитие миелодиспластического синдрома.

3. Стадирование

Распространенной системой стадирования является классификация B.Durie и S.Salmon, предложенная в 1975 г. (Табл. 1).

Для определения стадий ММ также широко используют Международную систему стадирования (International Staging System – ISS), основанную на важном прогностическом значении сочетания $\beta 2$ -микроглобулина и альбумина сыворотки крови (Табл. 2).

Таблица 1.
Стадии множественной миеломы (по B.Durie, S.Salmon)

Стадии	Признаки	Клеточная масса, триллион/м ²
I	Совокупность следующих признаков: • Гемоглобин > 10 г/дл • Нормальный уровень кальция сыворотки • Рентгенологически – нормальная структура костей или одиночный очаг поражения; • Низкий уровень М-протеина: ○ IgG < 50 г/л ○ IgA < 30 г/л • белок Бенс-Джонса < 4 г/сутки	< 0,6 (низкая)
II	Показатели, не соответствующие ни I, ни III стадиям	0,6-1,2 (средняя)
III	Один или более из следующих признаков: • Гемоглобин < 8,5 г/дл • Уровень кальция сыворотки превышает нормальные значения • Множественные поражения костей (> 3 литических очагов) • Высокий уровень М-протеина: - IgG > 70 г/л - IgA > 50 г/л • Белок Бенс-Джонса > 12 г/сутки	> 1,2 (высокая)

Дополнительным признаком, определяющим подстадию, является состояние функции почек:

A - нормальная (креатинин сыворотки менее 170 мкмоль/л или 2 г/дл).

B - сниженная (креатинин сыворотки равен или более 170 мкмоль/л или 2 г/дл).

Таблица 2.
Международная система стадирования (ISS)

Стадии	Показатели	Медиана ОВ, мес
I	β -2 микроглобулин сыворотки $< 3,5$ мг/л Альбумин $\geq 3,5$ мг/л	62
II	β -2 микроглобулин сыворотки $< 3,5$ мг/л Альбумин $< 3,5$ мг/л Или β -2 микроглобулин сыворотки $3,5-5,5$ мг/л	44
III	β -2 микроглобулин $\geq 5,5$ мг/л	29

4. Факторы прогноза

К основным факторам неблагоприятного прогноза при установлении диагноза ММ относятся: высокий уровень β -2 микроглобулина и снижение уровня альбумина в сыворотке крови, высокий уровень ЛДГ, цитогенетические аномалии: t(4;14), t(14;16), del 17p13, del 13q, амплификация 1q. **Делеция 13q является неблагоприятным прогностическим фактором, когда выявляется при кариотипировании, но не посредством FISH.** Исходные прогностические признаки позволяют прогнозировать продолжительность жизни больных и ответ на терапию, но не являются определяющими при выборе тактики лечения больных ММ.

5. Формулирование диагноза

В диагнозе следует указывать стадию и подстадию болезни по B.Durie и S.Salmon, стадию согласно ISS, тип секретируемого моноклонального белка, протеинурию Бенс-Джонса и основные клинические симптомы.

Пример формулирования диагноза: Множественная миелома Gк-типа с протеинурией Бенс-Джонса к-типа, распространенным остеодеструктивным процессом, внекостным компонентом в области Th4, анемией - IIIA стадия, ISS 1.

Лечение

1. Показания к началу лечения

Пациентам с тлеющей (бессимптомной) миеломой специфическая терапия не рекомендуется. Показанием для начала лечения является установление диагноза симптоматической миеломы.

2. Определение стратегии лечения

Тактика ведения больных моложе 65 лет и пожилых больных отличается. Для лечения первичных пациентов ММ моложе 65 лет без серьезной сопутствующей патологии используют высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с аутоТГСК. Больным старше 65 лет или молодым больным с тяжелыми сопутствующими заболеваниями следует рекомендовать комбинации на основе новых лекарственных препаратов без ВДХТ с аутоТГСК.

При выборе схемы индукционной терапии необходимо учитывать также сопутствующие заболевания больного и осложнения ММ. При кардиальной патологии целесообразно исключить из терапии антрациклиновые антибиотики. Для лечения больных с почечной недостаточностью терапией выбора является сочетание бортезомиба и дексаметазона. Если на момент диагностики тяжесть состояния больного была обусловлена не только распространенным опухолевым процессом, но также септическими осложнениями, кровотечением, диабетом, гепатитом, то индукционная противоопухолевая терапия проводится сразу после купирования указанных осложнений.

3. Лечение больных с впервые диагностированной ММ

а. Не кандидаты на ВДХТ с аутоТГСК (пожилые больные)

Более 40 лет химиотерапия мелфаланом и преднизолоном (МР) была стандартной терапией больных ММ, которым не планировалась ВДХТ. Лечение проводилось до максимального противоопухолевого эффекта, а затем еще 3-6 месяцев, то есть до фазы плато.

В настоящее время для лечения пожилых больных ММ следует использовать программы с включением нового лекарственного препарата бортезомиба [1,А].

В рандомизированном исследовании VISTA проведено сравнение терапии по схеме МР и сочетания бортезомиба с мелфаланом и преднизолоном (VMP) у пациентов с впервые диагностированной ММ. Значительное преимущество лечения по схеме VMP по сравнению с МР терапией выявлено по всем показателям, включая общую эффективность, частоту полных ремиссий (ПР), время до прогрессирования (ВДП), общую выживаемость (ОВ). Результаты этого исследования стали основанием для использования программы VMP в качестве современной стандартной терапии первой линии больных ММ, которым не планируется проведение ВДХТ с аутоТГСК.

В двух рандомизированных исследованиях 3 фазы было показано, что еженедельное введение бортезомиба при использовании программы VMP вместо введения препарата дважды в неделю не снижает эффективности лечения, но позволяет значительно уменьшить токсичность, в том числе и частоту развития периферической

полинейропатии. Программу VMP с введением бортезомиба 1 раз неделю также целесообразно использовать у пожилых пациентов ММ.

С целью уменьшения побочных эффектов бортезомиба при появлении признаков токсичности необходима своевременная редукция дозы препарата. Кроме того подкожное введение бортезомиба вместо внутривенного, существенно снижает частоту развития нежелательных явлений.

Высокоэффективным методом ведения первичных больных ММ является сочетание бортезомиба с дексаметазоном (VD). Лечение по схеме VD рекомендуется у больных с почечной недостаточностью, в том числе требующей проведения гемодиализа, а также при компрессии спинного мозга. В связи с высокой токсичностью дексаметазона в высокой дозе у пожилых больных возможно снижение дозы препарата или его замена на преднизолон.

Поддерживающая терапия бортезомибом увеличивает частоту ПР, выживаемость без прогрессирования (ВБП) и ВДП, но для оценки влияния этого метода лечения на продолжительность жизни больных и использования в качестве стандартной поддерживающей терапии необходимо более длительное наблюдение.

Комбинация бендамустина с преднизолоном (схема ВР) недавно введена в арсенал лечения больных с впервые диагностированной ММ старше 65 лет, не являющихся кандидатами для проведения ВДХТ, с клиническими проявлениями нейропатии, препятствующей использованию терапии с включением талидомида и бортезомиба. Основанием для использования этой программы стали результаты рандомизированного исследования по сравнению ее эффективности с традиционной ранее терапией по схеме МР. В исследовании показана более высокая частота ПР и более длительная медиана времени до неудач лечения при использовании ВР, но при этом не выявлено улучшения ОВ.

В других странах для лечения пожилых больных с впервые диагностированной ММ используют сочетание талидомида с мелфаланом и преднизолоном (схема МРТ), программы на основе леналидомида: леналидомид с дексаметазоном в низкой дозе (схема Rd), сочетание леналидомида с мелфаланом и преднизолоном (схема МРR). Лечение по схеме МРR с последующей поддерживающей терапией леналидомидом превосходит по эффективности химиотерапию МР, включая частоту ПР, ВБП.

Особое место в лечении ММ занимает ведение пожилых ослабленных больных. Популяция пожилых больных гетерогенна, включает как сохранных больных, находящихся в хорошем физическом состоянии многие годы, так и ослабленных пациентов нуждающихся в помощи. Ключевой проблемой лечения пожилых и ослабленных больных является переносимость лечения. При выборе схемы лечения и

соответствующих доз препаратов необходимо учитывать возраст. Возраст 75 лет и старше оказывает негативное влияние на результаты лечения. Кроме возраста на выбор схемы лечения влияют такие неблагоприятные факторы как коморбидность, астенизация, наличие признаков инвалидности. Коморбидность определяется по присутствию 2 и более сопутствующих болезней, медицинских диагнозов (включая патологию почек, легких, печени, сердца, желудочно-кишечного тракта, костного мозга). Наличие 2 и более сопутствующих болезней говорит о несохранности пациента. Астенизация (ослабленность) характеризуется наличием 3 и более основных признаков: слабости, потери веса, низкой физической активности, плохой выносливостью и медленной походкой. Инвалидность (беспомощность, нетрудоспособность) включает физические и медицинские расстройства, затруднения в обеспечении личной гигиены, решении бытовых задач.

Пациентам без неблагоприятных факторов, следует назначать лечение в полной дозе, в то время как для пациентов, имеющих по крайней мере, один неблагоприятный фактор (возраст ≥ 75 лет, сопутствующие заболевания с нарушением функции органов, астенизацию или признаки инвалидности) рекомендуется соответствующая редукция доз препаратов (табл. 3).

При лечении пожилых ослабленных больных дозу бортезомиба следует снизить до 1 мг/м^2 или вводить его 1 раз в неделю.

Дозы мелфалана и преднизолона также должны быть снижены. Кроме того возможна замена мелфалана на циклофосфамид (50 мг в сутки или введение препарата в дозе 1 г каждый 21 день). Для лечения этой группы больных также может быть назначена терапия по схеме VP.

Таблица 3.

Рекомендации по снижению доз препаратов у пожилых больных ММ

Лекарственный препарат	Уровень дозы		
	0	1	2
Бортезомиб	$1,3 \text{ мг/м}^2$ дни: 1,4,8,11 каждые 3 недели	$1,3 \text{ мг/м}^2$ 1 раз в неделю дни: 1,8,15,22 каждые 5 недель	$1,0 \text{ мг/м}^2$ 1 раз в неделю дни: 1,8,15,22 каждые 5 недель
Леналидомид (с дексаметазоном)	25 мг/день дни: 1-21 каждые 4 недели	15 мг/день дни: 1-21 каждые 4 недели	10 мг/день дни: 1-21 каждые 4 недели
Дексаметазон	40 мг/день дни: 1,8,15,22	20 мг/день дни: 1,8,15,22	10 мг/день дни: 1,8,15,22

	каждые 4 недели	каждые 4 недели	каждые 4 недели
Мелфалан	0,25 мг/кг или 9 мг/м ² дни: 1-4 каждые 4-6 недель	0,18 мг/кг или 7,5 мг/м ² дни: 1-4 каждые 4-6 недель	0,13 мг/кг или 5 мг/м ² дни: 1-4 каждые 4-6 недель
Преднизолон	60 мг/м ² 1-4 дни	30 мг/м ² дни 1-4	15 мг/м ² дни 1-4
Циклофосфамид	100 мг/день дни: 1-21 каждые 4 недели	50 мг/день дни: 1-21 каждые 4 недели	50 мг через день дни: 1-21 каждые 4 недели

Несмотря на высокую эффективность программ лечения с бортезомибом терапия мелфаланом и преднизолоном (МР) может быть использована у пожилых больных с неудовлетворительным физическим состоянием, сопутствующей патологией, при непереносимости бортезомиба. Также может быть назначена терапия циклофосфамидом и преднизолоном.

Дексаметазон в высоких дозах может быть применен в качестве кратковременной терапии отдельных пациентов с гиперкальциемией, почечной недостаточностью, цитопенией, компрессией спинного мозга, требующей проведения локальной ЛТ.

в. Кандидаты на высокодозную химиотерапию с последующей трансплантацией аутологичных ГСК

Больные в возрасте до 60-65 лет, которым впервые установлен диагноз ММ, исходно могут рассматриваться в качестве кандидатов на высокодозную консолидацию, включающую одну или две трансплантации аутологичных стволовых гемопоэтических клеток. Отдельным пациентам 65—70 лет с меньшим биологическим возрастом и отсутствием сопутствующих заболеваний также в дальнейшем возможно выполнение высокодозной консолидации. Возрастные ограничения обусловлены тем, что у пожилых больных возрастает риск трансплантант-ассоциированной летальности. Особенно это важно для возрастной категории 69-70 лет, при которой указанный риск может достигать 8%.

Миеломная нефропатия (включая диализ-зависимую почечную недостаточность) не является противопоказанием для выполнения высокодозной химиотерапии с последующей ауто-ТГСК. Пациент может быть направлен в трансплантационный центр, располагающий возможностью проведения гемодиализа.

Индукционный этап

Во всех выше перечисленных случаях при выборе индукционной терапии следует избегать схем, содержащих мелфалан. Наиболее признанными схемами индукционной

терапии являются VD, PAD и VCD. С учетом планируемой аутологичной трансплантации представляется целесообразным начинать индукционную терапию со схем, включающих 3 препарата — PAD, VCD, поскольку клиническими исследованиями было показано, что эти трехкомпонентные схемы обладают более высокой эффективностью, чем VD.

Количество курсов индукционной терапии определяется противоопухолевым ответом на лечение и согласовывается с трансплантационным центром.

PAD (4 курса)

Эффект оценивают после 2 и 4-го курсов.

Если после 4 курсов достигнута полная ремиссия (ПР) или очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР), больного направляют в трансплантационный центр для решения вопроса о высокодозной консолидации.

Если после 4-го курса не достигнута ОХЧР, доксорубицин заменяют циклофосфамидом и проводят еще 2 курса по схеме VCD.

Если после 4-го курса PAD и после 2 дополнительных курсов VCD не достигнута ЧР, обсуждают возможность проведения терапии по схеме Rd (или VRD) в количестве 4-6 курсов с последующим обсуждением целесообразности аутологичной трансплантации. Необходимо учитывать, что большее количество курсов по схеме, содержащей леналидомид, может оказать отрицательное действие на эффективность мобилизации стволовых кроветворных клеток крови.

VCD (6 курсов)

Эффект оценивают после 2, 4 и 6-го курсов.

Если после 4-6 курсов достигнута ПР или ОХЧР, больного направляют в трансплантационный центр для решения вопроса о высокодозной консолидации.

Если после 4-го курса VCD не достигнута ЧР, выполняют еще 3-4 курса по схеме PAD. При недостаточной эффективности терапии по схеме PAD (эффект не превышает ЧР) целесообразен переход на схему Rd (или VRD).

VD (6 курсов)

Эффект оценивают после 2, 4 и 6-го курсов.

Если после 6-го курса достигнута ПР или ОХЧР, больного направляют в трансплантационный центр для решения вопроса о высокодозной консолидации.

Если после 4-го курса эффект не превышает ЧР, схему терапии меняют на VCD или PAD.

Пациенты, достигшие ПР или ОХЧР после индукционной терапии, должны рассматриваться в качестве обязательных кандидатов на выполнение аутологичной трансплантации. Именно в этих случаях возможно достижение максимального эффекта

от консолидации мелфаланом в высоких дозах и значительного увеличения выживаемости больных без признаков прогрессирования заболевания.

При недостаточной эффективности индукционной терапии (снижение М-компонента в сыворотке и моче менее чем на 50%, уменьшение размера имевшихся исходно плазмочитом менее чем на 50%) больного переводят на терапию 2-й линии. При достижении ПР или ОХЧР на фоне терапии 2-й линии возможно повторное обсуждение целесообразности высокодозной терапии.

При резистентном течении заболевания дальнейшая тактика определяется лечащим врачом, высокодозные методы лечения могут быть применены на усмотрение трансплантационного центра. С целью преодоления резистентности опухоли в тактику терапии могут быть включены такие схемы терапии как VRD, DCEP, DHAP или VD-PACE, чтобы получить возможность выполнения молодым больным аутологичной или аллогенной трансплантации.

Трансплантационный этап включает в себя:

- мобилизацию и сбор гемопоэтических стволовых клеток крови (ГСК)
 - Наиболее часто используемым режимом мобилизации является сочетание химиотерапевтических препаратов (циклофосфана в дозе 2-4 г/м², вепезида, цитозара, курсов CAD, DPACE, VD-PACE, DHAP и др.) и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг/сут.). В некоторых случаях Г-КСФ применяется в монорежиме на фоне стабильного состояния кроветворения (в дозе 10 мкг/кг/сут.). При недостаточной эффективности мобилизации или при проведении ее повторно возможно включение в режим препарата плериксафор.
- высокие дозы мелфалана (200 мг/м²) с последующей трансплантацией аутологичных ГСК.
 - Интервал от мобилизации до начала предтрансплантационного кондиционирования не должен превышать 4-6 нед.
 - При выраженном нарушении функции почек (СКФ < 30 мл/мин), но не требующем проведения гемодиализа, а также больным старшего возраста (65-70 лет) целесообразно снижать дозу мелфалана до 140 мг/м².
 - Для пациентов, находящихся на программном гемодиализе, дозу мелфалана (140-200 мг/м²) определяет трансплантационный центр. Гемодиализ проводится в -4-й, -2-й (перед введением мелфалана) и в 0-й день (перед трансфузией лейкоконцентрата).

В последние годы неоднократно обсуждался вопрос о сроках выполнения ауто-ТГСК – непосредственно после завершения индукционного этапа (ранняя ауто-ТГСК)

или же при развитии рецидива (поздняя ауто-ТГСК). Результаты исследования PETHEMA и IFM показали очевидное преимущество ранней ауто-трансплантации по сравнению с выполнением ее в качестве «терапии спасения». (Уровень доказательности IA).

Этап консолидирующего лечения

Целью консолидирующей терапии является повышение качества противоопухолевого ответа, достигнутого на предыдущих этапах лечения. Консолидирующая терапия включает в себя ограниченное число курсов препаратами в полных дозах (например: RD, VRD). В ряде случаев обсуждаются схемы лечения, содержащие лекарственные препараты, не применявшиеся на этапе индукции (например: препараты платины).

Одним из вариантов консолидирующего лечения может рассматриваться *вторая аутологичная трансплантация*.

В отношении выполнения второй аутоотрансплантации при ММ до настоящего времени не достигнуто единого мнения, хотя значимые преимущества двойной аутоотрансплантации представлены в исследованиях В.Barlogie. Авторы показали, что тандемная аутоотрансплантация сопровождалась лучшими результатами по сравнению с однократной трансплантацией и стандартной терапией. Также было отмечено, что выживаемость в случае рецидива была выше у тех пациентов, у которых бессобытийная выживаемость после двойной аутоотрансплантации составляла по крайней мере 3,5 года.

NCCN Multiple Myeloma Panel (2014 г.) рекомендует собирать аутологичные гемопоэтические клетки у **всех пациентов, рассматриваемых в качестве кандидатов** на трансплантацию, причем в количестве, достаточном для выполнения двух трансплантаций. Согласно NCCN Multiple Myeloma Panel (2014 г.) реализация двойной трансплантации может обсуждаться для всех пациентов, являющихся кандидатами на аутоотрансплантацию. При этом для пациентов, у которых после первой трансплантации не была достигнута ОХЧР, повторная аутоотрансплантация является терапией выбора.

В то же время в большинстве трансплантационных центров обычно воздерживаются от проведения второй трансплантации в ближайшие сроки после первой. Это объясняется надеждой клиницистов на то, что применение новых препаратов в индукционной терапии, а также при лечении рецидива, позволит достичь таких же результатов, как и при выполнении двойной аутоотрансплантации.

Обсуждается возможность выполнения второй аутоотрансплантации в качестве терапии спасения в случае рецидива или прогрессии заболевания после первой

трансплантации. Однако целесообразность такого подхода нуждается в подтверждении адекватными клиническими исследованиями. Оптимальные результаты при второй трансплантации возможны в случае продолжительности ремиссии после первой аутотрансплантации не менее 2-3 лет.(ПВ)

В случае принятия решения о выполнении тандемной трансплантации вторая аутотрансплантация осуществляется в течение 3-6 месяцев после первой (отсчет ведется от даты переливания CD34+ клеток). Оптимальные сроки для второй трансплантации — через 3 месяца после первой.

Причины увеличения интервала до 6 месяцев (но не более) могут быть следующими:

- длительно сохраняющаяся после первой аутотрансплантации нейтропения или тромбоцитопения
- острая фаза гепатита (токсического, вирусного)
- инфекционные осложнения (бактериальные, вирусные, грибковые), возникшие через 2-3 месяца после первой аутотрансплантации
- астенический синдром, сохраняющийся после первой аутотрансплантации
- обострение хронических заболеваний

Причинами отказа от второй трансплантации, кроме указанных выше, могут быть:

- ранний рецидив (прогрессирование) ММ в течение первого года после ТГСК
- нежелание больного
- недостаточное для трансплантации количество CD34+ клеток

Этап поддерживающей терапии

Поддерживающая терапия направлена на подавление пролиферации остаточного клона опухолевых клеток и выполняется с целью предупреждения рецидива заболевания. В настоящее время рядом крупных многоцентровых исследований показано значение поддерживающей терапии, назначаемой как после аутологичной трансплантации, так и после стандартной индукционной терапии.. При этом в качестве терапевтических препаратов рассматриваются бортезомиб в дозе 1,3 мг/м² каждые 2 недели в течение 2-х лет или до прогрессии (ПА) и леналидомид в дозе 10-15 мг/сут до прогрессии (I). Исследовательские центры представляют убедительные данные по увеличению показателей выживаемости без признаков прогрессии (ВБП) и времени до прогрессии (ВДП), а в единичных исследованиях - об увеличении общей выживаемости (ОВ).

Мнение Международной рабочей группы по изучению миеломы (IMWG) относительно поддерживающей терапии при ММ не однозначно. Так, авторы указывают на то, что поддерживающая терапия бортезомибом целесообразна только в

случаях достижения ответа на препарат на этапе индукции, а применение препарата по схеме: 1 раз в 2 недели в течение 2-х лет, потребует редукции дозы препарата у трети больных. Кроме того, достоверные преимущества поддерживающей терапии бортезомибом отмечены только в исследовании: бортезомиб в индукции + АТСК + бортезомиб в поддерживающем режиме.

При оценке эффективности поддерживающей терапии леналидомидом по сравнению с плацебо было показано удвоение ВБП, снижение риска прогрессирования заболевания на 50%, а исследование CALGB 100104 подтвердило улучшение показателей ОВ. При этом медиана длительности поддерживающей терапии составила около 2 лет. Безусловно, период времени, прожитой пациентами без признаков заболевания или без прогрессии, может ассоциироваться с лучшими показателями качества жизни. Поддерживающая терапия леналидомидом сопровождается удовлетворительной переносимостью с умеренной гематологической токсичностью, без увеличения случаев нейротоксических, тромботических и инфекционных осложнений. Однако вероятность возникновения вторых опухолей на фоне длительного приема леналидомида заставляет врачей и пациентов взвешивать достоинства поддерживающей терапии леналидомидом по отношению к низкому, но все же имеющему значение риску вторых опухолей.

В течение длительного времени единственным препаратом, зарегистрированным для поддерживающей терапии после АТСК, являлся интерферон. Интерферон α -2b назначается п/к 3 раза в неделю по 3 000 000 МЕ в течение длительного времени (до рецидива или прогрессирования, но не менее 5 лет). Этот вид поддерживающей терапии может рассматриваться у больных, которым аутотрансплантация выполнялась на фоне полной иммунохимической ремиссии или которым невозможно проведение поддерживающей терапии другими препаратами.

После аутотрансплантации поддерживающую терапию назначают через 90-100 дней после переливания аутологичных ГСК. Предварительно проводится обследование больного для подтверждения сохраняющегося противоопухолевого ответа и отсутствия прогрессирования заболевания.

4. Лечение рецидивов ММ

Рецидивы при множественной миеломе неизбежно наступают у большинства больных. Показанием к началу лечения являются признаки клинического рецидива. При иммунохимическом рецидиве или прогрессировании, когда отмечается нарастание уровня моноклонального белка при отсутствии клинических симптомов, характерных для ММ, оправдана выжидательная тактика. Возобновление химиотерапии в этой ситуации показано только при быстром нарастании парапротеина.

Выбор программы лечения рецидивов зависит от эффективности предшествующей терапии, длительности ремиссии, состояния и возраста пациента, сопутствующей патологии и осложнений, сопровождавших первоначальную терапию [IY,C]. При поздних рецидивах (спустя 6 -12 месяце после предшествующего лечения) возможно возобновление первичной терапии. При ранних рецидивах и рефрактерной ММ необходима смена программы лечения с включением препаратов с другим механизмом действия. Повторную ВДХТ с аутоТГСК при рецидиве целесообразно проводить только в тех случаях, если ремиссия после первой ВДХТ продолжалась 2-3 года.

В последние годы для лечения рецидивов ММ с успехом используют бортезомиб как в монорежиме, так и в сочетании с дексаметазоном и химиопрепаратами.

Результаты крупного рандомизированного исследования APEx выявили более высокую эффективность бортезомиба (43%) по сравнению с дексаметазоном в высокой дозе (18%), а также улучшение показателей медианы ВДП и ОВ. Лечение рецидивов ММ бортезомибом рассматривают в качестве стандартной терапии. Добавление дексаметазона к терапии бортезомибом (VD) улучшает результаты на 12-18%. Программу VD также используют при рецидивах ММ.

В рандомизированном исследовании III фазы было показано, что у больных с рецидивами ММ бортезомиб, вводимый подкожно не уступает по эффективности бортезомибу, вводимому внутривенно. Не отмечено разницы, как по общей эффективности, так и по показателям ВДП и общей выживаемости в течение года при различных методах введения препарата. Однако при подкожном введении бортезомиба значительно реже, чем при введении препарата внутривенно развивались нежелательные явления, в том числе периферическая полинейропатия. Подкожное введение бортезомиба следует рассматривать как предпочтительный метод для пациентов с ранее существующей периферической нейропатией или высоким риском ее развития.

В крупном рандомизированном исследовании III фазы проведено сравнение эффективности бортезомиба в монорежиме и сочетания бортезомиба с пегилированным липосомальным доксорубицином. Результаты исследования показали, что сочетание 2-х препаратов значительно увеличивает медианы ВДП и продолжительности ответа на лечение по сравнению с одним бортезомибом. Медиана ВДП составила 9,3 мес. при сочетании 2-х препаратов и 6,5 мес. при лечении бортезомибом, медиана продолжительности ответа на лечение – 10,2 мес. и 7 мес. соответственно. Лечение по данной программе также может быть рекомендовано для лечения рецидивов и рефрактерной ММ.

Комбинация бортезомиба с циклофосфамидом и дексаметазоном (VCD, CVD) эффективна у 75-82% пациентов с рецидивами ММ, обладает умеренно выраженной токсичностью и может быть использована для проведения химиотерапии этих больных. Для лечения рецидивов ММ также применяют другие программы с включением бортезомиба (VMP, PAD).

Практическое значение имеет вопрос о целесообразности и эффективности повторного использования бортезомиба. По данным проспективного исследования возобновление лечения бортезомибом эффективно у 40% больных. Результаты одного из ретроспективных исследований показали, что у пациентов, ранее эффективно леченных бортезомибом, в 63 % случаев возобновление лечения бортезомибом позволило получить противоопухолевый ответ (55% больных получали дексаметазон). При этом медиана ВДП достигла 9,3 мес., ОВ 1,7 года. Эффективность повторного лечения бортезомибом зависела от длительности интервала без лечения после первоначальной терапии этим препаратом. У пациентов с интервалом без лечения после предшествующего лечения этим препаратом более 6 месяцев общая эффективность составила 76,9%, у больных с интервалом без лечения 6 или менее месяцев - 38,1%.

Высоко эффективной программой лечения рецидивов и рефрактерной ММ является комбинированная терапия леналидомидом и дексаметазоном. В двух крупных рандомизированных исследованиях III фазы показано, что сочетание леналидомида с дексаметазоном существенно превышает по эффективности лечение дексаметазоном. Общая эффективность терапии леналидомидом и дексаметазоном составила 61% и 60,6%, а дексаметазоном 19,9% и 24%. Полные и почти полные ремиссии при лечении леналидомидом и дексаметазоном получены у 24% больных. Медиана ВДП при лечении леналидомидом и дексаметазоном составила 11,2 мес. (при лечении дексаметазоном 4,7мес.). Медиана ОВ составила соответственно 35 мес. и 31 мес.

Существуют данные, указывающие на то, что использование леналидомида с дексаметазоном при первом рецидиве более эффективно, чем их применение после многократных курсов терапии спасения. Частота ПР и ОХЧР существенно выше при использовании леналидомида и дексаметазона в качестве терапии второй линии, чем при назначении этой программы в качестве терапии третьей и последующих линий терапии (39,8% по сравнению с 27,7%). Медиана ОВ также существенно продолжительнее, когда леналидомид с дексаметазоном применяли при первом рецидиве, по сравнению с ситуациями, когда данную комбинацию использовали после второй и более линий химиотерапии (42 мес. по сравнению с 35,8 мес.).

Перед началом терапии леналидомидом необходимо оценить функцию почек и провести соответствующую коррекцию дозы препарата (Табл. 4).

Таблица 4.

Рекомендации по коррекции дозы леналидомида в зависимости от клиренса креатинина.

Клиренс креатинина (КК), мл/мин	Доза леналидомида
≥ 50	25 мг 1 раз в день
$30 \leq \text{КК} < 50$	10 мг 1 раз в день
$\text{КК} < 30$	15 мг через день
$\text{КК} < 30$ (требуется гемодиализ)	5 мг через день

При лечении леналидомидом больных ММ с почечной недостаточностью необходим тщательный контроль за показателями крови из-за более часто развивающейся миелосупрессии в процессе лечения, чем при нормальной функции почек.

Для уменьшения частоты развития тромбозов при лечении леналидомидом и дексаметазоном необходима антикоагулянтная профилактика. Пациентам со стандартным риском венозной тромбоэмболии назначают низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (81-100 мг). При более высоком риске тромбозов, особенно у обездвиженных пациентов и имеющих тромбозы или тромбоэмболии в анамнезе, следует рассмотреть возможность использования профилактической дозы низкомолекулярного гепарина.

В соответствии с накопленным клиническим опытом для улучшения переносимости терапии рекомендуют проводить соответствующую коррекцию дозы дексаметазона в зависимости от возраста пациентов. Экспертной группой также предложена модификация схемы RD для пациентов моложе 65 лет с измененным режимом введения дексаметазона.

Результаты доклинических исследований показали, что леналидомид повышает чувствительность миеломных клеток в бортезомибу и дексаметазону. В исследованиях I-II фазы показана эффективность сочетания леналидомида с бортезомибом и дексаметазоном (схема RVD) у больных с рецидивами и рефрактерной ММ, ранее получивших различные программы лечения, включая леналидомид, бортезомиб, талидомид и ВДХТ. При длительности наблюдения 26 мес., медианы ВБП и ОВ составили 9,5 мес. и 26 мес. соответственно. Лечение по схеме RVD рекомендуется для лечения рецидивов и рефрактерной ММ.

Для лечения больных ММ с полинейропатией следует отдавать предпочтение программе RD, в то время как у больных с тромбозами в анамнезе, а также почечной недостаточностью больше подходят программы на основе бортезомиба. При

агрессивном или первично-рефрактерном рецидиве целесообразно использование схем, включающих одновременно бортезомиб и леналидомид (VRD,RVD).

В последние годы для лечения рецидивов ММ стали использовать бендамустин. В одном из исследований была показана эффективность бендамустина у 55% больных с развитием рецидива после ВХТ с трансплантацией аутологичных ГСК, при этом медиана ВВП составила 6,5 мес. В других исследованиях при сочетании бендамустина с глюкокортикоидами противоопухолевый эффект получен у 30-36% больных. При сочетании бендамустина с бортезомибом и дексаметазоном общая эффективность лечения (достижение как минимум ЧР) при рецидивах и рефрактерной ММ составила от 57 до 73%. Эти программы (схемы BVD или BBD) могут быть рекомендованы для лечения рецидивов и рефрактерной ММ, в том числе у пациентов с почечной недостаточностью. Бендамустин хорошо переносится в дозах от 60 мг/м² до 90 мг/м², но часто необходима модификация доз в зависимости от предшествующего лечения, особенно после ВХТ с аутотрансплантацией ГСК, а также после программ с длительным приемом алкерана. Поэтому рекомендуется стартовая доза препарата 60 мг/м², которая может быть увеличена до 70 мг/м² и 90 мг/м².

Традиционная полихимиотерапия (VMVP/VBAP, M2) также может быть эффективна при развитии рецидивов. У больных с полинейропатией при использовании этих программ следует исключить винкристин. При рецидивах, протекающих с экстрамедуллярным компонентом, применяют циклофосфан в промежуточной дозе в сочетании с высокими дозами дексаметазона (CD). Вероятно, наиболее эффективным новым препаратом для лечения больных с экстрамедуллярным поражением является бортезомиб. В качестве терапии “спасения” могут быть использованы программы DCEP и VD-PACE. У больных ММ с цитопенией, по-прежнему, применяют дексаметазон в высоких дозах. У пожилых больных, пациентов с плохим физическим состоянием назначают циклофосфамид по 50 мг внутрь ежедневно или через день в сочетании с преднизолоном по 30 мг через день или дексаметазоном по 20 мг внутрь 1 раз в неделю. Эта программа может быть использована и с паллиативной целью.

В настоящее время в процессе регистрации в России находится ингибитор протеосом II поколения карфилзомиб. В одном из первых исследований у больных с рецидивами и рефрактерными формами ММ показана эффективность карфилзомиба у 24% больных, у большинства из которых отмечена рефрактерность или непереносимость бортезомиба и ленализомиде. В исследованиях II фазы в группе больных, ранее не получавших бортезомиб, карфилзомиб был эффективен у 52% больных. В отличие от бортезомиба, частота периферической нейропатии 3-4 степени, связанной с лечением, была низкой и составила 2,2%.

Лечение пациентов ММ при развитии повторных рецидивов проводится по аналогичным принципам.

5. Профилактика и лечение осложнений

В случае высокого риска синдрома распада опухоли, обусловленного большой массой опухоли, проводится гидратация во время 1-2-го курсов терапии, назначение аллопуринола в первые 5-7 дней каждого курса в дозе 300-600 мг/сут. При наличии признаков синдрома распада опухоли необходим контроль показателей сердечного ритма и водно-электролитного баланса.

Профилактику тромботических осложнений следует начинать одновременно с началом индукционной терапии. Аспирин (в таблетках, покрытых кишечнорастворимой оболочкой) назначают внутрь один раз в сутки в стандартной профилактической дозе (75-100 мг) на протяжении всей индукционной фазы лечения. При высоком риске тромбоза (наличие центрального венозного катетера, большая опухолевая масса, использование адриабластина, эритропоетина, высоких доз дексаметазона, иммобилизация, тромбофилия, коагулопатии и венозные тромбозы в анамнезе) возможно назначение низкомолекулярного гепарина или не прямых антикоагулянтов (варфарина). В случае непереносимости аспирина возможно применение других антиагрегантных средств (клопидогрела).

При включении в тактику терапии иммуномодуляторов (леналидомид) больные с высоким риском тромботических осложнений (больше 1 фактора риска) должны получать гепарин в течение первых 4-6 месяцев лечения, если в дальнейшем количество факторов риска уменьшится, можно переключиться на аспирин.

Профилактика вирусных инфекций. Применение ацикловира в дозе 400 мг 2 раза в день или валтрекса 500 мг в день (или аналогичного противовирусного средства) рекомендуется на протяжении всего лечения по схемам, содержащим бортезомиб, поскольку применение бортезомиба сопровождается увеличением частоты реактивации вируса опоясывающего герпеса. При использовании других программ назначение противовирусных препаратов в профилактических целях не требуется, если в анамнезе нет опоясывающего лишая.

