

Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией

Журнал кафедры онкологии ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ для непрерывного последипломного образования

# Современная Онкология

*Экстремум*

*Российская медицинская академия  
последипломного образования МЗ РФ*

*Российское профессиональное  
общество онкогематологов  
Национальное гематологическое общество*

## **Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний**

Под руководством профессора И.В. Поддубной,  
профессора В.Г. Савченко

2013



MEDIA MEDICA



Сайт [www.lymphoma.ru](http://www.lymphoma.ru) представляет российское профессиональное онкогематологическое сообщество и является информационно-образовательной площадкой для общения как онкологов и гематологов, так и других специалистов.

Онкогематология развивается особенно динамично в последние годы. При этом не все российские гематологи и онкологи, а также и врачи смежных специальностей имеют возможность получать своевременно научную и практическую информацию. Знаем по опыту, что многие аспекты практической онкогематологии иногда остаются за рамками периодической научной печати. Именно поэтому ключевой задачей сайта [www.lymphoma.ru](http://www.lymphoma.ru) является своевременное и удобное предоставление нашим специалистам информации практического и инновационного характера для успеха нашего общего дела – диагностики и лечения наших пациентов.



Lymphoma.ru

## Рассмотрено и одобрено Национальной всеобщей раковой сетью США (NCCN)

### Коллектив авторов

#### Авторы клинических разделов:

Аль-Ради Л.С., Белоусова И.Э., Барях Е.А., Бессмельцев С.С., Вотякова О.М., Губкин А.В., Демина Е.А., Доронин В.А., Желудкова О.Г., Загоскина Т.П., 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., Никитин Е.А., Османов Е.А., Пивник А.В., Поддубная И.В., Поспелова Т.И., Птушкин В.В., Самойлова О.С., Самочатова Е.В., Стадник Е.А., Стефанов Д.Н., Тумян Г.С., Шатохин Ю.В.

#### Эксперты-патоморфологи:

Байков В.В., Ковригина А.М., Криволапов Ю.А., Мационис А.Э., Петров С.В.

#### Эксперты-радиологи:

Ильин Н.В., Сотников В.М., Трофимова О.П.

#### Российские консультанты:

Афанасьев Б.В., Масчан А.А., Румянцев А.Г., Франк Г.А., Чиссов В.И., Чойнзонов Е.Л., Абдулкадыров К.М., Агеева Т.А., Алексеев С.М., Бакиров Б.А., Булавина И.С., Вильданова Л.Р., Виноградова Е.Ю., Волкова С.А., Володичева Е.М., Гладков О.А., Давиденко И.С., Давыдкин И.Л., Данилова Л.А., Демидова И.А., Домникова Н.П., Дубов С.К., Зарицкий А.Ю., Захаров О.Д., Иванова В.Л., Капланов К.Д., Канин В.С., Капорская Т.С., Киселев И.Л., Кокосадзе Н.В., Коновалов Д.М., Константинова Т.С., Копп М.В., Королева И.А., Король В.В., Косинова М.В., Ксензова Т.И., Кучма Г.Б., Лазарев И.Е., Лапин В.А., Лееман Е.Е., Логинов А.Б., Манихас Г.М., Махсон А.Н., Медведева Н.В., Мейке Г.Н., Молостова В.З., Москаленко О.А., Мошнина С.М., Мюльбергер Е.Т., Мякова Н.В., Пройдаков А.В., Савелов Н.А., Савинова М.Т., Савкова Р.Ф., Салогуб Г.Н., Талалаев А.Г., Тупицын Н.Н., Тюрина Н.Г., Хуажева Н.К., Чагорова Т.В., Шамрай В.С., Шинкарев С.А., Шнейдер Т.М.

#### Европейские консультанты:

Borchmann P. (Германия), Cavalli F. (Швейцария), Coiffier B. (Франция), Dreyling M. (Германия), Hallek M. (Германия), Kersten M.J. (Нидерланды), Mateos M.V. (Испания), Pfreundschuh M. (Германия), Terpos E. (Греция), Zinzani P.L. (Италия)

#### Эксперты NCCN:

Hochberg E.P. (США), Zelenetz A.D. (США)

**C56 Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под руководством профессора И.В. Поддубной, профессора В.Г. Савченко**  
М.: Медиа Медика, 2013. – 104 с.: ил.

Учитывая успешный опыт создания клинических рекомендаций, а также нарастающую потребность в них практикующих врачей, Российское профессиональное общество онкогематологов под руководством профессора И.В. Поддубной и Национальное гематологическое общество под руководством профессора В.Г. Савченко выступили с инициативой написания Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению злокачественных лимфолиферативных заболеваний. Данное начинание было поддержано профессором F. Cavalli (Швейцария), который согласился стать третьим руководителем проекта.

Учитывающая комментарии российских и зарубежных экспертов версия документа была отправлена на рассмотрение в Национальную всеобщую раковую сеть США (NCCN). Совещание с ведущими экспертами NCCN состоялось в декабре 2012 г. в Москве.

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. Обновление Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению злокачественных лимфолиферативных заболеваний планируется на ежегодной основе.

Рекомендации предназначены для онкогематологов, химиотерапевтов, хирургов-онкологов, радиологов и администраторов здравоохранения.

УДК 616-006

ББК 55.6

C56

## Утверждено и рекомендовано для внедрения в клиническую практику:

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ  
ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии» СО РАМН  
ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ  
ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ  
ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ  
НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ГБОУ ВПО  
«Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ  
НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, ГОУ ВПО «Самарский государственный  
медицинский университет» МЗ РФ

Межрегиональная общественная организация «Ассоциация врачей-гематологов»

Главный внештатный гематолог МЗ Красноярского края Виноградова Е.Ю.  
Главный внештатный гематолог МЗ Самарской области, д.м.н., проф. Давыдкин И.Л.  
Главный внештатный онколог МЗ Иркутской области, главный онколог Сибирского федерального округа,  
д.м.н., проф. Дворниченко В.В.  
Главный внештатный гематолог МЗ Кировской области, д.м.н. Загоскина Т.П.  
Главный специалист по гематологии ДЗ г. Москвы Иванова В.Л.  
Главный внештатный гематолог МЗ Волгоградской области, к.м.н. Капланов К.Д.  
Главный внештатный гематолог-трансфузиолог МЗ Иркутской области, к.м.н. Капорская Т.С.  
Главный внештатный гематолог МЗ Свердловской области, к.м.н. Константинова Т.С.  
Главный врач Санкт-Петербургского городского клинического онкологического диспансера, заслуженный  
врач России, чл.-кор. РАЕН, проф. Манихас Г.М.  
Главный внештатный патологоанатом Росздравнадзора по Южному федеральному округу, акад. РАЕН,  
проф. Мационис А.Э.  
Главный внештатный гематолог и трансфузиолог Новосибирской области по г. Новосибирску, заслуженный  
врач России, д.м.н., проф. Поспелова Т.И.  
Главный внештатный гематолог Министерства обороны РФ, д.м.н., проф. Рукавицын О.А.  
Главный внештатный онколог МЗ Московской области, к.м.н. Савкова Р.Ф.  
Главный внештатный гематолог МЗ Ленинградской области Шнейдер Т.В.  
Главный внештатный онколог МЗ Приволжского федерального округа, д.м.н., проф. Хасанов Р.Ш.  
Руководитель отдела патоморфологии Регионального центра Новых медицинских технологий  
Новосибирска, д.м.н., проф. Агеева Т.А.  
Профессор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский  
государственный медицинский университет» МЗ РФ, заслуженный врач России Гладков О.А.

# Содержание

Введение.....	6
Общие принципы диагностики лимфом.....	7
Лимфома Ходжкина.....	11
<b>Неходжкинские лимфомы</b>	
Фолликулярная лимфома.....	16
Лимфома маргинальной зоны.....	19
Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома.....	22
Лимфома из клеток мантии.....	25
Лимфома Беркитта.....	28
Первичная лимфома центральной нервной системы.....	31
Нодальные Т-клеточные лимфомы.....	34
<b>Первичные кожные лимфомы</b>	
Грибовидный микоз.....	37
Синдром Сезари.....	41
CD30+ лимфопролиферативные заболевания кожи.....	44
Неходжкинские лимфомы у ВИЧ-инфицированных больных.....	49
Неходжкинские лимфомы у больных, инфицированных вирусами гепатита В и С.....	51
Хронический лимфолейкоз.....	53
Волосатоклеточный лейкоз.....	59
Множественная миелома.....	63
Макроглобулинемия Вальденстрема.....	72
<b>Приложения</b>	
Приложение 1. Уровни доказательности.....	76
Приложение 2. Схемы лекарственного лечения.....	77
Приложение 3. Лечение анемии у онкологических больных.....	85
Библиография.....	90
Список сокращений.....	101

## 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 разработанные 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 (ХЛЛ). 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 M.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 профессора И.В.Поддубной и Национальное гематологическое общество под руководством профессора В.Г.Савченко выступили с инициативой написания Российских клинических рекомен-

даций по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ). Данное начинание было поддержано профессором 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. Окончательный проект документа, который планируется представить в Минздрав РФ, выложен на сайтах обоих обществ.

Учитывающая комментарии российских и зарубежных экспертов версия документа была отправлена 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 и будут представлены на официальном сайте организации.

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. Обновление Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению злокачественных ЛПЗ планируется на ежегодной основе. Участниками рабочей группы будут как эксперты из ведущих научных центров России, так и специалисты из крупнейших клиник страны.

## Общие принципы диагностики лимфом

Диагноз пациента с лимфопролиферативным заболеванием (ЛПЗ) при первичном обследовании должен состоять из трех неотъемлемых частей:

1. Диагноз опухоли, сформулированный в соответствии с действующей классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

2. Распространенность процесса – стадия (установленная в соответствии с принятыми классификационными системами).

3. Общее состояние больного (оцененное по международным критериям).

### Диагноз опухоли

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

Диагноз опухоли устанавливают на основании морфологического исследования биопсийного или операционного материала<sup>1</sup>. 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 ЛУ 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 ЛУ для аспирации клеточной взвеси не следует. В исключительных случаях (локализация опухоли в труднодоступных анатомических зонах) объектом исследования может быть тканевый 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 много-

ядерных 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 [Ig]; 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 (стерильного 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 цитофлюориметрии могут служить клетки крови, костного мозга, выпотных жидкостей, бронхоальвеолярного смыва, ликвора, гомогенизированные образцы тканей (селезенка, ЛУ и т.д.), клеточная суспензия, полученная при аспирационной тонкоигольной пункции ЛУ.

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 ЛУ 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 гемо-

<sup>1</sup> 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.

поэза. 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.)<sup>2</sup>;
- стадию заболевания с учетом В-симптомов и других факторов риска, с указанием всех зон поражения. При поражении парных органов указывается, какой из них поражен;
- 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Поражение одной лимфатической зоны или структуры<sup>3</sup></li> <li>• Локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани в пределах одного сегмента</li> </ul>
Стадия II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Поражение двух или более<sup>4</sup> лимфатических зон по одну сторону диафрагмы</li> <li>• Локализованное в пределах одного сегмента поражение одного экстралимфатического органа или ткани и его регионарных ЛУ с или без поражения других лимфатических областей по ту же сторону диафрагмы</li> </ul>
Стадия III	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Поражение ЛУ или структур по обе стороны диафрагмы<sup>5</sup></li> <li>• Локализованное в пределах одного сегмента поражение одного экстралимфатического органа или ткани и его регионарных ЛУ с поражением других лимфатических областей по обе стороны диафрагмы</li> </ul>
Стадия IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов, с или без поражения ЛУ</li> <li>• Изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) ЛУ</li> <li>• Поражение печени и/или костного мозга</li> </ul>
Для всех стадий	
A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отсутствие признаков В-стадии</li> </ul>
В <sup>6</sup>	<p>Один или более из следующих симптомов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Лихорадка выше 38°С не менее 3 дней подряд без признаков воспаления</li> <li>• Ночные профузные поты</li> <li>• Похудение на 10% массы тела за последние 6 мес.</li> </ul>
E	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Локализованное экстранодальное поражение (при I–III стадиях)</li> </ul>
S	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Поражение селезенки (при I–III стадиях)</li> </ul>
X	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Массивное (bulky) опухолевое поражение – очаг более 10 см в диаметре или медиастинально-торакальный индекс<sup>7</sup> более 1/3</li> </ul>

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

<sup>3</sup>Климфатическим структурам относят ЛУ, селезенку, вилочковую железу, кольцо Вальдейера, червеобразный отросток, пейеровы бляшки.