Антибактериальная терапия инфекционных осложнений проводится по общим правилам под контролем посевов крови, мочи, с подбором антибактериальных препаратов. При ММ опасно применение антибактериальных средств, обладающих нефротоксическим действием.

При рецидивирующих тяжелых инфекциях целесообразно применение иммуноглобулинов в дозе 0,2-0,4 г/кг в/в 1-2 раза с интервалом 3-4 недели.

Для купирования оссалгий и предупреждения переломов костей используют бисфосфонаты. Главное фармакологическое действие бисфосфонатов —

ингибирование резорбции костной ткани, механизм которого заключается в предохранении растворения кристаллов оксиапатита и непосредственном снижении активности и числа остеокластов. При гиперкальциемии бисфосфонаты снижают уровень сывороточного кальция. У больных с нормальным содержанием кальция в крови действие, ингибирующее резорбцию кости, проявляется в виде сокращения выделения с мочой кальция и гидроксипролина. Бисфосфонаты следует вводить в первый день каждого курса.

По данным исследования группы MRC, опубликованного Lancet Oncology, золедроновая кислота эффективнее памидроната, и поэтому должна быть первым рекомендуемым препаратом у всех больных бессимптомной ММ, вне зависимости от наличия поражения костей.

- *Клодронат динатрия* может применяться в виде однократной инфузии по 900-1500 мг/сут, а также в виде пяти ежедневных инфузий по 300 мг/сут или трех последовательных инфузий в дозе 600, 600 и 300 мг/сут. Клодронат динатрия разводится в солевых растворах или 5% растворе глюкозы и после предварительного введения 500 мл физиологического раствора или 5% раствора глюкозы вводится в/в медленно (в течение не менее чем 2-3 ч). При использовании препарата для приема внутрь суточную дозу (1600 мг) рекомендуется принимать утром натощак, запивая стаканом воды, после чего следует воздержаться от приема пищи в течение 2 ч.
- *Памидронат динатрия и памидроновую кислоту* обычно назначают однократно в дозе 90 мг ежемесячно. Препарат разводят в 500 мл изотонического раствора хлорида натрия и вводят не менее чем за 2—3 ч.
- *Золедроновую кислоту* назначают в разовой дозе 4 мг, вводят в/в в течение 15 мин. В связи с риском развития такого осложнения, как остеонекроз челюсти, продолжительность применения золедроновой кислоты рекомендуется ограничивать двумя годами.

Согласно рекомендациям Американского общества клинической онкологии (ASCO) от 2002 г., при поражении почек, когда уровень креатинина составляет менее 265 мкмоль/л, изменений дозы, длительности инфузии и интервала введения памидроната и золедроновой кислоты не требуется.

При сохраняющихся оссалгиях дополнительно могут быть назначены нестероидные противовоспалительные препараты и ингибитор остеокластов кальцитонин, ингибирующий резорбцию костной ткани благодаря взаимодействию со специфическими рецепторами на остеокластах. Это приводит к значительному подавлению их активности, влияет на скорость образования новых остеобластов и уменьшает объем ткани, подвергающейся ремоделированию.

При гиперкальциемии (уровень кальция в сыворотке более 2,6 ммоль/л) терапевтические мероприятия включают гипергидратацию (введение не менее 3—4 литров жидкости в сутки). Для усиления диуреза, с целью ингибирования канальцевой реабсорбции натрия и кальция и увеличения экскреции кальция,

применяют солевые и щелочные растворы в сочетании с мочегонными препаратами. Показано немедленное начало системной химиотерапии и назначение бисфосфонатов. Лечение гидрокортизоном также должно назначаться под контролем уровня кальция.

Важно помнить, что дополнительной рекомендацией является сохранение активного образа жизни больных, так как длительная иммобилизация обычно усиливает гиперкальцемию.

При синдроме повышенной вязкости крови, особенно в случае парапротеинемической комы, целесообразно проведение плазмафереза. Показаниями к плазмаферезу служат:

- парапротеинемическая кома;
- клинические признаки синдрома повышенной вязкости крови (кровоточивость, повышение АД, нарушение зрения, неврологические расстройства);
- повышение уровня общего белка выше 120 г/л.

Плазмаферез проводится ежедневно или через день. В качестве замещающих растворов используют растворы кристаллоидов, при гипоальбуминемии — растворы альбумина.

Миеломная нефропатия является показанием к немедленному началу специфической терапии, поскольку улучшение функции почек возможно только при редукции опухоли. Дозы лекарственных препаратов в индукционных схемах VCD, PAD, VD не снижаются. При необходимости химиотерапию проводят одновременно с гемодиализом или перитонеальным диализом, при этом все препараты вводятся после сеанса гемодиализа или в междиализные дни.

Если после 2-4 курсов по схемам VCD, PAD, VD достигнута лишь частичная ремиссия и сохраняется почечная недостаточность, целесообразно перейти на 2-ю линию терапии с целью улучшения гематологического и почечного ответа.

Дополнительные методы обследования при ММ с почечной недостаточностью:

- определение кислотно-щелочного состояния (наличие и степень выраженности метаболического ацидоза),
- исследование характера протеинурии (для миеломной нефропатии характерен канальцевый тип протеинурии; при клубочковой и смешанной протеинурии необходимо исключить наличие амилоидоза почек)

Общие рекомендации по лечению ММ с почечной недостаточностью:

- коррекция дегидратации, исключение диуретиков,
- исключение нефротоксичных препаратов,
- коррекция электролитных нарушений и кислотно-щелочного состояния.

Анемия развивается у большинства больных ММ. В результате успешной терапии по мере уменьшения опухолевой массы и улучшения функции почек анемия,

как правило, купируется. При глубокой анемии (особенно у пожилых больных) необходимы трансфузии эритроцитарной массы. Для уточнения генеза анемии целесообразно исследование в крови содержания эндогенного эритропоэтина и феррокинетики. Применение рекомбинантного эритропоэтина и возмещение дефицита железа способствует стойкому поддержанию уровня гемоглобина. Следует помнить, что использование рекомбинантного эритропоэтина увеличивает риск тромботических осложнений. Данный факт должен учитываться при назначении пациентам леналидомида, дексаметазона, талидомида. Применение эритропоэтина прекращается при достижении уровня гемоглобина 120 г/л.

Периферическая полинейропатия часто встречается при лечении бортезомибом. Оценка неврологического состояния больных, как перед началом терапии, так и в процессе лечения позволяет своевременно выявить неврологические осложнения и провести соответствующую редукцию дозы бортезомиба для уменьшения проявлений нейротоксичности (Табл. 5).

Таблица 5.

Рекомендации по коррекции дозы бортезомиба при развитии нейропатической боли и/или периферической сенсорной или моторной нейропатии

Признаки и симптомы нейропатии	Модификация дозы и режима
I степень (парестезии, слабость и/или снижение рефлексов без боли или потери функции)	Снижение дозы бортезомиба на 1 уровень (1,3 - 1,0 - 0,7 мг/м ²) или для больных, получающих бортезомиб дважды в неделю, изменение режима на введение препарата 1 раз в неделю в той же дозе. У больных с исходной нейропатией назначение бортезомиба в дозе 1,3 мг/м ² 1 раз в неделю.
I степень с болью или II степень (без боли, но с ограничением жизненной активности)	Для больных, получающих бортезомиб дважды в неделю, снижение дозы бортезомиба на 1 уровень или изменение режима на введение препарата 1 раз в неделю в той же дозе. Для больных, получающих бортезомиб 1 раз в неделю, снижение дозы на 1 уровень или временное прекращение приема препарата; после снижения токсичности (степень ≤ 1), возобновление лечения бортезомибом 1 раз в неделю в дозе, сниженной на 1 уровень.
II степень с болью, III степень (с нарушением функции и жизненной активности) или IV степень (сенсорная нейропатия)	Прекращение лечения бортезомибом

с потерей трудоспособности или моторная нейропатия опасная для жизни или приводящая к параличу)	
---	--

Для лечения периферической нейропатии назначают витамины группы В (чаще мильгамму по 100 мг внутрь 3 раза в день в течение 6-12 недель, при острых болях 2 мл внутримышечно ежедневно), α -липоевую кислоту (берлитион или тиоктацид 300 мг 2 раза в день, при тяжелой нейропатии 600 мг внутривенно в течение 5-10 дней с последующим приемом той же дозы перорально в течение 3-12 недель). С целью уменьшения нейропатической боли целесообразно использование прегабалина 150 мг в день с постепенным увеличением дозы препарата до 300 мг в день через 3-7 дней, а при необходимости до максимальной дозы 600 мг сутки. Лечение проводят в течение 8-12 недель. Нестероидные противовоспалительные препараты малоэффективны. При недостаточном обезболивающем эффекте назначают amitriptilin или опиоидные анальгетики.

При развитии других проявлений токсичности коррекция дозы бортезомиба и других препаратов в процессе проводимой терапии проводится в соответствии с общепринятыми рекомендациями по ведению онкогематологических больных.

6. Локальная лучевая терапия.

При ММ локальная лучевая терапия используется с паллиативной целью при угрозе патологических переломов в опорных частях скелета на крупные очаги поражения (позвоночник, кости таза, бедренные, мало- и большеберцовые, плечевые кости), даже при отсутствии болевого синдрома; при наличии патологических переломов (при переломах длинных трубчатых костей требуется предварительная иммобилизация); при неврологической симптоматике, связанной со сдавлением опухолью спинного мозга или его корешков; с обезболивающей целью при наличии выраженного болевого синдрома. Локальная лучевая терапия также может быть назначена отдельным первично-резистентным больным.

По данным различных авторов нет единого мнения о суммарных очаговых дозах лучевой терапии. Обычно применяют низкие дозы лучевой терапии – 10-30 Гр. В последние годы всё чаще используется режим с подведением одной крупной фракции в дозе 8 Гр, так как увеличение суммарной дозы (до 30-50Гр) не приводит к улучшению результатов лечения, может быть причиной длительной миелосупрессии, что не позволит продолжить химиотерапевтическую терапию [III, C].

7. Определение эффективности лечения

Оценка эффективности лечения ММ проводится согласно международным критериям, предложенным в 2006 г. и модифицированным в 2011 г., по изменению уровня моноклонального белка в сыворотке крови и моче. Любой полученный ответ необходимо подтвердить дважды результатами повторных исследований.

Оценка эффекта по уровню моноклонального белка в сыворотке крови и моче применима для пациентов с «измеряемой» болезнью.

Заболевание считают «измеряемым» при концентрации М-протеина в сыворотке ≥ 10 г/л или в суточной моче ≥ 200 г. При отсутствии моноклонального белка в сыворотке крови и моче, по данным электрофореза и иммунофиксации (несекретируемой миеломе), но при его выявлении методом Free light, «измеряемым» считают уровень «вовлеченных» СЛЦ ≥ 100 мг/л. Соотношение к/λ СЛЦ также должно быть аномальным.

Нормальное соотношение к/λ СЛЦ составляет 0,26-1,65. «Вовлеченными» в патологический процесс являются моноклональные СЛЦ. При секреции κ СЛЦ соотношение к/λ СЛЦ $> 1,65$, а λ СЛЦ определяют как «невовлеченные». Если моноклональные СЛЦ имеют изотип λ, то соотношение к/λ СЛЦ $< 0,26$. У таких пациентов λ СЛЦ считают «вовлеченными», а СЛЦ κ – «невовлеченными».

ПР: диагностируется при отсутствии парапротеина в сыворотке и моче по данным иммунофиксации. Количество плазматических клеток в миелограмме должно быть менее 5%. Мягкотканые плазмцитомы при полной ремиссии отсутствуют.

При миеломе, «измеряемой» только по уровню СЛЦ, для оценки эффекта используется метод определения уровня СЛЦ Free light. Для установления ПР необходимо нормальное соотношение СЛЦ к/λ (0,26-1,65).

Строгая ПР: ПР при нормальном соотношении СЛЦ и отсутствии клональных плазматических клеток в костном мозге по данным иммуногистохимического или иммунофлюоресцентного методов.

ОХЧР: М-протеин в сыворотке крови и моче определяется только при иммунофиксации, но не при электрофорезе или отмечается снижение уровня М-протеина в сыворотке на 90% и более, а М-протеина в моче до уровня менее 100 мг/в сутки. Для болезни, «измеряемой» только по уровню СЛЦ, требуется снижение разницы уровня «вовлеченных» и «невовлеченных» СЛЦ на 90% и более.

ЧР: уровень М-градиента в сыворотке должен уменьшиться на 50% и более, а в моче на 90% и более, при этом абсолютное количество М-протеина в моче должно быть менее 200 мг/сутки. Размеры мягкотканых плазмцитом должны уменьшиться на

50% и более. При миеломе, «измеряемой» только по уровню СЛЦ, ЧР устанавливается при снижении разницы уровня «вовлеченных» и «невовлеченных» СЛЦ на 50%.

См. несоответствие показателей критериям ПР, ОХЧР, ЧР или прогрессирования миеломы (ПЗ).

ПЗ: повышение уровня М-градиента на 25% и более от наименьшего достигнутого уровня в сыворотке (увеличение на 5 г/л и более), в моче (увеличение на 200 мг/сутки и более). Для пациентов с «неизмеряемой» болезнью стандартными иммунохимическими методами, но «измеряемой» только по уровню СЛЦ, прогрессирование устанавливается при увеличении разницы между «вовлеченными» и «невовлеченными» СЛЦ на 100 мг/л. Также о прогрессировании свидетельствует увеличение числа плазматических клеток в костном мозге (абсолютное число – не менее 10%), появление новых очагов в костях или увеличение размеров ранее определяемых, появление мягкотканых плазмоцитом или увеличение их размеров, гиперкальциемия (скорректированный уровень кальция сыворотки более 11,5 мг/дл или 2,65 ммоль/л), которую можно связать с плазмоклеточной пролиферацией.

Рецидив после ПР: диагностируется по повторному появлению М-протеина в сыворотке крови или моче, выявляемому при электрофорезе или иммунофиксации; определению в костном мозге более 5% плазматических клеток; появлению любого другого признака прогрессирования (новых плазмоцитом, новых остеолитических очагов или гиперкальциемии, которую можно связать с плазмоклеточной пролиферацией и др.).

Клинический рецидив: один или более из перечисленных признаков - появление новых мягкотканых плазмоцитом или очагов поражения в костях, увеличение размеров имеющихся плазмоцитом или очагов поражения в костях на 50% (не менее 1 см), гиперкальциемией (уровень скорректированного кальция сыворотки более 11,5 мг/дл, или более 2,66 ммоль/л), снижением уровня на 2 г/дл и более, повышением уровня креатинина сыворотки на 2 мг/дл и более или на 177 мкмоль/л и более.

Рефрактерная миелома – болезнь, не отвечающая как на первоначальную химиотерапию, так и на терапию “спасения” или прогрессирующая в течение 60 дней после последнего лечения. Выделяют две категории рефрактерной миеломы.

Рецидивирующую/рефрактерную миелому определяют как болезнь, которая не отвечает на терапию спасения или прогрессирует в течение 60 дней после последнего лечения у пациентов, с ранее достигнутым минимальным ответом и более с последующим прогрессированием.

Первично рефрактерной считают болезнь, при которой не удавалось достичь минимального ответа и более на любой противоопухолевой терапии.

Рецидивирующая миелома – это болезнь, по поводу которой проводилась ранее терапия, а затем наступило прогрессирование, но она не соответствует критериям первичной рефрактерности или рецидивирующей/рефрактерной миеломы.

Минимальный ответ у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной миеломой: уменьшение уровня М-градиента в сыворотке на 25% - 49% и уровня М-протеина в суточной моче на 50-89%, (однако этот показатель все еще выше 200 мг в сутки), уменьшение размеров мягкотканых плазмоцитом на 25-49%, отсутствие увеличения размеров или количества литических костных очагов (развитие компрессионного перелома не исключает ответа).

8. Динамическое наблюдение.

В процессе проводимой химиотерапии электрофорез белков сыворотки крови и мочи следует выполнять каждые 2 месяца, при отсутствии М-протеина необходима иммунофиксация белков сыворотки крови и мочи. У больных олиго- или несекретирующей миеломой следует проводить исследование свободных легких цепей. После окончания лечения иммунохимические исследования крови и мочи выполняют каждые 3 месяца. Исследование костного мозга рекомендуется только для подтверждения полной ремиссии и оценки эффективности лечения при несекретирующей миеломе при невозможности исследовать СЛЦ. Рентгенография костей выполняется по клиническим показаниям.

Макроглобулинемия Вальденстрема

Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) - В-клеточная лимфоплазмочитарная лимфома с преимущественным поражением костного мозга и секрецией моноклонального иммуноглобулина М (IgM). В редких случаях (менее 5%) могут встречаться лимфоплазмочитарные лимфомы с секрецией IgA, IgG или несекретирующий вариант болезни. Заболеваемость МВ составляет от 2 до 5 случаев на 1 млн населения в год. Медиана возраста больных – 63 года.

Диагностика

1. Критерии установления диагноза.

Лимфоплазмочитарная лимфома – это В-клеточная опухоль, образованная мелкими лимфоцитоподобными клетками, лимфоидными клетками с плазмочитарной дифференцировкой, плазматическими клетками. Термин МВ используется для обозначения случаев лимфоплазмочитарной лимфомы с поражением костного мозга и секрецией моноклонального IgM. Иммунофенотип опухолевых клеток при лимфоплазмочитарной лимфоме/МВ идентичен иммунофенотипу клеток В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны: CD19+, CD20+, CD22, sIgM+. При лимфоплазмочитарной лимфоме в ЛУ чаще, чем при В-клеточной лимфоме из клеток маргинальной зоны, можно иммуногистохимически выявить рестрикцию легких цепей, экспрессию IgM, IgA (цитоплазматическая, мембранная реакция), редко - IgG. В 10-20% случаев может быть экспрессия CD5, CD10, CD23, что не исключает диагноза лимфоплазмочитарной лимфомы/МВ.

При установлении диагноза МВ должны присутствовать следующие критерии:

1. моноклональный IgM (независимо от уровня парапротеина);
2. инфильтрация костного мозга малыми лимфоцитами, плазмцитоподобными клетками и плазматическими клетками (диффузная, интерстициальная или нодулярная).

Решающее значение в дифференциальной диагностике имеют клиническая картина (в частности, незначительная лимфаденопатия при верифицированном поражении костного мозга), наличие и уровень М-парапротеина.

2. Обследование

Больным МВ обязательно проведение следующего обследования:

- Клиническое обследование
 - Сбор анамнеза (в том числе семейного)
 - Физикальный осмотр, в том числе пальпация всех доступных пальпации групп периферических ЛУ, печени, селезенки, осмотр миндалин и полости рта.
- Лабораторные методы исследования
 - Развернутый клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы.
 - Общий анализ мочи.
 - Биохимический анализ крови (ЛДГ, мочева кислота, мочеви́на, креатинин, общий белок, альбумины, билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, электролиты, кальций).
 - Определение β 2-микроглобулина в сыворотке.
 - Коагулограмма.
 - Электрофорез и иммунофиксация белков сыворотки крови с количественным определением уровня М-градиента.
 - Определение уровня Ig сыворотки крови.
 - Электрофорез и иммунофиксация белков суточной мочи с количественным определением уровня моноклонального белка.
 - Определение группы крови, резус-фактора.
 - Определение маркеров вирусных гепатитов В и С, ВИЧ.
- Методы лучевой диагностики
 - Рентгенография легких.
 - Рентгенография костей таза.
 - Компьютерная томография брюшной полости, забрюшинного пространства.

- УЗИ всех групп периферических лимфатических, внутрибрюшинных, забрюшинных ЛУ, органов брюшной полости и забрюшинного пространства.
- Морфологическое исследование аспирата костного мозга с иммунофенотипированием.
- Гистологическое и иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата костного мозга.

Дополнительно при подозрении на криоглобулинемию необходимо выполнение исследования криоглобулинов сыворотки крови. При подозрении на наличие синдрома гипервязкости необходимо исследование вязкости крови и осмотр глазного дна. Также осмотр глазного дна нужно выполнять при уровне моноклонального IgM ≥ 30 г/л.

Больные рецидивом МВ должны быть обследованы в том же объеме, что и первичные больные.

3. Факторы прогноза.

К основным факторам неблагоприятного прогноза при установлении диагноза МВ относятся: возраст старше 65 лет, уровень Hb $\leq 11,5$ г/дл, уровень тромбоцитов $\leq 100 \times 10^9$ /л, β -2 микроглобулин сыворотки крови более 3 мг/л, концентрация моноклонального IgM более, чем 70 г/л. Эти признаки болезни и возраст больных включены в международную прогностическую систему (International prognostic scoring system for Waldenström's makroglobulinemia). Использование этой системы позволяет прогнозировать продолжительность жизни больных и ответ на терапию, но не являются определяющими при выборе тактика лечения. Пятилетняя выживаемость пациентов МВ в зависимости от количества неблагоприятных признаков составляет от 87 до 36%.

4. Формулирование диагноза, примеры формулировок.

В диагнозе следует указывать тип секретируемого IgM и основные клинические симптомы. Пример: МВ с секрецией IgM к- типа, поражением подвздошных ЛУ.

Лечение

1. Показания к началу лечения.

Стратегия лечения определяется на этапе установления диагноза. Выбор программы лечения зависит от возраста больных, особенностей течения МВ, а именно - наличия цитопений, необходимости более быстрой редукции опухоли, сопутствующих заболеваний.

Пациентам с тлеющей (бессимптомной) МВ специфическая терапия не рекомендуется. Показаниями к началу лечения МВ являются:

- Рецидивирующая лихорадка, ночная потливость, потеря веса, слабость.
- Синдром гипервязкости.
- Симптоматическая лимфаденопатия или массивное увеличение ЛУ (≥ 5 см в диаметре).
- Симптоматическая гепатомегалия и/или спленомегалия.
- Симптоматическая органомегалия.
- Периферическая нейропатия, связанная с МВ.
- Симптоматическая криоглобулинемия.
- Анемия с уровнем $Hb \leq 10$ г/дл.
- Тромбоцитопения с уровнем тромбоцитов 100×10^9 /л и менее.
- Иммунная гемолитическая анемия и/или тромбоцитопения.
- Почечная недостаточность, связанная с МВ.
- Амилоидоз, связанный с МВ.
- Уровень моноклонального IgM > 50 г/л, даже при отсутствии симптомов.

2. Лечение больных с впервые диагностированной МВ

Согласно рекомендациям IV-го Международного рабочего совещания по МВ для лечения больных с впервые диагностированной болезнью в большинстве случаев показаны программы, включающие ритуксимаб [II, B]. У пациентов с синдромом гипервязкости, большими размерами ЛУ или селезенки, криоглобулинемией, когда необходима быстрая редукция опухоли, целесообразны программы с включением циклофосфида (R-CHOP, RDC). При синдроме гипервязкости в качестве программы выбора предлагают бортезомиб-содержащий режим BDR [III,C]. Для больных с цитопениями (особенно с тромбоцитопенией) рекомендуют лечение по программе RDC. Сочетание ритуксимаба с аналогами нуклеозидов с циклофосфамидом или без него используют у пациентов с генерализованной болезнью. Для отдельных больных с низким уровнем моноклонального белка, медленно прогрессирующей болезнью, а также с сопутствующей патологией используют ритуксимаб в монорежиме или лейкеран.

У пациентов МВ при наличии синдрома гипервязкости, криоглобулинемии лечение следует начинать с плазмафереза для быстрого снижения уровня моноклонального белка [III-IV, C]. Обычно выполняют 2-3 процедуры плазмафереза для снижения уровня IgM на 30-60%. После сеансов плазмафереза в ближайшее время начинают специфическое лечение, так как в течение 4-5 недель уровень парапротеина может возвратиться к исходному уровню.

Так как опухолевые клетки МВ экспрессируют CD20, наиболее широко используемым препаратом для лечения МВ является ритуксимаб, как в монотерапии, так и в комбинациях. Общая эффективность лечения больных с впервые диагностированной МВ составляет от 20 до 50%, медиана продолжительности ответа на лечение от 8 до 27 мес. Противоопухолевый эффект при лечении ритуксимабом наступает в среднем спустя 3 мес. после начала терапии. После начала терапии ритуксимабом у 40-50% пациентов отмечается внезапное транзиторное повышение уровня моноклонального IgM, которое может сопровождаться синдромом гипервязкости, нарастанием полинейропатии, связанной с секрецией IgM, криоглобулинемии. Для снижения уровня моноклонального IgM используют плазмаферез. Сеансы плазмафереза для профилактики развития синдрома гипервязкости необходимо проводить у пациентов с уровнем моноклонального IgM $\geq$ 50 г/л перед ведением ритуксимаба.

В исследовании II фазы была оценена эффективность бортезомиба в монорежиме у больных как с впервые диагностированной МВ, так и у ранее получавших специфическую терапию. Лечение бортезомибом проводилось в стандартном режиме до прогрессирования болезни или достижения наилучшего ответа с последующим проведением 2 курсов лечения. Общая эффективность лечения составила 26%, но при этом отмечено развитие сенсорной полинейропатии в 74% случаев.

Комбинация ритуксимаба с кортикостероидами и бортезомибом исследована у пациентов с активной МВ (схема BDR). Противоопухолевый эффект был получен 96% случаев, при этом 22 % больных достигли ПР. При медиане наблюдения 2 года, у 80% больных остаются в ремиссии. Среди нежелательных явлений наиболее частым была полинейропатия, у 30% - 3 степени. Транзиторное повышение моноклонального IgM отмечено только у 2 больных (9%). Таким образом, применение схемы BDR может снизить риск повышения уровня моноклонального IgM в процессе лечения.

Сочетание ритуксимаба с бортезомибом (схема BR) у больных с впервые диагностированной МВ также высоко эффективно. Противоопухолевый эффект, как было показано в исследовании II фазы, составил 88%, у 65% пациентов получены ПР или ЧР. При медиане наблюдения 14 мес. медианы ВБП и ВДП не достигнуты. Полинейропатии 3-4 степени не отмечено, вероятно, из-за назначения бортезомиба 1 раз в неделю. Транзиторное повышение моноклонального IgM отмечено у 31% больных после 1 и 4 курсов лечения (после ритуксимаба).

Таким образом, для лечения больных с впервые диагностированной МВ могут быть рекомендованы программы с включением бортезомиба: BDR, BR, а у пациентов с непереносимостью ритуксимаба – сочетание бортезомиба с дексаметазоном. При лечении бортезомибом необходимо профилактическое назначение валтрекса или ацикловира в связи с увеличением риска развития опоясывающего герпеса, а также

своевременное снижение дозы бортезомиба при развитии полинейропатии. Кроме того, подкожное введение бортезомиба вместо внутривенного существенно снижает частоту развития нежелательных явлений.

Терапия первичных больных МВ также может быть начата с программ, сочетающих циклофосфамид, ритуксимаб и кортикостероиды (RDC, R-CHOP, R-CP). Противоопухолевый эффект у больных, получающих режим RDC, достигается у 83% больных, у 7% пациентов может быть получена ПР. Двухлетняя ВБП составляет 67%. Переносимость лечения удовлетворительная: у 9% больных развивается нейтропения 3-4 степени, приблизительно в 20% случаях диагностируются нежелательные явления, связанные с ритуксимабом.

Включение винкристина в программы, содержащие циклофосфамид, сопровождается увеличением риска полинейропатии при МВ. В ретроспективном исследовании проведена оценка эффективности лечения активной МВ по трех схемам: R-CHOP, R-CVP и R-CP. Существенной разницы между группами по общей эффективности не выявлено: противоопухолевый эффект был получен у 96% больных при лечении по схеме R-CHOP, по схеме R-CVP – у 88% пациентов и по схеме R-CP – у 95% больных. Нежелательные явления, связанные с лечением, включая винкристиновую нейропатию, фебрильную нейтропению, а также необходимость госпитализации были значительно выше при лечении по схемам R-CHOP, R-CVP, чем при использовании программы R-CP.

Аналоги нуклеозидов (кладрибин и флударабин) в монорежиме или в сочетании с ритуксимабом и/или циклофосфамидом также эффективны у пациентов с впервые диагностированной МВ. Общая эффективность кладрибина и флударабина составляет от 40 до 100%. Использование этих препаратов при МВ улучшает и выживаемость. Однако длительная терапия аналогами нуклеозидов обычно сопровождается миелосупрессией, иммуносупрессией с развитием инфекционных осложнений. Кроме того, имеются сообщения, указывающие на увеличение риска трансформации МВ в агрессивные лимфомы, и увеличение развития вторичного острого миелобластного лейкоза и миелодисплазии. Поэтому использование аналогов нуклеозидов следует ограничить.

Алкилирующие препараты в качестве терапии 1 линии в монорежиме или в сочетании с кортикостероидами применяется в основном у пожилых больных. В исследовании по сравнению длительного приема хлорамбуцила по 0,1 мг/кг и курсового лечения по 0,3 мг/кг в течение 7 дней каждые 6 недель существенной разницы в эффективности лечения не выявлено. При длительном лечении хлорамбуцилом общая эффективность лечения составила 79%, при курсовом — 68%, медиана ОВ – 5,4 года. Лечение хлорамбуцилом проводят не менее 6 месяцев, так как

противоопухолевый эффект наступает медленно. После достижения плато терапию следует остановить.

В последние годы для лечения больных с впервые диагностированной МВ стали использовать противоопухолевый препарат бендамустин, сочетающий свойства алкилирующего соединения и пуринового аналога. В рандомизированном исследовании проведено сравнение эффективности лечения больных с впервые диагностированными индолентными НХЛ по схемам (ритуксимаб, бендамустин) и R-СНОР. Среди них был 41 пациент с МВ или лимфоплазмочитарной лимфомой. Общая эффективность лечения по схеме RB и длительность сохранения противоопухолевого ответа были подобны результатам использования схемы R-СНОР. При лечении по схеме RB отмечена низкая частота нейтропении 3 и 4 степени, инфекционных осложнений и алопеции. При медиане наблюдения 45 мес. ВБП была достоверно выше у больных, получавших RB (69,5 мес. Против 31,2 мес.). Эти данные позволяют предположить, что режим RB может быть предпочтительнее R-СНОР в первой линии лечения МВ.

У молодых больных МВ аналоги нуклеозидов (флударабин, кладрибин), а также бендамустин и хлорамбуцил, не следует использовать в качестве терапии первой линии, так как это может помешать адекватному сбору ГСК в случае принятия решения о проведении высокодозной химиотерапии с ТГСК при рецидиве заболевания.

3. Поддерживающая терапия

Вопрос о поддерживающей терапии ритуксимабом при МВ обсуждается. В отдельных центрах назначают ритуксимаб пациентам МВ после успешного лечения по программам с включением этого препарата по 375 мг/м^2 каждые 3 месяца в течение 2 лет. В одном исследовании было показано, что назначение ритуксимаба в качестве поддерживающей терапии улучшает общую эффективность лечения, ВБП и ОВ. Однако при длительном лечении ритуксимабом отмечено увеличение инфекционных осложнений, по сравнению с группой больных, не получавших поддерживающей терапии. Проспективное исследование, проводимое в настоящее время, возможно, позволит ответить на вопрос о целесообразности поддерживающей терапии ритуксимабом при МВ.

4. Лечение рецидивов МВ

Выбор программы лечения рецидивов МВ зависит от эффективности предшествующей терапии, длительности ремиссии, состояния и возраста пациента, сопутствующей патологии и осложнений, сопровождавших первоначальную терапию. При поздних рецидивах, развившихся через год и более после достижения противоопухолевого ответа, возможно использование применявшихся ранее методов

лечения. Для лечения ранних рецидивов МВ (при длительности ремиссии менее 1 года), а также при рефрактерном течении болезни следует использовать альтернативную программу 1-й линии. Эти программы должны включать лекарственные препараты других групп, могут быть использованы как монорежиме, так и в виде комбинации препаратов.

Для лечения рецидивов высоко эффективными являются программы FR, FCR [II, A]. Результаты исследования лечения по схеме FR, используемой как у больных с впервые диагностированной МВ, так и ранее получавших терапию, показали общую эффективность лечения у 95% больных. В 86% случаев получены ПР и ЧР. При длительности наблюдения 40,1 мес. медиана ВДП составила 51,2 мес., медиана ОВ не достигнута. Программа FR включала 6 курсов введения флударабина в стандартной дозе каждые 4 недели, начиная с 5 недели. Ритуксимаб назначали также стандартной дозе с 1 недели. Четыре введения ритуксимаба выполняли 1 раз в неделю, а затем вводили препарат на 17, 18 и на 30, 31 неделях (всего 8 введений). Учитывая частоту развития и длительность цитопений, авторы исследования предлагают использовать 4-дневное введение флударабина и ограничить число курсов до 4.

Использование программ с включением бортезомиба при рецидивах МВ позволяет получить противоопухолевый эффект у 60% больных, при сочетании с дексаметазоном или ритуксимабом в 60-70% случаев. При назначении бортезомиба следует отдать предпочтение схемам с назначением бортезомиба 1 раз в неделю, а также использовать подкожный путь введения препарата вместо внутривенного с целью снижения частоты развития тяжелой полинейропатии.

Программы на основе бендамустина эффективны при рецидивах и рефрактерной МВ как в монорежиме, так и в сочетании с ритуксимабом. Как было показано в исследовании II фазы, противоопухолевый эффект получен у 83,3% больных, медиана ВБП составила 13,2 мес.

В настоящее время проводятся исследования по оценке эффективности высокодозной химиотерапии (ВХТ) с аутоТГСК при МВ. Обсуждается целесообразность использования этого метода лечения у молодых пациентов с множественными рецидивами или первично рефрактерной болезнью. ВДХТ при рецидивах у молодых больных МВ может быть использована в отдельных случаях по согласованию с трансплантационным центром.

Одним из наиболее перспективных, исследуемых в настоящее время препаратов является ингибитор тирозин киназы Брутона ибрутиниб. В исследовании II фазы, которое продолжается, 63 пациента с МВ получали ибрутиниб до 2 лет, пока не наступало прогрессирование болезни или развивалась выраженная токсичность.

Эффективность терапии, включая минимальный ответ, составила 83%, ЧР и ОХЧР достигли 64% больных. Регистрация ибрутиниба в России планируется в 2015 г.

5. Лечение периферической нейропатии

Периферическая полинейропатия при МВ встречается с частотой от 10 до 20%. При сложности механизмов развития полинейропатии в качестве основного обсуждается иммунная активность моноклонального IgM, направленная против миелинассоциированного гликопротеина (MAG) и других антигенов нервной ткани. Поэтому периферическая полинейропатия при МВ рассматривается в большинстве случаев как IgM-ассоциированная.

Для лечения IgM-ассоциированной периферической полинейропатии используют плазмаферез, программы на основе ритуксимаба. У пациентов с медленно прогрессирующей умеренно выраженной полинейропатией используют ритуксимаб в монорежиме. При тяжелой периферической полинейропатии применяют комбинации R-CP и DRC для более выраженного снижения парапротеина.

6. Определение эффективности лечения

Оценка эффективности лечения МВ проводится согласно международным критериям, предложенным на 6 международном рабочем совещании по МВ, по изменению уровня моноклонального IgM в сыворотке крови и моче, динамике размеров лимфоузлов и пораженных органов. При ПР необходимо выполнение стеральной пункции и трепанобиопсии подвздошной кости.

ПР: нормальный уровень IgM, отсутствие моноклонального белка в сыворотке крови и моче по данным иммунофиксации; отсутствие инфильтрации костного мозга по данным гистологического исследования, отсутствие лимфоаденопатии и органомегалии (если определялись исходно) по данным КТ, отсутствие симптомов МВ. Для подтверждения ПР необходимо повторное исследование М-градиента методом иммунофиксации.

ОХЧР: снижение уровня моноклонального IgM сыворотки крови на 90% и более и уменьшение размеров лимфоаденопатии/органомегалии (если определялись исходно), по данным физикального обследования или КТ. Отсутствие новых симптомов активной МВ.

ЧР: снижение уровня моноклонального IgM сыворотки крови на 50% и более и уменьшение размеров лимфоаденопатии/органомегалии (если определялись исходно), по данным физикального обследования или КТ. Отсутствие новых симптомов активной МВ.

Минимальный ответ: снижение уровня моноклонального IgM сыворотки крови на 25% и более, но менее 50% Отсутствие новых симптомов активной МВ.

Ст: менее 25% снижение или менее 25% увеличение уровня моноклонального IgM сыворотки крови менее 25% без признаков нарастания лимфаденопатии/ органомегалии, цитопений или клинически значимых симптомов, связанных с МВ.

ПЗ: увеличение уровня моноклонального IgM сыворотки крови на 25% и более при повторном исследовании или прогрессирование клинически значимых симптомов болезни (необъяснимая лихорадка 38,4 С, ночная потливость, потеря веса тела на 10% и более или синдром гипервязкости, нейропатия, симптоматическая криоглобулинемия или амилоидоз), связанные с МВ.

7. Динамическое наблюдение.

Электрофорез белков сыворотки крови и мочи следует выполнять каждые 3 месяца, при отсутствии М-протеина необходима иммунофиксация белков сыворотки крови и мочи. Исследование уровня иммуноглобулинов следует выполнять каждые 3 месяца. При использовании ритуксимаба во время первых курсов лечения необходимо выполнение электрофореза белков сыворотки крови 1 раз в неделю. Исследование костного мозга, включая трепанобиопсию подвздошной кости, рекомендуется только для подтверждения ПР. УЗИ всех групп периферических ЛУ, ЛУ брюшной полости, забрюшинного пространства, печени, селезенки следует выполнять каждые 3 месяца. Рентгенографию грудной клетки проводят 1 раз в год. Рентгенография костей выполняется по клиническим показаниям. КТ брюшной полости при исходном увеличении ЛУ или поражении органов - для оценки эффективности лечения и по клиническим показаниям.

Профилактика и лечение синдрома лизиса опухоли

Синдром лизиса опухоли (СЛО) - сложный патогенетический комплекс, включающий электролитные, метаболические нарушения и мочекислую канальцевую нефропатию, приводящую к развитию острой почечной недостаточности (ОПН). При массивном распаде опухолевых клеток происходит высвобождение калия, фосфора, продуктов распада пуринов (ксантина, гипоксантина и мочевой кислоты), что приводит к развитию гиперкалиемии, гиперурикемии, гиперфосфатемии, гипокальциемии, возникновению и прогрессированию метаболического ацидоза. К факторам риска развития СЛО относятся большая опухолевая масса, ЛДГ >1500 Е/л и опухолевое поражение костного мозга. СЛО наиболее часто возникает при острых лейкозах с гиперлейкоцитозом и при лимфоме Беркитта, реже – при диффузной В-крупноклеточной лимфоме, лимфоме из клеток мантийной зоны. СЛО может развиваться как на фоне начала использования химиотерапии, так и спонтанно, что объясняется не только высокой чувствительностью к химиотерапии и пролиферативной активностью опухолевых клеток, но и их повышенной способностью к апоптозу, например, при лимфоме Беркитта.

Гиперкалиемия является наиболее тяжелым и опасным проявлением СЛО и развивается, как правило, на 1-3 сутки химиотерапии. Известно, что 98% от общего количества калия в организме располагается внутриклеточно, поскольку под действием Na,K-АТФазы в плазматической мембране происходит активный перенос калия внутрь клетки. При распаде опухолевых клеток весь внутриклеточный калий перемещается в межклеточное пространство и затем в кровяное русло. Возникает гиперкалиемия, клинически проявляющаяся резкой мышечной слабостью, анорексией, диареей, тошнотой, рвотой, парестезиями. Критическая гиперкалиемия (>6-7 ммоль/л)

приводит к нарушению проводимости и ритма сердца с возможной остановкой сердечной деятельности. При умеренной гиперкалиемии на электрокардиограмме выявляются высокий зубец Т с заостренной вершиной и узким основанием, наиболее выраженный в грудных отведениях V2-V4. При нарастании гиперкалиемии амплитуда зубца Р снижается, интервал Р-Р удлиняется, а затем зубец Р исчезает совсем. Комплекс QRS расширяется и деформируется, как при блокаде ножек пучка Гиса. Появляется желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков и, наконец, в конечной стадии – желудочковая асистолия. При специфическом поражении почек, хронических заболеваниях почек, ОПН, ацидозе гиперкалиемия, как проявление СЛЮ, развивается быстрее и корригируется труднее.

Гиперурикемия развивается при высокочувствительных к лекарственной терапии опухолях в первые сутки химиотерапии при быстром уменьшении размеров опухолевых очагов с массивным распадом опухолевых клеток. Опухолевая активность и ускоренный внутриклеточный обмен обуславливают повышенное интрацеллюлярное содержание метаболитов нуклеиновых кислот – пуриновых оснований (ксантина и гипоксантина), которые под действием ксантинооксидазы превращаются в мочевую кислоту. При разрушении клеток ее содержание в крови резко возрастает и может достигать 18 г/сут (в норме 2 г/сут). Мочевая кислота выпадает в осадок в гломерулярном аппарате почек (канальцы первого порядка, где кислая Р_h мочи), развивается мочекислая нефропатия и ОПН. Основными патогенетическими механизмами в формировании ОПН являются мочекислая нефропатия и гиповолемия (кислая среда, повышенное содержание мочевой кислоты на фоне дефицита жидкости приводит к ее отложению в виде кристаллов в мочевых путях с последующим развитием ОПН).

Гиперфосфатемия развивается на 1-2 сутки химиотерапии. В результате распада опухолевых масс внутриклеточный фосфор переходит во внеклеточное пространство и далее в кровяное русло. При превышении почечного порога экскреции фосфора развивается гиперфосфатемия, клинически проявляющаяся судорогами, аритмией. Опухолевые клетки содержат значительно большее количество внутриклеточного фосфора, чем нормальные лимфоциты. В связи с этим при разрушении опухоли выделившийся фосфор подвергается повторному использованию и участвует в синтезе новых опухолевых клеток. При увеличении содержания фосфора и кальция в кровяном русле происходит преципитация фосфата кальция с последующим развитием гипокальциемии. В клинике наблюдаются аритмии, судороги, реже ОПН в результате развития острого нефрокальциноза, связанного с отложением фосфата кальция в почечных канальцах.

Основными принципами терапии СЛЮ являются гидратация, коррекция метаболических нарушений и лечение ОПН. Гипергидратацию из расчета 1500-3000 мл/м² в сутки в/в проводят, начиная за 1-2 дня до начала химиотерапии и завершая

через 3-5 дней после ее окончания. Для оценки состояния водного баланса, предотвращения волемиической перегрузки необходимо ежедневное взвешивание пациента, контроль центрального венозного давления 2 раза в день, диуреза и баланса жидкости каждые 6 часов. Почасовой диурез должен составлять 200-250 мл. При недостаточном мочевыделении показана стимуляция лазиксом в дозе от 1 до 10 мг/кг, при сопутствующей гипоальбуминемии проводят заместительную терапию альбумином. Если проводимые мероприятия недостаточно эффективны, возможно применение допамина в почечной дозе (3-5 мкг/кг/мин). Критерием адекватной волемиической нагрузки является показатель плотности мочи менее 1010 г/л.

С целью своевременной коррекции электролитных и биохимических нарушений в период распада опухоли необходим контроль за уровнем калия, кальция, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, общего белка, альбуминов фосфатов в сыворотке крови, определение Ph мочи 1-2 раза в день.

При угрожающей гиперкалиемии необходимо проведение гемодиализа, являющегося наиболее эффективным средством для снижения содержания калия в сыворотке крови. К консервативным мероприятиям коррекции гиперкалиемии относят введение препаратов кальция, концентрированной глюкозы с инсулином, натрия бикарбоната. Ионы кальция по влиянию на сердце являются антагонистами ионов калия. Глюконат или хлорид кальция 10% - 10-20 мл вводится внутривенно очень медленно. При отсутствии эффекта возможно повторное введение через 5-10 минут. Действие препаратов кальция начинается через несколько минут после внутривенного введения и продолжается в течение 20-30 минут. Концентрированная глюкоза стимулирует трансклеточный переход калия, его поглощение клетками печени и мышечными волокнами скелетной мускулатуры. Обычно вводится 500 мл 20% глюкозы с 20 ЕД инсулина в течение 1 часа. Натрия бикарбонат также потенцирует внутриклеточный переход ионов калия, однако его нельзя назначать одновременно с препаратами кальция в связи с возможностью связывания ионов кальция.

С целью предотвращения гиперурикемии при большой опухолевой массе, интенсивной химиотерапии всегда должна предшествовать предфаза, помогающая постепенно сократить опухолевую массу и предотвратить развитие СЛЮ. С целью предотвращения преобразования ксантина и гипоксантина в мочевую кислоту назначают аллопуринол, являющийся структурным аналогом гипоксантина. Аллопуринол ингибирует ксантиноксидазу, что приводит к снижению образования мочевой кислоты. Препарат назначается внутрь в дозе 600 мг в сутки за 1-3 дня до начала предфазы и далее непрерывно в течение курсов химиотерапии до момента максимального сокращения размеров опухолевых очагов, после чего доза аллопуринола сокращается до 300 мг в сутки и используется до окончания химиотерапии. Для повышения растворимости мочевой кислоты необходима щелочная среда. С этой целью назначается 4% раствор натрия гидрокарбоната из расчета 15-25

мл/час либо круглосуточно в виде непрерывной инфузии, либо болюсными введениями 4-6 раз в сутки в течение всей предфазы и 1-го курса химиотерапии. Как правило, вышеуказанной дозы достаточно для адекватного ощелачивания мочи, Ph которой должен быть 7,0 и более. Контроль следует проводить не реже 1 раза в сутки с целью коррекция дозы вводимого гидрокарбоната натрия.

Тяжелый СЛО часто осложняется развитием гипокоагуляционной фазы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), требующего массивной заместительной терапии свежзамороженной плазмой (не менее 1000 мл 2 раза в день), концентратами тромбоцитов, нередко, проведения плазмафереза.

Лечение анемии у онкологических больных

*Птушкин В.В., Снеговой А.В., Давиденко И.С., Давыдкин И.Л., Королева И.А.,
Поспелова Т.И., Чернов В.М., Аapro М., Поддубная И.В.*

Определение анемии

Анемия при злокачественных новообразованиях (АЗН) определяется как снижение концентрации гемоглобина (Hb) ниже нормального значения, обусловленное как наличием самой опухоли, так и с ее лечением. Слабая степень анемии представляет собой снижение концентрации Hb в диапазоне от 100 до 119 г/л, анемия средней степени — концентрация Hb от 80 до 99 г/л, тяжелая анемия — концентрация Hb ниже 80 г/л.

Причины развития анемии и её распространенность

Анемия у онкологических больных может развиваться вследствие самых различных причин, в том числе:

- недостаток железа и витаминов (чаще всего);
- наличие опухоли (инфильтрация костного мозга, кровотечение, гиперспленизм, анемия хронических заболеваний);
- противоопухолевое лечение (обширная лучевая терапия, индуцированная химиотерапией и другими противоопухолевыми препаратами костномозговая и почечная токсичность, индуцированный препаратами гемолиз);
- сопутствующие заболевания (гемоглобинопатии, заболевания почек и др.).

Анемия у больных с солидными опухолями

Анемия, ассоциированная с хроническими заболеваниями, присутствует у 40% больных с солидными новообразованиями. Слабая степень анемии встречается в 30%, средняя степень — в 9% и тяжелая анемия — в 1% случаев. Частота развития анемии во время химио- или лучевой терапии составляет 54% (слабая степень — 39%, средняя — 14% и тяжелая 1%). Анемия чаще встречается при раке легкого (71%) и опухолях женской репродуктивной системы (65%) и возрастает с числом полученных курсов лечения.

Анемия у больных с новообразованиями кроветворной системы

Анемия может присутствовать при миелодиспластических синдромах (МДС; частота 60-80%), всех типах лейкозов (острых и хронических, лимфоидных и миелоидных), множественной миеломе и лимфомах (до 71,6% на момент диагностики). Она также может быть следствием химиотерапии по поводу неопластического процесса, возникать после трансплантации аутологичных или аллогенных стволовых клеток.

Обследование больных с анемией

- При сборе анамнеза у больных с анемией необходимо обратить внимание на возможность наследственной анемии или гемоглобинопатии, а также на характер и длительность предшествующей противоопухолевой терапии (вид лекарственной терапии, количество курсов, миелотоксичность, включение препаратов платины). Затем следует оценить мазок крови, определить число ретикулоцитов и при необходимости выполнить исследование костного мозга. Также важным является оценка показателей обмена железа – содержание сывороточного ферритина (СФ) с поправкой на содержание С-реактивного белка (повышение ферритина как белка острой фазы при воспалении), насыщение трансферрина железом (НТЖ),

содержание фолатов крови и витамина В₁₂. Необходимо оценить возможность скрытого кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (пробы на скрытую кровь в стуле, эндоскопическое исследование) и наличие почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 60 мл/мин), которая может отражать поражение почек со снижением содержания эритропоэтина (ЭПО) крови [D].

- У больных хроническим лимфолейкозом, неходжкинскими лимфомами и у больных с аутоиммунным заболеванием в анамнезе следует выполнить пробу Кумбса.
- Концентрация эндогенного эритропоэтина (ЭПО) может предсказать ответ на лечение у больных миелодисплазией [D] и должна определяться только в этой группе больных.
- При возможности необходимо провести коррекцию выявленных причин анемии до проведения заместительных трансфузий эритроцитов (если нет экстренных показаний) или назначения эритропоэз-стимулирующих препаратов (ЭСП) и препаратов железа [A].
- Необходимость лечения анемии определяется ее отрицательным влиянием на качество жизни онкологических больных [I] с развитием слабости. Анемия также является отрицательным прогностическим фактором продолжительности жизни при большинстве типов опухолей [I]. У некоторых больных анемия может изменять активность противоопухолевого лечения (отдельных цитотоксических препаратов и лучевой терапии).

Лечение анемии

Традиционный метод коррекции сниженного Hb и жизнеугрожающих ситуаций, связанных с кровопотерей (обширные операции и травма) – заместительные трансфузии эритромаcсы – не являются безопасным и эффективным методом у онкологических больных. Переливания эритромаcсы могут сопровождаться гемолитическими реакциями, в том числе фатальными (частота – 1:1 000), трансфузионными поражениями легких (частота – 1:5 000), бактериальной контаминацией, в том числе фатальным сепсисом (частота – 1:10 000), передачей вирусов гепатита В (частота – 1:30 000), гепатита С и вируса иммунодефицита человека (частота – 1:1 000 000). Кроме того, многие потенциально опасные вирусные инфекции в настоящее время у доноров не тестируются. Наряду с вышесказанным иммунодепрессия, вызванная переливанием эритроцитов, приводит к повышению риска тромбозов, инфекционных осложнений и снижением безрецидивной и общей выживаемости при ряде опухолевых заболеваний (колоректальный рак, рак мочевого пузыря). Повышение концентрации Hb после трансфузий является кратковременным и

для поддержания его нормального значения их необходимо повторять. В связи с этими фактами ВОЗ рекомендует максимально регламентировать заместительные гемотрансфузии и использовать альтернативные методики коррекции Hb.

Согласно приказу Министерства Здравоохранения №363 от 25.11.2002, гемотрансфузии при снижении концентрации гемоглобина менее 70-80 г/л показаны в случае острых постгеморрагических анемий, при одномоментном снижении гематокрита до 25% и менее. При хронических же анемиях главной задачей является устранение причины, вызвавшей анемию, и гемотрансфузии назначаются только для коррекции важнейших симптомов, обусловленных гипоксией вследствие снижения гемоглобина, и не поддающихся основной патогенетической терапии.

Альтернативным методом коррекции анемии является назначение ЭСП в монотерапии или в комбинации с препаратами железа. Использование ЭСП позволяет повысить продукцию эритроцитов костным мозгом и увеличить содержание Hb без переливания донорских эритроцитов. Систематические анализы результатов контролируемых исследований, свидетельствуют о том, что применение ЭПО у онкологических больных с анемией, получающих химиотерапию, а также при АЗН повышает концентрацию Hb в 60-70% случаев [I]. При этом применение ЭПО сопровождается значимым сокращением необходимости заместительных гемотрансфузий (относительный риск 0,64; 95% ДИ 0,6-0,68). У больных с солидными опухолями и больных, получающих платиносодержащую химиотерапию, применение ЭСП более эффективно, чем при других типах опухолей и другой химиотерапии [I].

В ряде исследований продемонстрировано повышение качества жизни, оцененное разными способами, при применении ЭСП [II]. Однако в других исследованиях различия в показателях качества жизни признаны не достоверными.

В то же время ЭСП повышают вероятность тромботических осложнений (относительный риск 1,67; 95% ДИ 1,35-2,06). Безопасность применения ЭСП у онкологических больных с точки зрения общей и безрецидивной выживаемости сегодня активно изучается, однако результаты исследований неоднозначны. Существует 3 метаанализа, показывающих негативное влияние ЭСП на общую выживаемость, и 2 метаанализа, не выявивших подобного влияния. Во всех этих метаанализах не было выявлено значимого негативного влияния применения ЭСП у больных, получающих химиотерапию. Большинство экспертов считает нецелесообразным применение ЭСП у больных, не получающих химиотерапию, за исключением пациентов с МДС. Последние опубликованные исследования свидетельствуют о возможном позитивном влиянии назначения ЭСП на показатели выживаемости (при их применении в соответствии с принятыми стандартами у больных, получающих химиотерапию). Недавно проведенные метаанализы, включившие результаты последних исследований свидетельствуют об отсутствии

значимого влияния ЭСП на показатели общей и безрецидивной выживаемости при назначении по зарегистрированным показаниям.

Учитывая высокий риск развития анемии у онкологических больных и доказанную эффективность ЭСП в ее лечении, ЭСП могут быть рекомендованы онкологическим больным с анемией при условии соблюдения указанных ниже принципов назначения.

Анемия при солидных новообразованиях и лимфомах

- Показанием к назначению ЭСП является лечение клинически значимой анемии, вызванной химиотерапией у взрослых больных с немиелоидными новообразованиями. Целью лечения является предотвращение гемотрансфузий и их возможных осложнений (перегрузка железом, передача инфекции, связанная с трансфузиями иммуносупрессия) и повышение качества жизни путем повышения концентрации Hb.
- Ориентировочной концентрацией гемоглобина, которая является безопасной, и в то же время обеспечивает удовлетворительное качество жизни больного, является 120 г/л, однако главной целью является снижение потребности в переливаниях эритроцитарной массы.
- Применение ЭСП может считаться целесообразным у больных с умеренной анемией (концентрация Hb менее 100 г/л), получающих химиотерапию, при наличии симптомов анемии или для предотвращения дальнейшего снижения концентрации Hb, а также у больных с быстро снижающейся концентрацией гемоглобина по причине ХТ [I, A].
- У больных, не получающих химиотерапию, применение ЭСП нецелесообразно, поскольку не исключен негативный эффект на показатели выживаемости при назначении ЭСП при концентрации Hb выше 120 г/л [I, A].
- Рекомендации по дозировке препаратов ЭСП представлены в табл. 1.
- Если концентрация Hb после 4 недель лечения повысилась как минимум на 10 г/л, доза ЭСП может быть оставлена прежней или снижена на 25-50%.
- Если концентрация Hb за этот период применения повысилась меньше чем на 10 г/л, необходимо исключить наличие функционального дефицита железа с назначением препаратов железа внутривенно. Увеличение дозы ЭСП нецелесообразно (табл. 2).
- В случае достижения эффекта (достижение нормальной концентрации Hb) применение ЭСП должно быть остановлено в течение 4 недель после окончания химиотерапии.
- Если повышение концентрации Hb <10 г/л после 8-9 недель лечения, ответ на ЭСП маловероятен и лечение следует прекратить.
- Если концентрация Hb увеличивается >20 г/л за 4 недели или превышает 120 г/л, доза должна быть редуцирована на 25-50%.

- Если концентрация Hb превышает 130 г/л, лечение следует прекратить до снижения Hb ниже 120 г/л и далее возобновить с редукцией дозы на 25%.
- Продолжение применения ЭСП свыше 6-8 недель при отсутствии эффекта в виде повышения Hb на 10-20 г/л или снижения потребности в гемотрансфузиях нецелесообразно [I, A].

Анемия у больных МДС и пациентов, получивших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток

- У больных МДС низкого/промежуточного-1 и низкого риска, оцененного на основании шкалы IPSS, ЭСП с или без Г-КСФ могут использоваться для коррекции анемии. В рандомизированных исследованиях применение ЭСП чаще приводило к нормализации концентрации Hb (36,8-42%) по сравнению с контролем (0-10,8%) [II]. У больных с более высокой исходной концентрацией ЭПО (≥ 500 Е/л) отмечен меньший эффект (27,3%) по сравнению с больными с более низкой исходной концентрацией ЭПО (39,4%). Лечение ЭСП проводится в дозе 40 000-60 000 МЕ/неделю для эритропоэтина и 150-300 мкг/неделю для дарбепоэтина, по крайней мере, в течение 8-10 недель [B]. При концентрации кольцевых сидеробластов более 15% к терапии ЭСП целесообразно добавить Г-КСФ. Предикторами ответа на ЭСП являются низкая потребность в заместительных трансфузиях эритроцитарной массы (менее 2 ед. в месяц), концентрация эндогенного ЭПО менее 100-200 МЕ/мл и подтип МДС рефрактерная анемия.
- Сразу после аутологичной трансплантации ответ на ЭПО снижен, несмотря на то, что эндогенный ЭПО продуцируется почками в повышенном количестве. Позже чувствительность трансплантированных клеток к ЭПО восстанавливается и необходимость в гемотрансфузиях уменьшается.
- После аллогенной трансплантации ответ костного мозга на стимуляцию ЭПО наступает быстрее. Однако воспалительные цитокины, реакция трансплантата против хозяина и иммуносупрессивная терапия вызывают не только снижение продукции эндогенного ЭПО, но и снижают ответ на ЭПО. Применение ЭСП оказалось эффективным после аллогенной трансплантации, однако они должны использоваться в более высоких дозах (до 60 000 МЕ/неделю) [B].

Сравнительная характеристика ЭСП

Данных относительно различий эффективности и безопасности между различными ЭСП не существует [I].

Тем не менее, в Российской Федерации отсутствует законодательная необходимость проведения клинических исследований для биоаналогов, и к ним применяются такие же требования, как к дженерикам. В связи с высокой сложностью молекул биоаналогов и возможности существенных изменений эффективности и

иммуногенности при применении биоаналогов по сравнению с оригинальными молекулами, совет экспертов предупреждает о необходимости осторожности при применении препаратов, не прошедших формализованные исследования.

Безопасность и переносимость ЭСП

- ЭСП не должны использоваться у больных с известной гиперчувствительностью к ним или к их компонентам, а также у больных с неконтролируемой артериальной гипертензией [B]. Их действие на больных с нарушенной функцией печени не известно, поэтому у больных с заболеваниями печени их следует применять с осторожностью [D].
- Относительный риск тромбоэмболических осложнений повышается на 67% при использовании ЭСП по сравнению с плацебо (ОР 1,67; 95% ДИ: 1,35-2,06) [I]. Использование ЭСП должно быть тщательно обдумано у больных с высоким риском тромбоэмболических осложнений, например с тромбозом в анамнезе, после хирургического пособия, при длительной иммобилизации или ограниченной активности, а также у больных с множественной миеломой, получавших талидомид или леналидомид в комбинации с доксорубицином и кортикостероидами [D]. Данные о профилактическом использовании антикоагулянтов или аспирина отсутствуют.
- У больных с хронической почечной недостаточностью описаны случаи истинной эритроцитарной аплазии при применении ЭСП, вызванной нейтрализующими анти-ЭПО антителами [V]. Случаев истинной эритроцитарной аплазии среди онкологических больных не описано [II, B].

Другими осложнениями лечения ЭСП являются редкие аллергические реакции, включая удушье, кожную сыпь и крапивницу; артралгии; периферические отеки; незначительная и преходящая боль в месте инъекции [I].

Рекомендации по контролю содержания железа и применению препаратов железа

- Необходимы исходное и периодическое измерение НТЖ, СФ и С-реактивного белка [D] в связи с тем, что у части больных на фоне терапии ЭСП быстро развивается абсолютный или функциональный дефицит железа. У больных с анемией и дефицитом железа введение препаратов железа приводит к значительно большему повышению концентрации Hb, чем без применения железосодержащих препаратов или при назначении препаратов железа перорально [II, A].
- Поддержка препаратами железа также уменьшает число больных, нуждающихся в трансфузиях эритроцитов [I].
- Дозировка и кратность назначения препаратов железа для в/в введения представлены в табл. 2

Алгоритм исследования обмена железа должен включать определение НТЖ и СФ. Ориентировочными показателями являются содержание СФ менее 100 нг/мл и НТЖ менее 20%. У онкологических больных при содержании СФ менее 100 нг/мл речь идет об абсолютном дефиците железа и необходимости терапии препаратами железа, предпочтительно внутривенно, т.к. пероральное железо плохо всасывается и не восполняет недостаток железа. При более высоком СФ (100-800 нг/мл) и НТЖ менее 20% можно думать о функциональном дефиците железа и лечение ЭСП необходимо дополнить внутривенными препаратами железа. Дополнительными маркерами дефицита железа может служить содержание гипохромных эритроцитов в периферической крови более 5% и концентрации Нв в ретикулоцитах менее 26 пикограмм.

В связи с возможным взаимодействием железа и некоторых цитостатиков (антрациклины, препараты платины) необходимо воздерживаться от введения препаратов железа в дни введения противоопухолевых препаратов.

Безопасность и переносимость препаратов железа для внутривенного введения:

- В крупных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях не было показано различий в частоте возникновения нежелательных явлений между группами больных, получавших железо внутривенно, и контрольными группами.
- Возникновение аллергических и анафилактических реакций, в основном, связано с применением декстран-содержащих препаратов, даже низкомолекулярных.
- Использование препаратов, содержащих декстран, возможно только в стационаре с возможностью оказания противошоковой терапии. Пациенты должны находиться под пристальным наблюдением врача во время введения препарата и в течение 1 часа после него.
- Общая частота развития нежелательных явлений у больных, получавших в/в введение железа в дозировке 100 мг, составила 68,9 на 1 000 000 больных при применении низкомолекулярных декстранов, 12,8 – при применении сахарозы железа, и 3,5 – при применении железа натрий-глюконата.
- На сегодняшний день у пациентов, получавших препараты железа внутривенно для лечения анемии, ассоциированной с онкологическими заболеваниями, повышения риска развития инфекций не отмечено.
- У пациентов, получающих гемодиализ, при применении препаратов железа для внутривенного введения показано снижение частоты госпитализаций, связанных с инфекциями (относительный риск 0,54; $p < 0,001$), и смертности (относительный риск 0,61; $p = 0,08$) по сравнению с общей популяцией. Несмотря на это, результаты исследований, проведенных на животных моделях, позволяют заключить, что назначения в/в препаратов железа следует избегать у больных с активным инфекционным процессом.

Таблица 1

Дозы и модификация доз препаратов эритропоэтинов у взрослых онкологических больных, получающих химиотерапию

	Эпо альфа*	Эпо бета*	Дарбепоэтин альфа*
Начальная доза	150 МЕ/кг х 3 р в нед. 40 000 МЕ х 1 р в нед.	30 000 МЕ х 1 р в нед.	2,25 мкг/кг х 1 р в нед. 500 мкг х 1 р в 3 нед.
Снижение дозы при достижении целевого уровня гемоглобина**	25-50% дозы	25-50% дозы	25-50% дозы
Остановка в назначении	Нв более 130 г/л остановка до менее 120 г/л	Нв более 130 г/л остановка до менее 120 г/л	Нв более 130 г/л остановка до менее 120 г/л
Отмена препарата	После окончания химиотерапии или если нет ответа после 8 нед. лечения (сохраняется потребность в гемотрансфузиях)		

* Все эритропоэтины вводятся подкожно.

** Достижение уровня гемоглобина 120 г/л или увеличение уровня гемоглобина более чем на 20 г/л за 2 недели.

Таблица 2

Дозировка и кратность назначения препаратов железа для в/в введения

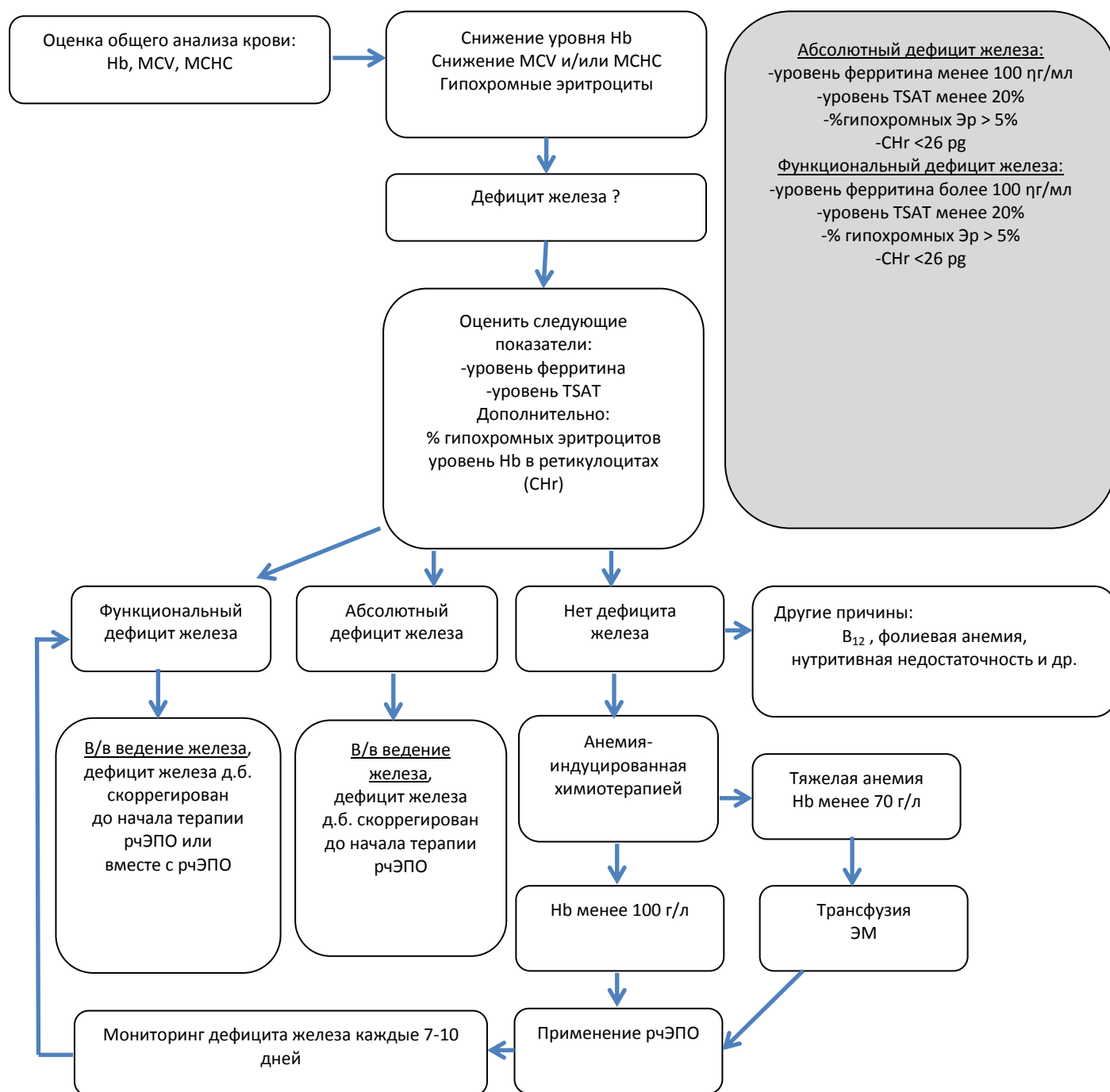
Препарат	Железа III гидроксид декстран	Железа III гидроксид сахарозный комплекс	Железа карбоксимальтозат
Наименование производителя, страна	Фармакосмос А/С, Дания	1. П.Л. Риверо и Сиа С.А., Аргентина 2. ЗАО «ФармФирма «Сотекс» 3. Вифор (Интернэшнл) Инк. Швейцария	Вифор (Интернэшнл) Инк. Швейцария
Способ применения	Внутривенные капельные инфузии Внутривенные инъекции	Внутривенно струйно или капельно при строгом соблюдении скорости введения препарата	Внутривенно струйно или капельно
	<u>Внутривенная инъекция</u> 100-200 мг железа в течение предпочтительно разведение в 10-20 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы	<u>Струйное введение</u> 20 мг железа в виде неразведенного препарата (1 мл) в минуту. Максимальный объем 200 мг (10 мл) за одну инъекцию. <u>Капельное введение*</u> Разведение в 0,9 % растворе натрия хлорида в соотношении 1:20	<u>Струйное введение</u> Максимальная однократная доза– до 4 мл (200 мг железа) 3 раза в неделю. Минимальное время введения- 6 минут <u>Капельное введение</u> Разведение в 0,9 % растворе натрия хлорида согласно
	<u>Внутривенная капельная инфузия*</u>		

	(скорость введения не более 100 мл за 30 минут) 1) 100-200 мг, разведение в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы 2) Инфузия максимальной разовой дозы 20 мг/кг в разведение в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы в течение 4-6 часов. Суммарная доза рассчитывается индивидуально в соответствии с общим дефицитом железа по формуле Ганзони, но не должна превышать- 20мг/кг	Скорость капельного введения: - 100 мг – не менее чем за 15 мин - 200 мг – в течение 30 мин - 300 мг – в течение 1,5 часа - 400 мг – в течение 2,5 часа - 500 мг - в течение 3,5 часа Максимальная разовая доза– 7мг/кг, но не должна превышать 500 мг Суммарная доза рассчитывается индивидуально в соответствии с общим дефицитом железа по формуле Ганзони Недопустимо одномоментное введение полной терапевтической дозы препарата	инструкции по применению. Максимальная однократная доза – 1000 мг железа (20 мг/кг железа) 1 раз в неделю. Минимальное время введения-15 минут Суммарная доза рассчитывается индивидуально в соответствии с общим дефицитом железа по формуле Ганзони.
Тест доза	Да 25 мг медленной в/в инъекцией в течение 1-2 минут (ожидание 15 мин, при отсутствии НЯ возможно полное введение дозы)	Да В/в инъекция 20 мг для взрослых и детей с весом более 14 кг, для детей весом менее 14 кг тест-доза – 1,5 мг/кг в течение 1-2 минут. (ожидание 15 мин, при отсутствии НЯ возможно полное введение дозы с рекомендованной скоростью)	Нет

*препараты железа не должны вводиться в дни введения противоопухолевых препаратов

Рисунок 1

Алгоритм лечения анемии у онкологических больных



Профилактика и лечение тошноты и рвоты у больных, получающих химио- и лучевую противоопухолевую терапию

Тошнота и рвота являются одним из наиболее частых побочных эффектов химиотерапии (ХТ) и существенно ухудшают качество жизни больных. В настоящее время действуют различные рекомендации по профилактике и лечению эметических реакций при проведении цитотоксической терапии. Группа российских экспертов разработала данные рекомендации с учетом рекомендаций Международной ассоциации по поддерживающей терапии при раке (MASCC), Европейского общества по медицинской онкологии (ESMO), Национальной сети по распространению подробных знаний о раке (NCCN), Американского общества по клинической онкологии (ASCO) и с учетом зарегистрированных на территории Российской Федерации антиэметических препаратов.