<sup>4</sup>При IIX для II стадии необходимо дополнительно арабской цифрой указывать количество пораженных лимфатических зон (например, стадия II4).

<sup>5</sup>Рекомендуется различать стадию III1, с поражением верхних абдоминальных ЛУ (ворота печени, селезенки, чревные ЛУ), и стадию III2, с поражением забрюшинных ЛУ.

<sup>6</sup>Кожный зуд исключен из симптомов интоксикации.

<sup>7</sup>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.

## План обследования больного

- 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.
  - Определение наличия В-симптомов.
  - Определение статуса по ECOG:
    0. Полностью активен, способен переносить нагрузку 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 1/2 светлого времени суток.
    3. Возможность себя обслуживать ограничена. Проводит в постели большую часть светлого времени суток.
    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 (лактатдегидрогеназа [ЛДГ], мочевиная кислота, мочевиная, креатинин, общий белок, альбумин, билирубин, аспаратаминотрансфераза [АСТ], аланинаминотрансфераза [АЛТ], щелочная фосфатаза [ЩФ], 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 компьютерной томографии [КТ] в двух проекциях).
  - КТ шеи, грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза.
  - Ультразвуковое исследование (УЗИ) периферических, внутрибрюшных и забрюшинных ЛУ 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.
- Электрокардиограмма (ЭКГ) и эхокардиограмма (ЭхоКГ).
- Эндоскопическое исследование желудка.

При наличии показаний также могут выполняться:

- Лабораторные методы исследования:
  - Исследование  $\beta_2$ -микроглобулина.
  - Прямая проба Кумбса.
- Методы лучевой диагностики:
  - Рентгенография костей скелета, скинтиграфия костей скелета.
  - КТ или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга.
  - Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ).

Так как химиотерапия (ХТ) 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-го цикла ХТ) и после индукционного курса лечения, а также после завершения всей программы лечения (химио- или химиолучевой терапии, поддерживающей терапии и т.д.)<sup>8</sup>. 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 ЛУ:

а)  $\leq 1,5$  см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры ЛУ были больше 1,5 см;

б)  $\leq 1,0$  см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры ЛУ 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 нед. 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 ме-

<sup>8</sup>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.

сте массивного опухолевого поражения, чаще всего в средостении), в случае сокращения опухоли более чем на 75% от исходных размеров по сумме двух наибольших ее диаметров. Эти остаточные изменения не должны увеличиваться в течение более чем 3 мес.

2. По другим показателям – соответствие критериям ПР.

**Частичная ремиссия (ЧР):**

1. Уменьшение суммы диаметров всех измеряемых очагов (ЛУ 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 незначим. 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 (Ст):**

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

**Рецидив (после ПР) или прогрессирование (после ЧР или Ст):**

1. Появление новых очагов (увеличение ЛУ 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

## Заболееваемость

Заболееваемость лимфомой Ходжкина (ЛХ) в России составляет 2,1 случая на 100 тыс. населения в год (3 164 впервые диагностированных больных), 2,2 – в странах Европейского союза и 2,8 – в США. Смертность достигает 0,77 случая на 100 тыс. 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

### I. Критерии установления диагноза

ЛХ – это В-клеточная лимфома с выраженным реактивным полиморфноклеточным микроокружением. К опухолевой популяции ЛХ относят клетки Ходжкина, клетки Березовского–Рид–Штернберга, лакунарные, мумифицированные, LP-клетки. Выделяют классическую ЛХ и нодулярную ЛХ с лимфоидным преобладанием.

Классическая ЛХ включает гистологические варианты: нодулярный склероз (NSI 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 ЛХ 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 ЛХ от диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ), является отсутствие экспрессии В-клеточного транскрипционного фактора ВоВ.1 (или слабая позитивная ядерная реакция в отдельных опухолевых клетках).

При установлении диагноза классической ЛХ необходимо указать гистологический вариант и особенности иммунофенотипа (экспрессия CD20, EBV, если выполнялось иммуногистохимическое исследование); табл. 2. Иммуногистохимической верификации подлежат все случаи ЛХ.

Нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием отличается от классической ЛХ по клиническим и иммуноморфологическим характеристикам. Опухолевые LP-клетки одинаково интенсивно экспрессируют CD20, PAX5 и другие В-клеточные антигены, часто ЕМА. Их окружают розетки из CD3+, CD57+, PD1+ Т-лимфоцитов.

### II. План обследования

Перед началом лечения больной ЛХ должен быть полностью обследован в соответствии со стандартным планом обследования больных ЛПЗ.

ПЭТ является факультативным методом диагностики, высокоинформативным, но не обязательным, так как возможность выполнения ПЭТ-исследования имеется не во всех регионах России. При наличии возможности выполнения ПЭТ она может быть применена в соответствии с пересмотренными критериями оценки ответа, и в первую очередь у больных с минимальным объемом опухоли и возможным уменьшением объема лечения.

Для больных, которым планируется лечение с использованием противоопухолевых антибиотиков доксорубицина 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, при сниженной фракции выброса – 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 появлении симптомов и проявлений болезни, не характерных для ЛХ.

### III. 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 (табл. 3). В группе больных с распространенными стадиями для выбора терапии может использоваться также международный прогностический индекс (табл. 4).

Таблица 2. Морфологическая классификация ЛХ ВОЗ, 2008 г.

ЛХ	Варианты	Иммунофенотип опухолевого субстрата
Классическая	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нодулярный склероз, типы I и II</li> <li>• Смешанно-клеточный</li> <li>• Богатый лимфоцитами</li> <li>• Лимфоидное истощение</li> </ul>	CD30+, CD15+, CD20-/+ (CD20+ около 20–40% случаев), CD45-, PAX5 (слабая ядерная экспрессия), ВоВ.1-, MUM.1+
Нодулярное лимфоидное преобладание		CD20+, CD45+, CD30-, CD15- (в единичных случаях позитивная экспрессия), BCL-6+/-, PU.1+, J-chain+, ВоВ.1+, MUM.1-/+

Таблица 3. Прогностические группы для выбора терапии при ЛХ

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 С или D, но без А и В факторов риска	Стадии I–II, поражение выше диафрагмы, с одним или более факторов риска
Распространенные стадии	Стадии I–II, с А и В факторами риска Стадии III–IV	Стадии III–IV
<b>Факторы риска</b>	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

**Примечание.** GHSg – German Hodgkin’s Lymphoma Study Group – Германская группа по изучению ЛХ; EORTC/GELA – European Organization for Research and Treatment of Cancer/Groupe d’Etudes 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 диаметра максимального диаметра грудной клетки на прямой рентгенограмме грудной клетки.

\*\*СОЭ>30 мм/ч при стадии В и СОЭ>50 мм/ч при стадии А.

Таблица 4. Международный прогностический индекс (МПИ)

МПИ (каждый фактор = 1)

Альбумин <40 г/л  
Hb <10,5 г/дл  
Мужской пол  
Возраст ≥45 лет  
Стадия IV  
Лейкоцитоз ≥15 000/мм<sup>3</sup>  
Лимфопения <8% при подсчете формулы крови или <600/мм<sup>3</sup>

## Лечение

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

### 1. Лечение классической ЛХ, 1-я линия терапии

#### 1. Ранние стадии, благоприятный прогноз

Стандартом лечения для ранних стадий с благоприятным прогнозом являются 2–4 цикла полихимиотерапии (ПХТ) 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 [РОД] 2 Гр 5 дней в неделю) [I, A]. Предпочтение следует отдавать 4 циклам ABVD, за исключением тех, кто после тщательного проведенного современного обследования строго удовлетворяет следующим критериям: не более двух зон поражения, отсутствие экстранодального поражения, массивных конгломератов и ускоренного СОЭ.

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

#### 2. Ранние стадии, неблагоприятный прогноз

Для ранних стадий с неблагоприятным прогнозом стандартным лечением являются 4–6 циклов ПХТ

по схеме ABVD в сочетании с ЛТ СОД 30 Гр на зоны исходного поражения [I, A]<sup>9</sup>.

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 ЛТ у некоторых больных остается открытым, так как не завершены и не проанализированы данные клинических исследований, изучающих возможность стратификации лечения по данным ПЭТ.

#### 3. Распространенные стадии

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

В России эта группа больных является самой многочисленной и составляет почти 1/2 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 1-й линии терапии. Однако, учитывая существо-

<sup>9</sup>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.

вание 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 ПР после 4 циклов или 8 циклами ABVD при достижении ЧР после 4 циклов. В последнем случае возможно обсуждение альтернативного продолжения лечения: при достижении ЧР после 4 циклов ABVD – проведение дополнительно только 2 циклов ABVD (всего 6 циклов) и в последующем ЛТ СОД 30 Гр на остаточные опухолевые массы (преимущественно ЛУ) размером более 2,5 см 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 2,5 см СОД 30 Гр. В этой группе больных терапия BEACOPP-14 с последующей ЛТ приводит к улучшению выживаемости, свободной от неудач лечения, и общей выживаемости (ОВ). Однако схема BEACOPP-14 характеризуется большей токсичностью и требует планового применения гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) [II, A].

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 промежуточной 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 рандомизированных исследований еще не опубликованы.

#### 4. Рекомендации по редукции доз или увеличению промежутков

Лечение следует проводить в полных дозах в соответствии со схемой, если в день введения химиопрепаратов уровень нейтрофилов более  $1000/\text{мм}^3$  и тромбоцитов более  $100\,000/\text{мм}^3$ , но только в том случае, если пик падения уже пройден.

Если необходимый уровень нейтрофилов не достигается к плановому дню введения химиопрепаратов (15-й день от начала предыдущего цикла), введение колониестимулирующих факторов продолжается в прежних дозах до достижения уровня нейтрофилов более  $1000/\text{мм}^3$  и 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.

Если к плановому дню введения химиопрепаратов необходимый уровень тромбоцитов не достигается, в дальнейшем исследование крови повторяется на 3, 7, 10 и 14-й дни и лечение возобновляется при достижении вышеуказанных параметров. Если показатели крови восстанавливаются в течение дополнительных 14 дней, цикл проводится в полных дозах.

#### 5. Поддерживающая терапия

В настоящее время поддерживающая терапия у больных ЛХ не применяется.

#### II. Лечение рецидивов и резистентных форм

Методом выбора для больных до 50 лет с хорошим общим статусом и рефрактерным течением ЛХ (не достигнута ЧР после окончания химиотерапевтического этапа, констатировано прогрессирование), а также для больных с первым ранним рецидивом является высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) [I, A]. Этот метод лечения может быть использован и для больных во 2-м позднем рецидиве, если на предшествующих этапах лечения **не проводился** большой объем ЛТ 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 ВДХТ обязательно проводится индукционная терапия 2-й 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 ПХТ 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 аутоТГСК 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 ВДХТ, а также с паллиативной целью возможно использование различных режимов, в том числе гемцитабин- и CCNU-содержащих и/или локальной ЛТ, что позво-

ляет 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 метрономных режимов на фоне сопроводительной терапии. Такой подход позволяет у части больных достичь удовлетворительного качества жизни даже без достижения ремиссии.

В настоящее время активно исследуются 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.

### III. Лечение нодулярного лимфоидного преобладания ЛХ

Лечение этого варианта ЛХ проводится по тем же принципам, что и лечение классической ЛХ, 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 ЛХ, в последнее время существует выраженная тенденция добавлять ритуксимаб к стандартной терапии 1-й линии [III, B].

Больным с IA стадией без факторов риска возможно проведение локальной ЛТ 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].

При диссеминированных рецидивах показана терапия «спасения» в сочетании с ритуксимабом.

### Наблюдение

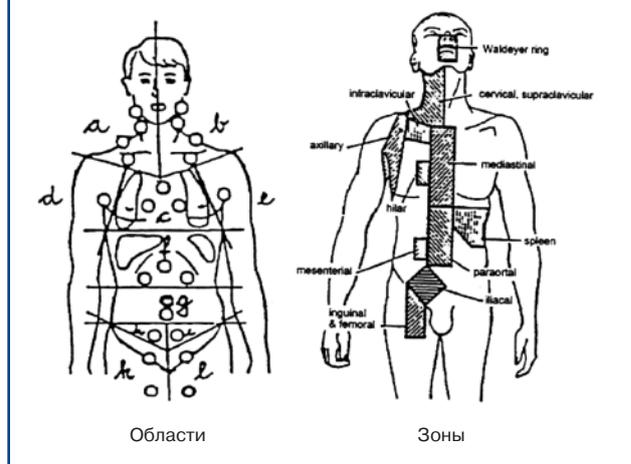
Оценка эффективности лечения должна быть проведена после 2, 4 циклов ПХТ, после окончания химиотерапевтического этапа и после завершения всей программы лечения. Результаты лечения должны оцениваться в соответствии со стандартными критериями ответа на лечение для лимфом.

**В случае достижения ПР** регулярный осмотр и опрос пациента, исследование лабораторных данных, рентгенологический контроль органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости и периферических лимфатических коллекторов должны проводиться в течение 1-го года каждые 3 мес., 2-го – каждые 6 мес., 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 1-м контрольном обследовании через 3 мес. после окончания лечения должны быть выполнены КТ всех зон исходного поражения с контрастированием и другие радиологические исследования, проводившиеся в процессе диагностики и лечения. Возможно, но необязательно, выполнение ПЭТ для подтверждения полноты ремиссии при остаточных опухолевых

Рис. 1. Области и зоны поражения при лимфомах.



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 ЛТ 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 ЧР 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 сомнениях 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 ПХТ, 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 ЛХ

Основной чертой ЛТ, как неотъемлемой части мультимодального лечения больных ЛХ в настоящее время, стало уменьшение ее объемов и подведенных доз. ЛТ проводится после завершения программы ХТ. Оптимальный интервал между окончанием ХТ и началом ЛТ – 2–4 нед. (но не более 6 нед.).

Очень важным для планирования ЛТ является качество стадирования заболевания до начала ХТ. 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 размеров зоны поражения, включая протяженность. При описании поражения средостения обязательно определение медиастинально-торакального индекса по прямому рентгеновскому снимку. Для атипично расположенных пораженных ЛУ помимо описания необходимо указывать их координаты (расстояние в сантиметрах по горизонтали и вертикали от легко определяемых анатомических ориентиров). Всю указанную 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 селезенки 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 ЛТ можно использовать  $\gamma$ -излучение Собо, фотонное излучение энергией 6 МэВ и 18 МэВ (18 МэВ используется в случае глубокого расположения мишени, при больших значениях переднезадних размеров). Электронное излучение разных энергий может использоваться для лечения поверхностно расположенных ЛУ.

Расчет дозы ЛТ должен проводиться в соответствии с МКРЕ-50-62, где указаны относительные точки и суммарные дозы. РОД 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 оснащенности радиологического отделения могут использоваться разные методики ЛТ – от лечения несколькими фигурными полями (требующего четкой стыковки смежных полей облучения во избежание пере- или недооблучения) до новейших методик конформной ЛТ (IMRT, RAPIDARC), сводящих к минимуму лучевое воздействие на нормальные ткани.

Для точного воспроизведения положения пациента во время лечения необходимо использовать фиксирующие приспособления: подголовники, индивиду-

альные пластиковые маски, подставки для нижних конечностей. При облучении всех пораженных зон, кроме паховых и бедренных ЛУ, используются встречные переднезадние фигурные поля (они формируются с помощью защитных блоков или многолепестковых коллиматоров диафрагмы ускорителя).

При дополнительном облучении отдельных групп ЛУ возможно любое расположение полей, минимизирующее лучевое повреждение здоровых тканей. При ЛТ остаточных объемных опухолей рекомендуются объемное планирование облучения, применение методики облучения тангенциальными полями, использование компенсаторных клиньев, методик конформной ЛТ (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.

### **II. Объемы облучения**

Для выбора адекватного объема облучения необходимо помнить об определении областей и зон поражения. На V Международном симпозиуме по ЛХ в 2001 г. 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 ЛУ с одной стороны. Также в одну область объединены медиастинальные ЛУ и ЛУ корней легких, одной областью считаются ЛУ «верхнего этажа» брюшной полости (ворота печени, ворота селезенки и корень брыжейки) и одной областью – ЛУ «нижнего этажа» брюшной полости – парааортальные и мезентериальные (рис. 1).

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

Также необходимо правильно выбирать верхнюю границу поля при облучении средостения – это уровень С5–С6 (с учетом того, что верхняя апертура средостения находится на уровне Th1–Th2). Защита гортани блоком проводится с 1-го дня облучения. Корни легких облучаются только в случае их исходного поражения (они включаются в зону поражения +1,5 см легочной ткани вокруг).

При облучении висцеральных ЛУ поперечные размеры полей облучения определяются с учетом регрессии по данным КТ-сканов после ХТ.

# Неходжкинские лимфомы

## Фолликулярная лимфома

### Заболееваемость

Фолликулярная лимфома (ФЛ) занимает второе место в мире по частоте и составляет в среднем 20% от всех злокачественных ЛПЗ взрослых. Этот показатель значительно варьирует в разных 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 тыс. населения. В США ежегодно этот диагноз устанавливается у 14 тыс. 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

#### I. Критерии установления диагноза

Диагноз ФЛ 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. 1 и 2-й цитологические типы (до 15 центробластов в поле зрения микроскопа,  $\times 400$ ) необходимо объединять. Реже (20%) встречается 3-й цитологический тип, который в свою очередь подразделяется на 3А (с присутствием центроцитов) 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 характер роста опухоли: фолликулярный/нодулярный (опухолевые фолликулы превышают 75% площади ЛУ), 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 ДВКЛ.

ФЛ – В-клеточная лимфома с иммунофенотипом CD20+, CD10+/-, BCL-2+, BCL-6+, CD3-, CD5-, CD23+/-, CD43-, cyclin D1-. В редких случаях ФЛ может быть BCL-2-негативная. В таком случае не-

обходимо использование клонов антител к BCL-2 (например, E17) и цитогенетическое исследование для выявления t(14;18) или реаранжировки BCL-2. При преобладании диффузного роста ФЛ 1–2-го цитологического типа, а также при ФЛ 3-го 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.

#### II. Обследование, стадирование

После постановки диагноза пациент должен быть полностью обследован в соответствии со стандартным планом обследования больных ЛПЗ. В случаях с неравномерным увеличением различных групп пораженных ЛУ, 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 [МПИ ФЛ] (Follicular Lymphoma International Prognostic Index – FLIPI и FLIPI-2; табл. 5).

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

#### Лечение

##### I. 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 ОВ по сравнению с больными, которые не получали противоопухолевой терапии до появления показаний к ее началу. Лечащий врач должен

Таблица 5. FLIPI и FLIPI-2

Параметры	Факторы риска FLIPI	Факторы риска FLIPI-2
Зоны поражения*	>4 зон**	Максимальный размер >6 см
Возраст	>60 лет	>60 лет
Биохимические маркеры	Повышение ЛДГ	Повышение $\beta_2$ -микроглобулина
Стадия	III–IV	Поражение костного мозга
Hb	<12 г/дл	<12 г/дл

\*Учитываются лимфатические и экстралимфатические зоны вовлечения.

\*\*Зоны определяются согласно шаблону FLIPI.

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 Folliculaires – GELF). Наличие хотя бы одного из перечисленных ниже признаков требует безотлагательного начала терапии [1, А]:

- поражение 3 и более лимфатических зон с размерами ЛУ  $\geq 3$  см в диаметре;
- любые нодальные или экстранодальные вовлечения более 7 см в диаметре (bulky);
- наличие В-симптомов;
- спленомегалия;
- плеврит и/или асцит;
- цитопения (лейкоциты менее  $1,0 \times 10^9$ /л и/или тромбоциты менее  $100 \times 10^9$ /л);
- лейкоэмический состав крови (более  $5,0 \times 10^9$ /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 мес., инструментальная визуализация очагов поражения – 1 раз в 6 мес. В случае отсутствия признаков активности заболевания в течение 2 лет интервал может быть увеличен до 6 и 12 мес. 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 лет после установления диагноза. Однако в большинстве проспективных исследований медиана времени до начала лечения составила 2,5–3,5 года.

## I. Первая линия терапии

### 1. Индукция

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

По данным многих рандомизированных исследований ЛТ рекомендуется проводить РОД 2 Гр, СОД составляет 25–30 Гр на зону субклинического проявления заболевания и 36 Гр – на очаги поражения. ЛТ 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 мес. (короткий курс) или поддерживающая терапия каждые 8 нед. в течение 2 лет (продолжительный курс) [II, В]. Раннее начало лечения ритуксимабом имеет преимущества в выживаемости без прогрессирования (ВБП) в сравнении с тактикой «наблюдай и жди», но данных об улучшении ОВ на сегодняшний день нет. Согласно результатам исследования RESORT, повторное 4-недельное 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 ХТ увеличивает ВБП и ОВ больных. Последние годы стандартом лечения 1-й линии большинства больных ФЛ является иммунохимиотерапия (ИХТ) [I, А]. Из цитостатических агентов предпочтение отдается алкилирующим препаратам. Несколько разных 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, схема R-FCM исключена из всех рекомендательных систем для лечения первичных больных ФЛ. Программа R-CHOP является предпочтительным режимом лечения больных ФЛ 3-го цитологического типа или при подозрении на трансформацию опухоли (повышение ЛДГ, В-симптомы, экстранодальное вовлечение, преимущественный рост изолированного ЛУ).

Перспективным и высокоэффективным является применение нового противоопухолевого препарата с бифункциональной активностью – бендамустина. Схема R-B 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 особенно привлекательной для пожилых больных.

У определенной части пожилых больных ФЛ с противопоказаниями к интенсивной ХТ может использоваться хлорамбуцил или циклофосфан в комбинации с ритуксимабом [III, В].

### 2. Консолидация

После завершения индукционной терапии больные могут являться кандидатами на консолидацию. Поддерживающая терапия ритуксимабом ( $375 \text{ мг/м}^2$  каждые 8 нед. в течение 2 лет) увеличивает выживаемость больных без признаков болезни и позволяет им на значительное время отложить начало следующего курса лечения [I, А]. Однако увеличение ОВ при применении этого режима не получено.

В ряде случаев при наличии локального массивного или экстранодального (кости, мягкие ткани) поражения возможно применение ЛТ на остаточную опухоль РОД 2 Гр, СОД 36 Гр.

Высокодозная терапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТТСК) в 1-й ремиссии ФЛ не используется [I, А].

## II. 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 ДВКЛ: 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 мес. после завершения ИХТ принципиально различается, как если бы речь шла о двух разных заболеваниях.

### 1. Индукция

При наличии показаний к началу терапии больному проводится лечение по программам, не обладающим перекрестной резистентностью к предыдущему режиму ХТ (например, схема R-FND после R-CVP или R-B после R-CHOP) [IV, C]. Если после 1-й линии терапии ремиссия сохранялась долго, то можно вернуться к той же схеме (R-CVP) или усилить ее добавлением антрациклинов (R-CHOP). Применение ритуксимаба в комбинации с ХТ уместно, если противоопухолевый эффект сохранялся хотя бы 6 мес. после завершения ИХТ. В противном случае речь идет о неблагоприятной по прогнозу рефрактерной к ритуксимабу группе больных. Для этой популяции обнадеживающие результаты получены при использовании бендамустина. Так, при медиане наблюдения 24 мес. общая частота ответа при монотерапии бендамустином у больных с рефрактерностью к алкалирующим препаратам составила 59%. Комбинация VBR (бортезомиб, бендамустин, ритуксимаб) продемонстрировала высокую эффективность при рецидивах ФЛ (общая эффективность – 88% при медиане длительности ответа 11,7 мес.).

При необходимости проведения ЛТ с паллиативной или симптоматической целью у отдельных химиорезистентных больных используются низкие дозы облучения – РОД 2 Гр, СОД 10–20 Гр; схема низкодозной ЛТ 2 Гр на 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 ДВКЛ.

### 2. Консолидация

При рецидивах ФЛ у молодых больных обсуждается возможность проведения высокодозной терапии с аутоТГСК. Однако в отличие от ДВКЛ и ЛХ этот метод лечения нельзя признать стандартом. Тем не менее, при ранних рецидивах после ИХТ и без массивного поражения костного мозга, высокодозная терапия с аутоТГСК имеет преимущества в безрецидивной выживаемости (БРВ) по сравнению со стандартными режимами лечения. Необходимо отметить, что предшествующее применение ритуксимаба в 1-й линии терапии не снижает эффективности высокодозного режима. Наиболее благоприятным временем проведения высокодозной терапии с аутоТГСК является 2-я или 3-я 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 каждые 8 нед. на протяжении 2 лет.