Алгоритм профилактики и терапии тошноты и рвоты

- Определить эметогенный потенциал назначенного режима ХТ.
- Назначить профилактическую терапию, исходя из эметогенности режима ХТ.
- Назначить лечение в случае развития тошноты и рвоты на фоне профилактической терапии.
- Внести изменения в профилактическую терапию тошноты/рвоты на последующих циклах ХТ.

Эметогенный потенциал противоопухолевого препарата

Под уровнем эметогенности понимается риск развития рвоты у больных, получающих тот или иной цитостатик в монорежиме без противорвотной терапии. Например, высокий уровень эметогенности означает, что после введения препарата рвота будет развиваться более чем у 90% больных. Классификация противоопухолевых препаратов в зависимости от уровня эметогенности по рекомендациям MASCC/ESMO представлена в табл. 1.

Таблица 1.

Эметогенный потенциал противоопухолевых препаратов (в монорежиме).
Рекомендации MASCC/ESMO 2010 г.

Уровень эметогенности	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	Противоопухолевые препараты для приема per os
Высокий (рвота у 90% больных и более)	Цисплатин Мехлорэтамин Стрептозоцин	Гексаметилмеламин Прокарбазин

	Циклофосфан ≥ 1500 мг/м ² Кармустин (BCNU) Дакарбазин	
Умеренный (рвота у 30-90% больных)	Оксалиплатин Цитарабин > 1 г/м ² Карбоплатин Ифосфамид Циклофосфамид < 1500 мг/м ² Доксорубицин Даунорубицин Эпирубицин Идарубицин Иринотекан Азацитидин Бендамустиин Клофарабин <i>Алемтузумаб</i>	Циклофосфамид Темозоламид Винорельбин <i>Иматиниб</i>
Низкий (рвота у 10-30%)	Паклитаксел Доцетаксел Митоксантрон Доксорубицин липосомальный Иксабепилон Топотекан Этопозид Пеметрексед Метотрексат Митомицин Гемцитабин Цитарабин ≤ 1000 мг/м ² 5-фторурацил <i>Темсиролимус</i> <i>Бортезомиб</i> <i>Цетуксимаб</i> <i>Трастузумаб</i> <i>Панитумумаб</i> <i>Катумаксумаб</i>	Капецитабин Тегафур Флюдарабин Этопозид <i>Сунитиниб</i> <i>Эверолимус</i> <i>Лапатиниб</i> Леналидомид Талидомид
Минимальный ($<10\%$ больных)	Блеомицин Бусульфан 2-хлордеоксиаденозин Флюдарабин Винбластин	Хлорамбуцил Гидроксиуреа L-фенилаланин мустард 6-тиогуанин Метотрексат

	Винкристин Винорельбин <i>Бевацизумаб</i>	<i>Гефитиниб</i> <i>Эрлотиниб</i> <i>Сорафениб</i>
--	---	--

Курсивом выделены таргетные препараты.

Эметогенный потенциал препаратов для внутривенного введения определяется, как правило, для режима однократного введения, т.е. определяется эметогенность разовой дозы. В основу эметогенной классификации таблетированных препаратов положен учет эметогенности полного курса лечения.

Эметогенность комбинированного режима химиотерапии определяется, как правило, препаратом, обладающим наибольшим эметогенным потенциалом. Это положение является абсолютно верным для режимов, включающих высокоэметогенные цитостатики. Комбинация среднеэметогенных цитостатиков может повышать эметогенность режима в целом. Современные рекомендации MASCC/ESMO и NCCN относят комбинацию антрациклинов с циклофосфаном к высокоэметогенной химиотерапии (ВЭХТ).

Курсы химиотерапии, применяемые в гематологии с высокой эметогенностью:

- DHAP
- ESHAP
- ICE
- ABVD
- CHOP при высоком индивидуальном риске (женский пол, возраст менее 55 лет, малый прием алкоголя, тошнота и рвота в анамнезе)

Курсы химиотерапии, применяемые в гематологии со средней эметогенностью 3+7

(если применяется идарубицин или доза цитарабина превышает 200 мг/м² в сутки)

- НАМ (высокие дозы цитарабина плюс антрациклин)
- Бендамустин
- Курсы с мелфаланом
- Азациитидин
- Клофарабин
- Комбинации с кармустином (BCNU)

Типы тошноты и рвоты

По срокам и механизму развития выделяют 3 основных типа тошноты и рвоты, вызванной цитостатиками: острую, отсроченную и условно-рефлекторную (anticipatory – переводят также как «предшествующую», «преждевременную», «рвоту ожидания»), дополнительно выделяют неконтролируемую (breakthrough – «прорывную») и рефрактерную.

Острая рвота развивается в первые 24 ч после химиотерапии, отличается высокой интенсивностью, редко сопровождается тошнотой.

Отсроченная рвота развивается на 2–5 сутки после начала химиотерапии, менее интенсивна, чем острая, и, как правило, сопровождается постоянной тошнотой. Механизмы развития остаются неясными. Ведущая роль отводится субстанции P, серотонин имеет меньшее значение.

Условно-рефлекторная рвота представляет собой классический условный рефлекс на химиотерапию и/или сопутствующие ей манипуляции и окружающую обстановку. Формируется в тех случаях, когда противоопухолевая терапия сопровождается тошнотой и рвотой. Риск ее развития увеличивается пропорционально числу проведенных курсов и может сохраняться в течение длительного времени после окончания химиотерапии. Ведущую роль в формировании условного рефлекса играет многодневная умеренная или тяжелая тошнота. Лучшим методом профилактики условно-рефлекторной тошноты и рвоты является адекватная антиэметическая защита пациента уже с первого курса химиотерапии.

Неконтролируемая (breakthrough – «прорывная») тошнота и рвота развивается на фоне адекватной антиэметической профилактики и требует дополнительной коррекции.

Рефрактерная рвота возникает на последующих циклах химиотерапии при неэффективности противорвотной профилактики и/или препаратов резерва на предыдущих курсах лечения.

Противорвотные препараты

Антагонисты 5-НТЗ-рецепторов являются эффективными антиэметиками для профилактики острой тошноты и рвоты. Препараты обладают низкой токсичностью, включающей, главным образом, головную боль, запоры, реже наблюдаются диарея, головокружение, гипо- или гипертензия, проходящее нарушение зрения, слабость. В России зарегистрированы и успешно используются 4 представителя данной группы: ондансетрон, гранисетрон, трописетрон, палонсетрон. В контролируемых исследованиях Палонсетрон показал преимущество над другими 5НТЗ антагонистами, особенно при профилактике отсроченной тошноты и рвоты.

В связи с тем, что антагонисты 5-НТЗ-рецепторов имеют различный метаболизм в печени, у ряда пациентов с так называемым сверхбыстрым метаболическим фенотипом может наблюдаться ускоренное выведение трописетрона из организма, а следовательно – развитие неконтролируемой или рефрактерной рвоты. В данной ситуации целесообразна смена антиэметика.

Критерием эффективности противорвотной терапии является полное отсутствие (полный контроль) рвоты и тошноты в течение 24 ч (период развития острой рвоты) с момента введения противоопухолевых препаратов.

В настоящее время результаты проведенных сравнительных исследований позволяют рекомендовать внутривенный или пероральный прием 5-НТЗ-антагонистов за 30 мин до введения цитостатиков для профилактики тошноты и рвоты как при высокоэметогенной химиотерапии (ВЭХТ), так и при среднеэметогенной химиотерапии (СЭХТ).

Кортикостероиды.

Механизм противорвотного действия кортикостероидов неизвестен, хотя они давно и эффективно используются для профилактики острых и отсроченных эметических реакций.

Дексаметазон не назначают дополнительно при проведении режимов ХТ, уже содержащих дексаметазон. Дексаметазон противопоказан при терапии интерлейкином-2 и интерферонами.

Антагонисты нейрокининовых рецепторов-1 (NK1).

Первым представителем нового класса антиэметиков, внедренным в клиническую практику, является селективный блокатор рецепторов NK1 апрепитант (эменд). Препарат выпускается в форме желатиновых капсул, биодоступность которых составляет 60–65%, не зависит от приема пищи, максимальная концентрация в плазме наблюдается через 4 ч, период полувыведения – 9–13 ч.

Апрепитант, как и другие представители этого класса препаратов, является умеренным ингибитором и индуктором CYP3A4, что необходимо учитывать при одновременном использовании препаратов, метаболизирующихся этой же системой (например, апрепитант снижает эффективность гормональных контрацептивов, в связи с чем необходимо использование альтернативных методов контрацепции). Апрепитант практически не влияет на фармакокинетику 5-НТЗ-антагонистов, но повышает концентрацию кортикостероидов. В комбинации с апрепитантом доза дексаметазона должна быть снижена приблизительно на 50%.

При назначении апрепитанта/фосапрепитанта у пациентов, получающих антивитамины К (варфарин) необходимо дополнительно, до 2 раз в неделю, контролировать уровень МНО (международного нормализованного отношения) в связи с влиянием апрепитанта/фосапрепитанта на активность цитохромов.

Апрепитант назначается в дозе 125 мг в 1-й день за 1 ч до введения цитостатиков (в сочетании с антагонистом 5-НТЗ-рецепторов и дексаметазоном) и в дозе 80 мг во 2 и 3-й дни цикла ВЭХТ.

Блокаторы рецепторов допамина.

Подразделяются на замещенные бензамиды (метоклопрамид, итоприд), фенотиазины (хлорпромазин, или аминазин, прометазин, метопемазин), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол).

Бензамиды используются как антиэметики при отсроченной тошноте, рвоте и как препараты резерва для купирования неконтролируемой и рефрактерной рвоты.

Бензодиазепины (диазепам, лоразепам, альпразолам) используются в комбинированных режимах для усиления противорвотного эффекта других препаратов, профилактики условно-рефлекторной рвоты благодаря их седативным и анксиолитическим свойствам, а также в комплексной терапии неконтролируемой и рефрактерной рвоты.

Принципы современной противорвотной терапии

- Обязательность проведения, начиная с первого курса химиотерапии.
- Введение антиэметиков до начала введения первого цитостатика.
- Применение наиболее эффективных стандартных противорвотных комбинаций.
- Применение каждого антиэметика, входящего в комбинацию, в адекватных дозах.
- Соблюдение адекватной продолжительности противорвотной терапии.
- Соблюдение необходимых для сохранения эффективной концентрации интервалов между приемами антиэметиков.

Режимы профилактики и терапии эметических реакций у больных, получающих химио- и лучевую противоопухолевую терапию

Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при высокоэметогенной однократной химиотерапии

В настоящее время наиболее эффективной антиэметической комбинацией является комбинация противорвотных препаратов, включающая антагонист NK1-рецепторов + антагонист рецепторов серотонина (5-HT₃) + дексаметазон. Добавление бензодиазепинов и блокаторов H₂-рецепторов гистамина или ингибиторов протонной помпы проводится по показаниям на усмотрение лечащего врача (см. табл. 2)

Таблица 2.

Профилактика рвоты и тошноты при однократной высокоэметогенной химиотерапии

Группа	Препарат	День 1	День 2	День 3	День 4
Блокаторы NK1-рецепторов	Апрепитант	125 мг внутрь 1 раз в день за 60 мин до ХТ	80 мг внутри 1 раз утром	80 мг внутри 1 раз утром	---
	или Фосапрепитант	150 мг в/в капельно	---	---	---

		(однократно) за 30 минут до химиотерапии			
Глюкокортикоид	Дексаметазон	12 мг внутривенно 1 раз за 30-60 минут до ХТ	8 мг внутри 1 раз в день	8 мг внутри 1 раз в день	8 мг внутри 1 раз в день ± в день 5
Блокатор 5-НТЗ- рецепторов	Ондансетрон Гранисетрон Трописетрон Палонсетрон	8 мг в/в или 8-16мг* внутри за 30-60 минут до ХТ 1-3 мг в/в или 2 мг внутри за 30-60 минут до ХТ 5 мг в/в или внутри за 30-60 минут до ХТ 0.25 мг в/в или 0.5 мг внутри за 30-60 минут до ХТ			
± бензодиазепины	Лорезапам	0,5–2,0 мг внутри или внутривенно каждые 4–6 ч			
± Н2-блокаторы или ингибиторы протонной помпы					

* Рекомендованной дозой ондансетрона пациентов моложе 60 лет является 8 мг внутривенно и 16 мг перорально (в контролируемых исследованиях 8 мг п/о x 2 раза в сутки). У пациентов старше 60 лет рекомендованная доза ондансетрона 8 мг внутривенно и 8 мг перорально

Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при среднеэметогенной однократной химиотерапии

Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении химиотерапии препаратами со средним эметогенным потенциалом, должна начинаться до начала химиотерапии и проводиться не менее 3 дней после проведения химиотерапии (табл.3).

При использовании комбинации на основе антрациклинов и циклофосфана для предотвращения острой и отложенной рвоты должна быть использована терапия, включающая антагонист NK1-рецепторов + антагонист рецепторов серотонина (5-НТЗ) + дексаметазон как при высокоэметогенной химиотерапии (табл. 2). При некоторых среднеэметогенных режимах (ВЕР – блеомицин, этопозид, цисплатин и режимы включающие карбоплатин) рекомендовано назначение апрепитанта/фосапрепитанта в комбинации с 5-НТЗ антагонистом и дексаметазоном при профилактике острой тошноты и рвоты и апрепитанта/фосапрепитанта при профилактике отсроченной тошноты и рвоты (табл. 2).

Таблица 3.

Профилактика рвоты и тошноты при среднеэметогенной однократной химиотерапии

Группа	Препарат	День 1	День 2	День 3
Глюкокортикоид	Дексаметазон	8-12 мг внутривенно или внутрь за 30-60 минут до ХТ	8 мг внутрь	8 мг внутрь
Блокатор 5-НТЗ- рецепторов	Ондансетрон	8 мг в/в или 8-16мг* внутрь за 30-60 минут до ХТ		
	Гранисетрон	1 мг в/в или 2 мг внутрь за 30-60 минут до ХТ		
	Трописетрон	5 мг в/в или внутрь за 30-60 минут до ХТ		
	Палоносетрон	0.25 мг в/в или 0.5 мг внутрь за 30-60 минут до ХТ		
± бензодиазепины	Лорезапам	0,5–2,0 мг внутрь или внутривенно каждые 4–6 ч		
± Н2-блокаторы или ингибиторы протонной помпы				

* Рекомендованной дозой ондансетрона пациентов моложе 60 лет является 8 мг внутривенно и 16 мг перорально (в контролируемых исследованиях 8 мг п/о x 2 раза в сутки). У пациентов старше 60 лет рекомендованная доза ондансетрона 8 мг внутривенно и 8 мг перорально

Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при низкоэметогенной однократной химиотерапии

- Дексаметазон 8 мг внутрь или внутривенно в день 1.
- Или:
- 5-НТЗ-блокатор внутрь, в свечах или внутривенно однократно за 30–60 мин до ХТ.
- Или:
- Метоклопрамид 10–40 мг внутрь или внутривенно за 30–60 мин до ХТ.

Профилактика тошноты и рвоты при минимально эметогенной однократной химиотерапии

Профилактика не требуется.

Профилактика тошноты и рвоты при многодневной химиотерапии с высоким риском эметогенности

У пациентов, получающих многодневную химиотерапию, граница между острой и отсроченной тошнотой и рвотой стирается, перекрываются острый и отсроченный периоды, при этом имеет значение как индивидуальная эметогенность цитостатиков, так и их сочетания. Риск развития отсроченных эметических реакций зависит как от эметогенности режима, так и от эметогенного потенциала последнего введенного цитостатика. Поэтому профилактика тошноты и рвоты должна проводиться с 1-го дня цикла ХТ и еще в течение 2–3 дней после ее окончания. Антиэметики назначают

ежедневно на основе эметогенного потенциала цитостатиков, вводимых в тот или иной день. Выбор противорвотной комбинации осуществляется на основе препарата, обладающего наибольшей эметогенностью.

- Антагонист 5-НТЗ-рецепторов должен быть назначен до первого введения средне- или высокоэметогенного препарата.
- Дексаметазон должен быть назначен в 1-й день для средне- и высокоэметогенных препаратов внутрь или внутривенно, затем 2–3 дня после окончания ХТ. Дексаметазон не добавляют к режимам, уже содержащим дексаметазон.
- Апрепитант может быть назначен при высокоэметогенной многодневной химиотерапии с высоким риском развития отсроченной тошноты и рвоты в дозе 125 мг в день 1 и 80 мг в дни 2–5.

Терапия неконтролируемой (breakthrough) тошноты и рвоты

При возникновении неконтролируемой тошноты и рвоты, несмотря на плановое назначение стандартной для эметогенности данного режима химиотерапии антиэметической схемы, необходимо:

1. Исключить причины, не связанные с непосредственным назначением цитостатиков:
 - обструкция или парез (винкристин) кишечника;
 - метастазы в головной мозг;
 - гиперкальциемия, гипонатриемия, гипергликемия;
 - уремия;
 - назначение опиатов;
 - психофизиологические (рвота ожидания).

В случае их исключения перевести пациента на схему профилактики для более высокоэметогенного потенциала: с низкоэметогенного на среднеэметогенный и со среднеэметогенного на высокоэметогенный.
2. При возникновении неконтролируемой тошноты и рвоты на фоне стандартных противорвотных схем (без использования апрепитанта) необходимо при последующих курсах ввести в противорвотный режим апрепитант.
3. При возникновении неконтролируемой тошноты и рвоты на фоне 3-компонентной противорвотной схемы стандартного подхода нет. Можно:
 - а) Добавить к назначенному режиму один из препаратов иного класса из резервного списка:
 - бензодиазепины (лоразепам по 0,5–2 мг каждые 4–6 ч);
 - D2-блокаторы (метоклопрамид по 20 мг каждые 6 ч);
 - фенотиазины (аминазин 25 мг х 4 раза в сутки);

- бутирофеноны (галоперидол 1–2 мг каждые 4–6 ч).
- б) Заменить назначенный 5-НТЗ-блокатор другим представителем данного класса препаратов:
 - ондансетрон 24 мг внутрь или внутривенно в день;
 - гранисетрон 2 мг внутрь или 1 мг внутривенно в день.
- с) Назначать антиэметики строго по часам, а не при появлении тошноты или рвоты.
- д) Предпочтительным является парентеральный путь введения препаратов либо в ректальных свечах.
- е) Гидратация, коррекция электролитов.
- ф) При диспепсии добавить Н2-блокаторы или блокаторы протонной помпы.
- 4. Если тошнота/рвота контролируется – продолжать терапию, если не контролируется – проанализировать дозы препаратов и назначить другую комбинацию препаратов.

Профилактика условно-рефлекторной рвоты

1. Применение оптимальной профилактики тошноты и рвоты при каждом цикле ХТ.
2. Лоразепам по 0,5–2 мг на ночь накануне и утром перед химиотерапией.
3. Психотерапия, гипноз, акупунктура, арт-терапия.

Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении лучевой терапии

1. Высокоэметогенная лучевая терапия (тотальное облучение всего тела, тотальное облучение лимфоузлов)
 - а. Антагонисты 5-НТЗ рецепторов:
 - Ондансетрон 16–24 мг внутрь или внутривенно или внутримышечно или ректально. Либо:
 - Гранисетрон 2 мг внутрь или 1–3 мг внутривенно или внутримышечно. Либо:
 - Трописетрон 5 мг внутрь или внутривенно или внутримышечно.
 - б. Дексаметазон 4 мг внутрь или внутривенно или внутримышечно
Препараты применяют за 30–60 мин до облучения
2. Среднеэметогенная лучевая терапия (на область верхней части живота, верхней части туловища, НВІ)
 - а. Антагонисты 5-НТЗ рецепторов:
 - Ондансетрон 16–24 мг внутрь или внутривенно или внутримышечно или ректально. Либо:
 - Гранисетрон 2 мг внутрь или 1–3 мг внутривенно или внутримышечно. Либо:
 - Трописетрон 5 мг внутрь или внутривенно или внутримышечно.

б. Дексаметазон 4 мг внутрь или внутривенно или внутримышечно.

Препараты применяют за 30–60 мин до облучения.

3. Низкоэметогенная (облучение головного мозга, краниоспинальное, области головы – шеи, нижней части грудной клетки, таза) и минимально эметогенная (области молочных желез, конечностей) лучевая терапия. У данной группы пациентов проведения профилактики тошноты и рвоты не требуется. В случае если они начинают испытывать чувство тошноты и рвоты, можно назначить:
 - а. Ондансетрон 16 мг внутрь или внутривенно или внутримышечно или ректально. Либо:
 - б. Гранисетрон 2 мг внутрь или 1–3 мг внутривенно или внутримышечно. Либо:
 - с. Трописетрон 5 мг внутрь или внутривенно или внутримышечно.
 Препараты применяют за 30–60 мин до облучения.

Химиотерапия + лучевая терапия.

При проведении лучевого воздействия на фоне химиотерапии схема антиэметической профилактики рекомендуется по максимально эметогенному воздействию (по зоне лучевой нагрузки или по цитостатику), но может быть поднята на одну ступень при наличии 3 или более факторов риска (женский пол, малый прием алкоголя, страх перед лечением, возраст моложе 55 лет и тошнота и рвота в анамнезе).

Профилактика развития фебрильной нейтропении

Приложение 1: уровни доказательности

В настоящих клинических рекомендациях в квадратных скобках приведены уровни доказательности рекомендаций, в соответствии со шкалами, разработанными Американским обществом клинической онкологии (ASCO) и Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO).

Уровень	Тип доказательности
---------	---------------------

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

Степень	Градация
A	Достоверные данные о высокой клинической эффективности, настоятельно рекомендуется
B	Достоверные или убедительные данные об умеренной клинической эффективности, рекомендуется
C	Недостоверные данные об эффективности, которая не перевешивает риск или недостатки лечения (нежелательные явления, стоимость и т.д.), может применяться как один из вариантов

Приложение 2: схемы лекарственного лечения

Лимфома Ходжкина

ABVD

- Доксорубин 25 мг/м² в/в, дни 1 и 15
- Блеомицин 10 мг/м² в/в, дни 1 и 15
- Винбластин 6 мг/м² (суммарно не более 10 мг) в/в, дни 1 и 15

- Дакарбазин 375 мг/м² в/в, дни 1 и 15

Лечение возобновляется на 29 день

ВЕАСОРР-эскалированный

- Этопозид 200 мг/м² в/в, дни 1-3
- Доксорубицин 35 мг/м² в/в, день 1
- Циклофосфамид 1250 мг/м² в/в, день 1
- Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 8
- Блеомицин 10 мг/м² в/в, день 8
- Прокарбазин 100 мг/м² внутрь, дни 1-7 (возможна замена на дакарбазин 375 мг/м² в/в, день 1)
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-14
- Г-КСФ подкожно с 8 до 12 дня или до восстановления показателей лейкоцитов

Лечение возобновляется на 22 день

ВЕАСОРР-14

- Этопозид 100 мг/м² в/в, дни 1-3
- Доксорубицин 25 мг/м² в/в, день 1
- Циклофосфамид 650 мг/м² в/в, день 1
- Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 8
- Блеомицин 10 мг/м² в/в, день 8
- Прокарбазин 100 мг/м² внутрь, дни 1-7 (возможна замена на дакарбазин 375 мг/м² в/в, день 1)
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-7 (отмена преднизолона в один день на 8-й день цикла. При возникновении синдрома отмены – в 3 дня)
- Г-КСФ подкожно, дни 9-13

Лечение возобновляется на 15 день

Неходжкинские лимфомы

Монотерапия ритуксимабом

- Ритуксимаб 375 мг/м² в/в кап., 1 раз в неделю в течение 4 недель

R-CHOP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1

или

- 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
- Доксорубин 50 мг/м² в/в кап., день 1
- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон 100 мг внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

R-CVP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
 - или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

RB

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 1
 - или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 1 все циклы курса
- Бендамустин 90 мг/м² в/в кап., дни 1, 2

Лечение возобновляется на 22 день

R-miniCHOP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
 - или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
- Доксорубин 25 мг/м² в/в кап., день 1
- Циклофосфамид 400 мг/м² в/в кап., день 1
- Винкристин 1 мг в/в, день 1
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

R-CEPP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
 - или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
- Циклофосфамид 600 мг/м² в/в кап., дни 1, 8

- Этопозид 70 мг/м² в/в, дни 1-3
- Прокарбазин 60 мг/м² внутрь, дни 1-10
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 29 день

R-CEOP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Этопозид 75 мг/м² в/в, день 1
- Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

R-CNOP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Митоксантрон 10 мг/м² в/в, день 1
- Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

R-FND

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
- Флударабин 25 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Митоксантрон 10 мг/м² в/в кап., день 1
- Дексаметазон 20 мг в/в кап., дни 1-5

Лечение возобновляется на 29 день

R-FCM

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
- Флударабин 25 мг/м² в/в кап., дни 1-3

- Митоксантрон 10 мг/м^2 в/в кап., день 1
- Циклофосфамид 150 мг/м^2 в/в кап., дни 1-3

Лечение возобновляется на 29 день

R-BAC

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м^2 в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к , день 1
или
 - 375 мг/м^2 в/в кап., день 1 все циклы курса
- Бендамустин 70 мг/м^2 в/в кап., дни 2, 3
- Цитарабин 800 мг/м^2 в/в кап., дни 2, 3, 4

Лечение возобновляется на 29 день

CMED

- Циклофосфамид 750 мг/м^2 в/в кап., день 1
- Метотрексат 300 мг/м^2 в/в, день 1
- Лейковорин 15 мг в/в , через 24 часа после введения метотрексата и далее каждые 6 часов, всего 12 введений
- Этопозид 400 мг/м^2 в/в, дни 1, 2
- Дексаметазон 20 мг/м^2 внутрь, дни 1-5

R-CHOP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м^2 в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к , день 0
или
 - 375 мг/м^2 в/в кап., день 0 все циклы курса
- Доксорубин 50 мг/м^2 в/в кап., день 1
- Циклофосфамид 750 мг/м^2 в/в кап., день 1
- Винкристин $1,4 \text{ мг/м}^2$ (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Этопозид 100 мг/м^2 в/в кап., дни 1-3
- Преднизолон 40 мг/м^2 внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

R-MACOP-B

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м^2 в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к , день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11
или
 - 375 мг/м^2 в/в кап., день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11
- Доксорубин 50 мг/м^2 в/в кап., день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11
- Циклофосфамид 350 мг/м^2 в/в кап., день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11
- Винкристин $1,4 \text{ мг/м}^2$ (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1, нед. 2, 4, 6, 8, 10, 12

- Метотрексат 400 мг/м² в/в кап., день 1, нед. 2, 6, 10
- Лейковорин
- Блеомицин 10 мг/м² в/в, день 1, нед. 4, 8, 12
- Преднизолон 75 мг/сут. внутрь непрерывно 10 недель с постепенным снижением дозы в течение 11-12 недель или только недели 1, 3, 5, 7, 9, 11

DA-R-EPOCH

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 все циклы курса
- Этопозид 50 мг/м²/сут в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Доксорубицин 10 мг/м²/сут в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Винкристин 0,4 мг/м²/сут в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в, день 5
- Преднизолон 60 мг/м² 2 раза в день внутрь, дни 1-5
- Г-КСФ 300 мкг подкожно 6-15 дни

Лечение возобновляется на 22 день

В данной дозировке проводится 1 курс. Далее дозы этопозид, доксорубицин и циклофосфана корректируются относительно предыдущего в зависимости от низшего уровня показателей крови, определенных во время и после проведения курса, по следующей схеме:

- нейтрофилы выше $0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты выше $25 \times 10^9/\text{л}$ – увеличение доз на 25%
- Нейтрофилы менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ при 1-2 измерениях, тромбоциты выше $25 \times 10^9/\text{л}$ – сохранение доз предыдущего курса
- Нейтрофилы менее $0,5 \times 10^9$ при 3 и более измерениях, тромбоциты ниже $25 \times 10^9/\text{л}$ – редукция доз на 25%

SC-EPOCH-RR (режим лечения НХЛ у ВИЧ-инфицированных больных):

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 введение, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, дни 1, 5 или
 - 375 мг/м² в/в кап., дни 1, 5
- Этопозид 50 мг/м²/сут в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Доксорубицин 10 мг/м²/сут в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Винкристин 0,4 мг/м²/сут в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в, день 5
- Преднизолон 60 мг/м² внутрь, дни 1-5
- Г-КСФ 300 мкг подкожно 6-15 дни

Лечение возобновляется на 22 день.

Дозу циклофосфамида редуцируют

- на 25% при снижении нейтрофилов ниже $<0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $<25 \times 10^9/\text{л}$ в течение 2-4 дней
- на 50% при снижении нейтрофилов ниже $<0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $<25 \times 10^9/\text{л}$ в течение 5 и более дней.

DeVic (режим лечения НК/Т-клеточной лимфомы, назальный тип)

- Карбоплатин 200 мг/м^2 в/в, день 1
- Этопозид 67 мг/м^2 в/в, дни 1-3
- Ифосфамид $1,2 \text{ г/м}^2$ в/в, дни 1-3
- Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1-3

Лечение возобновляется на 22 день

SMILE (режим лечения НК/Т-клеточной лимфомы, назальный тип)

- Метотрексат 2 г/м^2 в/в кап. 6 часов, день 1
- Ифосфамид $1,5 \text{ г/м}^2$ в/в кап., дни 2-4
- L-аспарагиназа 6 000 МЕ/ м^2 в/в кап., дни 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20
- Этопозид 100 мг/м^2 в/в кап., дни 2-4
- Дексаметазон 40 мг в/в кап., дни 2-4

Каждый очередной курс после восстановления уровня нейтрофилов

Блочные режимы лечения

CODOX-M/IVAC

- CODOX-M (циклы 1, 3)
 - Циклофосфамид 800 мг/м^2 в/в, день 1
 - Винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ (не более 2 мг) в/в, дни 1, 8
 - Доксорубицин 40 мг/м^2 в/в, день 1
 - Циклофосфамид $200 \text{ мг/м}^2/\text{сут.}$ в/в, дни 2-5
 - Цитарабин 70 мг интратекально, дни 1, 3
 - Метотрексат 300 мг/м^2 в/в в течение 1 часа, далее – 2700 мг/м^2 в/в в течение последующих 23 часов (у больных старше 65 лет – 100 мг/м^2 в/в в течение 1 часа, далее – 900 мг/м^2 в/в в течение последующих 23 часов), день 10
 - Метотрексат 12 мг интратекально, день 15
 - Лейковорин 15 мг внутрь через 24 часа после интратекального введения метотрексата
 - Г-КСФ 5 мкг/кг подкожно до повышения уровня гранулоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$
- IVAC (циклы 2, 4)
 - Этопозид 60 мг/м^2 (на 500 мл физ. раствора или изотонического раствора глюкозы) в/в, дни 1-5
 - Ифосфамид $1,5 \text{ г/м}^2$ (у больных старше 65 лет – 1 г/м^2) в/в, дни 1-5

- Цитарабин 2 г/м^2 (у больных старше 65 лет – 1 г/м^2) в/в каждые 12 часов, дни 1-2 (всего 4 введения)
- Метотрексат 12 мг интратекально, день 5
- Г-КСФ подкожно до повышения уровня гранулоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$

Начало следующего блока – после стабилизации уровня гранулоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$ и уровня тромбоцитов $> 75 \times 10^9/\text{л}$ без поддержки Г-КСФ

R-HyperCVAD/R-HMA

- Циклы 1, 3, 5, 7 (HyperCVAD)
 - Циклофосфамид 300 мг/м^2 в/в каждые 12 часов, дни 1-3 (всего 6 введений)
 - Дексаметазон 40 мг в/в или внутрь, дни 1-4, 11-14
 - Доксорибуцин 50 мг/м^2 в/в непрерывной 24-часовой инфузией в центральный катетер, день 4
 - Винкристин 2 мг в/в, дни 4, 11
- Циклы 2, 4, 6, 8 (HMA)
 - Метотрексат 1000 мг в/в непрерывной 24-часовой инфузией, день 1
 - Цитарабин 3 г/м^2 (у больных старше 60 лет – 1 г/м^2) в/в каждые 12 часов, дни 2-3 (всего 4 введения)
 - Метилпреднизолон 50 мг в/в каждые 12 часов, дни 1-3 (всего 6 введений)
- Ритуксимаб 375 мг/м^2 в/в или ритуксимаб 1400 мг п/к (кроме первого введения), дни 1, 11 (циклы 1, 3) и дни 2, 8 (циклы 2, 4) – всего 8 введений
- Профилактика поражения ЦНС проводится на каждом курсе, суммарно 16 интратекальных введений:
 - Метотрексат 12 мг интратекально, день 2
 - Цитарабин 100 мг интратекально, день 7

R-MaxiCHOP/R-HD-AraC

- Циклы 1, 3, 5, (MaxiCHOP)
 - Циклофосфамид 1200 мг/м^2 в/в, день 1
 - Доксорибуцин 75 мг/м^2 в/в, день 1
 - Винкристин 2 мг в/в, день 1
 - Преднизолон 100 мг в/в или внутрь, дни 1-5
- Циклы 2, 4, 6 (HD-Ara-C)
 - Цитарабин 3 г/м^2 (у больных старше 60 лет – 2 г/м^2) в/в каждые 12 часов, дни 1-2 (всего 4 введения)
- Ритуксимаб 375 мг/м^2 в/в или ритуксимаб 1400 мг п/к (кроме первого введения), день 1 каждого цикла

Лечение возобновляется на 22 день или после восстановления показателей периферической крови

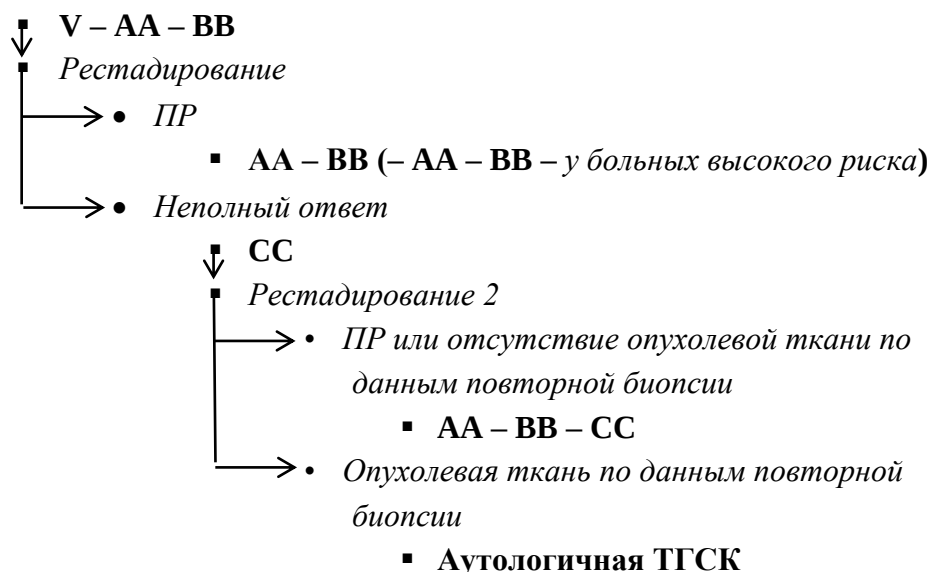
NHL-BFM 90 (В-НХЛ2004 маб.)