### IV. 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 ЛУ и органов брюшной полости, клинический и биохимический анализы крови) каждые 6 мес. в течение 2 лет, затем ежегодно на протяжении не менее 5 лет. Учитывая высокую частоту поздних рецидивов, желателен 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 ЛУ, селезенки и лимфатических тканей. Выделяют три типа ЛМЗ:

- Нодальная – 2% неходжкинских лимфом (НХЛ).
- Экстранодальная MALT (мукозассоциированная) – 8% НХЛ.
- Селезенки – 1% НХЛ.

Наиболее часто при экстранодальных MALT-лимфомах поражается желудочно-кишечный тракт (около 50%). Среди органов желудочно-кишечного тракта (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, *Chlamydia psittaci* и ЛМЗ орбиты, *Campylobacter jejuni* и IPSID (иммунопролиферативное заболевание тонкой кишки), вирусом гепатита С и ЛМЗ селезенки и негастральными MALT-лимфомами.

### Диагностика

#### I. 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 ЛМЗ, диагностируется «В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны с большим количеством бластов» (blast-rich).

#### II. Обследование

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

При MALT-лимфоме желудка необходимо выполнение гастроскопии и при возможности эзогастроскопии с множественной биопсией пораженных и визуально не измененных участков слизистой, исследование *H. pylori* гистопатологически, при негативном результате – неинвазивная диагностика данного возбудителя: антиген в стуле, уреазный дыхательный тест, антитела в крови. Кроме того, желательное 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 негастральных MALT-лимфом необходимо определение ассоциированного с данным вариантом инфекционного агента (исследование *B. burgdorferi* при ЛМЗ кожи, исследование *C. psittaci* при ЛМЗ орбиты).

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

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

#### III. Стадирование

MALT-лимфомы желудка стадируют согласно системе стадирования лимфом ЖКТ Лугано (табл. 6).

Другие ЛМЗ стадируют согласно классификации Ann Arbor.

### Лечение

#### I. Лечение больных MALT-лимфомой желудка

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

##### 1. Ранние стадии, инфицированность *H. pylori*

При выявлении инфицированности *H. pylori* больным IE1 стадией [кроме больных с транслокацией – t(11;18)] рекомендуется эрадикационная антихеликобактерная антибиотикотерапия с эндоскопическим подтверждением эрадикации *H. pylori* через 3 мес. или раньше, если симптомы лимфомы сохраняются на фоне антибиотикотерапии [II, A].

При доказанной морфологически регрессии лимфомы и эрадикации *H. pylori* через 3 мес. рекомендуется динамическое наблюдение. При сохранении *H. pylori* показана антихеликобактерная терапия 2-й линии до полной эрадикации инфекции. При отсутствии регрессии лимфомы наряду с антихеликобактерной антибиотикотерапией показана ЛТ (в зону облучения необходимо включать желудок и перигастральные ЛУ, РОД 2 Гр, СОД 30–40 Гр; следует помнить о том, что при каждом сеансе облучения желудок должен быть одинакового объема) [III, B]. При эрадикации возбудителя, но наличии лимфомы без

Таблица 6. Стадирование лимфом желудка: сравнение классификаций

Схема стадирования лимфом ЖКТ (Лугано, 1993)		Стадия по Ann Arbor	Стадия по TNM	Распространение опухоли
IE1	Поражение ограничено ЖКТ			
	IE1 слизистая, подслизистая	IE	T1 N0 M0	Слизистая, подслизистая
	IE2 мышечный слой, сероза	IE	T2 N0 M0	Мышечный слой
IE		T3 N0 M0	Серозная оболочка	
IIЕ2	Распространение на брюшную полость			
	IIЕ1 вовлечение ближайших локальных ЛУ	IIЕ	T1–3 N1 M0	Перигастральные ЛУ
	IIЕ2 вовлечение отдаленных регионарных узлов	IIЕ	T1–3 N2 M0	Отдаленные ЛУ
IIЕ2	Пенетрация серозы и переход на соседние органы и ткани	IIЕ	T4 N0 M0	Инвазия прилежащих структур
III–IV	Диссеминированное экстранодальное поражение или поражение наддиафрагмальных ЛУ	IIIЕ	T1–4 N3 M0	Поражение ЛУ по обе стороны диафрагмы, отдаленные метастазы (костный мозг, дополнительные экстранодальные очаги)
		IV	T1–4 N0–3 M1	

клинических симптомов рекомендуется выжидательная тактика с регулярным эндоскопическим мониторингом (каждые 3 мес.); возможно дополнительное наблюдение для решения вопроса о ЛТ или ХТ с ритуксимабом через 3 мес.

Персистенция или прогрессирование лимфомы через 3–6 мес. после ЛТ является основанием для ХТ по схемам для ФЛ 1–2-го цитологического типа (R-лейкеран, R-CVP, RB, кладрибин и т.д.) [III, B–C].

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

## 2. Ранние стадии, отсутствие *H. pylori* или наличие t(11;14)

Если *H. pylori* не обнаружен и антитела к нему негативны, больным с ранними стадиями MALT-лимфомы желудка показана ЛТ (программа такая же, как при неэффективности антибиотикотерапии) [III, B]. Больным с t(11;14) необходимо увеличивать дозу ЛТ. 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 ЛТ рекомендуется монотерапия ритуксимабом [III, C].

Через 3–6 мес. после завершения ЛТ 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 мес. после ЛТ является основанием для ХТ по схемам для ФЛ 1–2-го цитологического типа.

## 3. Стадии IIIЕ, IV

Показаниями к началу лечения больных с распространенными стадиями MALT-лимфомы желудка яв-

ляются болевой синдром, нарушение функции органа, кровотечение, массивное поражение. При отсутствии показаний возможно динамическое наблюдение. При наличии показаний рекомендовано проведение ИХТ (режимы, рекомендованные для ФЛ 1–2-го цитологического типа) или локальная ЛТ 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-го цитологического типа) и ЛТ, если она не проводилась в 1-й линии.

## II. Лечение больных внежелудочной MALT-лимфомой

Установление диагноза внежелудочной MALT-лимфомы 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** внежелудочных MALT-лимфом является ЛТ на вовлеченные области. В большинстве случаев достаточной лечебной дозой считается 30–36 Гр [IV, C].

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 ЛТ.

При проведении ЛТ 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 раз-

вития 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 ФЛ 1–2-го цитологического типа [IV, С].

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

Если при любой стадии иммуногистохимически выделяется в лимфоме крупноклеточный компонент, то лечение проводится в соответствии с рекоменда-

ми для ДВКЛ.

### **III. Лечение нодальных ЛМЗ**

Больные нодальными ЛМЗ должны получать лечение, аналогичное рекомендованному для ФЛ 1–2-го цитологического типа.

### **IV. Лечение ЛМЗ 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- $\alpha$  [ИФН- $\alpha$ ], рибавирин) [IV, С].

При негативных результатах обследования на гепатит С или противопоказаниях к противовирусному лечению больным спленомегалией показано проведение монотерапии ритуксимабом, ПХТ с ритуксимабом или выполнение спленэктомии. При отсутствии показаний к началу лечения или после завершения курса лечения рекомендуется обследование каждые 3–6 мес. в течение 5 лет и затем ежегодно. При прогрессировании назначается ИХТ в соответствии с рекомендациями для распространенных ста-

## Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома

Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДВКЛ) является наиболее распространенным вариантом ЛПЗ взрослых (30% от всех НХЛ). Заболеваемость ДВКЛ составляет 4–5 на 100 тыс. населения в год. Риск развития болезни увеличивается с возрастом (медиана – 63 года). Мужчины и женщины болеют ДВКЛ почти с равной частотой.

### Диагностика

#### I. 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 разном количественном соотношении, что определяет морфологический вариант опухоли: центробластный, иммунобластный, анапластический.

Имунофенотип 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 экспрессируется в 30–60% случаев, BCL-6 – в 60–90% случаев, BCL-2 – в 30–50% случаев, MUM.1 – в 35–65% случаев. CD5 позитивная ДВКЛ встречается примерно в 10% наблюдений. В этих случаях необходимо провести иммуногистохимическое исследование с антителом 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).

ДВКЛ, как правило, характеризуется высокой митотической и пролиферативной активностью. Ki-67 экспрессируется в широком диапазоне: 40–90%, в отдельных наблюдениях превышает 90%. При наличии технической возможности в алгоритм диагностики может включаться генетическое исследование с определением наличия перестройки генов MYC (до 10% случаев), BCL-6 (до 30% случаев), t(14;18)(q32;q21).

С помощью иммуногистохимического исследования могут быть выделены подгруппы (GCB и non-GCB-тип), коррелирующие с профилем экспрессии генов (GER). Для этого, в частности, используются антитела к CD10, BCL-6, MUM.1, FOXP1.

#### II. 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 центральной нервной системы (ЦНС) также повышается в группе больных с высоким риском раннего прогрессирования по МПИ (IP1≥3).

Стадирование ДВКЛ проводится в соответствии с классификацией Ann Arbor.

Для оценки индивидуального риска раннего прогрессирования используются МПИ IP1 (для всей популяции больных) и скорректированный по возрасту – МПИ aaIP1 (для больных 60 лет и моложе; табл. 7).

#### Лечение

Выбор тактики лечения больных ДВКЛ основывается на возрасте и соматическом статусе пациентов, а также на индивидуальном риске рецидива, определяемом в соответствии с критериями МПИ.

Всем больным с высоким риском вовлечения ЦНС должна проводиться профилактика, которая включает 4 интратекальных введения препаратов (метотрексат – 15 мг, цитарабин – 30 мг, дексаметазон – 4 мг) и 2 введения метотрексата внутривенно (в/в) в дозе 1,5–3 г/м<sup>2</sup>.

Поддерживающая терапия больным ДВКЛ не проводится.

#### I. Первая линия терапии в группе низкого и низкого/промежуточного риска

Стандартом лечения больных ДВКЛ низкой и низкой/промежуточной групп риска является 6 циклов ИХТ по схеме R-CHOP-21 [J, A]. Такой подход, по данным крупных рандомизированных исследований, позволяет более 80% больных пережить 5-летний рубеж.

Таблица 7. Прогностические индексы для оценки риска больных ДВКЛ

Прогностический индекс	Факторы риска	Группы риска
МПИ (IP1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возраст старше 60 лет</li> <li>• ECOG ≥ 2</li> <li>• Повышение ЛДГ</li> <li>• Стадия III–IV</li> <li>• Более 1 зоны экстранодального поражения</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0–1 фактор – низкий риск</li> <li>• 2 фактора – низкий/промежуточный риск</li> <li>• 3 фактора – высокий/промежуточный риск</li> <li>• 4–5 факторов – высокий риск</li> </ul>
МПИ, скорректированный по возрасту (aaIP1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Стадия III–IV</li> <li>• Повышение ЛДГ</li> <li>• ECOG ≥ 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 факторов – низкий риск</li> <li>• 1 фактор – низкий/промежуточный риск</li> <li>• 2 фактора – высокий/промежуточный риск</li> <li>• 3 фактора – высокий риск</li> </ul>

Единого мнения о роли ЛТ при ДВКЛ в настоящее время нет. Так, в четырех крупных рандомизированных исследованиях не удалось окончательно определить значение ЛТ при I–II стадии ДВКЛ. Вместе с тем, в исследовании MD Anderson Cancer Center, опубликованном в 2010 г., было показано увеличение 5-летней ОВ и БРВ у больных ранними стадиями ДВКЛ, получивших ЛТ с целью консолидации после 6–8 индукционных циклов R-СНОР.

При достижении ПР по окончании ИХТ больным ДВКЛ с исходно массивными опухолевыми поражениями и исходными экстранодальными очагами можно рекомендовать ЛТ с целью консолидации РОД 2 Гр (иногда 1,5–1,8 Гр), СОД 30–36 Гр [II, В]. При достижении ЧР СОД ЛТ увеличивается до 36–40 Гр. Объем ЛТ – зоны исходного массивного или экстранодального поражения и/или остаточные ЛУ. При выборе поперечных размеров полей облучения средостения, брюшной полости, малого таза необходимо ориентироваться на размеры опухоли, зафиксированные после ИХТ.

## **II. 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. Результаты лечения детей и подростков с распространенными стадиями ДВКЛ, получавших интенсифицированную блокковую терапию, значительно превосходят эффективность стандартной схемы R-СНОР. Однако попытки использования детских протоколов столкнулись с их высокой токсичностью у взрослых. В связи с этим предлагается условное разделение больных на две группы: подростки и молодые взрослые до 30 лет и пациенты в возрасте 30–60 лет.

### **1. Подростки и молодые взрослые**

Подросткам и молодым взрослым (до 30 лет) с МПИ $\geq$ 3 можно рекомендовать проведение интенсифицированной блокковой терапии, например режимы R-Нурер-СВАД или R-BFM-NHL 90 [III, С]. Лечение должно осуществляться в соответствии с требованиями к проведению интенсифицированных блокковых режимов, описанных в разделе, посвященном лимфоме Беркитта (ЛБ).

### **2. Больные 30–60 лет**

Чаще всего у этой популяции больных применяется режим R-СНОР. Однако результаты его остаются неудовлетворительными. К альтернативным эффективным режимам можно отнести DA-ЕРОСН-R, R-СНОР-14, R-СНОЕР. Перечисленные режимы улучшают результаты лечения больных в сравнении с историческим контролем [III, С].

### **3. Больные старше 60 лет**

Пожилым больным рекомендуется проведение 6 циклов ИХТ по схеме R-СНОР-21 или R-СНОР-14 [I, А]. В крупном международном многоцентровом исследовании RICOVER было показано, что у пожилых больных старше 60 лет 6 циклов ИХТ по схеме R-СНОР-14 является наиболее эффективной и вполне переносимой программой лечения. Важно помнить, что данные по фармакокинетике ритуксимаба свидетельствуют о необходимости про-

ведения полного курса лечения препаратом – 8 инфузий в дозе 375 мг/м<sup>2</sup>. Таким образом, после проведения 6 циклов R-СНОР-14 необходимо 2 дополнительных введения ритуксимаба.

Больным с выраженной сопутствующей патологией и резко ослабленным соматическим статусом рекомендуется применение менее токсичных режимов ИХТ, например, типа R-miniСНОР [III, В]. При наличии серьезной кардиальной патологии могут использоваться режимы, не содержащие доксорубин, – R-СЕРР, R-СЕОР и др. [IV, С].

## **III. Лечение рецидивов и резистентных форм**

Терапией выбора у молодых больных с рецидивами или рефрактерным течением ДВКЛ без выраженной коморбидности являются схемы 2-й линии с последующей высокодозной ХТ и аутоТГСК [II, А]. Режимы 2-й 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 – DНАР, ESHAP, ICE, GDP, GemOx, MINE, GDP и др. Ритуксимаб должен применяться с любым из этих режимов в том случае, если рецидив был диагностирован более чем через 6 мес. после предшествующего введения препарата.

Пожилым больным или больным с коморбидностью, которые не являются кандидатами на трансплантацию, могут быть назначены те же режимы 2-й линии или другие схемы – R-miniBEAM, R-GemOx, R-B, R-СЕРР или метромная схема PEPC.

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 ВДХТ с аутоТГСК, может быть включение в клинические исследования.

## **IV. Оценка эффекта, последующее наблюдение**

Оценка противоопухолевого эффекта должна проводиться в середине курса лечения (после 3–4-го цикла) и по его завершении. Если после этапа ИХТ планируется лучевое лечение, подробное обследование больного должно проводиться перед началом облучения и через 6–8 нед. после его завершения. Оценка ответа на лечение должна включать в себя все лучевые методы обследования, применявшиеся для первичного стадирования заболевания. Пункция и трепанобиопсия костного мозга в случае его исходного поражения должны повторно выполняться однократно после завершения всего курса ИХТ и/или лучевого лечения.

При констатации ПР больной должен проходить контрольные обследования 1 раз в 3 мес. в течение 1-го 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 ЛУ и органов брюшной полости. При отсутствии признаков прогрессирования заболевания выполнение КТ при контрольном обследовании не является обязательным.

## Лечение отдельных вариантов ДВКЛ

### ***I. Лечение первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы***

Первичная медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ПМВКЛ) 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-MASOP-B, DA-EPOCH-R. При обнаружении ПЭТ-позитивной резидуальной опухоли показана ЛТ.

### ***II. Лечение ДВКЛ с поражением яичка***

ДВКЛ с первичной локализацией в яичке относится к редким формам экстранодальных лимфом и встречается в основном у лиц пожилого возраста. Особенности-

ми 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 эндолумбальных введений стандартных доз метотрексата, цитарабина и преднизолона и двух системных введений (1,5–3 г/м<sup>2</sup> в/в) метотрексата. При достижении ПР по окончании лекарственного этапа лечения обязательно проводится профилактическое облучение: при I стадии – 25–30 Гр на мошонку, при II стадии – 30–35 Гр на мошонку, ЛУ малого таза и парааортальной зоны. При достижении ЧР общее число циклов увеличивается до 8 с последующей ЛТ – 35–40 Гр на мошонку и региональные ЛУ. По окончании лекарственного этапа лечения обязательно проводится профилактическое облучение мошонки в дозе 24–30 Гр (РОД 2 Гр) [III, A].

## Лимфома из клеток мантии

### Введение

Лимфома из клеток мантии (ЛКМ) составляет около 6% от числа лимфатических опухолей. В Западной Европе и Скандинавии ее частота составляет 1/200 тыс. населения. Болеют преимущественно пожилые мужчины (медиана заболеваемости – 65–75 лет, соотношение мужчин и женщин – 2–4:1).

Опухоль клинически и морфологически гетерогенна, в большинстве случаев (70–80%) в дебюте выявляется генерализованное поражение ЛУ, селезенки и экстранодальных областей – костного мозга, слизистых оболочек ЖКТ, миндалин кольца Вальдейера, крови, морфологически определяется «классический» (центроцитарный) вариант. Это агрессивная лимфома, общая выживаемость (ОВ) больных составляет 3–5 лет, заболевание характеризуется коротким временем до прогрессирования и первый рецидив обычно химиорезистентен.

Бластоидный вариант опухоли встречается в 10–20% случаев. Он характеризуется пролиферацией бластных клеток среднего размера и пролиферативной фракцией обычно более 30%. Редкой разновидностью бластоидного варианта является плеоморфный тип ЛКМ, характеризующийся выраженной анаплазией опухолевых клеток. Такой тип ЛКМ, наряду с лимфомой Беркитта (ЛБ) и лимфобластными лимфомами, относят к высокоагрессивным опухолям.

До 15% случаев составляют вялотекущие (хронические, индолентные) ЛКМ (иЛКМ), характеризующиеся локальным нодальным ростом (стадия I–II по Ann Arbor), или экстранодальными опухолями (орбита, селезенка, желудок, яичко, миндалина, кожа, изолированная лейкемия). Маркерами иЛКМ могут быть отсутствие экспрессии генов SOX11, DBN1, HDGFRP3, соматически мутированные гены IgVH, гистологический мантийный тип роста, низкая пролиферативная фракция и мелкоклеточная морфология.

### Диагностика

#### I. Критерии установления диагноза

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

Опухоль имеет иммунофенотип CD20+, CD5+/CD43+, Cyclin D1+, BCL-2+, CD3-, CD23- (редкие случаи могут экспрессировать CD10, CD23, BCL-6). Индекс пролиферации менее 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).

#### II. Определение распространенности (стадии) опухоли

После установления нозологического диагноза пациент должен быть обследован в соответствии со стандартным планом диагностики лимфом. Особенностями диагностики ЛКМ является необходимость в проведении эндоскопического исследования желудка и кишечника. Поражение разных сегментов ЖКТ определяется у 50–80% пациентов в дебюте заболевания. Кроме того, больным ЛКМ желательны определять сывороточное содержание  $\beta_2$ -микроглобулина, имеющего прогностическое значение при этом заболевании. Определение распространенности опухоли проводится согласно классификации Ann Arbor.

Полезно проведение ПЭТ при опухоли, исходяно характеризующейся множественными экстранодальными поражениями, очевидна. По данным ретроспективных исследований, показана роль ПЭТ после завершения терапии. Проведение ПЭТ не исключает трепанобиопсии и исследования ЖКТ.

Профилактика нейрорлейкемии проводится только пациентам с бластоидным вариантом заболевания; при наличии симптомов вовлечения ЦНС – стандартная терапия.

Клинической системой прогноза ЛКМ является международный прогностический индекс лимфомы из клеток мантии – MIPI (табл. 8).

Другими факторами отрицательного прогноза являются бластоидный вариант заболевания и высокий (Ki-67>30%) индекс пролиферации опухоли, высокий уровень  $\beta_2$ -микроглобулина.

### Лечение

Лечебная тактика ЛКМ сформирована на основании результатов рандомизированных клинических исследований и определяется распространенностью (стадией) заболевания, морфологическим вариантом/пролиферативной фракцией опухоли, возрастом и возможностью проведения высокодозной индукционной ПХТ/консолидации аутологичной трансплантации гемопозитических стволовых клеток (аутоТГСК). Учитывая преимущественно пожилой возраст пациентов с ЛКМ, разработанные интенсивные режимы лечения (R-Нурег-CVAD/R-HMA, DA-EPOCH-R) подразумевают меньшую кардиотоксичность (инфузионное введение антрациклинов) и возможность снижения доз основных препаратов в соответствии с выявляемой гематологической, печеночной или почечной токсичностью.

#### I. Первая линия лечения

Стратегия лечения ЛКМ сформирована на основании результатов клинических исследований, в том числе рандомизированных.

Особенностями терапии 1-й линии опухоли является стандартная высокодозная консолидация у пациентов моложе 65 лет, достигших ремиссии [I, B]. Такое лечение достоверно улучшает ОВ и БРВ больных, кроме пациентов с высоким MIPI и бластоидным вариантом.

Противорецидивная терапия определяется продолжительностью ремиссии и, учитывая химиорези-

Таблица 8. Упрощенный вариант прогностического индекса для ЛКМ

Балл	Возраст, лет	ECOG	ЛДГ (от нормы)	Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /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

**Примечание.** Низкий риск – 0–3 балла, промежуточный – 4–5, высокий – 6–11.

Таблица 9. Алгоритм терапии пациентов с генерализованной агрессивной ЛКМ

Пациенты моложе 65 лет, без сопутствующей патологии, стадии IIB–IV		
1-я линия терапии	2-я линия	3-я линия
<b>Высокий риск по MIPI</b> • возможность аллоТГСК  <b>Низкий и средний риск по MIPI</b> • R-HyperCVAD/R-HMA • R-CHOP/R-DHAP • R-CHOP/R-ICE • R-EPOCH/R-HMA • R-MaxiCHOP/R-A  + Консолидация аутоТГСК	<b>Ранний рецидив</b>	
	• возможность аллоТГСК	• таргетные препараты
	<b>Поздний рецидив</b>	
	• DA-EPOCH-R-Rm • R-BAC-Rm • R-CHOP-Rm • RB-Rm • R-FC, R-FNC • ЛТ	• возможность аллоТГСК • таргетные препараты • альтернативные курсы ИХТ 2-й линии
Пациенты старше 65 лет, пациенты с сопутствующей патологией, стадии IIB–IV		
1-я линия терапии	2-я линия	3-я линия
• DA-EPOCH-R-Rm • R-BAC-Rm • R-CHOP-Rm • RB-Rm	<b>Ранний рецидив</b>	
	• таргетные препараты	
	• курсы ИХТ 2-й линии	
	<b>Поздний рецидив</b>	
	• повторная ИХТ 1-й линии	• таргетная терапия • курсы ИХТ 2-й линии

**Примечание.** Rm – поддерживающая терапия ритуксимабом.

стентность, может включать новые препараты направленного действия. В клинических исследованиях показана эффективность бортезомиба, темсиролимуса, эверолимуса, талидомида, леналидомида и ибрутиниба. АутоТГСК может рассматриваться в качестве консолидации 2-й линии терапии при химиочувствительном рецидиве после длительной (>4–5 лет) ремиссии у пациента моложе 65 лет.

Аллогенная ТГСК (аллоТГСК) является единственным методом, позволяющим достичь излечения от ЛКМ. Возможность ее проведения определяется химиочувствительностью опухоли, возрастом и коморбидностью пациента и наличием совместимого сиблинга или неродственного донора. При наличии сиблинга аллоТГСК нередко завершает 1-ю линию терапии. Стандартно проводится при химиочувствительном рецидиве [III, C], возможно расширение показаний для этого метода лечения (первичные молодые пациенты с высоким MIPI).