- Схема лечения:

- Группа низкого риска:

- V – A – B

- Группа промежуточного риска или высокого риска:



- Профаза (V)

- Преднизолон 30 мг/м² внутрь или в/в, дни 1-5
 - Циклофосфамид 200 мг/м² в/в, дни 1-5
 - Метотрексат 12 мг интратекально, день 1
 - Цитарабин 30 мг интратекально, день 1
 - Преднизолон 10 мг интратекально, день 1

- Блок А

- Дексаметазон 10 мг/м² в/в или внутрь, дни 1-5
 - Ифосфамид 800 мг/м² в/в, дни 1-5
 - Метотрексат 500 мг/м² в/в, день 1 (24-часовая инфузия)
 - Цитарабин 150 мг/м² в/в каждые 12 часов, дни 4-5 (всего 4 введения)
 - Этопозид 100 мг/м² в/в, дни 4-5
 - Метотрексат 12 мг интратекально, день 1
 - Цитарабин 30 мг интратекально, день 1
 - Преднизолон 10 мг интратекально, день 1

- Блок В

- Дексаметазон 10 мг/м² в/в или внутрь, дни 1-5
 - Циклофосфамид 200 мг/м² в/в, дни 1-5
 - Метотрексат 500 мг/м² в/в, день 1 (24-часовая инфузия)
 - Доксорубицин 25 мг/м² в/в, дни 4-5
 - Метотрексат 12 мг интратекально, день 1
 - Цитарабин 30 мг интратекально, день 1
 - Преднизолон 10 мг интратекально, день 1

- Блок АА

- Дексаметазон 10 мг/м² в/в или внутрь, дни 1-5

- Ифосфамид 800 мг/м^2 в/в, дни 1-5
- Метотрексат 5 г/м^2 в/в, день 1 (24-часовая инфузия) *(При лечении по протоколу В-НХЛ 2004 маб. - 1 г/м^2)*
- Винкристин $1,4 \text{ мг/м}^2$ (не более 2 мг) в/в, день 1
- Цитарабин 150 мг/м^2 в/в каждые 12 часов, дни 4-5 (всего 4 введения)
- Этопозид 100 мг/м^2 в/в, дни 4-5
- Метотрексат 6 мг интратекально, дни 1,5
- Цитарабин 15 мг интратекально, дни 1,5
- Преднизолон 5 мг интратекально, дни 1,5
- Блок ВВ
 - Дексаметазон 10 мг/м^2 в/в или внутрь, дни 1-5
 - Циклофосфамид 200 мг/м^2 в/в, дни 1-5
 - Метотрексат 5 г/м^2 в/в, день 1 (24-часовая инфузия) *(При лечении по протоколу В-НХЛ 2004 маб. - 1 г/м^2)*
 - Винкристин $1,4 \text{ мг/м}^2$ (не более 2 мг) в/в, день 1
 - Доксорубицин 25 мг/м^2 в/в, дни 4-5
 - Метотрексат 6 мг интратекально, дни 1,5
 - Цитарабин 15 мг интратекально, дни 1,5
 - Преднизолон 5 мг интратекально, дни 1,5
- Блок СС
 - Дексаметазон 20 мг/м^2 в/в или внутрь, дни 1-5
 - Виндезин 3 мг/м^2 (не более 5 мг) в/в, день 1
 - Цитарабин 2 г/м^2 в/в каждые 12 часов, дни 1-2 (всего 4 введения)
 - Этопозид 150 мг/м^2 в/в, дни 3-5
 - Метотрексат 12 мг интратекально, день 5
 - Цитарабин 30 мг интратекально, день 5
 - Преднизолон 10 мг интратекально, день 5
- Ритуксимаб 375 мг/м^2 в/в или ритуксимаб 1400 мг п/к (кроме первого введения), день 0 каждого блока (в рамках протокола В-НХЛ 2004 маб. в 0 день первых четырех блоков)

LMB

- Схема лечения:
 - Группа низкого риска
 - **COPAD – COPAD**
 - Группа промежуточного риска
 - **COP – COPADM #1 – COPADM #2 – CYM #1 – CYM #2 – m1**
 - Группа высокого риска
 - **COP – COPADM #1 – COPADM #2 – CYVE #1 – CYVE #2 – m1 – (ЛТ 24 Гр при поражении ЦНС) – m2 – m3 – m4**
- COP
 - Циклофосфамид 300 мг/м^2 в/в, день 1

- Винкристин 1 мг/м^2 (не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон 60 мг/м^2 внутрь или в/в, дни 1-7
- Метотрексат 15 мг + гидрокортизон 15 мг интратекально, день 1 (в группе высокого риска – в сочетании с цитарабином 30 мг в дни 1, 3, 5)
- **COPADM**
 - Винкристин $1,4 \text{ мг/м}^2$ (не более 2 мг) в/в, день 1 (+ день 6 в COPADM #2)
 - Метотрексат 3 г/м^2 в/в в течение 3 часов, в группе высоко риска 8 г/м^2 в течение 4 часов, день 1
 - Лейковорин 15 мг/м^2 в/в 4 раза в сутки, дни 2-4
 - Доксорубицин 60 мг/м^2 в/в, день 2
 - Циклофосфамид 500 мг/м^2 (1000 мг/м^2 в COPADM #2) в/в каждые 12 часов, дни 2-4 (всего 6 введений)
 - Преднизолон 60 мг/м^2 в/в или внутрь, дни 1-6
 - Метотрексат 15 мг + гидрокортизон 15 мг интратекально, дни 2, 6 (в группе высокого риска в сочетании с цитарабином 30 мг в дни 2, 4, 6)
- **COPAD**
 - Винкристин $1,4 \text{ мг/м}^2$ (не более 2 мг) в/в, дни 1, 6
 - Доксорубицин 60 мг/м^2 в/в, день 2
 - Циклофосфамид 500 мг/м^2 в/в каждые 12 часов, дни 2-4 (всего 6 введений)
 - Преднизолон 60 мг/м^2 в/в или внутрь, дни 1-6
- **CYM**
 - Метотрексат 3 г/м^2 в/в в течение 3 часов, день 1
 - Лейковорин 15 мг/м^2 в/в 4 раза в сутки, дни 2-4
 - Цитарабин $100 \text{ мг/м}^2/\text{сут.}$ непрерывная инфузия, дни 2-6
 - Метотрексат 15 мг + гидрокортизон 15 мг интратекально, день 2
 - Цитарабин 30 мг + гидрокортизон 15 мг интратекально, день 6
- **CYVE**
 - Цитарабин 50 мг/м^2 непрерывная 12-часовая инфузия (до высоких доз цитарабина, 20^{00} - 8^{00}), дни 1-5
 - Цитарабин 3 г/м^2 в/в (в течение 3 часов, 8^{00} - 11^{00}), дни 2-5
 - Этопозид 200 мг/м^2 в/в, дни 2-5 (14^{00} - 16^{00})
- **m1**
 - Винкристин $1,4 \text{ мг/м}^2$ (не более 2 мг) в/в, день 1
 - Метотрексат 3 г/м^2 в/в в течение 3 часов (в группе высокого риска 8 г/м^2 в течение 4 часов), день 1
 - Лейковорин 15 мг/м^2 в/в 4 раза в сутки, дни 2-4
 - Циклофосфамид 500 мг/м^2 в/в, дни 1, 2
 - Доксорубицин 60 мг/м^2 в/в, день 2
 - Преднизолон 60 мг/м^2 внутрь, дни 1-5
 - Метотрексат 15 мг + гидрокортизон 15 мг интратекально (в группе высокого риска в сочетании с цитарабином 30 мг), день 2

- m3 - аналогичен m1, но без высоких доз метотрексата и интратекального введения химиопрепаратов
- m2, m4
 - Этопозид 150 мг/м² в/в, дни 1-3
 - Цитарабин 100 мг/м²/сут. непрерывная 24-часовая инфузия, дни 1-5

Начало следующего блока – после стабилизации уровня гранулоцитов $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$ и уровня тромбоцитов $> 100 \times 10^9/\text{л}$ без поддержки Г-КСФ

Интервал между курсами поддерживающей терапии (m1-m4) – 28 дней

ЛБ-М-04

- Схема лечения: предфаза – А – С – А – С
- Предфаза
 - Циклофосфамид 200 мг/м² в/в, дни 1-5
 - Дексаметазон 10 мг/м² в/в, дни 1-5
- Блок А
 - Ифосфамид 800 мг/м² в/в, дни 1-5
 - Метотрексат 1,5 г/м² в/в (в течение 12 часов), день 1
 - Винкристин 2 мг в/в, день 1
 - Доксорубицин 50 мг/м² в/в, день 3
 - Цитарабин 150 мг/м² в/в каждые 12 часов, дни 4-5 (всего 4 введения)
 - Этопозид 100 мг/м² в/в, дни 4-5
 - Дексаметазон 10 мг/м² в/в, дни 1-5
- Блок С
 - Метотрексат 1,5 г/м² в/в (в течение 12 часов), день 1
 - Винбластин 5 мг/м² в/в, день 1
 - Цитарабин 2 г/м² в/в каждые 12 часов, дни 2-3 (всего 4 введения)
 - Этопозид 150 мг/м² в/в, дни 3-5
 - Дексаметазон 10 мг/м² в/в, дни 1-5

Профилактику нейтролейкемии проводят в 1 день предфазы и в 1 день каждого блока в виде интратекального введения химиопрепаратов:

- Цитарабин 30 мг
- Метотрексат 15 мг
- Преднизолон 30 мг

Ритуксимаб 375 мг/м² в/в или ритуксимаб 1400 мг п/к (кроме первого введения) в 0 день каждого блока (всего 4 введения)

Схемы для лечения рецидивов лимфом:

Схемы 2-ой линии (кандидаты для ВДХТ с аутоТГСК)

IGEV

- Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1-5
- Ифосфамид 2 г/м² в/в кап., дни 1-4
- Винорельбин 20 мг/м² в/в, день 1
- Гемцитабин 800 мг/м² в/в кап., дни 1, 5

DHAP

- Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1-4
- Цисплатин 100 мг/м² в/в кап. 24-часовая инфузия, день 1
- Цитарабин 2 г/м² в/в кап. 2 раза в день, день 2

ESHAP

- Этопозид 40 мг/м² в/в кап., дни 1-4
- Метилпреднизолон 500 мг в/в кап., дни 1-5
- Цисплатин 25 мг/м²/сут. в/в непрерывная инфузия, дни 1-4
- Цитарабин 2 г/м² в/в кап., день 5

MINE

- Ифосфамид 1330 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Месна 1330 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Этопозид 65 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Митоксантрон 8 мг/м² в/в кап., день 1

IVAM

- Ифосфамид 1500 мг/м² в/в кап., дни 1-5
- Этопозид 150 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Цитарабин 100 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Метотрексат 3000 мг/м² в/в кап., день 5

ICE

- Вепезид 100 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Ифосфамид 5 г/м² в/в 24-часовая инфузия, день 2
- Карбоплатин 400 мг/м² в/в кап., день 2

VBR

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 8, 15, 22 и день 1 каждого последующего цикла
 - или
 - 375 мг/м² в/в кап., дни 1, 8, 15, 22 и день 1 каждого последующего цикла
- Бортезомиб 1,6 мг/м² в/в, дни 1, 8, 15, 22
- Бендамустин 90 мг/м² в/в кап., дни 1, 2

Лечение возобновляется на 29 день

Всего 5 курсов

GEM-P

- Гемцитабин 1 г/м^2 в/в кап., дни 1, 8, 15
- Цисплатин 100 мг/м^2 в/в кап., день 15
- Метилпреднизолон 1 г в/в кап., дни 1-5

Лечение возобновляется на 29 день

AspMetDex (режим лечения НК/Т-клеточной лимфомы, назальный тип)

- L-аспарагиназа 6000 МЕ/м^2 в/в кап., дни 2, 4, 6, 8
- Метотрексат 3 г/м^2 в/в кап., день 1
- Дексаметазон 40 мг/м^2 в/в кап., дни 1-4

Лечение возобновляется на 29 день

Схемы 2-ой линии (не кандидаты для ВДХТ с аутоТГСК)

GDP

- Цисплатин 100 мг/м^2 в/в кап., день 1
- Гемцитабин 1000 мг/м^2 в/в кап., дни 1, 8
- Дексаметазон 40 мг внутрь, дни 1-4

GemOx

- Гемцитабин 1 г/м^2 в/в кап., день 1
- Оксалиплатин 100 мг/м^2 в/в кап., день 1

ViGePP

- Винорельбин 25 мг/м^2 в/в, день 1, 8
- Гемцитабин 800 мг/м^2 в/в, дни 1, 8, 15
- Прокарбазин 100 мг/м^2 внутрь, 1-7
- Дексаметазон 60 мг/м^2 внутрь, дни 1-15

СЕМ

- Ломустин 100 мг/м^2 внутрь, день 1
- Этопозид 100 мг/м^2 внутрь, дни 1-3, 21-23
- Метотрексат 30 мг/м^2 в/м, дни 1, 8, 21, 23

DEXA-BEAM

- Дексаметазон 24 мг внутрь, дни 1-10
- Кармустин 60 мг/м^2 в/в кап., день 2
- Мелфалан 20 мг/м^2 в/в, день 3

- Этопозид 200 мг/м² в/в кап., дни 4-7
- Цитарабин 100 мг/м² в/в кап. 2 раза в день, дни 4-7

miniBEAM

- Кармустин 60 мг/м² в/в кап., день 1
- Этопозид 75 мг/м² в/в кап., дни 2-5
- Цитарабин 100 мг/м² в/в кап. 2 раза в день, дни 2-5
- Мелфалан 30 мг/м² в/в, день 6

BAEM

- Ломустин 100 мг/м² внутрь, 1 день
- Цитарабин 100 мг/м² в/в кап. 2 раза в день, дни 1-5
- Этопозид 100 мг/м² в/в кап., дни 3-5
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5

PERC

- Преднизолон 20 мг внутрь
- Циклофосфамид 50 мг внутрь
- Этопозид 50 мг внутрь
- Прокарбазин 50 мг внутрь

Препараты принимаются ежедневно до снижения уровня лейкоцитов ниже $3 \times 10^9/\text{л}$, и возобновляется после восстановления показателей крови в ежедневном режиме, через день или в фракционированном режиме (5 дней в неделю, 2 дня перерыв) в зависимости от индивидуальной переносимости. Ежедневная доза препаратов всегда остается постоянной, возможно только изменение количества дней в неделю, которые принимаются препараты.

Хронический лимфолейкоз

Монотерапия

Монотерапия хлорамбуцилом – курсовой формат

- Хлорамбуцил 10 мг/м² внутрь, дни 1-7

Лечение возобновляется на 29 день

Монотерапия хлорамбуцилом – постоянный формат

- Хлорамбуцил 0,07 – 0,2 мг/кг внутрь, ежедневно 2-4 недели с последующим подбором дозы

Монотерапия бендамустином

- Бендамустин 90 мг/м² в/в, дни 1,2

Лечение возобновляется на 29 день

Монотерапия офатумумабом

- В 1 день офатумумаб вводится в дозе 300 мг. Все остальные введения осуществляют в дозе 2000 мг. Сначала препарат вводится 1 раз в неделю на протяжении 8 недель (8 введений в дозе 2000 мг), затем 1 раз в месяц, всего 4 раза. Общее число введений офатумумаба – 15.

Монотерапия алемтузумабом

- Алемтузумаб 30 мг п/к 3 раза в неделю, 12-18 недель

Полихимиотерапия

FCR внутривенный

- Ритуксимаб 1 цикл – 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы – 500 мг/м² в/в кап., день 1
- Флударабин 25 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Циклофосфамид 250 мг/м² в/в кап., дни 1-3

Лечение возобновляется на 29 день

FCR пероральный

- Ритуксимаб 1 цикл – 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы – 500 мг/м² в/в кап., день 1
- Флударабин 40 мг/м² внутрь, дни 1-3
- Циклофосфамид 250 мг/м² внутрь, дни 1-3

Лечение возобновляется на 29 день

FCR-Lite

- Ритуксимаб 1 цикл – 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы – 500 мг/м² в/в кап., день 1
- Флударабин 20 мг/м² внутрь, дни 1-3
- Циклофосфамид 150 мг/м² внутрь, дни 1-3

Лечение возобновляется на 29 день

R-FCM

- Ритуксимаб 1 цикл – 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы – 500 мг/м² в/в кап., день 1
- Флударабин 25 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Циклофосфамид 200 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Митоксантрон 6 мг/м² в/в кап., день 1

Лечение возобновляется на 29 день

RB

- Ритуксимаб 1 цикл – 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы – 500 мг/м² в/в кап., день 1
- Бендамустин 90 мг/м² в/в кап., дни 1, 2

Лечение возобновляется на 29 день

FluCam

- Флударабин 25 мг/м² в/в, дни 1-3
- Алемтузумаб 30 мг п/к, дни 1-3

Лечение возобновляется на 29 день

CamPred

- Алемтузумаб 30 мг п/к, дни 1, 3, 5, 8, 10, 12, 15, 17, 19, 22, 24, 26
- Метилпреднизолон 1 г в/в кап., дни 1-5

Лечение возобновляется на 29 день

R-HDMP

- Ритуксимаб 375 мг/м² в/в кап., дни 1, 8, 15, 22
- Метилпреднизолон 1 г/м² в/в кап., дни 1-3

Лечение возобновляется на 29 день

Проводят 3 курса

FBR

- Флударабин 20 мг/м² в/в кап., дни 2-4 (первый цикл), далее – дни 1-3
- Бендамустин 30 мг/м² в/в кап., дни 1-3 (после флударабина)
- Ритуксимаб 1 цикл – 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы – 500 мг/м² в/в кап., день 1

Лечение возобновляется на 29 день

Chl-R

- Ритуксимаб 1 цикл – 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы – 500 мг/м² в/в кап., день 1
- Хлорамбуцил 10 мг/м² внутрь, дни 1-7

Лечение возобновляется на 29 день

R-CD

- Ритуксимаб 1 цикл – 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы – 500 мг/м² в/в кап., день 1
- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Дексаметазон 12 мг в/в или внутрь, дни 1-7

Лечение возобновляется на 29 день

R-CHOP

- Ритуксимаб 1 цикл – 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы – 500 мг/м² в/в кап., день 1
- Доксорубин 50 мг/м² в/в кап., день 1
- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон 100 мг внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

Волосатоклеточный лейкоз

Интерферон-α

- Интерферон-α 3 млн МЕ п/к х 3 раза в неделю
 - При глубокой лейкопении – интерферон-α 1 млн МЕ п/к х 2-3 раза в неделю.
 - При отсутствии лейкопении и удовлетворительной переносимости возможно назначение интерферона-α 3 млн МЕ п/к ежедневно.

Кладрибин

- Стандартные режимы применения кладрибина:
 - 0,1 мг/кг/сут п/к х 7 дней
 - или
 - 0,14 мг/кг/сут х 5 дней подкожно.
- Возможно введение кладрибина в виде постоянной или двухчасовой инфузии
- Вариант режима применения кладрибина при проведении курса у больного с глубокой нейтропенией:
 - 0,14 мг/кг/день п/к или в/в в течение 2 часов х 1 раз в неделю х 6 недель в виде подкожной инъекции или двухчасовой внутривенной инфузии.

Кладрибин + ритуксимаб (CR)

- Кладрибин в одном из указанных режимов
- Ритуксимаб 4-8 введений с интервалом от 1 нед. до 3 мес.
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 введение, далее ритуксимаб 1400 мг п/к
 - или
 - 375 мг/м² в/в кап.

Множественная миелома

Схемы лечения первичных больных, не являющихся кандидатами на трансплантацию

VMP

- 1-4 курсы:

- Мелфалан 9 мг/м² внутрь, дни 1-4
- Преднизолон 60 мг/м² внутрь, дни 1-4
- Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32

Лечение возобновляется на 43 день

- 5-9 курсы:

- Мелфалан 9 мг/м² внутрь, дни 1-4
- Преднизолон 60 мг/м² внутрь, дни 1-4
- Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 8, 22, 29

Лечение возобновляется на 43 день

- Альтернативный вариант:

- Мелфалан 9 мг/м² внутрь, дни 1-4
- Преднизолон 60 мг/м² внутрь, дни 1-4
- Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 8, 15, 22

Лечение возобновляется на 36 день

Проводят 9 курсов

- Модифицированный вариант

- Мелфалан 9 мг/м² внутрь, дни 1-4
- Преднизолон 60 мг/м² внутрь, дни 1-4
- Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32

Проводят 1 курс, затем начиная с 43 дня 8 курсов в следующем режиме:

- Мелфалан 9 мг/м² внутрь, дни 1-4
- Преднизолон 60 мг/м² внутрь, дни 1-4
- Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 8, 22, 29

Лечение возобновляется на 36 день

VD

- 1-4 курсы:

- Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 4, 8, 11
- Дексаметазон 20 мг внутрь, дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12

Лечение возобновляется на 22 день

- 5-8 курсы:

- Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 4, 8, 11
- Дексаметазон 20 мг внутрь, дни 1, 2, 4, 5,

Лечение возобновляется на 22 день

VCP (для больных множественной миеломой старше 75 лет)

- Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 8, 15, 22

- Преднизолон 30 мг/м² внутрь, дни 1-4
- Циклофосфамид 50 мг внутрь, дни 1-21

Лечение возобновляется на 36 день

Проводят 8-9 курсов

МР (7-дневная)

- Мелфалан 8-10 мг внутрь, дни 1-7
- Преднизолон 60 мг внутрь, дни 1-7

Лечение возобновляется на 43 день

Проводят до достижения фазы плато

МР (4-дневная)

- Мелфалан 9 мг/м² внутрь, дни 1-4
- Преднизолон 100 мг внутрь, дни 1-4

Лечение возобновляется на 43 день

Проводят до достижения фазы плато

СР

- Циклофосфамид 200 мг в/м ежедневно или 400 мг в/м через день под контролем показателей крови. Прервать при нейтрофилах $< 1 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитах $< 75 \times 10^9/\text{л}$ Средняя суммарная доза составляет 6-8 г.
- Преднизолон 40-60 мг/м² внутрь, дни 1-7

Лечение возобновляется на 21-28 день после восстановления показателей крови.

Монотерапия дексаметазоном

- Дексаметазон 40 мг внутрь, дни 1-4, 9-12, 17-20

Лечение возобновляется на 29-35 день

Схемы индукционной терапии первичных больных – кандидатов на аутологичную трансплантацию

PAD

- Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 4, 8, 11
- Доксорубицин 9 мг/м² в виде постоянной инфузии или ежедневно болюсно, дни 1-4
- Дексаметазон 40 мг в/в кап. или внутрь, 1 цикл – дни 1-4 и 8-11, далее – дни 1-4

Лечение возобновляется на 22 день

VCD

- Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 4, 8, 11
- Циклофосфамид 400 мг в/в кап., дни 1, 8

или 200 мг в/в кап., дни 1, 4, 8, 11

или 50 мг внутрь, дни 1-14

- Дексаметазон 40 мг в/в кап. или внутрь, 1 цикл – дни 1-4 и 8-11, далее – дни 1-4

или 20 мг внутрь, дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12

Лечение возобновляется на 22 день

Схемы лечения рецидивов

Монотерапия бортезомибом

- 1-8 курсы:
 - Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 4, 8, 11

Лечение возобновляется на 22 день

- 9-11 курсы:
 - Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 8, 15, 22

Лечение возобновляется на 36 день

Vel+PLD

- Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 4, 8, 11
- Липосомальный доксорубин 30 мг/м² в/в, день 4

Лечение возобновляется на 22 день

Проводят 8 курсов

VCD с непрерывным приемом циклофосфида

- 1-8 курсы:
 - Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 4, 8, 11
 - Циклофосфамид 50 мг внутрь, дни 1-21
 - Дексаметазон 20 мг внутрь, дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12

Лечение возобновляется на 22 день

- 9-11 курсы:
 - Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 8, 15, 22
 - Циклофосфамид 50 мг внутрь, дни 1-35
 - Дексаметазон 20 мг внутрь, дни 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23

Лечение возобновляется на 36 день

CVD

- Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 4, 8, 11
- Циклофосфамид 500 мг внутрь, дни 1, 8, 15
- Дексаметазон 20 мг внутрь, дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12

Лечение возобновляется на 22 день

Проводят 9 курсов

RD

- Леналидомид 25 мг внутрь, дни 1-21
- Дексаметазон 40 мг внутрь, 1-4 циклы – дни 1-4, 9-12, 17-20, далее – только дни 1-4

Лечение возобновляется на 29 день

Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности

RD модифицированный

- Леналидомид 25 мг внутрь, дни 1-21
- Дексаметазон 40 мг внутрь, 1-4 циклы – дни 1-4, 15-18, далее – только дни 1, 8, 15, 22

Лечение возобновляется на 29 день

Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности

VRD

- Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в, дни 1, 8, 15
- Леналидомид 25 мг внутрь, дни 1-14
- Дексаметазон 20 мг внутрь, дни 1, 2, 8, 9, 15, 16

Лечение возобновляется на 22 день

VMCP

- Винкристин 1 мг/м² в/в, день 1
- Мелфалан 6 мг/м² внутрь, дни 1-4
- Циклофосфамид 125 мг/м² в/в, дни 1-4
- Преднизолон 60 мг/м² внутрь, дни 1-4

Лечение возобновляется на 22-29 день

VBAR

- Винкристин 1 мг/м² в/в, день 1
- Кармустин 30 мг/м² в/в, день 1 (может быть заменен на ломустин 80 мг/сут. внутрь)
- Доксорубицин 30 мг/м² в/в, день 1
- Преднизолон 60 мг/м² внутрь, дни 1-4

Лечение возобновляется на 22-29 день

VBMCP (M2)

- Винкристин 1,2 мг/м² в/в, день 1
- Кармустин 30 мг/м² в/в, день 1 (может быть заменен на ломустин 80 мг/сут. внутрь)
- Мелфалан 8 мг/м² внутрь, дни 1-4
- Циклофосфамид 400 мг/м² в/в, день 1

- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-7

Лечение возобновляется на 36-43 день

CD

- Циклофосфамид 600 мг/м² в/в, дни 1-4
- Дексаметазон 40 мг внутрь, дни 1-4

Лечение возобновляется на 29 день

ДСЕР

- Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1-4
- Циклофосфамид 400 мг/м² в/в 24-часовая инфузия, дни 1-4
- Этопозид 40 мг/м² в/в 24-часовая инфузия, дни 1-4
- Цисплатин 15 мг/м² в/в 24-часовая инфузия, дни 1-4 (доза снижается при почечной недостаточности)
- Г-КСФ с 5 дня до восстановления уровня нейтрофилов

Лечение возобновляется на 29 день или откладывается на 5-10 дней по клиническим показаниям

ВР

- Бендамустин 100 мг/м² в/в в дни 1, 2
- Преднизолон 1мг/кг внутрь в дни 1-7

Лечение возобновляется на 29 день

ВВД

- Бендамустин 70 мг/м² в/в в дни 1, 4
- Бортезомиб 1,3мг/м² в/в в дни 1, 4, 8, 11
- Дексаметазон 20 мг внутрь в дни 1, 4, 8, 11

Лечение возобновляется на 29 день

VD-PACE

- Бортезомиб 1,3 мг/м² в/в струйно, дни 1, 4, 8, 11
- Дексаметазон 40 мг в/в или внутрь, дни 4-7
- Цисплатин 10 мг/м² в/в 24-часовая инфузия, дни 4-7
- Доксорубицин 10 мг/м² в/в 24-часовая инфузия, дни 4-7
- Циклофосфамид 400 мг/м² в/в 24-часовая инфузия, дни 4-7
- Этопозид 40 мг/м² в/в 24-часовая инфузия, дни 4-7
- Г-КСФ при снижении числа лейкоцитов менее $1 \times 10^9/\text{л}$ до восстановления уровня нейтрофилов

Лечение возобновляется при полном восстановлении показателей крови на 29-36 дни

Макроглобулинемия Вальденстрема

Монотерапия ритуксимабом

- Ритуксимаб 375 мг/м^2 в/в кап., 1 раз в неделю в течение 4 недель

Курс повторяют через 12 недель

BR

- Бортезомиб $1,6 \text{ мг/м}^2$ в/в, дни 1, 8, 15
- Ритуксимаб
 - 375 мг/м^2 в/в кап. 1 введение, далее ритуксимаб 1400 мг п/к , дни 1, 8, 15, 22 в 1 и 4 циклах
 - или
 - 375 мг/м^2 в/в кап., дни 1, 8, 15, 22 в 1 и 4 циклах

Лечение возобновляется на 29 день

Проводят 6 циклов

BDR

- Бортезомиб $1,3 \text{ мг/м}^2$ в/в, дни 1, 4, 8, 11
- Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1, 4, 8, 11
- Ритуксимаб
 - 375 мг/м^2 в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к , день 11
 - или
 - 375 мг/м^2 в/в кап., день 11 все циклы курса

Лечение возобновляется на 22 день (первые 4 цикла), далее проводится 1 раз в 12 недель (дополнительно 4 цикла)

RCD

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м^2 в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к , день 1
 - или
 - 375 мг/м^2 в/в кап., день 1 все циклы курса
- Циклофосфамид 100 мг/м^2 внутрь 2 раза в день, дни 1-5
- Дексаметазон 20 мг в/в, день 1

Лечение возобновляется на 22 день

Проводят 6 циклов

CPR

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м^2 в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к , день 1
 - или
 - 375 мг/м^2 в/в кап., день 1 все циклы курса
- Циклофосфамид 1 г/м^2 в/в, день 1

- Преднизолон 100 мг внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

Проводят 6-8 циклов

Монотерапия флударабином

- Флударабин 25 мг/м² в/в, дни 1-5

Лечение возобновляется на 29 день

Циклов 4-6 курсов

FR

- Ритуксимаб 375 мг/м² в/в 1 раз в неделю, 8 введений
- Флударабин 25 мг/м² в/в, дни 1-5, лечение возобновляется на 29 день, проводят 4-6 циклов

Монотерапия кладрибином

- Кладрибин 0,1 мг/кг в/в, дни 1-7

Лечение возобновляется на 29 день

Проводят 2 курса

Кладрибин + ритуксимаб

- Кладрибин 0,1 мг/кг в/в, дни 1-5
- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 1 все циклы курса

Лечение возобновляется на 29 день

Проводят 4 цикла

Бендамустин + ритуксимаб

- Бендамустин 90 мг/м² в/в, дни 1, 2
- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 1 все циклы курса

Лечение возобновляется на 29 день

Проводят 4-6 циклов

Монотерапия хлорамбуцилом

- Хлорамбуцил 0,1 мг/кг внутрь длительно под контролем клинического анализа крови до фазы плато

Хлорамбуцил + преднизолон

- Хлорамбуцил 6-8 мг внутрь, дни 1-7
- Преднизолон 50 мг внутрь, дни 1-7

Лечение возобновляется на 29-43 дни

Режимы антихеликобактерной терапии (для лечения MALT-лимфомы желудка)²²

Первая линия антихеликобактерной терапии

- Ингибитор протоновой помпы²³
- Кларитромицин 500 мг х 2 раза
- Амоксициллин 1000 мг х 2 раза

Продолжительность лечения 14 дней

- Висмута трикалия дицитрат 120 мг х 2 раза
- Ингибитор протоновой помпы¹⁹
- Кларитромицин 500 мг х 2 раза
- Амоксициллин 1000 мг х 2 раза

Продолжительность лечения 14 дней

- Висмута трикалия дицитрат 120 мг х 2 раза
- Ингибитор протоновой помпы¹⁹
- Тетрациклин 500 мг х 2 раза (х 4 раза во второй линии)
- Метронидазол 500 мг х 3 раза

Продолжительность лечения 10-14 дней (может применяться во 2 линии, если не применялась ранее)

- Ингибитор протоновой помпы¹⁹
- Амоксициллин 1000 мг х 2 раза

5 дней

+

- Ингибитор протоновой помпы¹⁹
- Кларитромицин 500 мг х 2 раза
- Тинидазол 500 мг х 2 раза

5 дней (может применяться во 2 линии, если не применялась ранее)

²² Выбор режима антихеликобактерной терапии должен быть основан на рекомендациях консенсуса Маастрихт-IV/Флоренция 2010 г.

²³ Ингибиторы протоновой помпы:

- Рабепразол 20 мг х 2 раза
- Омепразол 20 мг х 2 раза
- Эзомепразол 20 мг х 2 раза
- Лансопразол 30 мг х 2 раза
- Пантопразол 40 мг х 2 раза

Вторая линия антихеликобактерной терапии

- Ингибитор протонной помпы¹⁹
- Амоксициллин 1000 мг х 2 раза
- Фуразолидон 200 мг х 2 раза

Продолжительность лечения 10 дней

- Ингибитор протонной помпы¹⁹
- Амоксициллин 1000 мг х 2 раза
- Тетрациклин 500 мг х 4 раза

Продолжительность лечения 10 дней (если ранее не применялась классическая квадротерапия)

Режимы кондиционирования при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

При аутологичной ТГСК

BEAM

- BCNU 300 мг/м², день -6,
- Этопозид 100-200 мг/м² 2 раза в день, дни с -5 до -2
- Цитарабин 200 мг/м², дни с -5 до -2
- Мелфалан 140 мг/м², день -1

CBV

- BCNU 300 мг/м², день -6
- Этопозид 100-200 мг/м² 2 раза в день, дни с -5 до -2
- Циклофосфан 1,2 -1,8 г/м²/сут, дни с -5 до -2

Bu/Cy

- Бусульфан 4 мг/кг/сут за 4 приема, дни с -7 до -4
- Циклофосфамид 60 мг/кг/сут, дни -3 и -2.

При аллогенной ТГСК.