Поддерживающая терапия ритуксимабом достоверно увеличивает БРВ пожилых пациентов с ЛКМ, достигших ремиссии после индукционной терапии.

Алгоритм выбора лечения больных распространенными стадиями ЛКМ представлен в табл. 9.

### 1. Распространенные (III–IV) стадии, пациенты моложе 65 лет

Целью лечения этой группы больных является достижение полной молекулярной ремиссии методом интенсивной ИХТ и высокодозной консолидации

аутоТГСК (с очисткой трансплантата *in vivo*) в 1-й ремиссии опухоли.

При отсутствии противопоказаний, молодым больным ЛКМ с распространенными стадиями болезни проводится 6–8 курсов интенсивной индукционной ПХТ с ритуксимабом (режимы R-HyperCVAD/R-HMA, R-CHOP/R-DHAP, R-CHOP/R-ICE, R-MaxiCHOP/R-HD-Ara-C, R-EPOCH/R-HMA) и консолидацией аутоТГСК (R-BEAM) [II, B]. Схема R-HyperCVAD/R-HMA предполагает консолидацию аутоТГСК только при достижении частичного ответа. Проспективных сравнительных исследований высокодозной индукционной терапии и высокодозной консолидации с аутоТГСК не проводилось.

Контрольные обследования проводятся в соответствии с оригинальными протоколами. В течение 1-го года после аутоТГСК каждые 3 мес. показаны контрольные исследования, включая трепанобиопсию с определением минимальной остаточной болезни (МОБ) используемыми методами. Молекулярный рецидив может быть купирован монотерапией ритуксимабом. Большинство рецидивов возникает в течение 3 лет после аутоТГСК. Динамическое наблюдение после аутоТГСК проводится в течение 5 лет с интервалом 3–6 мес.

Высокий риск по MIPI и бластоидный вариант сохраняют неблагоприятное прогностическое значение у больных, получивших аутологичную трансплантацию, и соответствуют худшей выживаемости после аутоТГСК (ОВ 2,5 года – 32%; ОВ 5 лет – 24%, ОВ 6 лет –

23%). В связи с этим соматически сохранные пациенты моложе 65 лет с высоким МРП или с бластоидным вариантом опухоли могут являться кандидатами для выполнения аллогенной трансплантации в первой ПР болезни.

### **2. Распространенные (III–IV) стадии, пациенты старше 65 лет**

Целью лечения в этой группе являются достижение ремиссии и ее поддержание таргетными препаратами. Выбор терапии определяется гистологическим вариантом/активностью опухоли и степенью декомпенсации сопутствующих заболеваний. Интенсивность используемых курсов должна соответствовать агрессивности (бластоидный вариант/Кi-67) болезни. При большой массе опухоли, бластоидном варианте, высокой пролиферативной фракции, гиперлейкоцитозе, т.е. в случаях возможного развития синдрома лизиса опухоли, допустимо начало ХТ с предфазы, лечебных лейкоцитаферезов. Проводится 6–8 курсов индукционной ПХТ с последующей диагностикой ремиссии и поддерживающей терапией ритуксимабом.

К более интенсивным вариантам индукции относятся 6–8 курсов R-НурегСVAD/R-НМА (дозы, адаптированные для пациентов старше 65 лет), DA-ЕРОСН-R. Менее интенсивные схемы – курсы, включающие бендамустин (RB, R-BAC, в том числе при бластоидном варианте опухоли), курсы R-CHOP, R-CVP, комбинации аналогов пуринов (2-СДА, флударабин) с ритуксимабом и алкилирующими препаратами [II–III, B].

Поддерживающая терапия ритуксимабом проводится каждые 2 мес. в течение 2 лет или до прогрессирования болезни [I, A].

### **3. Локальные (I–II) стадии**

Стандартная терапия не разработана. В ретроспективных исследованиях показано преимущество комбинированного химиолучевого лечения над ХТ, ремиссии достигаются у 95% больных. Медианы ОБ и ВВП составили 6,4 и 3,2 года соответственно. В отдельных случаях возможно проведение ЛТ в монорежиме.

При локальных экстранодальных ЛКМ (селезеночный тип, изолированная лейкокемия, первичная лимфома орбиты), часто соответствующих иЛКМ, лечение может проводиться в соответствии с принципами лечения вялотекущих лимфом.

Худший прогноз в этой группе связан с бластоидным вариантом.

Роль поддерживающей терапии ритуксимабом в лечении этой группы больных на сегодня остается неясной.

## **II. Лечение рецидивов**

### **1. Пациенты моложе 65 лет**

*При раннем рецидиве заболевания* и невозможности проведения аллоТГСК рассматривается возможность использования препаратов таргетного действия, участия в клинических исследованиях. Большинство рецидивов после аутоТГСК регистрируется в течение 1-го года. По данным S.Dietrich и соавт., медиана ОБ составила 23 мес. в выборке 52 больных, 40% из которых при рецидиве получили аллоТГСК. Ретроспективный анализ EBMT эффективности аллогенной трансплантации при рецидиве ЛКМ после аутоТГСК показывает возможность получения длительных ответов у 1/3 пациентов.

*При позднем рецидиве заболевания* используются курсы 2-й линии – RB, R-BAC, ритуксимаб + бортезомиб, R-PEPC,LR, R-FC, R-FNC, схемы, включающие гемцитабин и оксалиплатин. Эффективность поддерживающей терапии ритуксимабом после 2-й линии терапии на сегодняшний день не доказана.

*При 2-м рецидиве заболевания* оценивается возможность проведения аллоТГСК, или выполняются альтернативные противорецидивные схемы лечения, клинические исследования таргетной терапии.

### **2. Пациенты старше 65 лет**

*При раннем рецидиве заболевания* рекомендовано участие в клинических исследованиях препаратов таргетного действия.

*При позднем рецидиве заболевания* используются курсы 2-й линии – RB, ритуксимаб + бортезомиб, RT-PEPC, R-Thal, LR, R-FC, R-FNC. При их эффективности во втором рецидиве выполняются альтернативные противорецидивные схемы лечения или рассматривается возможность участия в клинических исследованиях препаратов таргетного действия.

## **III. Профилактика поражения ЦНС**

Поражение ЦНС выявляется преимущественно при рецидивах агрессивной ЛКМ и значительно реже встречается у первичных больных с бластоидным вариантом. Принципы профилактики нейролейкемии, разработанные для ДВКЛ, малоприменимы к ЛКМ. По данным ретроспективных исследований, факторами риска поражения ЦНС являлись бластоидная морфология и повышение уровня ЛДГ. В этих случаях проводится 4–8 эндолумбальных введений цитарабина и метотрексата в стандартных дозах.

У первичных пациентов моложе 65 лет с риском поражения ЦНС профилактика состоит в системном применении высоких доз цитарабина и метотрексата. Возможность применения схем, включающих высокодозный цитарабин и метотрексат, у более пожилых пациентов определяется индивидуально.

## Лимфома Беркитта

### Введение, эпидемиология

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

Клинически выделяют три 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 ЦНС.

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

**Иммунодефицитассоциированный 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 мужчин и женщин – 3:1, средний возраст – 25–30 лет.

### Диагностика

#### I. Критерии установления диагноза

Диагностика ЛБ должна выполняться с учетом рекомендаций по диагностике злокачественных лимфопрлиферативных новообразований. При наличии специфического асцита, плеврита, нейролейкемии, лейкоэмического 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.

ЛБ 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 ЛБ требует обязательного проведения цитогенетического/FISH-исследования для выявления транслокации c-мус/IgH и исключения реаранжировки BCL-2, BCL-6.

#### II. 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 1 мес.).

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, ЦНС – в 20–25%. Типично вовлечение почек, яичников, яичек, абдоминальных и забрюшинных ЛУ (особенно в илеоцекальной области), реже – периферических ЛУ.

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 нескольких внутренних органов. Как правило, больные ЛБ поступают в стационар в тяжелом или крайне тяжелом состоянии, обусловленном 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 и нарушение уродинамики за счет сдавления мочеточников опухолевым конгломератом с развитием постренальной анурии.

#### III. 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 являются 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;
- МРТ органов малого таза (при наличии поражения);
- МРТ головного и спинного мозга (при наличии нейрорлейкемии 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.

#### IV. Стадирование

Для определения распространенности опухолевого процесса используется стадирование по S.Murphy (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 ЛУ;
- две и более групп ЛУ по одну сторону диафрагмы;
- две одиночные экстранодальные опухоли с/без поражения региональных ЛУ по одну сторону диафрагмы;
- первичная опухоль ЖКТ, локализованная в илеоцекальной области с/без поражения мезентериальных ЛУ;
- исключаются медиастинальные, абдоминальные и эпидуральные опухоли.

**III** – резецированная опухоль (макроскопически полностью удалена).

**IIINR** – нерезецированная опухоль (макроскопически не полностью удалена).

##### III стадия:

- две одиночные экстранодальные опухоли по обе стороны диафрагмы;
- две и более областей ЛУ 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 ЦНС и/или костного мозга (бласты менее 25%) и/или мультифокальным поражением скелета.

#### Лимфома/лейкоз Беркитта (В-клеточный острый лимфобластный лейкоз по типу L3):

- в костном мозге более 25% опухолевых клеток

#### Лечение

Самая быстро растущая из всех злокачественных новообразований ЛБ отличается высокой химиочувствительностью. У 80–90% больных удается получить длительные полные клинико-гематологические и цитогенетические ремиссии в 1-й линии при проведении программ интенсивной высокодозной ПХТ, однако терапия рецидивов остается нерешенной проблемой.

#### I. 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 ХТ должна быть начата на фоне ежедневных сеансов гемодиализа.

В настоящее время основным методом лечения ЛБ является короткая импульсная высокоинтенсивная ХТ ± ритуксимаб. При редко встречающихся локальных стадиях заболевания количество курсов ХТ редуцировано в соответствии с протоколами. К факторам плохого прогноза, требующим интенсификации терапии, относят: поражение костного мозга и ЦНС, 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 ХТ. В исключительных случаях при наличии тяжелых инфекционных осложнений, с которыми не удалось справиться к окончанию межкурсового перерыва, возможно увеличение интервала между курсами.

#### II. Первая линия

В 1-й линии лечения рекомендовано применение интенсивных протоколов ПХТ. В разных странах предложены программы рискадаптированной терапии ЛБ приблизительно одинаковой эффективности, основой которых являются протоколы, разработанные в педиатрической практике в 80–90-х годах XX в.

В настоящее время для лечения ЛБ могут быть рекомендованы следующие протоколы ПХТ [все – III, B]: R-Hyper-CVAD, ЛБ-M-04+/-R, LMB 95, CODOX-M/IVAC+/-R, R-NHL-BFM 90/95, B-NХЛ 2004 маб. Обязательна профилактика нейролейкемии путем интратекального введения трех препаратов (цитозар – 30 мг, метотрексат – 15 мг, дексаметазон – 4 мг) 1 раз за курс в течение всего периода терапии. Лечение нейролейкемии проводят в соответствии со стандартными правилами: люмбальные пункции с введением цитостатиков выполняют 3 раза в неделю до получения трех нормальных анализов ликвора. На последующих блоках ХТ (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 1-го курса терапии обязательны профилактика и лечение синдрома массивного цитолита опухоли: аллопуринол 10 мг/кг в сутки внутрь + инфузионная терапия 3 л/м<sup>2</sup> в сутки с защелачиванием раствором 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.

ЛТ и поддерживающая терапия больным ЛБ не проводятся.

### **III. Вторая линия**

При наличии первично резистентной ЛБ (прогрессирование заболевания, ранний рецидив) эффективность терапии 2-й и последующих линий минимальна. Рецидивы ЛБ, как правило, развиваются в первые 6–9 мес. после завершения лечения, поздние рецидивы крайне редки. В качестве терапии 2-й линии возможно использование режима R-ICE (при эффективности показано проведение трех курсов) либо других курсов интенсивной ИХТ, содержащей препараты, ранее не использовавшиеся у больного [IV, D].

В настоящее время описаны единичные случаи достижения 2-й ремиссии с последующей эффектив-

ной ауто/аллогенной трансплантацией костного мозга. Большинство рецидивов ЛБ инкурабельны. Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) могут быть рекомендованы при достижении 2-й ремиссии. В 1-й ремиссии ТГСК не показана.

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

### **IV. Оценка результатов лечения**

В процессе терапии перед каждым курсом необходимо оценить локальный и системный ответ на лечение. Выполнение КТ/МРТ показано после каждого 2 курсов терапии с акцентом на области инициального поражения. При вовлечении костного мозга в дебюте заболевания проводят его исследование после каждого курса до достижения гематологической ремиссии (обычно санация костного мозга происходит после 1-го 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.

### **V. Динамическое наблюдение**

Через 1 мес. 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 Ig крови необходимо исследовать регулярно до нормализации показателей, затем каждые полгода–год.

Динамическое наблюдение проводится в 1-й год 1 раз в 3 мес., во 2–3-й год – 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 ЦНС (ПЛЦНС) – это одна из самых агрессивных экстракраниальных лимфом, которая может поражать все структуры ЦНС, в том числе заднюю стенку глаза. ПЛЦНС составляют около 4% от всех первичных опухолей ЦНС и 4–6% – от всех экстракраниальных 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 (>70%) манифестируют очаговой неврологической симптоматикой. Часто встречаются изменения психики (43%), повышенные внутричерепного давления (33%), судорожные припадки (14%).

### Диагностика

#### I. Критерии постановки диагноза

Обязательным критерием диагноза ПЛЦНС является морфологическая и иммуногистохимическая верификация очагового образования ЦНС. Вариантми 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, желательна 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, лимфомы Ходжкина.

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

#### II. 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 ухудшают прогноз больных и не влияют 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

ЛПЗ, 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 МРТ головного и спинного мозга с контрастированием. Допускается, но нежелательно выполнение КТ, а также выполнение исследования без контрастирования только в случае аллергических реакций на контрастное вещество.

#### III. Факторы прогноза

МПИ, разработанный для нодальных лимфом, не может применяться при ПЛЦНС, так как два учитываемых им параметра (количество зон экстракраниального поражения и стадия заболевания) при ПЛЦНС не изменяются. На сегодняшний день чаще всего применяется специально разработанный для ПЛЦНС прогностический индекс IELGS, однако его практическое использование требует дополнительных исследований (табл. 10).

#### 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 ХТ и ЛТ позволяют достичь эффекта у 30–80% больных, при 5-летней ОВ 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 симпто-

Таблица 10. Прогностический индекс для ПЛЦНС IELGS

Факторы риска	Группы риска
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возраст старше 60 лет</li> <li>• ECOG <math>\geq</math> 2</li> <li>• Повышение ЛДГ</li> <li>• Повышение белка в ликворе</li> <li>• Поражение глубоких структур мозга</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0–1 фактор – низкий риск (2-летняя ОВ 80%)</li> <li>• 2–3 фактора – промежуточный риск (2-летняя ОВ 48%)</li> <li>• 4–5 факторов – высокий риск (2-летняя ОВ 15%)</li> </ul>

Таблица 11. Оценка эффективности терапии ПЛЦНС

Ответ	Данные МРТ/КТ	Прием кортикостероидов	Исследование глаз	Цитологическое исследование ликвора
ПР	Нет накопления контраста	Нет	Норма	Негативное
ПРН	Нет накопления контраста	Да	Норма	Негативное
	Минимальные нарушения	Да	Незначительные изменения сетчатки	Негативное
ЧР	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 сетчатки	Сохраняется или подозрение
Прогрессирование	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			

матики (например, ламинэктомия и частичное или полное удаление опухоли при сдавлении спинного мозга).

### I. 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.

### II. Системная терапия

На сегодняшний день наиболее эффективным препаратом в лечении ПЛЦНС является метотрексат. Он применяется в дозе 1–10 г/м<sup>2</sup> 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/м<sup>2</sup> (4 введения) к метотрексату в дозе 3,5 г/м<sup>2</sup> (4 введения) с последующей ЛТ на весь головной мозг статистически значительно 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, возможно с паллиативной це-

лью назначить прокарбазин (100 мг/м<sup>2</sup>, 1–14-й дни, чаще в комбинации с ЛТ), ломустин (80–100 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 6 нед.), циклофосфамид, винкристин и их комбинации.

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 ХТ неоднозначны. Однако в связи с высоким риском осложнений и недоказанной эффективностью этого варианта лечения на сегодняшний день применение интратекальной или интравентрикулярной ХТ вне рамок клинических исследований не рекомендуется.

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

### III. Лучевая терапия

Лимфомы ЦНС являются высокорadioчувствительными опухолями. Как правило, ЛТ применяется после завершения ХТ 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, V].

Обычно используется стандартное фракционирование РОД 2 Гр 5 раз в неделю. При достижении полной регрессии опухолевых узлов после ХТ 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 объем 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 ХТ, возможно назначение ЛТ в монорежиме, СОД 40–50 Гр. В аналогичном режиме можно проводить ЛТ больным, не ответившим на ХТ.

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

#### ***IV. 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 наибо-

лее 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. 11.

#### **Наблюдение**

Контрольное обследование больных в ПР должно проводиться 1 раз в 3 мес. на протяжении 1 года после терапии, 1 раз в 6 мес. – в течение 2–3 лет, далее – 1 раз в год или при появлении жалоб.

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. Частота встречаемости ПТКЛ составляет менее 1 случая на 100 тыс. населения в год. Наиболее полный эпидемиологический анализ ПТКЛ проведен в рамках Международного проекта по Т-клеточным лимфомам, в который включены 22 центра из Северной Америки, Европы и Азии и проанализировано 1314 ПТКЛ. Наиболее частой нозологической формой является периферическая Т-клеточная лимфома, неутонченная (ПТКЛн) – 25,9% всех ПТКЛ. На втором месте по частоте встречаемости ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (АИТЛ) – 18,5%. Диагноз НК/Т-клеточной лимфомы, назальный тип (НК/ТЛК) установлен в 10,4%, а Т-клеточной лимфомы/лейкоза взрослых (ТЛЛВ) – в 9,6% случаев. Следующая по частоте встречаемости анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ). На долю ALK+ и ALK- вариантов приходится 6,6 и 5,5% соответственно. ПТКЛ, ассоциированная с энтеропатией, была диагностирована в 4,7% случаев. Все остальные варианты ПТКЛ составляют не более 2%. ПТКЛ различаются также по географическому распространению. Так ПТКЛн является наиболее частым вариантом в Северной Америке. На Дальнем Востоке первое место по частоте встречаемости у НК/ТКЛ и

ТЛЛВ. АККЛ ALK+ чаще всего диагностируется в Северной Америке, в то время как ПТКЛ, ассоциированная с энтеропатией, – в Европе (главным образом в Норвегии). АИТЛ чаще встречается в Европе, нежели в других географических регионах.

### Классификация и диагностика

#### 1. Классификация

В классификации ВОЗ Т/НК-клеточные ЛПЗ (Т/НК-ЛПЗ) разделены на три основные подгруппы: протекающие с лейкемизацией или диссеминацией, преимущественно экстранодальные или кожные, преимущественно нодальные (табл. 12).

Выделению новых нозологических форм способствовало детальное изучение патобиологии и прогноза различных Т/НК-ЛПЗ. Так АККЛ в 55–85% случаев экспрессирует киназу анапластической лимфомы (ALK), характеризуется хорошим ответом на терапию и благоприятным прогнозом, в отличие от ALK-негативного варианта заболевания. Поэтому в классификации ВОЗ 2008 г. АККЛ представлена двумя отдельными формами – ALK+ и ALK-. Другим примером может служить редкое заболевание – панникулитоподобная ТКЛ подкожной жировой клетчатки (0,9% от всех ПТКЛ), представленная двумя иммунофенотипическими вариантами –  $\gamma/\delta$  и  $\alpha/\beta$ . Установлено, что 5-летняя ОВ при  $\alpha/\beta$ -фенотипе составляет 82%, а при  $\gamma/\delta$ -фенотипе – всего 11%. В новой классификации к собственно панникулитоподобной ТКЛ подкожной жировой клетчатки отнесены только случаи с  $\alpha/\beta$ -фенотипом, а  $\gamma/\delta$ -фенотип характеризует новую нозологию – первичная кожная  $\gamma/\delta$ -ТКЛ.

Таблица 12. Классификация ВОЗ Т/НК-ЛПЗ (2008 г.)

#### Лейкемизация или диссеминация

Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз  
Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов  
*Хроническое НК-клеточное лимфопролиферативное заболевание\**  
Агрессивный НК-клеточный лейкоз  
Т-клеточная лимфома/лейкоз взрослых (HTLV-1)  
Системное EBV+ Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание у детей

#### Экстранодальные

Т/НК-клеточная лимфома, назальный тип  
Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией  
Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома

#### Экстранодальные–кожные

Грибовидный микоз  
Синдром Сезари  
Кожная анапластическая крупноклеточная лимфома  
Лимфоматоидный папулез  
Панникулитоподобная Т-клеточная лимфома подкожной жировой клетчатки  
*Первичная кожная  $\gamma/\delta$ -Т-клеточная лимфома\**  
*Первичная кожная агрессивная эпидермотропная CD8+ Т-клеточная лимфома\**  
*Первичная кожная из мелких/средних клеток CD4+ Т-клеточная лимфома\**

#### Нодальные

Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома  
Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK+  
*Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-\**  
Периферическая Т-клеточная лимфома, неутонченная

\*Новые нозологические формы, представленные в классификации ВОЗ, 2008 г.

## II. Патоморфологические характеристики наиболее распространенных форм ПТКЛ

### Периферическая Т-клеточная лимфома, неуточненная (ПТКЛн).

ПТКЛн – это опухоль из Т-клеток мелкого, среднего или крупного размера с преимущественно диффузным типом роста. Она имеет иммунофенотип периферических (посттимических) Т-лимфоцитов. Редкие морфологические варианты (лимфома Леннерта, лимфома Т-зоны, фолликулярный вариант и др.) не имеют определенного клинического значения. Диагноз ПТКЛн устанавливается при исключении других ТКЛ. Иммунофенотип опухоли характеризуется экспрессией Т-клеточных антигенов: CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, с признаками aberrантности иммунофенотипа (утратой некоторых из них), часть клеток может экспрессировать CD30. ПТКЛн чаще имеет иммунофенотип CD4+/CD8. Вариант CD4-/CD8+ встречается приблизительно в 6–12% случаев, в основном при лимфоме Леннерта.

### Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (АИТЛ)

АИТЛ – это опухоль из лимфоидных клеток с фенотипом фолликулярных Т-хелперов. Опухоль характеризуется наличием выраженного реактивного компонента: плазмциты, эозинофильные и нейтрофильные гранулоциты, многочисленные ветвящиеся посткапиллярные вены, дезорганизованная гиперплазированная сеть фолликулярных дендритных клеток. Опухолевые клетки экспрессируют пан-Т-клеточные маркеры, CD4+ преобладают над CD8+. Возможна утрата какого-либо из пан-Т-клеточных антигенов как проявление aberrантного фенотипа. Варибельное количество опухолевых Т-клеток экспрессирует CD10, BCL6. Наиболее специфичным, но менее чувствительным маркером для данного варианта лимфомы является антитело к CXCL13. Маркер PD1, характеризующий популяцию активированных/регуляторных Т-клеток, в том числе фолликулярных Т-клеток-хелперов, более чувствителен, но менее специфичен. Окрашивание с антителами к CD21 и CD23 позволяет выявить сеть фолликулярных дендритных клеток. Крупные В-клетки, инфицированные вирусом Эпштейна–Барр (выявляется с помощью LMP1 и/или EBV), экспрессируют CD20, CD30.

### Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ)

АККЛ – это опухоль, образованная резко полиморфными атипичными клетками с фенотипом ци-

тотоксических Т-лимфоцитов. Морфологически АККЛ представлена тремя основными вариантами: обычным («классическим»), мелкоклеточным, лимфогистиоцитарным.

Ключевым иммунофенотипическим признаком АККЛ является экспрессия CD30 (мембранная, цитоплазматическая, dot-like-реакция) и полиморфная/анаплазированная морфология. Опухолевые клетки имеют aberrантный фенотип с утратой некоторых Т-клеточных антигенов. В части случаев не удается доказать Т-клеточный иммунофенотип (так называемые 0-клеточные АККЛ).

Часто обнаруживается экспрессия цитотоксических молекул (TIA-1, Granzyme B, Perforin). Экспрессия CD45 и EMA варибельна. Выделены две основные формы, имеющие принципиальные клинические и иммунологические отличия: первичная системная АККЛ и первичная кожная АККЛ. Кожная форма АККЛ должна всегда рассматриваться отдельно от системного аналога.