Flu/Mel

- Флударабин 30 мг/м²/сут, дни с -7 до -3
- Мелфалан 70 мг/м², дни -2, -1

Flu/Bu

- Флударабин 30 мг/м²/сут, дни с -9 до -5

- Бусульфан 2 мг/кг/сут, дни с -6 до -3

Flu/Cy

- Флударабин 30 мг/м²/сут, дни с -7 до -3
- Циклофосфамид 60 мг/кг/сут, дни -2, -1

Flu/Bu/TT

- Флударабин 30 мг/м²/сут, дни с -7 до -3
- Бусульфан 2 мг/кг/сут, дни с -6 до -3
- Тиотепа 5 мг/м², день -2

Flu/TBI

- Флударабин 30 мг/м²/сут, дни --4, -3, -2
- Тотальное облучение тела 2 Гр, день 0

Библиография**Лимфома Ходжкина**

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009; том 20, №3, приложение 1.
2. «Клиническая онкогематология», издание 2-е, Руководство для врачей под ред. проф. Волковой М.А., Москва, Медицина, 2007, стр. 679-723.
3. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol 1989;7:1630-1636.
4. Демина Е.А., Тумян Г.С., Унукова Е.Н., и соавт. Современные возможности лечения первичных больных лимфомой Ходжкина и причины неудач лечения. Онкогематология. 2007;2:24-30
5. Engert A, Franklin J, Eich HT et al. Two Cycles of Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, and Dacarbazine Plus Extended-Field Radiotherapy Is Superior to Radiotherapy Alone in Early Favorable Hodgkin's Lymphoma: Final Results of the GHSG HD7 Trial. JCO. 2007;3495-3502
6. Engert A, Plutschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2010;363:640-652.
7. Ткачев С.И., Демина Е.А., Трофимова О.П., Сахаровская В.Г. Современное лечение больных с ранними стадиями лимфомы Ходжкина. Вопросы онкологии. 2007;53(1):114-117
8. Morschhauser F, Brice P, Fermé C et al. Risk-Adapted Salvage Treatment With Single or Tandem Autologous Stem-Cell Transplantation for First Relapse/Refractory Hodgkin's Lymphoma: Results of the Prospective Multicenter H96 Trial by the GELA/SFGM Study Group. JCO. 2008:5980-5987
9. Sieniawski M, Franklin J, Nogova L et al. Outcome of Patients Experiencing Progression or Relapse After Primary Treatment With Two Cycles of Chemotherapy and Radiotherapy for Early-Stage Favorable Hodgkin's Lymphoma. JCO 2007;25:2000-2005
10. Josting A, Nogová L, Franklin J, et al. Salvage Radiotherapy in Patients With Relapsed and Refractory Hodgkin's Lymphoma: A Retrospective Analysis From the German Hodgkin Lymphoma Study Group. JCO 2005;23:1522-1529
11. Sureda A, Robinson S, Canals S et al. Reduced-Intensity Conditioning Compared With Conventional Allogeneic Stem-Cell Transplantation in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma: An Analysis From the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. JCO. 2008;26:455-462.
12. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early Interim 2-[18F]Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography Is Prognostically Superior to International Prognostic Score in Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: A Report From a Joint Italian-Danish Study. JCO 2007;25:3746-3752
13. Cheson BD, Pfistner B, Juweid VE et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. JCO. 2007;25:579-586

14. Federico M, Luminari S, Iannitto E et al. ABVD Compared With BEACOPP Compared With CEC for the Initial Treatment of Patients With Advanced Hodgkin's Lymphoma: Results From the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *JCO* 2009;27:805-811
15. Behringer K, Thielen I, Mueller H et al. Fertility and gonadal function in female survivors after treatment of early unfavorable Hodgkin lymphoma (HL) within the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *Ann Oncol*. 2012;23(7):1818-25.
16. Пылова И.В., Шмаков Р.Г., Демина Е.А., и соавт. Эффективность защиты яичников при проведении химиотерапии у женщин с лимфомой Ходжкина. *Акушерство и гинекология*. 2011;7(1):40-45
17. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379(9828):1791-1799
18. Engert A, Bredenfeld H, Döhner H et al. Pegfilgrastim support for full delivery of BEACOPP-14 chemotherapy for patients with high-risk Hodgkin's lymphoma: results of a phase II study. *Haematologica*. 2006;91(4):546-9.
19. Sieber M, Bredenfeld H, Josting A et al. 14-Day Variant of the Bleomycin, Etoposide, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine, and Prednisone Regimen in Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: Results of a Pilot Study of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group *JCO* 2003;21(9):1734-1739
20. Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007;357(19):1916-27
21. Borchmann P, Engert A, Pluetschow A et al. Dose-Intensified Combined Modality Treatment with 2 Cycles of BEACOPP Escalated Followed by 2 Cycles of ABVD and Involved Field Radiotherapy (IF-RT) Is Superior to 4 Cycles of ABVD and IFRT in Patients with Early Unfavourable Hodgkin Lymphoma (HL): An Analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD14 Trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*.2008;112:367
22. Ekstrand B, Lucas L, Horwitz S et al. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. *Blood*. 2003;101:4285-4289
23. Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F, et al. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood*. 2008;111:109-111
24. Kobe C, Dietlein M, Franklin J et al. Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2008;112:3989-3994
25. Hutchings M, Loft A, Hansen M et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2006;107:52-59

26. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9323):2065-71
27. Peggs KS, Hunter A, Chopra R, et al. Clinical evidence of a graft-versus-Hodgkin's-lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation. *Lancet*. 2005;365(9475):1934-41
28. Santoro A, Magagnoli M, Spina M, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2007;92:35-41
29. Behringer K, Thielen I, Mueller H, et al. Fertility and gonadal function in female survivors after treatment of early unfavorable Hodgkin lymphoma (HL) within the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *Ann Oncol*. 2012;23(7):1818-25
30. Eichenauer DA, Engert A. Is there a role for BEACOPP (bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone) in relapsed Hodgkin lymphoma? *Leukemia & Lymphoma* 2009;50(11):1733-1734
31. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. ABVD Alone versus Radiation-Based Therapy in Limited-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2012;366:399-408
32. Nogova L, Reineke T, Brillant C, et al. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2008;26:434-439
33. Jackson C, Sirohi B, Cunningham D, et al. Lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma—clinical features and treatment outcomes from a 30-year experience. *Annals of Oncology* 2010;21:2061-2068
34. Advani RH, Horning SJ, Hoppe RT, et al. Frontline Therapy of Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma with Rituximab: The Stanford University Experience. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2011;118:2686
35. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al. Second cancer risk after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: a collaborative British cohort study. *J Clin Oncol* 2011;29:4096-4104.
36. El-Galaly T, Mylam KJ, Brown P, et al. PET/CT surveillance in patients with Hodgkin lymphoma in first remission is associated with low positive predictive value and high costs. *Haematologica*. 2012;97:931-936.
37. Puig N, Pintilie M, Seshadri T, et al. Different response to salvage chemotherapy but similar post-transplant outcomes in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2010;95:1496-1502
38. Connors JM. Positron Emission Tomography in the Management of Hodgkin Lymphoma *Hematology*. 2011:317-322
39. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:2183-2189

Фолликулярная лимфома

1. Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы. «Клиническая онкогематология», издание 2-е, Руководство для врачей под ред. проф. Волковой М.А., Москва, Медицина, 2007, стр. 724-770.
2. Поддубная И.В., Тимофеева О.Л. Неходжкинские лимфомы у лиц пожилого возраста. «Гериатрическая гематология. Заболевания системы крови в старших возрастных группах». Под редакцией Л.Д. Гриншпун, А.В. Пивника. 2012;2:143-168
3. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. Blood. 1997;89(11):3909-18.
4. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood. 2004;104:1258-1265
5. Buske C, Hoster E, Dreyling M, Hasford J, et al. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high risk from intermediate or low risk patients with advanced stage follicular lymphoma treated front-line with Rituximab and the combination of Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. Blood. 2006;108:1504-1508
6. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. J Clin Oncol. 2009;27:4555-4652
7. Young RC, Longo DL, Glatstein E, et al. The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting v aggressive combined modality treatment. Semin Hematol. 1988;25(2 Suppl 2):11-6
8. Brice P, Bastion Y, Lepage E, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol. 1997;15(3):1110-7
9. Friedberg JW, Taylor MD, Cerhan JR, et al. Follicular lymphoma in the United States: first report of the national LymphoCare study. J Clin Oncol. 2009;27(8):1202-8
10. «Мабтера. 4 года в России. Отечественный опыт и перспективы». Под редакцией И.В. Поддубной. Медиа Медика. 2005
11. Нестерова Е.С., Кравченко С.К., Гемджян Э.Г., и соавт. Итоги десятилетнего опыта лечения больных фолликулярной лимфомой. Гематология и трансфузиология. 2012;57(5):3-8
12. Ardeshtna KM, Smith P, Norton A, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. Lancet. 2003;362(9383):516-22

13. Ardeschna K, Qian W, Smith P, et al. An Intergroup Randomised Trial of Rituximab Versus a Watch and Wait Strategy In Patients with Stage II, III, IV, Asymptomatic, Non-Bulky Follicular Lymphoma (Grades 1, 2 and 3a). A Preliminary Analysis. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts). 2010;116: Abstract 6.
14. Brice P, Bastion Y, Lepage E, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol.* 1997;15(3):1110-7
15. MacManus PM, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low grade follicular lymphoma? Results of a long term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol.* 1996;14:1282-1290
16. Campbell BA, Voss N, Woods R, et al. Long-term outcomes for patients with limited stage follicular lymphoma: involved regional radiotherapy versus involved node radiotherapy. *Cancer.* 2010;116(16):3797-806
17. Wilder RB, Jones D, Tucker SL, et al. Long-term results with radiotherapy for Stage I-II follicular lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(5):1219-27
18. Guadagnolo BA, Li S, Neuberg D, Ng A, et al. Long-term outcome and mortality trends in early-stage, Grade 1-2 follicular lymphoma treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(3):928-34
19. Kahl BS, Hong F, Williams M, et al. Results of Eastern Cooperative Oncology Group Protocol E4402 (RESORT): A Randomized Phase III Study Comparing Two Different Rituximab Dosing Strategies for Low Tumor Burden Follicular Lymphoma. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts). 118(21):LBA-6
20. Czuczman MS, Weaver R, Alkuzweny B, et al. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up. *J Clin Oncol.* 2004;22(23):4711-6
21. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood.* 2005;106(12):3725-32
22. Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood.* 2005;105(4):1417-23
23. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008;26(28):4579-86
24. M. Federico M, Luminari S, Dondi A, et al. R-CVP vs R-CHOP vs R-FM for the initial treatment of patients with advanced stage follicular lymphoma. Preliminary results of FOLL05 IIL trial. *Ann Oncol* 2011;22(Suppl. 4): Abstract 135

25. Nastoupil L, Sinha R, Byrtek M, et al. A Comparison of the Effectiveness of First-Line Chemoimmunotherapy Regimens for Follicular Lymphoma (FL) Used in the United States. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2011;118: Abstract 97
26. Kalaycio M, Rybicki L, Pohlman B, et al. Risk factors before autologous stem-cell transplantation for lymphoma predict for secondary myelodysplasia and acute myelogenous leukemia. *J Clin Oncol*. 2006;24(22):3604-10
27. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013 Feb 19. Epub ahead of print.
28. Peterson BA, Petroni GR, Frizzera G, et al. Prolonged single-agent versus combination chemotherapy in indolent follicular lymphomas: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol*. 2003;21(1):5-15
29. Ghilmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood*. 2004;103(12):4416-23
30. Martinelli G, Schmitz SF, Utiger U, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *J Clin Oncol*. 2010;28(29):4480-4
31. Taverna CJ, Bassi S, Hitz F, et al. Rituximab Maintenance Treatment for a Maximum of 5 Years In Follicular Lymphoma: Safety Analysis of the Randomized Phase III Trial SAKK 35/03. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2010;116: Abstract 1802
32. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9759):42-51
33. Поддубная И.В. Рецидивы фолликулярной лимфомы: проблемы и пути решения. *Современная онкология*. 2011;1:10-15
34. Rigacci L, Puccini B, Cortelazzo S, et al. Bendamustine with or without rituximab for the treatment of heavily pretreated non-Hodgkin's lymphoma patients : A multicenter retrospective study on behalf of the Italian Lymphoma Foundation (FIL). *Ann Hematol*. 2012;91(7):1013-22
35. Fowler N, Kahl BS, Lee P, et al. Bortezomib, bendamustine, and rituximab in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase II VERTICAL study. *J Clin Oncol*. 2011;29(25):3389-95
36. Coiffier B, Osmanov EA, Hong X, et al. Bortezomib plus rituximab versus rituximab alone in patients with relapsed, rituximab-naïve or rituximab-sensitive follicular lymphoma: a randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(8):773-784
37. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S et al. High-dose therapy improves progression free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol*. 2003;21:3918-3927

38. Sebban C, Brice P, Delarue R et al. Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: a GELA study. *J Clin Oncol* 2008;26:3614-3620
39. Davies A, Merli F, Mihaljevik B, et al. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous Rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2014;15(3):343-352

Лимфома маргинальной зоны

1. Кокосадзе Н.В., Пробатова Н.А., Ковригина А.М., и соавт. Морфологическая диагностика MALT-лимфомы желудка. *Вестник Московского онкологического общества*. 2009;10:2-4
2. Поддубная И.В., Османов Е.А., Москаленко О.А., и соавт. Клинические аспекты MALT-лимфом. *Вестник Московского онкологического общества*. 2009;10:5-6
3. Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы маргинальной зоны. «Гериатрическая гематология. Заболевания системы крови в старших возрастных группах». Под редакцией Л.Д. Гриншпун, А.В. Пивника. 2012;2:176-187
4. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Кочетов С.А. Эволюция представлений о диагностике и лечении инфекции *Helicobacter pylori* (по материалам консенсуса Маастрихт, Флоренция, 2010). *Вестник практического врача. Спецвыпуск 1*. 2012
5. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61:646-664
6. Kahl B, Yang D. Marginal zone lymphomas: management of nodal, splenic, and MALT NHL. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:359-64
7. Thieblemont C. Clinical presentation and management of marginal zone lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005:307-13
8. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008
9. Nathwani BN, Anderson JR, Armitage JO, et al. Marginal zone B-cell lymphoma: A clinical comparison of nodal and mucosa-associated lymphoid tissue types. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol*. 1999;17(8):2486-92
10. Thieblemont C, Bastion Y, Berger F, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue gastrointestinal and nongastrointestinal lymphoma behavior: analysis of 108 patients. *J Clin Oncol*. 1997;15(4):1624-30
11. Малихова О.А., Поддубный Б.К., Поддубная И.В., и соавт. Неходжкинские лимфомы желудка: современное состояние проблемы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010;9:33-37
12. Малихова О.А., Черкес Л.В., Кувшинов Ю.П., и соавт. Эндоскопическая и эндосонографическая диагностика неходжкинских лимфом желудка. *Клиническая онкогематология*. 2012;5(4):305-315
13. Zucca E, Conconi A, Pedrinis E, et al. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood*. 2003;101(7):2489-95

14. Ye H, Liu H, Raderer M, et al. High incidence of t(11;18)(q21;q21) in *Helicobacter pylori*-negative gastric MALT lymphoma. *Blood*. 2003;101(7):2547-50
15. Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Ann Oncol*. 1994;5(5):397-400
16. Stathis A, Chini C, Bertoni F, et al. Long-term outcome following *Helicobacter pylori* eradication in a retrospective study of 105 patients with localized gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Ann Oncol*. 2009;20(6):1086-93
17. Andriani A, Miedico A, Tedeschi L, et al. Management and long-term follow-up of early stage *H. pylori*-associated gastric MALT-lymphoma in clinical practice: an Italian, multicentre study. *Dig Liver Dis*. 2009;41(7):467-73
18. Nakamura S, Matsumoto T, Suekane H, et al. Long-term clinical outcome of *Helicobacter pylori* eradication for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with a reference to second-line treatment. *Cancer*. 2005;104(3):532-40
19. Vrieling C, de Jong D, Boot H, et al. Long-term results of stomach-conserving therapy in gastric MALT lymphoma. *Radiother Oncol*. 2008;87(3):405-11
20. ESMO Guidelines Working Group. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21 (Suppl 5):v175-6.
21. Goda JS, Gospodarowicz M, Pintilie M, et al. Long-term outcome in localized extranodal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas treated with radiotherapy. *Cancer*. 2010;116(16):3815-24.
22. Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJ, et al. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Clin Oncol*. 2005;23(9):1979-83
23. Шаленков В.А., Неред С.Н., Поддубная И.В., Стилиди И.С. Место хирургии в лечении осложненных форм неходжкинских лимфом желудочно-кишечного тракта. *Клиническая онкогематология*. 2012;5(4):338-348
24. Arcaini L, Burcheri S, Rossi A, et al. Nongastric marginal-zone B-cell MALT lymphoma: prognostic value of disease dissemination. *Oncologist*. 2006;11(3):285-91
25. Kelaidi C, Rollet F, Park S, et al. Response to antiviral treatment in hepatitis C virus-associated marginal zone lymphomas. *Leukemia*. 2004;18(10):1711-6
26. Vallisa D, Bernuzzi P, Arcaini L, et al. Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low-grade, B-cell, non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter Italian experience. *J Clin Oncol*. 2005;23(3):468-73
27. Arcaini L, Vallisa D, Merli M, et al. Hematological response to antiviral treatment in 94 patients with indolent B-cell lymphomas associated with hepatitis C virus infection: a study of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Ann Oncol* 2011;22 (Supp 4): Abstract 138
28. Tsimberidou AM, Catovsky D, Schlette E, et al. Outcomes in patients with splenic marginal zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone. *Cancer*. 2006;107(1):125-35

29. Cervetti G, Galimberti S, Sordi E, et al. Significant efficacy of 2-CdA with or without rituximab in the treatment of splenic marginal zone lymphoma (SMZL). *Ann Oncol.* 2010;21(4):851-4.
30. Milosevic R, Todorovic M, Balint B, et al. Splenectomy with chemotherapy vs surgery alone as initial treatment for splenic marginal zone lymphoma. *World J Gastroenterol.* 2009;15(32):4009-4015

Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома

1. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol.* 1999;17(12):3835-49
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC 2008
3. Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы. «Клиническая онкогематология», издание 2-е, Руководство для врачей под ред. проф. Волковой М.А., Москва, Медицина, 2007, стр. 724-770.
4. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood.* 2004;103(1):275-82
5. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;329(14):987-94.
6. Kridel R, Dietrich PY. Prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol* 2011;12:1258–1266.
7. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006;7:379-391.
8. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1998;339(1):21-6.
9. Shenkier TN, Voss N, Fairey R, et al. Brief chemotherapy and involved-region irradiation for limited-stage diffuse large-cell lymphoma: an 18-year experience from the British Columbia Cancer Agency. *J Clin Oncol.* 2002;20(1):197-204.
10. Horning SJ, Weller E, Kim K, et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J Clin Oncol.* 2004;22(15):3032-8.
11. Bonnet C, Fillet G, Mounier N, et al. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol.* 2007;25(7):787-92.

12. Phan J, Mazloom A, Medeiros LJ, et al. Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4170-6.
13. Румянцев А.Г., Птушкин В.В., Семочкин С.В. Пути улучшения результатов лечения злокачественных опухолей у подростков и молодых взрослых. *Онкогематология*. 2011;1:20-30
14. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood*. 1999;94(10):3294-306
15. Бобкова М.М., Семочкин С.В., Иванова В.Л., и соавт. Эффективность применения интенсивной полихимиотерапии в лечении молодых больных с диффузной В-крупноклеточной лимфомой из клеток герминального центра. *Онкогематология*. 2009;4:4-11
16. Wilson WH, Dunleavy K, Pittaluga S, et al. Phase II study of dose-adjusted EPOCH and rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of germinal center and post-germinal center biomarkers. *J Clin Oncol*. 2008;26(16):2717-24
17. Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235–242
18. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2011;12:460–468
19. Chao NJ, Rosenberg SA, Horning SJ. CEPP(B): an effective and well-tolerated regimen in poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1990;76(7):1293-8
20. Moccia AA, Schaff K, Hoskins P, et al. R-CHOP with Etoposide Substituted for Doxorubicin (R-CEOP): Excellent Outcome in Diffuse Large B Cell Lymphoma for Patients with a Contraindication to Anthracyclines. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009;114:Abstract 408
21. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1995;333(23):1540-5
22. Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P, et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood*. 1988;71(1):117-22
23. Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, et al. ESHAP--an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol*. 1994;12(6):1169-76.
24. Crump M, Baetz T, Couban S, et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin in patients with recurrent or refractory aggressive histology B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG). *Cancer*. 2004;101(8):1835-42

25. Kuruvilla J, Nagy T, Pintilie M, et al. Similar response rates and superior early progression-free survival with gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin salvage therapy compared with carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan salvage therapy prior to autologous stem cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2006;106(2):353-60.
26. Zelenetz AD, Hamlin P, Kewalramani T, et al. Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE)-based second-line chemotherapy for the management of relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2003;14 Suppl 1:i5-10
27. Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood*. 1998;92(6):1927-32
28. Мангасарова Я.К., Магомедова А.У., Кравченко С.К., и соавт. Диффузная В-крупноклеточная лимфома с первичным вовлечением лимфоузлов средостения: диагностика и лечение. *Терапевтический архив*. 2010;7:61-65
29. Кичигина М.Ю., Тумян Г.С., Ковригина А.М., и соавт. Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома: обзор литературы и собственные данные. *Терапевтический архив*. 2011;83(7):38-46
30. Savage KJ, Al-Rajhi N, Voss N, et al. Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: the British Columbia experience. *Ann Oncol*. 2006;17(1):123-30.
31. Zinzani PL, Stefoni V, Finolezzi E, et al. Rituximab combined with MACOP-B or VACOP-B and radiation therapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma: a retrospective study. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9(5):381-5
32. Rieger M, Osterborg A, Pettengell R, et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study. *Ann Oncol*. 2011;22(3):664-70
33. Vassilakopoulos TP, Angelopoulou MK, Galani Z, et al. Rituximab-CHOP (R-CHOP) and Radiotherapy (RT) for Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma (PMLBCL). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2006;108:Abstract 2745
34. Dunleavy K, Pittaluga S, Janik J, et al. Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma (PMBL) Outcome May Be Significantly Improved by the Addition of Rituximab to Dose-Adjusted (DA)-EPOCH and Obviates the Need for Radiation: Results from a Prospective Study of 44 Patients. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2006;108:Abstract 209
35. Тумян Г.С., Сорокин Е.Н., Ковригина А.М., и соавт. Диффузная В-крупноклеточная лимфома с первичной локализацией в яичке. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2008;1(3):206-210
36. Сотникова О.П., Сорокин Е.Н., Поддубная И.В. Первичные неходжкинские лимфомы яичка. *Онкоурология*. 2012;1:88-94
37. Gundrum JD, Mathiason MA, Moore DB, Go RS. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study on the incidence, natural history, and survival

- comparison with primary nodal counterpart before and after the introduction of rituximab. *J Clin Oncol* 2009;27(31):5227
38. Mazloom A, Fowler N, Medeiros LJ, Iyengar P, et al. Outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma of the testis by era of treatment: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Leuk Lymphoma* 2010;51(7):1217-24
 39. Vitolo U, Ferreri AJ, Zucca E. Primary testicular lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;65(2):183-189
 40. Hasselblom S, Ridell B, Wedel H, et al. Testicular lymphoma e a retrospective, population-based, clinical and immunohistochemical study. *Acta Oncol* 2004;43(8):758-765
 41. Пересторонина Т.Н., Кравченко С.К., Губкин А.В., и соавт. Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома яичка с вовлечением центральной нервной системы. *Гематология и трансфузиология*. 2009;54(3):25-27
 42. Vitolo U, Chiappella A, Ferreri AJ, et al. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol* 2011;29(20):2766-72
 43. Ahmad SS, Idris SF, Follows GA, Williams MV. Primary Testicular Lymphoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012;24(5):358-65
 44. Poddubnaya I, Sotnikova O, Suborceva I, et al. Rare forms of primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas: distant results after 1st line therapy (experience in one Russian center). *Ann Oncol*. 2011;22(Supp. 4): Abstract 462
 45. Davies A, Merli F, Mihaljevik B, et al. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous Rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2014;15(3):343-352

Лимфома из клеток мантии

1. Воробьев А.И., Кременецкая А.М. Лорие Ю.Ю. Лимфома из клеток мантийной зоны. *Атлас. Опухоли Лимфатической системы*. 2007. стр. 117–27
2. И.В. Поддубная. Терапевтические проблемы при лимфоме зоны мантии. *Современная онкология*. 2010;12(2):38-48
3. Воробьев В.И., Кравченко С.К., Гемджян Э.Г. и др. Программное лечение первичных больных мантийноклеточной лимфомой в возрасте до 65 лет. *Клиническая онкогематология*. 2013. Том 6, № 3. С. 274–281
4. Воробьев В.И., Лорие Ю.Ю., Мангасарова Я.К., Кравченко С.К., Кременецкая А.М. Возможности терапии рецидивов и резистентного течения лимфомы из клеток мантийной зоны. *Гематология и трансфузиология*. 2011. №1: 34–37
5. Поддубная И.В. Терапевтические проблемы при лимфоме зоны мантии. *Современная онкология*. 2010;2:48-53
6. Akinleye A, Avvaru P, Furqan M, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) inhibitors as cancer therapeutics. *J Hematol Oncol*. 2013;6(1):88

7. Argatoff LH, Connors JM, Klasa RJ, et al. Mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study of 80 cases. *Blood*. 1997;89:2067-78
8. Bernstein SH, Epner E, Unger JM, et al. A phase II multicenter trial of HyperCVAD MTX/Ara-C and rituximab in patients with previously untreated mantle cell lymphoma; SWOG 0213. *Ann Oncol*. 2013;24(6):1587-93
9. Codet R, Mrhalova M, Krskova L, et al. Mantle cell lymphoma: improved diagnostics using a combined approach of immunohistochemistry and identification of t(11;14)(q13;q32) by polymerase chain reaction and fluorescence in situ hybridization. *Virchows Arch*. 2003;442: 538–47
10. Coleman M, Martin P, Ruan J, et al. Prednisone, etoposide, procarbazine, and cyclophosphamide (PEP-C) oral combination chemotherapy regimen for recurring/refractory lymphoma: low-dose metronomic, multidrug therapy. *Cancer* 2008;112:2228-2232
11. Corazzelli G, Capobianco G, Arcamone M, et al. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009;64:907-16
12. Corazzelli G, Russo F, Capobianco G, et al. Gemcitabine, ifosfamide, oxaliplatin and rituximab (R-GIFOX), a new effective cytoreductive/mobilizing salvage regimen for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a pilot study. *Ann Oncol*. 2006;17 (Suppl 4):iv18–24
13. Damon LE, Johnson JL, Niedzwiecki D, et al. Immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation for untreated patients with mantle-cell lymphoma: CALGB 59909. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6101-08
14. Dietrich S, Tiesch B, Rieger M, et al. Patterns and outcome of relapse after autologous stem cell transplantation for mantle cell lymphoma. *Cancer*. 2010;117(9):1901-10
15. Dreyling MH, Hoster E, Van Hoof A, et al. Early consolidation with myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission in mantle cell lymphoma: long term follow up of a randomized trial of the European MCL Network. *Blood*. 2008;112:769
16. Dreyling M, Kluin-Nelemans HC, Bea S, et al. Update on the molecular pathogenesis and clinical treatment of mantle cell lymphoma: report of the 11th Annual Conference of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(4):699-707
17. Fenske TS, Carreras J, Zhang M, et al. Outcome of patients with mantle-cell lymphoma undergoing autologous versus reduced-intensity allogeneic transplantation. *Ann Oncol*. 2011;22(Suppl. 4) Abstract 018
18. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared to FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphoma - results of a prospective randomized study of the German low grade lymphoma study group (GLSG). *Blood* 2004;104:3064-3071

19. Friedberg JW, Vose JM, Kelly JL, et al. The Combination of bendamustine, bortezomib, and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and mantle cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2011;117(10):2807-12
20. Fu K., Weisenburger D.D., Greiner T.C., et al. Cyclin D1-negative mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study based on gene expression profiling. *Blood*. 2005;106:4315-21
21. Furtado M, Rule S. Indolent mantle cell lymphoma. *Haematologica*. 2011;96(8):1086-8
22. Geisler C. Front-line therapy of MCL. *Hematologica*. 2010;95:1241-43
23. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. Nordic MCL2 trial update: six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: still very long survival but late relapses do occur. *Br J Haematol*. 2012;158(3):355-62
24. Gill S, Herbert KE, Prince HM, et al. Mantle cell lymphoma with central nervous system involvement: frequency and clinical features. *Br J Haematol*. 2009;147:83-88
25. Gill S, Wolf M, Prince H, et al. [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning for staging, response assessment and disease surveillance in patients with mantle cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2008;8(3):159-65
26. Gironella M, López A, Pau A, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin as salvage therapy in patients with relapsed/refractory mantle-cell lymphoma ASH 54th Annual Meeting. 2012;120(21). Abstract 2825
27. Gladkikh A, Potashnikova D, Korneva E, Khudoleeva O, Vorobjev I. Cyclin D1 expression in B-cell lymphomas. *Exp Hematol*. 2010;38(11):1047-57
28. Hermine O, Hoster E, Walewski J, et al. Alternating courses of 3x CHOP and 3x DHAP plus rituximab followed by a high dose ARA-C containing myeloablative regimen and autologous stem cell transplantation (ASCT) increases overall survival when compared to 6 courses of CHOP plus rituximab followed by myeloablative radiochemotherapy and ASCT in mantle cell lymphoma: final analysis of the MCL Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network (MCL net). *Blood*. 2012 (ASH Annual Meeting Abstracts). 120(21): Abstract 151
29. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood*. 2008;111:558-65
30. Howard OM, Gribben JG, Neuberg DS, et al. Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle cell lymphoma: molecular complete responses are not predictive of progression-free survival. *J Clin Oncol*. 2002;20:1288-94
31. Kahl BS, Long WL, Eickhoff JC, et al. Maintenance rituximab following induction chemoimmunotherapy may prolong progression-free survival in mantle cell lymphoma: A pilot study from the Wisconsin Oncology Network. *Ann. Oncol*. 2006; 17: 1418-1423
32. Kirschey S, Wagner S, Hess G. Relapsed and/or Refractory Mantle Cell Lymphoma: What Role for Temsirolimus? *Clin Med Insights Oncol*. 2012;6:153-64
33. Kluin-Nelemans JC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2012;367(6):520-31

34. Komatsu H, Iida S, Yamamoto K, et al. A variant chromosome translocation at 11q13 identifying PRAD1/Cyclin D1 as the BCL-1 gene. *Blood*. 1994;84:1226-31
35. LaCasce AS, Vandergrift JL, Rodriguez MA, et al. Comparative outcome of initial therapy for younger patients with mantle cell lymphoma: an analysis from the NCCN NHL Database. *Blood*. 2012;119(9):2093-9
36. Le Gouill S, Kröger N, Dhedin N, et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a multicenter experience. *Ann Oncol*. 2012;23(10):2695-2703
37. Leitch HA, Gascoyne RD, Chhanabhai M, et al. Limited stage mantle cell lymphoma: Clinical outcome in patients from British Columbia. *Ann Oncol*. 2003;14(10):1555-61
38. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol*. 2005;23:1984-92
39. Liu Z, Dong HY, Gorczyca W, et al. CD5- mantle cell lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 2002;118(2):216-24
40. Martin P, Chadburn A, Christos P, et al. Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1209-13
41. Mato AR, Svoboda J, Feldman T, et al. Post-treatment (not interim) positron emission tomography-computed tomography scan status is highly predictive of outcome in mantle cell lymphoma patients treated with R-HyperCVAD. *Cancer*. 2012;118(14):3565-70
42. Merli F, Luminari S, Ilariucci F, et al. Rituximab plus HyperCVAD alternating with high dose cytarabine and methotrexate for the initial treatment of patients with mantle cell lymphoma, a multicentre trial from GruppoItaliano Studio Linfomi. *Br J Haematol*. 2012;156(3):346-53
43. Mozos A, Royo A, Hartmann E, et al. SOX11 expression is highly specific for mantle cell lymphoma and identifies the cyclin D1-negative subtype. *Haematologica*. 2009;94(11):1555-62
44. Ondrejka SL, Lai R, Kumar N, et al. Indolent mantle cell leukemia: clinicopathological variant characterized by isolated lymphocytosis, interstitial bone marrow involvement, κ light chain restriction, and good prognosis. *Haematologica*. 2011;96:1221-27
45. Orchard J, Garand R, Davis Z, et al. A subset of t(11;14) lymphoma with mantle cell features displays mutated IgVH genes and includes patients with good prognosis, nonnodal disease. *Blood*. 2003;101(12):4975-81
46. Park BB, Kim WS, Eom HS, et al. Salvage therapy with gemcitabine, ifosfamide, dexamethasone, and oxaliplatin (GIDOX) for B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a consortium for improving survival of lymphoma (CISL) trial. *Invest New Drugs*. 2011;29:154-60

47. Pott C, Hoster E, Beldjord K, et al. R-CHOP/R-DHAP compared to R-CHOP induction followed by high dose therapy with autologous stem cell transplantation induces higher rates of molecular remission in MCL: results of the MCL Younger Intergroup Trial of the European MCL Network. *Blood*. 2010;116 (ASH Annual Meeting Abstracts): Abstract 965
48. Rodriguez J, Gutierrez A, Obrador-Hevia A, et al. Therapeutic concepts in mantle cell lymphoma. *Eur J Haematol*. 2010;85(5):371-86
49. Rodriguez J, Gutierrez A, Palacios A, et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: An effective regimen in patients with refractory and relapsing mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2007;48:2172-78
50. Romaguera J, Fayad L, Feng L, et al. Ten-year follow-up after intense chemoimmunotherapy with rituximab-HyperCVAD alternating with rituximab-high dose methotrexate/cytarabine (R-MA) and without stem cell transplantation in patients with untreated aggressive mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2010;150(2):200-08
51. Ruan J, Martin P, Coleman M, et al. Durable responses with the metronomic rituximab and thalidomide plus prednisone, etoposide, procarbazine, and cyclophosphamide regimen in elderly patients with recurrent mantle cell lymphoma. *Cancer*. 2010;116(11):2655-64
52. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, Phase 3 non-inferiority Trial. *Lancet*. 2013;381(9873): 1203-10
53. Schaffel R, Hedvat CV, Teruya-Feldstein J, et al. Prognostic impact of proliferative index determined by quantitative image analysis and the International Prognostic Index in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2010;21:133-39
54. Smithers DW. Summary of papers delivered at the Conference on Staging in Hodgkin's Disease (Ann Arbor). *Cancer Res*. 1971;31(11):1869-70
55. Spurgeon SE, Pindyck T, Okada C, et al. Cladribine plus rituximab is an effective therapy for newly diagnosed mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2011;52:1488-1494
56. Sun T, Nordberg M, Cotelingam J, et al. Fluorescence in situ hybridization: method of choice for a definitive diagnosis of mantle cell lymphoma. *Am J Hematol*. 2003;74(1):78-84
57. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, <http://www.seer.cancer.gov>
58. Swerdlow S, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (International Agency for Research on Cancer (IARC)) 4th ed., 2008
59. Tam C, Bassett R, Ledesma C, et al. Mature results of the MD Anderson Cancer Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2009;113(18):4144-52

60. Tiemann M, Schrader C, Klapper W, et al. Histopathology, cell proliferation indices and clinical outcome in 304 patients with mantle cell lymphoma (MCL): a clinicopathological study from the European MCL Network. *Br J Haematol.* 2005;131(1):29-38
61. Visco C, Finotto S, Zambello R, et al. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. *J Clin Oncol.* 2013;31(11):1442-49
62. Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N, et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:716-723
63. Wang M, Rule SA, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2013;369(6):507-16
64. Wlodarska I, Meeus P, Stul M, et al. Variant t(2;11)(p11;q13) associated with the IgK-CCND1 rearrangement is a recurrent translocation in leukemic small-cell B-non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia.* 2004;18:1705-10
65. Yatabe Y, Suzuki R, Matsuno Y, et al. Morphological spectrum of cyclin D1-positive mantle cell lymphoma: Study of 168 cases. *Pathology International.* 2001;51:747-61
66. Yatabe Y, Suzuki R, Tobinai K, et al. Significance of cyclin D1 overexpression for the diagnosis of mantle cell lymphoma: a clinicopathologic comparison of cyclin D1-positive MCL and cyclin D1-negative MCL-like B-cell lymphoma. *Blood.* 2000;95:2253-61
67. Zhou Y, Wang H, Fang W, et al. Incidence trends of mantle cell lymphoma in the United States between 1992 and 2004. *Cancer.* 2008;113:791–8.
68. Spurgeon SE, Pindyck T, Okada C, et al. Cladribine plus rituximab is an effective therapy for newly diagnosed mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2011;52:1488-1494.

Лимфома Беркитта

1. Барях Е.А., Кравченко С.К., Обухова Т.Н., и соавт. Лимфома Беркитта: клиника, диагностика, лечение. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2009;2(2):137-146
2. Soussain C, Patte C, Ostronoff M, et al. Small non-cleaved cell lymphoma and leukemia in adult. A retrospective study of 65 adults treated with the LMB pediatric protocols. *Blood.* 1995;85:664-674
3. Magrath I, Adde M, Shad A, et al. Adult and children with small noncleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol.* 1996;14:925-934
4. Hoelther D, Thiel E, et al. Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 1996;87:495-508
5. Thomas D, Cortes J, O'Brien S, et al. Hyper-CVAD program in Burkitt's type adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 1999;17:2461-2470

6. Lopez JM, Hagemester FB, McLaughlin P, et al. Small noncleaved cell lymphoma in adult: superior results for stage I-III disease. *J Clin Oncol*, 1990;8:615-622
7. Patte C, Philip T, Rodary C, et al. High survival rate in advanced-stage B-cell lymphomas and leukemias without CNS involvement with a short intensive polychemotherapy: results from the French Pediatric Oncology Society of a randomized trial of 216 children. *J Clin Oncol*. 1991;9:123-132
8. Patte C, Philip T, Rodary C, et al. Improved survival rate in children with stage III-IV B-cell non-Hodgkin lymphoma and leukemia using multiagent chemotherapy: results of a study of 114 children from the French Pediatric Oncology Society. *J Clin Oncol*. 1986;8:1219-1226
9. Patte C, Bernard A, Hartmann O, et al. High-dose metotrexate and continuous infusion Ara-C in childhood NHL. *Pediatr Hematol Oncol*. 1986;3:11-18
10. Schwenn M, Blattner S, Lynch E, Weinstein H. HiC-COM: a 2-month intensive chemotherapy regimen for children with stage III and IV Burkitt's lymphoma and B-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 1991;9:133-138
11. Bowman W, Shuster J, Cook B, et al. Improved survival for children with B- cell acute lymphoblastic leukemia and stage IV small noncleaved-cell lymphoma: a Pediatric Oncology group study. *J Clin Oncol*, 1996;14:1252-1261
12. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Favorable outcome of B- cell acute lymphoblastic leukemia in childhood: a report of three consecutive studies of the BFM group. *Blood*. 1992; 90: 2471-2478.
13. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM-90. *Blood*. 1999;94(10):3294-3306
14. Самочатова Е. В., Островская А. В., Карачунский А.И. и др. Значение верификации варианта неходжкинских лимфом у детей для эффективности лечения по современным протоколам *Гематол. и трансфузиол.* 2000;6:9-14
15. Самочатова Е.В., Алейникова О.В., Беликова Л.Ю. и др. Неходжкинские лимфомы у детей: клиническая характеристика, возможности диагностики и терапии; по данным клиник России и Беларуси. *Гематол. Трансфузиол.* 2001; 46(1): 3-10
16. Тюкалова Н. Р., Федорова А. С., Шумилова И. В., Румянцев А. Г. Неходжкинские лимфомы у детей: клиническая характеристика, возможности диагностики и терапии; по данным клиник России и Беларуси . *Гематология и трансфузиология.* 2002;3:58
17. Murphy S., Bowman W., Abromovitch M. et al. Results of treatment of advanced-stage Burkitt's lymphoma and B-cell (S Ig+) acute lymphoblastic leukemia with high-dose fractionated cyclophosphamide and coordinated high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol*. 1986;4:1732-1739
18. Link MP, Shuster JJ, Donaldson SS, et al. Treatment of children and young adults with early-stage non-Hodgkin lymphoma. *N Engl J Med*. 1997;337:1259

19. Soussain C, Patte C, Ostronoff M, et al. Small noncleaved cell lymphoma and leukemia in adult. A retrospective study of 65 adults treated with the LMB pediatric protocols. *Blood*. 1995;85:664-674
20. Spreafico F, Massimino M, Luksch R, et al. Intensive, very short-term chemotherapy for advanced Burkitt's lymphoma in children. *J Clin Oncol*. 2002;20(12):2783-2788
21. Bernstein JJ, Coleman CN, Strickler JG, et al. Combined modality therapy for adult with small noncleaved cell lymphoma (Burkitt's and Burkitt-like type). *J Clin Oncol*. 1986;4:847-858
22. Coiffier B, Bryon PA, French M, et al. Intensive chemotherapy in aggressive lymphomas: Updated results of LNH-80 protocol and prognostic factors affecting response and survival. *Blood*. 1987;70:1394
23. Finlay J, Trigg M, Link M, et al. Poor-risk non-lymphoblastic lymphoma of childhood: result of an intensive pilot study. *Med Pediatr Oncol*. 1989;17:29
24. Fenaux P, Lai JL, Miaux O, et al. Burkitt acute leukemia (L3 ALL) in adults: a report of 18 cases. *Br J Haematol*. 1989;71:371-376
25. Mead GM, Barrans SL, Qian W, et al. A prospective clinicopathologic study of dose-modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY10 trial). *Blood*. 2008;12:2248-2260
26. Patte C, Auperin A, Michon J, et al. The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood*. 2001;97:3370-3379.
27. Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M. et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med*., 2013; 369(20):1915-25.
28. Barnes JA, Lacasce AS, Feng Y et al. Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis. *Ann Oncol*., 2011; 22(8): 1859-64.
29. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S. et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 2006; 106(7): 1569-80.
30. Lacasce A, Howard O, Lib S. et al. Modified magrath regimens for adults with Burkitt and Burkitt-like lymphomas: preserved efficacy with decreased toxicity. *Leuk Lymphoma*, 2004; 45(4): 761-7.
31. Griffin TC, Weitzman S, Weinstein H. et al. Children's Oncology Group. A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*, 2009; 52(2): 177-81.

Первичные лимфомы ЦНС

1. Rubenstein J, Ferreri AJ, Pittaluga S. Primary lymphoma of the central nervous system: epidemiology, pathology and current approaches to diagnosis, prognosis and treatment. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(suppl.1):43-512.
2. Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(25):3061-8.
3. Ferreri AJ. How I treat primary CNS lymphoma. *Blood*. 2011;118:510-522
4. Губкин Н.В., Звонков Е.Е., Кременецкая А.М., и соавт. Первичные лимфопролиферативные заболевания центральной нервной системы. *Терапевтический архив*. 2009;7:85-91
5. Миненко С.В., Ларина Ю.В., Птушкин В.В., и соавт. Лечение лимфом центральной нервной системы – обзор литературы и собственные данные. *Онкогематология*. 2011;3:50-57
6. Knowels DM. Etiology and pathogenesis of AIDS-related lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2003;17:785-820
7. Bataille B, Delwail V, Menet E, et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurg*. 2000;92(2):261-6.
8. Abrey LE, Batchelor T, Ferreri AJ, et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:5034-43
9. Ferreri AJ, Reni M, Zoldan MC, et al. Importance of complete staging in non-Hodgkin's lymphoma presenting as a cerebral mass lesion. *Cancer*. 1996;77(5):827-833
10. Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphoma: The International Extranodal Lymphoma Study Group Experience. *J Clin Oncol*. 2003;21:266-272
11. Batchelor T, Carson K, O'Neill A, et al. Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96-07. *J Clin Oncol*. 2003;21(6):1044-9
12. DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, et al. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol*. 2002;20(24):4643-8
13. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2009;374(9700):1512-20
14. Gavrilovic IT, Hormigo A, Yahalom J, et al. Long-term follow-up of high-dose methotrexate-based therapy with and without whole brain irradiation for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(28):4570-4
15. Thiel E, Korfel A, Martus P, et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1036-47
16. Omuro AM, Taillandier L, Chinot O, et al. Temozolomide and methotrexate for primary central nervous system lymphoma in the elderly. *J Neurooncol*. 2007;85(2):207-211

17. Fischer L, Thiel E, Klasen HA, et al. Prospective trial on topotecan salvage therapy in primary CNS lymphoma. *Ann Oncol.* 2006;17(7):1141-1145
18. Chamberlain MC, Johnston SK. High-dose methotrexate and rituximab with deferred radiotherapy for newly diagnosed primary B-cell CNS lymphoma. *Neuro Oncol.* 2010;12(7):736-44
19. Wieduwilt MJ, Valles F, Issa S, et al. Immunochemotherapy with intensive consolidation for primary CNS lymphoma: a pilot study and prognostic assessment by diffusion-weighted MRI. *Clin Cancer Res.* 2012;18(4):1146-55
20. Ferreri AJ, Reni M, Pasini F, et al. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology.* 2002;58(10):1513-11520
21. Khan RB, Shi W, Thaler HT, et al. Is intrathecal methotrexate necessary in the treatment of primary CNS lymphoma? *J Neurooncol.* 2002;58(2):175-178
22. Ferreri A, Verona C, Politi L. Consolidation radiotherapy in primary central nervous system lymphomas: impact on outcome of different fields and doses in patients in complete remission after upfront chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(1):169-75
23. Marturano E, Ferreri AJ. Primary CNS lymphoma in immunocompetent patients. *Ann Oncol.* 2011; 22(suppl. 4):20-23
24. Omuro A, Taillandier L, Chinot O, et al. Primary CNS lymphoma in patients younger than 60: can whole-brain radiotherapy be deferred? *J Neurooncol.* 2011;104(1):323-30
25. Schultz CJ, Bovi J. Current management of primary central nervous system lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3):666-78.
26. Nguyen PL, Chakravarti A, Finkelstein DM, et al. Results of whole-brain radiation as salvage of methotrexate failure for immunocompetent patients with primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(7):1507-13

Т-клеточные лимфомы

1. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood.* 2006;107(1):265-276
2. Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol.* 2008;26:4124-4130
3. World Health Organization. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2008
4. Поддубная И.В., Пробатова Н.А., Семенова А.А. Анапластическая крупноклеточная лимфома. М.: Медиа Медика, 2010.
5. Salaverria I, Bea S, Lopez-Guillermo A, et al. Genomic profiling reveals different genetic aberrations in systemic ALK-positive and ALK-negative anaplastic large cell lymphomas. *Br J Haematol.* 2008;140(5):516-526
6. Stefanov D, Sinitsyna M, Kovrigina A. B-cell clonality in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2011;22(Suppl. 4): Abstract 471

7. Мустафаев Д.М., Свистушкин В.М., Цагадаева С.Б., Карпова А.Н. Т-клеточная лимфома назального типа. Вестник оториноларингологии. 2010;6:70-72
8. Toro JR, Liewehr DJ, Pabby N, et al. Gammadelta T-cell phenotype is associated with significantly decreased survival in cutaneous T-cell lymphoma. Blood. 2003;101(9):3407-3412
9. Suzumiya J, Ohshima K, Tamura K, et al. The International Prognostic Index predicts outcome in aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma: analysis of 126 patients from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. Ann Oncol. 2009;20(4):715-721
10. Schmitz N, Trumper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood. 2010;116:3418-3425
11. d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in previously untreated peripheral T-cell lymphoma: final analysis of a large prospective multicenter study (NLG-T-01). J Clin Oncol. 2012 Sep 1;30(25):3093-3099
12. You JY, Chi KH, Yang MH, Chen CC, et al. Radiation therapy versus chemotherapy as initial treatment for localized nasal natural killer (NK)/T-cell lymphoma: a single institute survey in Taiwan. Ann Oncol 2004;15:618-625
13. Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS, et al. Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: the NK-Cell Tumor Study Group study. J Clin Oncol. 2011;29(33):4410-4416
14. Jaccard A, Gachard N, Marin B, Rogez S, et al. Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study. Blood. 2011;117(6):1834-1839
15. Pro B, Advani R, Brice P, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. J Clin Oncol. 2012 Jun 20; 30(18):2190-2196

Кожные лимфомы

1. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: A proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood. 2007;110:1713-1722
2. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al: WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood. 2005;105:3768-3785

3. Белоусова И.Э., Казаков Д.В., Криволапов Ю.А. Современные подходы к диагностике и лечению первичных лимфом кожи на основе новой ВОЗ-EORTC классификации. Т-клеточные лимфомы кожи. Архив патологии. 2007;69(5):11-17
4. Lutzner M, Edelson R, Schein P, et al: Cutaneous T-cell lymphomas: The Sézary syndrome, mycosis fungoides, and related disorders. *Ann Intern Med.* 1975;83:534-552
5. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(6):1053-63
6. Братцева Е.В., Ротанов С.В. Современные подходы к диагностике грибовидного микоза. Вестник дерматологии и венерологии. 2010;6:16-22
7. Kim EJ, Hess S, Richardson SK, et al. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. *J Clin Invest.* 2005;115(4):798-812
8. Thurber SE, Zhang B, Kim YH, et al. T-cell clonality analysis in biopsy specimens from two different skin sites shows high specificity in the diagnosis of patients with suggested mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(5):782-90
9. Horwitz SM, Olsen EA, Duvic M, et al. Review of the treatment of mycosis fungoides and sézary syndrome: a stage-based approach. *J Natl Compr Canc Netw.* 2008;6(4):436-42.
10. Zackheim HS. Treatment of patch-stage mycosis fungoides with topical corticosteroids. *Dermatol Ther.* 2003;16(4):283-7
11. Diederer PV, van Weelden H, Sanders CJ, et al. Narrowband UVB and psoralen-UVA in the treatment of early-stage mycosis fungoides: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(2):215-9
12. Gathers RC, Scherschun L, Malick F, et al. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(2):191-7
13. Ponte P, Serrão V, Apetato M. Efficacy of narrowband UVB vs. PUVA in patients with early-stage mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(6):716-21
14. Querfeld C, Rosen ST, Kuzel TM, et al. Long-term follow-up of patients with early-stage cutaneous T-cell lymphoma who achieved complete remission with psoralen plus UV-A monotherapy. *Arch Dermatol.* 2005;141(3):305-11
15. Hoppe RT. Mycosis fungoides: radiation therapy. *Dermatol Ther.* 2003;16(4):347-54
16. Hymes KB. Choices in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Oncology (Williston Park).* 2007;21(2 Suppl 1):18-23
17. Keehn CA, Belongie IP, Shistik G, et al. The diagnosis, staging, and treatment options for mycosis fungoides. *Cancer Control.* 2007;14(2):102-11
18. Zhang C, Duvic M. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with retinoids. *Dermatol Ther.* 2006;19(5):264-71
19. Olsen EA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther.* 2003;16(4):311-21
20. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(5):873-8

21. Duvic M, Talpur R, Ni X, Zhang C, et al. Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood*. 2007;109(1):31-9
22. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(21):3109-15
23. Duvic M, Olsen EA, Breneman D, et al. Evaluation of the long-term tolerability and clinical benefit of vorinostat in patients with advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9(6):412-6
24. Wu PA, Kim YH, Lavori PW, et al. A meta-analysis of patients receiving allogeneic or autologous hematopoietic stem cell transplant in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(8):982-90
25. Duarte RF, Canals C, Onida F, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2010;28(29):4492-9
26. Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood*. 2009;114:4337-53
27. Molin L, Thomsen K, Volden G, et al. Combination chemotherapy in the tumor stage of mycosis fungoides with cyclophosphamide, vincristine, vp-16, adriamycin and prednisolone (COP, CHOP, CAVOP): a report from the Scandinavian mycosis fungoides study group. *Acta Derm Venereol*. 1980;60(6):542-544
28. Akpek G, Koh HK, Bogen S, O'Hara C, Foss FM. Chemotherapy with etoposide, vincristine, doxorubicin, bolus cyclophosphamide, and oral prednisone in patients with refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer*. 1999;86(7):1368-1376
29. Duvic M, Apisarnthanarax N, Cohen DS, et al. Analysis of long-term outcomes of combined modality therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(1):35-49
30. Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH, et al. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer*. 2003;98(5):993-1001
31. Tsimberidou AM, Giles F, Duvic M, et al. Phase II study of pentostatin in advanced T-cell lymphoid malignancies: update of an M.D. Anderson Cancer Center series. *Cancer*. 2004;100(2):342-349
32. Foss FM, Ihde DC, Linnoila IR, et al. Phase II trial of fludarabine phosphate and interferon alfa-2a in advanced mycosis fungoides/Sézary syndrome. *J Clin Oncol*. 1994;12(10):2051-2059
33. Scarisbrick JJ, Child FJ, Clift A, et al. A trial of fludarabine and cyclophosphamide combination chemotherapy in the treatment of advanced refractory primary cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2001;144(5):1010-1015

34. Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, et al. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients. *J Clin Oncol*. 2000;18(13):2603-2606
35. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 2598-607
36. Kempf W, Willemze R, Jaffe ES, et al. CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders. In: LeBoit P, Burg G, Weedon D, Sarasin A, eds. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Skin Tumours*. Lyon, France: IARC Press; 2006;179-181.
37. Ralfkiaer E, Willemze R, Paulli M, Kadin ME. Primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* (4th ed). Lyon, France: IARC Press; 2008;300-301.
38. Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma
39. Guitart J, Querfeld C. Cutaneous CD30 lymphoproliferative disorders and similar conditions: a clinical and pathologic prospective on a complex issue. *Semin Diagn Pathol*. 2009;26(3):131-140.
40. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007;110(2):479-484.
41. Bekkenk MW, Geelen FA, van Voorst Vader PC, et al. Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the longterm follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 2000; 95(12):3653-3661.
42. Liu HL, Hoppe RT, Kohler S, et al. CD30+cutaneous lymphoproliferative disorders: the Stanford experience in lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49(6):1049-1058.
43. Wantzin GL, Thomsen K. PUVA-treatment in lymphomatoid papulosis. *Br J Dermatol*. 1982; 107(6):687-690.
44. Lange Wantzin G, Thomsen K. Methotrexate in lymphomatoid papulosis. *Br J Dermatol*. 1984; 111(1):93-95.
45. Fujita H, Nagatani T, Miyazawa M, et al. Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma successfully treated with low-dose oral methotrexate. *Eur J Dermatol*. 2008;18(3):360-361.

Лимфомы у ВИЧ-инфицированных больных

1. Туберкулез и ВИЧ-инфекция: ведение больных с коинфекцией. Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия 2013 г.) http://arvt.ru/sites/default/files/WHO_Europ_clinical_protocols_4_2013.pdf
2. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 6/23/2014
3. EACS European AIDS Clinical Society Guidelines, version 7.0, oct. 2013 http://arvt.ru/sites/default/files/EACS_Guidelines_v7_ENG.pdf
4. Petrich AM, Sparano JA, Parekh S. Paradigms and controversies in the treatment of HIV-related Burkitt lymphoma. *Adv Hematol.* 2012;403648
5. Rodrigo JA, Hicks LK, Cheung MC, et al. HIV-Associated Burkitt lymphoma: good efficacy and tolerance of intensive chemotherapy including CODOX-M/IVAC with or without rituximab in the HAART Era. *Adv Hematol.* 2012;735392
6. Dunleavy K, Wilson WH. How I treat HIV-associated lymphoma. *Blood.* 2012;119(14):3245-3255
7. Ota Y, Hishima T, Mochizuki M et al. Classification of AIDS-related lymphoma cases between 1987 and 2012 in Japan based on the WHO classification of lymphomas, fourth edition. *Cancer Med.* 2014;3(1):143-153
8. Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J, et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma. *Cancer.* 2003;98(6):1196-205
9. Barnes JA, Lacasce AS, Feng Y, et al. Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis. *Ann Oncol.* 2011;22(8):1859-64
10. Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med.* 2013;369(20):1915-25
11. Little RF, Pittaluga S, Grant N. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood.* 2003;101(12):4653-9
12. Barta SK, Lee JY, Kaplan LD, Noy A, Sparano JA. Pooled analysis of AIDS malignancy consortium trials evaluating rituximab plus CHOP or infusional EPOCH chemotherapy in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma. *Cancer.* 2012;118(16):3977-83
13. Bayraktar S, Bayraktar UD, Ramos JC, Stefanovic A, Lossos IS. Primary CNS lymphoma in HIV positive and negative patients: comparison of clinical characteristics, outcome and prognostic factors. *J Neurooncol.* 2011;101(2):257-65

14. Bayraktar UD, Ramos JC, Petrich A, et al. Outcome of patients with relapsed/refractory acquired immune deficiency syndrome-related lymphoma diagnosed 1999-2008 and treated with curative intent in the AIDS Malignancy Consortium. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(12):2383-9
15. Sparano JA, Lee S, Chen MG, et al. Phase II trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Trial (E1494). *J Clin Oncol*. 2004;22(8):1491-500
16. Sparano JA, Lee JY, Kaplan LD et al. AIDS Malignancy Consortium. Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2010;115(15):3008-16
17. Spina M, Jaeger U, Sparano JA, et al. Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: pooled results from 3 phase 2 trials. *Blood*. 2005;105(5):1891-7
18. Cortes J, Thomas D, Rios A, et al. Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone, and highly active antiretroviral therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Burkitt lymphoma/leukemia. *Cancer*. 2002;94: 1492-1499
19. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood*. 2005;106(5):1538-43

Лимфомы и гепатиты

1. Cocco P, Piras G, Monne M, et al. Risk of malignant lymphoma following viral hepatitis infection. *Int J Hematol*. 2008;87(5):148-54
2. Gisbert JP, Garcia-Buey L, Pajares JM. Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: Systematic review and metaanalysis. *Gastroenterology*. 2003;125:1723-32
3. Сторожаков Г.И., Лепков С.В., Осканова Р.С., и соавт. Хронический вирусный гепатит С и лимфопролиферативные заболевания. *Российский медицинский журнал*. 2006;5:14-18
4. Idilman R, Colanntoni A, De Maria N, et al. Lymphoproliferative disorders in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2004;11(4):302-9
5. Zignego AL, Giannini C, Ferri C, et al. Hepatitis C virus-related lymphoproliferative disorders: An overview. *World J Gastroenterol*. 2007;13(17):2467-78
6. Visco C, Arcaini L, Brusamolino E, et al. Distinctive natural history in hepatitis c virus positive diffuse large B-cell lymphoma: analysis of 156 patients from northern Italy. *Ann Oncol*. 2006;17: 1434-40

7. Besson C, Canioni D, Lepage E, et al. Characteristics and outcome of diffuse large B-cell lymphoma in hepatitis C virus-positive in LNH 93 and LNH 98 Groupe d'Etude des Lymphomas de l'Adulte programs. *J Clin Oncol*. 2006;24:953-60
8. Tomita N, Kodama F, Takabayashi M, et al. Clinical features and outcome in HCV-positive aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymph*. 2003;44:1159-64
9. Yang SH, Kuo SH. Reactivation of hepatitis B virus during rituximab treatment of a patient with follicular lymphoma. *Ann Hematol*. 2008;87(4):325-7.
10. Szynglarewicz B, Matkowski R, Smorag Z, et al. Hepatitis C virus infection and locally advanced splenic marginal zone lymphoma. *Pathol Oncol Res*. 2007;13(4):382-4
11. Garcia M, Carranza ME. Primary splenic lymphoma and hepatitis B virus. *An Med Intern*. 2007;24(8):405-6
12. De Renzo A, Perna F, Persico M, et al. Excellent prognosis and prevalence of HCV infection of primary hepatic and splenic non Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol*. 2008;4:28-34
13. Vento S, Cainelli F, Longhi MS. Reactivation of replication of hepatitis B and C viruses after immunosuppressive therapy: an unresolved issue. *The Lancet Oncology*. 2002;3(6):333-340.
14. Coiffier B. Hepatitis B virus reactivation in patients receiving chemotherapy for cancer treatment: Role of Lamivudine prophylaxis. *Cancer Invest*. 2006;24:548-552
15. Visco C, Arcaini L, Brusamolino E, et al. Distinctive natural history in hepatitis C virus positive diffuse large B-cell lymphoma: Analysis of 156 patients from northern Italy. *Ann Oncol*. 2006;17:1434-1440
16. Vento S, Cainelli F, Mirandola F, et al. Fulminant hepatitis on withdrawal of chemotherapy in carriers of hepatitis C virus. *Lancet*. 1996;347:92-93
17. Tsutsumi Y, Kanamori H, Mori A, et al. Reactivation of hepatitis B virus with rituximab. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4:599-608
18. Aksoy S, Abali H, Kilickap S, et al. Accelerated hepatitis C virus replication with rituximab treatment in a non-Hodgkin's lymphoma patient. *Clin Lab Haematol*. 2006;28:211-214
19. Ennishi D, Terui Y, Yokoyama M, et al. Monitoring serum hepatitis C virus (HCV) RNA in patients with HCV-infected CD20-positive B-cell lymphoma undergoing rituximab combination chemotherapy. *Am J Hematol*. 2008;83:59-62
20. Mele A, Pulsoni A, Bianco E, et al. Hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas: An Italian multi-center case-control study. *Blood*. 2003;102:996-999
21. Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347:89-94
22. Мухин Н.А., Абдурахманов Д.Т., Лопаткина Т.Н. Реактивация хронической HBV-инфекции: основные причины, профилактика и лечение. *Практикующий врач*. 2004;1:2-5
23. Абдурахманов Д.Т. Противовирусная терапия хронического гепатита В. *Клиническая фармакология и терапия*. 2004;13(1):13-18

24. Лопаткина Т.Н., Абдурахманов Д.Т., Волчкова Е.В., Танащук Е.Л. Энтекавир в лечении реактивации HBV – инфекции при химиотерапии В-клеточной лимфомы. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2012;5:66-74
25. Маевская М.В., Бугаев А.О. Энтекавир - новое в лечении больных хроническим гепатитом В. Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. 2007;2:1-6
26. Ferreira R, Carneiro J, Torres J, et al. Fatal Hepatitis B Reactivation Treated With Entecavir in an Isolated Anti-HBs Positive Lymphoma Patient: A Case Report and Literature Review. The Saudi J Gastroenterol. 2012;18(4):277-281
27. Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. Br J Haematol. 2007;136:699-712
28. Lau JY, Lai CL, Lin HJ, et al. Fatal reactivation of chronic hepatitis B virus infection following withdrawal of chemotherapy in lymphoma patients. Q J Med. 1989;73:911-917
29. Niitsu N, Hagiwara Y, Tanaka K, et al. Prospective analysis of hepatitis B virus reactivation in patients with diffuse large B-cell lymphoma after rituximab combination chemotherapy. J Clin Oncol, 2010;28:5097-5100
30. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2012;57:167-185

Лимфомы и беременность

1. Aviles A, Neri N, Nambo MJ. Hematological malignancies and pregnancy: Treat or no treat during first trimester. Int J Cancer. 2012;131(11):2678-2683
2. Aviles A, Neri N, Nambo MJ. Long-term evaluation of cardiac function in children who received anthracyclines during pregnancy. Ann Oncol. 2006;17(2):286–88
3. Backes CH et al. Cancer in pregnancy: fetal and neonatal outcomes. Clinical Obstetrics & Gynecology. 2011;54(4):574-590
4. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore. Eur J Cancer. 2006;42(2):126–140
5. Шмаков Р.Г. Репродуктивное здоровье женщин с онкогематологическими заболеваниями: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2008.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при лечении лимфом

1. Ljungman P, Bregni M, Brune M, et al. Allogenic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune disorders: current practice in Europe 2009. Bone Marrow Transplantation. 2010;45:219-234

2. Gratwohl A, Baldomero H, Schwendener A, et al. The EBMT activity survey 2008: impact of team size, team density and new trends et al. *Bone Marrow Transplantation*. 2011; 46:174-191
3. H Baldomero, M Gratwohl, A Gratwohl, The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years et al. *Bone Marrow Transplantation*. 2011;46:485-501
4. Wuchter P, Ran D, Bruckner T, et al. Poor mobilization of hematopoietic stem cells – definitions, incidence, risk factors, and impact on outcome of autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16:490-99
5. Moskowitz CH, Glassman JR, Wuest D, et al. Factors affecting mobilization of peripheral blood progenitor cells in patients with lymphoma. *Clin Cancer Res*. 1998;4:311-6
6. Jantunen E, Kvalheim G. Mobilization strategies in hard-to-mobilize patients with lymphoid malignancies. *Eur J Haematol*. 2010;85:463-71
7. Bender JG, To LB, Williams S, Schwartzbegr LS. Defining a therapeutic dose of peripheral blood stem cells. *J Hematother*. 1992;1:329-41
8. Siena S, Schiavo R, Pedrazzoli P, et al. Therapeutic relevance of CD34 cell dose in blood cell transplantation for cancer therapy. *J Clin Oncol*. 2000;18:1360-77
9. Hubel K, Liles WC, Broxmeyer HE, et al. Leucocytosis and mobilization of CD34+ hematopoietic progenitor cells by AMD3100, a CXCR4 antagonist. *Support Cancer Ther*. 2004;1:165-72
10. DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2009;113:5720-6
11. Maziarz RT, Micallef IN, Stiff P, et al. Plerixafor plus G-CSF is an effective regimen to mobilize hematopoietic stem cells in NHL patients with circulating peripheral blood CD34+ cells. *Blood*. 2009;114 (Supplement): 19
12. Calandra G, McCarty J, McGuirk J, et al. AMD3100 plus G-CSF can successfully mobilize CD34+ cells from non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease and multiple myeloma patients previously failing mobilization with chemotherapy and/or cytokine treatment: compassionate use data. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41:331-8.
13. Rossi L, Salvestrini V, Ferrari D, et al. The sixth sense: hematopoietic stem cells detect danger through purinergic signaling. *Blood*. 2012;120(12):2365-75
14. Devine SM, Flomenberg N, Vesole DH, et al. Rapid mobilization of CD34+ cells following administration of the CXCR4 antagonist AMD3100 to patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2004;22(6):1095-102
15. Flomenberg N, Devine SM, DiPersio JF, et al. The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization is superior to G-CSF alone. *Blood*. 2005;106:1867-74
16. National cancer institute, <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-plerixafor>,
17. National electronic Library for Medicines, <http://www.nelm.nhs.uk/en/About-NeLM/>,
18. Mohty M, Hubel K, Kroger N, et al. Autologous haematopoietic stem cell mobilization in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European

- Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2013;48:S1–S5
19. Alousi AM, Saliba RM, Okoroji GJ, Macapinlac HA, Hosing C, Korbling M, Samuels BI, Popat U, Kebriaei P, Anderlini P, Qazilbash MH, de Lima M, Giralt SA, Champlin RE, Khouri IF. Disease staging with positron emission tomography or gallium scanning and use of rituximab predict outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with autologous stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 142(5):786-92
 20. Ayala E, Tomblyn M. Hematopoietic cell transplantation for lymphomas. *Cancer Control*. 2013;18(4):246-257
 21. Pusic I, Jiang SY, Landua S, et al. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(9):1045-1056.
 22. Stiff PJ. Management strategies for the hard-to-mobilize patient. *Bone Marrow Transplant*. 1999;23 (Suppl 2):S29-S33
 23. Bensinger W, DiPersio JF, McCarty JM. Improving stem cell mobilization strategies: future directions. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43:181-195

Применение ПЭТ у больных лимфомами

1. Abdulqadhr G, Molin D, Astrum G, et al. Whole-body diffusion-weighted imaging compared with FDG-PET/CT in staging of lymphoma patients. *Acta Radiol*, 2011; 52(2):173-180
2. Adams HJ, Kwee TC, Vermoolen MA, et al. Whole-body MRI for the detection of bone marrow involvement in lymphoma: prospective study in 116 patients and comparison with FDG-PET. *Eur Radiol*, 2013; 23(8):2271-2278
3. Akkas BE, Vural GU. Standardized uptake value for 18F-fluorodeoxyglucose is correlated with a high International Prognostic Index and the presence of extranodal involvement in patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*, 2013;1
4. Ansell SM, Armitage JO. Positron Emission Tomographic Scans in Lymphoma: Convention and Controversy. *Mayo Clin Proc*. 2012; 87(6): 571-580
5. Araf S, Montoto S. The use of interim 18F-fluorodeoxyglucose PET to guide therapy in lymphoma. *Future Oncol*, 2013; 9(6):807-15
6. Barrington SF, Mikhaeel NG. When should FDG-PET be used in the modern management of lymphoma? *British Journal of Haematology*, 2014; 164:315-328
7. Bodet-Milin C, Eug`ene T, Gastinne T. FDG-PET in Follicular Lymphoma Management *Journal of Oncology*, 2012; Article ID 370272, 8 p., doi:10.1155/2012/370272
8. Bodet-Milin C, Kraeber-Bod´er´e F, Moreau P, et al. Investigation of FDG-PET/CT imaging to guide biopsies in the detection of histological transformation of indolent lymphoma. *Haematologica*, 2008; 93(3):471-472

9. Bodet-Milin C, Touzeau C, Leux C, et al. Prognostic impact of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in untreated mantle cell lymphoma: a retrospective study from the GOELAMS group. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010; 37:1633-1642
10. Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010; 37:181-200
11. Cahu X, Bodet-Milin C, Brissot E, et al. 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography before, during and after treatment in mature T/NK lymphomas: a study from the GOELAMS group. *Ann Oncol*. 2011;22:705-711
12. Cheng G, Alavi A. Value of 18F-FDG PET versus iliac biopsy in the initial evaluation of bone marrow infiltration in the case of Hodgkin's disease: a meta-analysis. *Nucl Med Commun*. 2013; 34(1):25-31
13. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:579-586
14. Cortés-Romera M, Sabaté-Llobera A, Mercadal-Vilchez S, et al. Bone marrow evaluation in initial staging of lymphoma: 18F-FDG PET/CT versus bone marrow biopsy. *Clin Nucl Med*. 2014;39(1):e46-52
15. El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, et al. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naïve patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;30:4508-4514.
16. El-Galaly TC, Hutchings M, Mylam KJ, et al. Impact of 18F-FDG PET/CT Staging in Newly Diagnosed Classical Hodgkin Lymphoma: Less Cases with Stage I Disease and More with Skeletal Involvement. *Leuk Lymphoma*, 2013; 19.
17. Gallamini A, Kostakoglu L. Positron emission tomography/computed tomography surveillance in patients with lymphoma: a fox hunt? *Haematologica* 2012; 97(6): 797-799.
18. Hamilton R, Andrews I, McKay P, et al. Loss of utility of bone marrow biopsy as a staging evaluation for Hodgkin lymphoma in the positron emission tomography-computed tomography era: a West of Scotland study. *Leuk Lymphoma*, 2013; 5.
19. Hosein PJ, Lossos IS. The Evolving Role of 18F-FDG PET Scans in Patients with Aggressive non-Hodgkin's Lymphoma. *Eur J Clin Med Oncol*, 2009.
20. Hutchings M. FDG-PET response-adapted therapy: is 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography a safe predictor for a change of therapy? *Hematol Oncol Clin North Am*, 2014; 28(1):87-103.
21. Hutchings M, Barrington SF. PET/CT for Therapy Response Assessment in Lymphoma. *J Nucl Med*, 2009; 50:21S-30S.
22. Kashyap R, Lau E, George A, et al. High FDG activity in focal fat necrosis: a pitfall in interpretation of posttreatment PET/CT in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013; 40:1330-1336.

23. Kluge R, Kurch L, Montravers F, et al. FDG PET/CT in children and adolescents with lymphoma. *Pediatr Radiol*, 2013; 43(4):406-17.
24. Kostakoglu L, Cheson BD. State-of-the-art research on Lymphomas: role of molecular imaging for staging, prognostic evaluation, and treatment response. *Frontiers in Oncology, Cancer Imaging and Diagnosis*, September 2013; 3, Article 212.
25. Lee H, Kim SK, Kim YI, et al. Early Determination of Prognosis by Interim 3'-Deoxy-3'-18F-Fluorothymidine PET in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma. *J Nucl Med*, 2013; 23.
26. Le Dortz L, De Guibert S, Bayat S, et al. Diagnostic and prognostic impact of 18F-FDG PET/CT in follicular lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010; 37(12):2307-2314.
27. Lin C, Itti E, Haioun C, et al. Early 18F-FDG PET for prediction of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment versus visual analysis. *J Nucl Med*, 2007; 48:1626-1632.
28. Lopci E, Zanoni L, Chiti A, et al. FDG PET/CT predictive role in follicular lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012; 39(5):864-871.
29. Moulin-Romsee G, Hindie E, Cuenca X, et al. (18) F-FDG PET/CT bone/bone marrow findings in Hodgkin's lymphoma may circumvent the use of bone marrow trephine biopsy at diagnosis staging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010; 37:1095- 1105.
30. Oki Y, Chuang H, Chasen B, et al. The prognostic value of interim positron emission tomography scan in patients with classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*, 2014; 6.
31. Omür O, Baran Y, Oral A, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET-CT for extranodal staging of non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. *Diagn Interv Radiol*, 2014; 10.
32. Radford J, Barrington S, Counsell N, et al. Involved field radiotherapy vs no further treatment in patients with clinical stages IA and IIA Hodgkin lymphoma and a 'negative' PET scan after 3 cycles ABVD: results of the UK NCRI RAPID trial. *Blood*, 2012; 120(21).
33. Safar V, Dupuis J, Itti E, et al. Interim [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in diffuse large B-cell lymphoma treated with anthracycline-based chemotherapy plus rituximab. *J Clin Oncol*, 2012; 30(2):184-190.
34. Scott AM, Gunawardana DH, Wong J et al. Positron emission tomography changes management, improves prognostic stratification and is superior to gallium scintigraphy in patients with low-grade lymphoma: results of a multicentre prospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009; 36(3):347-353.
35. Storto G, Di Giorgio E, De Renzo A, et al. Assessment of metabolic activity by PET-CT with F-18-FDG in patients with T-cell lymphoma. *Br J Haematol*, 2010; 151:195-197.
36. Von Tresckow B, Engert A. The emerging role of PET in Hodgkin lymphoma patients receiving autologous stem cell transplant. *Expert Rev Hematol*, 2012; 5(5):483-6.
37. Zinzani PL, Rigacci L, Stefoni V. et al. Early interim 18F-FDG PET in Hodgkin's lymphoma: evaluation on 304 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012; 39(1):4-12.

Хронический лимфолейкоз

1. Dores GM et al. Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: overview of the descriptive epidemiology. *Br J Haematol.* 2007;139:809-819
2. Goldin LR, Pfeiffer RM, Li X, et al. Familial risk of lymphoproliferative tumors in families of patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the Swedish Family-Cancer Database. *Blood* 2004;104:1850-1854.
3. Dighiero G, Maloum K, Desablens B, et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1998;338:1506-1514.
4. Shustik C, Mick R, Silver R, et al. Treatment of early chronic lymphocytic leukemia: intermittent chlorambucil versus observation. *Hematol Oncol* 1988;6:7-12.
5. Montserrat E, Fontanillas M, Estape J, for the Spanish PETHEMA Group. Chronic lymphocytic leukemia treatment: an interim report of PETHEMA trials. *Leuk Lymphoma* 1991;5:89-92.
6. CLL Trialists' Collaborative Group. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:861-868.
7. Balducci L, Yates J. General guidelines for management of older patients with cancer. *Oncology.* 2000;14:221-227.
8. Eichhorst B, Goede V, Hallek M. Treatment of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma.* 2009;50:171-178.
9. Goede V, Hallek M. [Elderly patients in clinical trials: new fitness-adapted concepts]. *Der Internist.* 2007;48(11):1232-1237.
10. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2005;23:4079-4088.
11. Tam CS, O'Brien S, Wierda W, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2008;112(4):975-80.
12. Byrd JC, Stilgenbauer S, Flinn IW. Chronic lymphocytic leukemia. In: *Hematology 2004: American Society of Hematology Education Program Book.* Washington, DC: American Society of Hematology; 2004:163-183.
13. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2010;376(9747):1164-74.
14. Стадник Е.А., Никитин Е.А., Бидерман Б.В., и соавт. Ретроспективное сравнение эффективности и токсичности режимов FC и FCR у первичных больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом. *Онкогематология.* 2008;1-2:39-46
15. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2000;343(24):1750-7.

16. Catovsky D, Richards S, Matutes E, et. al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9583):230-9.
17. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, et. al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2006;107(3):885-91.
18. Eichhorst B, Busch R, Stilgenbauer S, et.al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2009;114(16):3382 – 3391
19. Catovsky D, Else M, Richards S. Chlorambucil--still not bad: a reappraisal. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11 Suppl 1:S2-6.
20. J. A. Woyach, A.S. Ruppert, B. Peterson, et.al. Impact of Age on Outcomes Following Initial Therapy with Various Chemotherapy and Chemoimmunotherapy Regimens in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results of CALGB Studies. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2011;118:289
21. Knauf WU, Lissitchkov T, Aldaoud A, et al. Bendamustine versus chlorambucil as first-line treatment in B-cell chronic lymphocytic leukemia: an updated analysis from an international phase III study. *Blood*. 2008;112:728
22. Hillmen P, Gribben J, Follows G et al. Rituximab Plus Chlorambucil In Patients with CD20-Positive B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Final Response Analysis of An Open-Label Phase II Study. *Blood* 2010;116:697
23. Foon KA, Boyiadzis M, Land R. et al. Chemoimmunotherapy With Low-Dose Fludarabine and Cyclophosphamide and High Dose Rituximab in Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 2009;27:498-503.
24. Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:481-8.
25. Oscier D, Fegan C, Hillmen P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2004;125:294-317.
26. Hallek M, Stahel RA, Greil R. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of chronic lymphocytic leukemia. *Ann Oncol*. 2005;16(suppl 1):i50-i51.
27. Keating MJ, O'Brien S, Kontoyiannis D, et al. Results of first salvage therapy for patients refractory to a fludarabine regimen in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2002;43:1755-1762.
28. Dreger P, Corradini P, Kimby E, et.al. Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia*. 2007;21(1):12-7.
29. Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood*. 2004;103:3278-3281

30. Keating MJ, Flinn I, Jain V, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: Results of a large international study. *Blood*. 2002;99:3554-3561
31. Elter T, Borchmann P, Schulz H, et al. Fludarabine in combination with alemtuzumab is effective and feasible in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: Results of a phase II trial. *J Clin Oncol*. 2005;23:7024-7031
32. Fischer K, Cramer P, Stilgenbauer S, et al. Bendamustine combined with rituximab (BR) in first-line therapy of advanced CLL: A multicenter phase II trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood*. 2009;114:89(abstr 205).
33. O'Brien S, Kay NE. Maintenance therapy for B-chronic lymphocytic leukemia. *Clin Advances in Hematol Oncol*. 2011;9(1):22-31
34. Bosch F, Abrisqueta P, Villamor N. et al. Rituximab maintenance In patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) after upfront treatment with rituximab plus fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM): final results of a multicenter phase II trial on behalf of the Spanish CLL Study Group (GELLC). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2011; 118:Abstract 293
35. Castro JE, Sandoval-Sus JD, Bole J, et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2008;22(11):2048-53.
36. Dungarwalla M, Evans SO, Riley U, et al. High dose methylprednisolone and rituximab is an effective therapy in advanced refractory chronic lymphocytic leukemia resistant to fludarabine therapy. *Haematologica*. 2008;93(3):475-6.
37. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1756-1765
38. Bosch F, Ferrer A, Lopez-Guillermo A, et al. Fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone in the treatment of resistant or relapsed chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2002;119:976–84.
39. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et.al. International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111(12):5446-56.
40. Rawstron AC, Villmor N, Ritgen M, et al. International standardized approach for flow cytometric residual disease monitoring in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2007;21(5):956-964.
41. Луговская С.А., Почтарь М.Е., Наумова Е.В. Диагностика минимальной остаточной болезни при В-клеточном хроническом лимфолейкозе методом многопараметрической лазерной проточной цитофлуориметрии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2010;9:20-20а 42.

42. Goede V, Fischer K, Busch R, et.al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014;370(12):1101-10
43. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et.al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369(1):32-42
44. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et.el. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *N Engl J Med*. 2014 May 31.
45. Osterborg A, Kipps TJ, Mayer J, et al. Ofatumumab (HuMax-CD20), a novel CD20 monoclonal antibody, is an active treatment for patients with CLL refractory to both fludarabine and alemtuzumab or bulky fludarabine-refractory disease: Results from the planned interim analysis of an international pivotal trial. *Blood*. 2008; 112 (126): Abstract 328.
46. Wierda WG, Padmanabhan S, Chan GW, et.al. Ofatumumab is active in patients with fludarabine-refractory CLL irrespective of prior rituximab: results from the phase 2 international study. *Blood*. 2011 Nov 10;118(19):5126-9.

Волосатоклеточный лейкоз

1. Bouroncle BA, Wiseman BK, Doan CA. Leukemic reticuloendotheliosis. *Blood*. 1958;13:609-630
2. Went PT, Zimpfer A, Pehrs A, et al. High specificity of combined TRAP and DBA.44 expression for hairy cell leukaemia. *American Journal of Surgical Pathology*. 2005;29:474-478
3. Falini B, Tiacchi E, Liso A, et al. Simple diagnostic assay for hairy cell leukaemia by immunocytochemical detection of annexin A1 (ANXA1). *Lancet*. 2004;363:1869-1870
4. Foucar K, Falini B, Catovsky D, Stein H. Hairy cell leukaemia. In: *WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. (ed. by Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al.), pp. 188– 190. IARC Press, Lyon. 2008
5. Miranda RN, Briggs RC, Kinney MC, et al. Immunohistochemical detection of cyclin D1 using optimized conditions is highly specific for mantle cell lymphoma and hairy cell leukaemia. *Modern Pathology*. 2000;13:1308-1314
6. Chen YH, Tallman MS, Goolsby C, Peterson L. Immunophenotypic variations in hairy cell leukemia. *American Journal of Clinical Pathology*. 2006;125:251-259
7. Del Giudice I, Matutes E, Morilla R, et al. The diagnostic value of CD123 in B-cell disorders with hairy or villous lymphocytes. *Haematologica*. 2004;89:303–308
8. Tiacchi E, Trifonov V, Schiavoni G, et al. BRAF mutations in hairy cell leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2011;364:2305–2315
9. Else M, Dearden CE, Matutes E, et al. (2009) Long-term follow-up of 233 patients with hairy cell leukaemia, treated initially with pentostatin or cladribine, at a median of 16 years from diagnosis. *British Journal of Haematology*. 2009;145:733-740
10. Mercieca J, Puga M, Matutes E, et al. Incidence and significance of abdominal lymphadenopathy in hairy cell leukaemia. *Leukaemia and Lymphoma*. 1994;14(Suppl. 1):79–83

11. Mercieca J, Matutes E, Emmett E, et al. 2-chlorodeoxyadenosine in the treatment of hairy cell leukaemia: differences in response in patients with and without abdominal lymphadenopathy. *British Journal of Haematology*. 1996;93:409–411
12. Аль-Ради Л.С., Пивник А.В. Особенности течения и современная тактика терапии волосатоклеточного лейкоза. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2009;2(2):111-120
13. Maloisel F, Benboubker L, Gardembas M, et al. Long-term outcome with pentostatin treatment in hairy cell leukemia in patients. A French retrospective study of 238 patients. *Leukemia*. 2003;17:45–51
14. Dearden CE, Else M, Catovsky D. Long-term results for pentostatin and cladribine treatment of hairy cell leukemia. *Leukaemia and Lymphoma*. 2011;52(Suppl. 2):21–24
15. Zinzani PL, Tani M, Marchi E, et al. Long-term follow-up of the front-line treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine. *Haematologica*. 2004;89:309–313
16. Zinzani PL, Pellegrini C, Stefoni V, et al. (2010) Hairy cell leukaemia: evaluation of the longterm outcome in 121 patients. *Cancer*. 2010;116:4788–4792
17. Cervetti G, Galimberti S, Andreazzoli F, et al. Rituximab as treatment for minimal residual disease in hairy cell leukaemia. *European Journal of Haematology*. 2004;73:412–417
18. Juliusson G, Heldal D, Hippe E, et al. Subcutaneous injections of 2-chlorodeoxyadenosine for symptomatic hairy cell leukaemia. *Journal of Clinical Oncology*. 1995;13:989-995
19. Robak T, Jamrozak K, Gora-Tybor J, et al. Cladribine in a weekly versus daily schedule for untreated hairy cell leukemia: final report from the Polish Adult Leukaemia Group (PALG) of a prospective, randomised, multicenter trial. *Blood*. 2007;109:3672–3675
20. Zenhausern R, Leupin N, Hsu Schmitz SF, et al. A randomized study of daily versus weekly administration of 2 chlorodeoxyadenosine in patients with hairy cell leukemia. *Blood*. 2007;110:1352a
21. Chadha P, Rademaker AW, Mendiratta P, et al. (2005) Treatment of hairy cell leukaemia with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA): long-term follow-up of the Northwestern University experience. *Blood*. 2005;106:241–246
22. Liliemark J, Albertioni F, Hassan M, Juliusson G. (1998) On the bioavailability of oral and subcutaneous 2-chloro-2'-deoxyadenosine in humans: alternative routes of administration. *Journal of Clinical Oncology*. 1998;10:1514–1518
23. Treleaven J, Gennery A, Marsh J, et al. Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force. *British Journal of Haematology*. 2011;152:35–51
24. Pileri S, Sabattini E, Poggi S, et al. Bone marrow biopsy in hairy cell leukaemia (HCL) patients, histological and immunohistological analysis of 46 cases treated with different therapies. *Leukemia and Lymphoma*. 1994;14(Suppl.1):67–71
25. Konwalinka G, Schirmer M, Hilbe W, et al. Minimal residual disease in hairy cell leukaemia after treatment with 2 chlorodeoxyadenosine. *Blood Cells Molecules and Diseases*. 1995;21:142–151

26. Cervetti G, Galimberti S, Andreazzoli F, et al. Rituximab as treatment for minimal residual disease in hairy cell leukaemia extended follow-up. *British Journal of Haematology*. 2008;143:296–298
27. Else M, Osuji N, Forconi F, et al. The role of rituximab in combination with pentostatin or cladribine for the treatment of recurrent. refractory hairy cell leukaemia. *Cancer*. 2007;110:2240–2247
28. Ravandi F, Jorgensen JL, O'Brien SM, et al. Eradication of minimal residual disease in hairy cell leukaemia. *Blood*. 2006;107:4658–4662
29. Sigal DS, Sharpe R, Burian C, Saven A. Very long-term eradication of minimal residual disease in patients with hairy cell leukaemia after a single course of cladribine. *Blood*. 2010;115:1893–1896
30. Аль-Ради Л.С., Пивник А.В., Зингерман Б.В., Кравченко С.К. Лечение рецидивов волосатоклеточного лейкоза. *Терапевтический архив*. 2012;84(7):4-9
31. Else M, Dearden CE, Matutes E, et al. Rituximab with pentostatin or cladribine; an effective combination treatment for hairy cell leukaemia after disease recurrence. *Leukemia and Lymphoma*. 2011;52(Suppl. 2),75–78
32. Grever MR. How I treat hairy cell leukaemia. *Blood*. 2010;115:21–28
33. Thomas DA, O'Brien S, Bueso-Ramos C, et al. (2003) Rituximab in relapsed or refractory hairy cell leukemia. *Blood*. 2003;102:3906– 3911
34. Nieva J, Bethel K, Saven, L. Phase 2 study of rituximab in the treatment of cladribine-failed patients with hairy cell leukaemia. *Blood*. 2003;102:810–813
35. Dearden C, Catovsky D. (1990) Treatment of hairy cell leukaemia with 2-deoxycoformycin. *Leukemia and Lymphoma*. 1990;1:179–185
36. Catovsky D. Clinical experience with 2-deoxycoformycin. *Hematology and Cell Therapy*. 1996;38:S103–S107
37. Summers T, Jaffe E. Hairy cell leukemia diagnostic criteria and differential diagnosis. *Leukemia and Lymphoma*. 2011;52(Suppl. 2), 6-10
38. Robak T. Management of hairy cell leukemia variant. *Leukemia and Lymphoma*. 2011;52(Suppl. 2), 53-56
39. Noel P. Definition of remission, minimal residual disease, and relapse in hairy cell leukemia bone marrow biopsy histology and immunophenotyping. *Leukemia and Lymphoma*. 2011;52(Suppl. 2), 65-68
40. Tiacci E., Trifonov V., Schiavoni G. et al. BRAF Mutations in Hairy-Cell Leukemia. *N Engl J Med* 2011;364:2305-15
41. Dietrich S., Glimm H., Andrulis M. et al. BRAF Inhibition in Refractory Hairy-Cell Leukemia *N Engl J Med* 2012 366;21
42. Урнова Е.С., Аль-Ради Л.С., Кузьмина Л.А., Карякина А.А., Ковригина А.М., Двирный В.Н., Якутик И.А., Судариков А.Б., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Успешное применение вемурафениба у больного с резистентной формой волосатоклеточного лейкоза. *Терапевтический архив*, 2013, №7, с.76-78.
43. Sari E., Nagy ZG., Baghy K., et al. Treatment of refractory hairy cell leukemia with a BRAF-inhibitor: lessons to be learnt. *Pathol Oncol Res*. 2014 May

Множественная миелома

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer Statistics, 2010. *J. Clin Oncol.* 2010;60:277-300
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований России и странах СНГ 2007 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009;20 (3)(приложение 1):1-156
3. Palumbo A, Bringhen S, Zweegman S, et al. Secondary Malignancies in Elderly Myeloma Patients. *Haematologica.* 2011;96 (Suppl.1): 24
4. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of International Myeloma Working Group. *Br. J. Haematol.* 2003;121(5):749-757
5. Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP, et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood.* 2011;117(18):4701-4705
6. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia.* 2009;23(1):3-9
7. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma: Correlation of measure Myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer.* 1975;36(9):842-854
8. Greipp PR, San Miguel JF, Durie BG, et al. International Staging System for Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3412-3420
9. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia.* 2006;20 (9):1467-1473
10. Harousseau JL, Dreyling M. Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21 (suppl.5):155-157
11. Munshi NC, Anderson KC, Bergsagel L, et al. Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. *Blood.* 2011;117(18):4696-4700
12. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2004;351:1860-1873
13. Myeloma: Biology and management. Second Edition / Ed. Malpas J.S., Bergsagel D.E., Kyle R.A., Anderson C.A. Oxford, New York, Tokyo. Oxford University Press, 1998.
14. Менделеева Л.П. Современное лечение множественной миеломы. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2009;2(1):64-65
15. Вотякова О.М., Османов Д.Ш., Демина Е.А., и соавт. Использование Велкейда при множественной миеломе. Терапевтический архив. 2007;79(7):70-73
16. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2008;359(9):906-917
17. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al. Bortezomib-melphalan- prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-

- melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(34):5101-5109
18. Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J, et al. Bortezomib, melphalan and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomized trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):934-941
 19. Bringhen S, Rossi D, et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood*. 2010;116:4745-4753
 20. Palumbo A, Magarotto V. Novel treatment paradigm for elderly patients with multiple myeloma. *Am J Blood Res*. 2011;1(2):190-204
 21. Jagannath S, Durie BGM, Lee Wolf J, et al. Extended follow-up of a phase 2 trial of bortezomib alone and in combination with dexamethasone for frontline treatment of multiple Myeloma. *Br J Haematol*. 2009;359:906-917
 22. Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin RM, et al. Phase 3b UPFRONT study: safety and efficacy of weekly bortezomib maintenance therapy after bortezomib-based induction regimens in elderly, newly diagnosed multiple Myeloma patients [abstract]. *Blood* 2010;116:619
 23. San-Miguel J, Harousseau JL, Joshua D, et al. Individualizing treatment of patients with myeloma in the era of novel agents. *J Clin Oncol*. 2008;26(16):2761-2766
 24. Avet-Loiseau H, Leleu X, Rosel M, et al. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome in patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del (17p). *J Clin Oncol*. 2010;28(30):4630-4634
 25. Richardson PG, Delforge M, Beksac M, et al. Management of treatment-emergent neuropathy in multiple Myeloma. *Leukemia*. 2011:1-13
 26. Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Стельмашенко Л.В. и соавт. Частота, характеристика и методы лечения периферической нейропатии у больных множественной миеломой, получавших бортезомиб (Велкейд). *Онкогематология*. 2008;3:52-62
 27. Sonneveld P, Longen JLM. Dealing with neuropathy in plasma-cell dyscrasias. *American Society of Hematology Education Program Book*. 2010:423-430
 28. Vickrey E, Allen S, Mehta J, Signal S. Acyclovir to prevent reactivation of varicella zoster virus (herpes zoster) in multiple Myeloma patients receiving bortezomib therapy. *Cancer*. 2009;115:229-232
 29. Treatment of multiple myeloma and relation disorders Ed. S. V. Rajkumar and R.A. Kyle. Cambridge University Press, 2009
 30. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN GuidelinesTM) Multiple Myeloma Version 1.2012 www.NCCN.org
 31. Alexanian R, Dimopoulos MA, Delasale K, Barlogie B. Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood*. 1992;80:887-890
 32. Sonneveld P, Schmidt-Wolf I, et al. HOVON-65/GMMG-HD4 randomized phase III trial comparing bortezomib, doxorubicin, dexamethasone (PAD) vs VAD followed by

- high-dose melphalan (HDM) and maintenance with bortezomib or thalidomide in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2010;116, Abstract 40
33. Einsele H, Liebisch P, et al. Velcade, intravenous cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) induction for previously untreated multiple myeloma (German DSMM XIa Trial). *Blood*. 2009;114, Abstract 131
 34. Richardson P, Weller E, et al. Lenalidomide, bortezomib and dexamethasone combination therapy in dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2010;116:679-686
 35. Покровская О.С., Менделеева Л.П., Урнова Е.С., и соавт. Влияние бортезомиба на эффективность мобилизации гемопоэтических стволовых клеток крови у больных множественной миеломой. *Терапевтический архив*. 2012;84(7):35-41
 36. Barlogie B, Attal M, et al. Long-term follow-up of autotransplantation trials for multiple myeloma: update of protocols conducted by the intergroup francophone du myelome, southwest oncology group, and university of Arkansas for medical sciences. *J Clin Oncol*. 2010;28,1209-1214
 37. McCarthy PL, Owzar K, Anderson KC, Et al. Phase III intergroup study of Lenalidomide versus placebo maintenance therapy following single autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) for multiple myeloma: CALGB 100104 BMT-CTN 100104. *Haematologica*. 2011;96 (1s):S23.
 38. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A Phase 2 Study of Bortezomib in Relapsed, Refractory Myeloma. *N Engl J Med*. 2003;348(26):2609-2617
 39. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood*. 2007;110(11):3557-3560
 40. Jagannath S, Richardson PG, Barlogie B, et al. Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone. *Haematologica/The Hematology Journal*. 2006;91(7):929-934
 41. Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized Phase III Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin Plus Bortezomib Compared With Bortezomib Alone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Combination Therapy Improves Time to Progression. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3892-3901
 42. Kropff M, Bisping G, Schuck E, et al. Bortezomib in combination with intermediate-dose dexamethasone and continuous low-dose oral cyclophosphamide for relapse multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2007;138(3):330-337
 43. Davies FE, Wu P, Jenner M, et al. The combination of cyclophosphamide, velcade and dexamethasone (CVD) induces high response rates with comparable toxicity to velcade alone (V) and velcade plus dexamethasone (VD). *Haematologica*. 2007;92(8):1149-1150
 44. Hrusovsky I, Emmerich B, Rohr A, et al. Bortezomib retreatment in relapsed multiple myeloma – results from a retrospective multicentre survey in Germany and Switzerland. *Oncology*. 2010;79(3-4):247-254

45. Dimopoulos MA, Spencer A, Attal M et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2007;357:2123-2132
46. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple Myeloma in North America. *N Engl J Med*. 2007;357:2133-2142
47. Dimopoulos MA, Palumbo A, Attal M, et al. Optimization the use of lenalidomide in relapse or refractory multiple Myeloma: consensus statement. *Leukemia*. 2011;1012
48. Lenhard RE, Oken MM, Barnes JM, et al. High-dose cyclophosphamide. An effective treatment for advanced refractory multiple myeloma. *Cancer*. 1984;53(7):1456-1460
49. Dadacaridou M, Papanicolaou X, Maltesas D, et al. Dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide and cisplatin (DCEP) for relapsed or refractory multiple Myeloma. *J BUON*. 2007;12: 41-44
50. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosis multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;336:1759-1769
51. Mateos MV, Oriol A, Gutierrez N, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):934-41
52. Вотякова О.М. Множественная мимелома. В кн. «Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний» под ред. Н.И.Переводчиковой. 3-е изд., доп. пер. М.:Практическая медицина, 2011: 362-372
53. Petrucci MT, Giraldo P, Corradini P, et al. A prospective, international phase 2 study of bortezomib retreatment in patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2013;160(5):649-659
54. Laura R, Cibeira MT, Uniburu C, et al. Bortezomib: an effective agent in extramedullary disease in multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2006;76(5):405-408
55. Knop S, Straka C, Haen M, et al. The efficacy and toxicity of bendamustine in recurrent multiple myeloma after high-dose chemotherapy. *Haematologica*. 2005;90(9):1287-1288
56. Damaj G, Malard F, Hulin C. Efficacy of Bendamustine in relapsed/refractory myeloma patients: results from the French Compassionate Use Program. *Haematologica*. 2011;96(suppl.1): Abstract 140
57. Ludwig H, Kasparu H, Griel R, et al. Treatment with Bendamustine-Bortezomib-Dexamethasone (BBD) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Shows Significant Activity and Is Well Tolerated. *Blood*. 2012;120: Abstract 943
58. Hoskin PJ, Yarnold JR, Roos DR. Consensus Statement: Radiotherapy and bone metastases (Second Consensus Workshop in Palliative Radiotherapy and Symptom Control. London, 2000). *J Clin Oncol*. 2001;13:88-90
59. Ludwig H, Durie B, McCarthy P, et al. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood*. 2012;119:3003-3015
60. Morgan G, Child J, Gregory W, et al. Effects of zoledronic acid versus clodronic acid on skeletal morbidity in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MRC

Myeloma IX): secondary outcome from a randomized controlled trial. *Lancet Oncology*. 2011;12(8):743-75

61. Ludwig H, Avet-Loiseau H, Blade J, et al. European perspective on multiple myeloma treatment strategies: update following recent congresses. *The Oncologist*. 2012;17:592-606

Макроглобулинемия Вальденстрема

1. World Health Organization Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. IARS Press: Lyon 2008.
2. Treatment of multiple myeloma and relation disorders. Ed. Rajkumar SV and Kyle RA. Cambridge University Press, 2009.
3. Jemal A, Mirray T, Ward E, et al. Cancer Statistics 2005. *CA Cancer J Clin*. 2005;55:10-30
4. Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's Macroglobulinemia: consensus panel recommendations from Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol*. 2003;30:110-115
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™) Waldenstrom's Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma. Version 1.2012 www.NCCN.org.
6. Kyle RA, Treon SP, Alexanian R, et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol*. 2003;30:116-120
7. Treon SP, Merlini G, Morra E, et al. Report from Sixth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Clin Lymph Myeloma Leukemia*. 2011;11:69-73
8. Балакирева Т.В., Андреева Н.Е. Макроглобулинемия Вальденстрема. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2009;2(2):121-136
9. Varghese AM, Ashcroft AJ, et al. Assessment of bone marrow response in Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Clin Lymph Myeloma Leukemia*. 2009;9: 53-55
10. Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom Macroglobulinemia. *Blood*. 2009;113(18): 4163-4170
11. Kyle RA, Greip PR, Gertz MA, et al. Waldenstrom's Macroglobulinemia: a prospective study comparing daily with intermittent oral chlorambucil. *Br J Haematol*. 2000;108:737-742
12. Treon SP. How I treat Waldenstrom Macroglobulinemia. *Blood*. 2009;114:2375-2385
13. Johnson SA, Birchall J, Luckie C, et al. Guidelines on the management of Waldenstrom Macroglobulinemia. *Br J Haematol*. 2006;132:683-697

14. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Zervas C, et al. Predictive factors for response to rituximab in Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Clin Lymphoma*. 2005;5:270-272
15. Treon SP, Ioakimi L, Soumerai JD, et al. Primary therapy of Waldenstrom Macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *J Clin Oncol*. 2009;27:3830-3835
16. Chen C, Kouroukis CT, White D, et al. Bortezomib is active in patients with untreated or relapsed Waldenstrom's Macroglobulinemia: a phase II study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group. *J Clin Oncol*. 2007;25:1570-1575
17. Ghobrial IM, Xie W, Padmanabhan S, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenstrom Macroglobulinemia. *Am J Hematol*. 2010;85:670-674
18. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtonis MC, et al. Primary treatment of Waldenstrom Macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol*. 2007;25:3344-3349
19. Ioakimidis L, Patterson CJ, Hunter ZR, et al. Comparative outcomes following CP-R, CVP-R, and CHOP-R in Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9:62-66
20. Buske C, Hoster E, Dreyling M, et al. The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: results of randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Leukemia*. 2009;23:153-161
21. Leleu XP, Manning R, Soumerai JD, et al. Increase incidence of disease transformation and development of MDS/AML in Waldenstrom's Macroglobulinemia patients treated with nucleoside analogues. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2007;25: 445s.
22. Dimopoulos MA, Gertz MA, Kastritis E, et al. Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2009;25:120-126
23. Leblond V. Role of purine analogs in front-line treatment of Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Haematol*. 2007;92 (s2):85
24. Thomas SK, Delasalle KB, Gavino M, et al. 2-CDA- cyclophosphamide +/- rituximab for symptomatic Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Haematol*. 2007(Supplement);92:PO-1227
25. Myeloma: Biology and management. Second Edition. Ed. Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA, Anderson CA. SAUNDERS 2004
26. Treon SP, Hanzis C, Manning RJ, et al. Maintenance Rituximab is associated with improved clinical outcome in rituximab naïve patients with Waldenstrom Macroglobulinemia who respond to a rituximab-containing regimen. *Br J Haematol*. 2011;154:357-362
27. Treon SP, Branham AR, Ioakimidis L, et al. Long-term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenstrom Macroglobulinemia. *Blood*. 2009;113:3673-2378
28. Rummel MJ, Von Gruenhagen U, Niederle N, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab in the firstline treatment of patients with follicular,

- indolent and mantle cell lymphomas: result of a randomized phase III study of the StudyGroup Indolent Lymphomas (Stil). *Blood*. 2008;112:Abstract 2596.
29. Rummel MJ, Von Gruenhagen U, Niederle N, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab in the first line treatment of patients with Waldenstrom s Macroglobulinemia: first interim result of a randomized phase III study of the Study Group Indolent Lymphomas (Stil). *Proceeding of the 5th International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia; Stockholm, Sweden 2008; Abstract 139.*
 30. Rummel MJ, Niederle N., Maschmeyer G. et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomized, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 381: 1203-10.
 31. Treon S.P., Hanzis C., Tripsas S., et al. Bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Clin. Lymphoma Myeloma Leukemia* 2011; 11:133-5.
 32. Treon S.P., Tripsas S., Yang G. et al. A prospective, multicenter, study of the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib in the patients with relapsed or refractory Waldenstrom's Macroglobulinemia [abstract]. *Hematol Oncol.* 2013;31 (suppl.1):119: 067.
 33. Treon S.P., Tripsas S., Yang G. et al. . A prospective, multicenter, study of the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib in the patients with relapsed or refractory Waldenstrom's Macroglobulinemia [abstract]. *ASH meeting (Oral Presentation) 2013: Abstact 251.*

Профилактика и лечение синдрома лизиса опухоли

1. Howard SC, Jones DP, Pui C-H. The Tumor Lysis Syndrome. *N Engl J Med.* 2011;364(19):1844-1854
2. Wilson FP, Berns JS. Tumor Lysis Syndrome: New Challenges and Recent Advances. *Adv Chronic Kidney Dis.*, 2014;21(1):18-26
3. Mirrakhimov AE, Ali AM, Khan M, Barbaryan A. Tumor Lysis Syndrome in Solid Tumors: An up to Date Review of the Literature. *Rare Tumors.* 2014;6(2):5389
4. Sarno J. Prevention and Management of Tumor Lysis Syndrome in Adults With Malignancy. *J Adv Pract Oncol.* 2013;4(2):101-106
5. Pession A, Masetti R, Gaidano G. et al. Risk evaluation, prophylaxis, and treatment of tumor lysis syndrome: consensus of an Italian expert panel. *Adv Ther.* 2011;28(8):684-97
6. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A. TLS Expert Panel. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol.* 2010;149(4):578-86
7. Aldoss IT, Weisenburger DD, Fu K, et al. Adult Burkitt lymphoma: advances in diagnosis and treatment. *Oncology (Williston Park).* 2008;22(13):1508-17

Лечение анемии у онкологических больных

1. Blanc B, Finch CA, Hallberg L et al. Nutritional anaemias. Report of a WHO Scientific Group. WHO. Tech Rep Ser. 1968;405:1-40
2. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. J Natl Cancer Inst. 1999;91:1616-1634
3. Mercadante S, Gebbia V, Marrazzo A, et al. Anemia in cancer: pathophysiology and treatment. Cancer Treat Rev. 2000;26:303-311
4. Птушкин В.В. Анемия в онкологии: подходы к лечению. Современная онкология. 2012;1:58-63
5. Бабичева Л.Г., Поддубная И.В. Анемия и способы ее коррекции у онкологических больных. Современная онкология. 2010;3:89-93
6. Wilson J, Yao GL, Raftery J, et al. A systematic review and economic evaluation of epoetin alpha, epoetin beta and darbepoetin alpha in anaemia associated with cancer, especially that attributable to cancer treatment. Health Technol Assess. 2007;11:1-202
7. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. Eur J Cancer 2004;40:2293-2306
8. Jabbour E, Kantarjian HM, Koller C, Taher A. Red blood cell transfusions and iron overload in the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. Cancer. 2008;112:1089-1095
9. Birgegard G, Gascoyn P, Ludwig H. Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European Cancer Anaemia Survey. Eur J Haematol. 2006;77:378-386
10. http://ctep.info.nih.gov/reporting/ctc_archive.html (last accessed 8 May 2009).
11. Harper P, Littlewood T. Anaemia of cancer: impact on patient fatigue and longterm outcome. Oncology. 2005;69 (Suppl 2):2-7
12. Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP, et al. Mechanisms of cancer-related fatigue. Oncologist. 2007;12 (Suppl 1):22-34
13. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systematic, quantitative review. Cancer. 2001;91:2214-2221
14. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR> (last accessed 17 March 2008).
15. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2006;3:CD003407.
16. Glaspy JA. Erythropoietin in cancer patients. Annu Rev Med. 2009;60:181-192
17. Casadevall N, Durieux P, Dubois S, et al. Health, economic, and quality-of-life effects of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of myelodysplastic syndromes: a randomized, controlled trial. Blood. 2004;104:321-327
18. Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic Syndromes. A randomized doubleblind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant

- human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 1998;103:1070-1074
19. Ross SD, Allen IE, Probst CA, et al. Efficacy and safety of erythropoiesisstimulating proteins in myelodysplastic syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Oncologist.* 2007;12:1264-1273
 20. Auerbach M, Ballard H, Trout JR, et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol.* 2004;22:1301–1307
 21. Bastit L, Vandebroek A, Altintas S et al. Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alpha administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol.* 2008;26:1611-1618
 22. Smith RE, Aapro M, Ludwig H, et al. Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in patients with active cancer not receiving chemotherapy or radiotherapy: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol.* 2008;26:1040-1050
 23. Ludwig H, Crawford J, Osterborg A, et al. Pooled analysis of individual patientlevel data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 2009;27:2838-2847
 24. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, et al. Recombinant human erythropoiesisstimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2009;373:1532-1542
 25. Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T, et al. Benefits and harms of erythropoiesisstimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. *CMAJ.* 2009;180:E62–E71
 26. Bennett CL, Luminari S, Nissenon AR, et al. Pure red cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med.* 2004;351:1403-1408