Системная АККЛ разделена на две нозологические формы в зависимости от наличия или отсутствия транслокации с вовлечением гена ALK (2p23) – АККЛ, ALK+ и АККЛ, ALK-.

### НК/Т-клеточная лимфома (НК/ТКЛ), назальный тип

НК/ТКЛ, назальный тип – опухоль, аналогом которой считают активированные НК-клетки или цитотоксические Т-лимфоциты. Название «назальный тип» обусловлено частой первичной локализацией опухоли в верхних дыхательных путях (устаревшее: 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, cCD3+, 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 (EBV).

## III. Обследование, стадирование, прогноз

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

Таблица 13. Выживаемость при проведении стандартной ХТ, включающей антрациклины

Вариант	5-летняя ОВ, %	5-летняя БСВ, %	5-летняя выживаемость в зависимости от количества факторов риска МПИ, %	
			0–1	4–5
ПТКЛн	32	20	33	6
АИТЛ	32	18	34	16
АККЛ, ALK-	49	36	62	13
АККЛ, ALK+	70	60	80	25

**Примечание.** ОВ – общая выживаемость; БСВ – бессобытийная выживаемость; ПТКЛн – периферическая Т-клеточная лимфома, неуточненная; АИТЛ – ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома; АККЛ – анапластическая крупноклеточная лимфома; ALK – киназа анапластической лимфомы.

Установление стадии ПТКЛ проводится по системе Ann Arbor.

Большинство ПТКЛ имеет плохой прогноз. МПИ, так же как и при ДВКЛ, применим для разделения больных с ПТКЛ на прогностические группы (табл. 13). МПИ не имеет прогностической значимости при НК/ТКЛ, назальный тип, ТЛЛВ, ТКЛ, ассоциированной с энтеропатией, и гепатолиенальной лимфоме.

## Лечение

### I. Первая линия терапии

Выбор терапии 1-й линии зависит от патогистологического варианта ПТКЛ. Схему СНОР нельзя рассматривать как «золотой стандарт» терапии. Наиболее эффективный режим 1-й линии до сегодняшнего времени не определен. Попытки интенсификации лечения не дали ожидаемых результатов. Немецкой группой по изучению агрессивных лимфом показано, что включение в схему ХТ СНОР этопозида увеличивает 3-летнюю бессобытийную выживаемость только у больных моложе 60 лет с АККЛ, ALK+ (74,4% – СНОР и 51% – СНОР).

У больных моложе 60 лет (за исключением АККЛ, ALK+) в качестве консолидации после проведения 1-й линии терапии, может быть применена высокодозная химиотерапия с аутологической трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). По результатам североамериканского исследования NLG-T-01, при применении аутоТГСК при ПТКЛ (исключены пациенты с АККЛ, ALK+) 5-летняя ВВП составляет 44%, а ОВ – 51%.

При НК/ТКЛ, назальный тип, в случае локального поражения в качестве первого этапа лечения рекомендовано применение ЛТ. При проведении ЛТ 5-летняя ОВ составляет 83%, а после химиотерапевтического лечения 5 лет переживают только 28% больных.

При IЕ–IЕ стадиях заболевания возможно три варианта лечения:

- ЛТ в самостоятельном варианте – необходимо проводить 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 ОВ составили 78% в сравнении с 45% при одной ЛТ;

- последовательная химиолучевая терапия – достаточные дозы облучения – 45–50 Гр.

У больных распространенными стадиями применение курса ПХТ SMILE позволяет получить общий ответ у 79% больных, при этом 1 год переживают 55% пациентов. Токсичность режима (нейтропения 4-й степени в 92%) позволяет его использовать только у молодых больных с удовлетворительным соматическим статусом.

### Первая линия терапии ПТКЛ (рекомендации):

*АККЛ, ALK+*

- < 60 лет СНОР-21 [III, C].
- > 60 лет СНОР-21 [II, A].

*Все другие варианты ПТКЛ*

- < 60 лет режимы ХТ на основе СНОР + аутоТГСК в качестве консолидации [III, B].
- > 60 лет СНОР-21 [II, A].
- Терапия в рамках клинических исследований.

*Т/НК-клеточная лимфома, назальный тип*

- ЛТ при локальном поражении [III, B].
- Курс ХТ SMILE у больных 60 лет и моложе с удовлетворительным соматическим статусом [III, B].
- Терапия в рамках клинических исследований.

### II. Рецидивы, резистентные формы

В настоящее время не существует утвержденного стандарта терапии 2-й линии. В качестве терапии 2-й линии могут быть использованы режимы ХТ на основе гемцитабина и цисплатина. Например, программа ХТ GEM-P позволяет получить ответ в 69% случаев рецидивов и резистентных формах ПТКЛ (ПР 19%).

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 Т/НК-клеточной лимфомы, назальный тип, наиболее эффективны режимы ХТ на основе L-аспарагиназы (режимы AspMetDex, SMILE).

## Первичные кожные лимфомы

### Грибовидный микоз

#### Заболееваемость

Грибовидный микоз (ГМ) является наиболее часто встречающейся формой кожной Т-клеточной лимфомы (ТКЛ) и составляет 1% всех НХЛ, 50% – первичных лимфом кожи и 65% – кожных ТКЛ. Заболееваемость ГМ в мире составляет 6–7 случаев на 1 млн населения в год, с регулярным повышением в последние десятилетия. Этот показатель значительно варьирует в различных географических регионах: в США заболееваемость ГМ составляет 0,46 случая на 100 тыс. человек, в странах Европы этот показатель колеблется от 0,26 до 1,0 на 100 тыс. человек в год (55% мужчин и 45% женщин). У жителей Северо-Западного региона заболееваемость ГМ составляет 0,34 случая на 100 тыс. населения. Более 75% случаев ГМ наблюдается у пациентов старше 50 лет, средний возраст дебюта заболевания составляет 55–60 лет. ГМ может также поражать детей и подростков (1% случаев). Соотношение заболевших мужчин и женщин составляет 2,0:1, с преобладанием пациентов с темным цветом кожи (1,7:1).

#### Диагностика

##### I. 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 (ТКР). Необходимо отметить, что в настоящее время не существует единых общепринятых диагностических критериев ГМ, а клинические руководства значительно различаются между собой в объеме рекомендуемых исследований, необходимых для постановки диагноза ГМ.

**Клиническое обследование** пациента остается основополагающим методом в диагностике начинающегося ГМ, так как дает возможность не только заподозрить ГМ, но и определить разновидность и стадию этого заболевания, а также оптимальное место для получения биоптата кожи. При оценке клинической картины необходимо определить вид кожных высыпаний (пятна, бляшки, узлы или их сочетание) и площадь поражения кожных покровов. Клинические симптомы, характерные для ранних стадий ГМ:

- Высыпания варибельной 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.

Для повышения достоверности **гистологического исследования** необходимо отменять лечение любыми наружными препаратами, особенно содержащими кортикостероиды, а также системными кортикостероидами и иммуносупрессантами за 2 нед. до проведения биопсии. В неясных случаях

рекомендуется проведение нескольких биопсий из разных очагов и повторных биопсий через 2–4 нед. (без назначения наружной терапии). 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.

При морфологическом исследовании необходимо указывать характер расположения инфильтрата: для пятнистой (эритематозной) стадии характерны эпидермотропные поверхностные мелкоочаговые периваскулярные инфильтраты, для бляшечной – эпидермотропный плотный полосовидный инфильтрат в верхней части дермы, для опухолевой – плотный очаговый или диффузный инфильтрат, занимающий всю дерму и проникающий в подкожную жировую клетчатку, эпидермотропизм может отсутствовать.

При иммуногистохимическом исследовании биоптатов кожи необходимо использовать следующие маркеры: CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD20, CD30. При необходимости для дифференциальной диагностики с другими ТКЛ кожи целесообразно дополнить панель антителами к CD56, TIA-1, Granzyme B, perforin, TCR (bF1).

ГМ характеризуется инфильтратом из  $\alpha/\beta$ -Т-хелперов – зрелых клеток памяти, которые имеют следующий **иммунофенотип**:  $\beta F1+ CD3+ CD4+ CD5+ CD7+ CD8- CD45RO+$ . Реже встречаются Т-цитотоксический ( $\beta F1+ CD3+ CD4- CD5+ CD8+$ ) и  $\gamma/\delta$  ( $\beta F1- CD3+ CD4- CD5+ CD8+$ ) фенотипы. В этих случаях требуется клинико-морфологическая корреляция для исключения CD8+ агрессивной эпидермотропной ТКЛ и  $\gamma/\delta$ -ТКЛ. В поздних стадиях ГМ могут 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.

Исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для определения **реаранжировки гена 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. Результаты молекулярно-биологического исследования необходимо оценивать в комплексе с другими диагностическими методами, так как доминантный клон Т-лимфоцитов может обнаруживаться в группе так называемых «клональных» дерматозов.

Таблица 14. Алгоритм диагностики ранних форм ГМ

Признаки	Критерии оценки	Количество баллов
Клинические		
<b>Основные:</b> Наличие стабильных и/или прогрессирующих пятен или «тонких» бляшек  <b>Дополнительные:</b> 1. Локализация высыпаний в областях, не подвергающихся инсоляции 2. Вариабельность формы и размеров высыпаний 3. Пойкилодермия	<b>2 балла</b> за основной и 2 дополнительных критерия  <b>1 балл</b> за основной и 1 дополнительный критерий	
Гистопатологические		
<b>Основные:</b> Поверхностный лимфоидный инфильтрат  <b>Дополнительные:</b> 1. Эпидермотропизм без спонгиоза 2. Лимфоидная атипия (клетки с гиперхромными увеличенными ядрами или неправильным или церебриформным контуром ядра)	<b>2 балла</b> за основной и 2 дополнительных признака  <b>1 балл</b> за основной и 1 дополнительный признак	
Молекулярно-биологические		
Клональная перестройка гена ТКР	<b>1 балл</b>	
Имунопатологические		
1. Количество CD2+, CD3+ и/или CD5+ Т-клеток <50% 2. Количество CD7+ Т-клеток <10% 3. Эпидермально/дермальное несоответствие экспрессии CD2, CD3, CD5 и CD7 (дефицит экспрессии в эпидермисе)	<b>1 балл</b> за 1 или более признаков	
<b>Итого</b>		*

\*Диагноз ГМ считается правомерным при общей сумме 4 балла и более из любых разделов табл. 14.

Алгоритм диагностики ранних форм ГМ, предложенный Международным обществом по лимфомам кожи (ISCL), содержит систему количественных показателей (табл. 14), однако в большинстве случаев диагноз ГМ может быть установлен при тщательной клинико-морфологической корреляции.

## II. Стадирование и план обследования

Стадирование ГМ проводится согласно рекомендациям ISCL и Европейской организации по изучению и лечению рака для ГМ и синдрома Сезари (CC) (ISCL–EORTC staging system for MF/SS; табл. 15). Однако на практике многими центрами, специализирующимися по лимфомам кожи, используется более простая клиническая система стадирования, учитывающая тип кожных высыпаний, наличие/отсутствие крупноклеточной трансформации и/или внекожных очагов (табл. 16).

План обследования варьирует в зависимости от стадии ГМ.

- При Ia и Ib стадиях достаточно проведения физического осмотра с картированием кожи, рентгенографии органов грудной клетки и УЗИ периферических ЛУ.
- 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.

## Лечение<sup>10</sup>

Ведение пациентов с ГМ зависит от стадии заболевания. Согласно пересмотренной для ГМ/СС TNM-классификации, 4 клинические стадии ГМ принято условно разделять на ранние (IA, IB, IIA) и поздние (IIB, III, IIIA, IIIB, IVA<sub>1</sub>, IVA<sub>2</sub>, IVB; см. табл. 15).

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 ЛУ и крови, но без поражения внутренних органов средняя выживаемость составляет 5 лет. Прогноз у пациентов с узлами (T<sub>3</sub>) хуже, чем у пациентов с эритродермией (T<sub>4</sub>). 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+ Т-клеток в дермальном инфильтрате и/или крови также ассоциировано со снижением выживаемости.

<sup>10</sup>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.

Таблица 15. Стадирование ГМ/СС согласно рекомендациям ISLE–EORTC

<b>Кожа</b>				
<b>T<sub>1</sub></b>	Ограниченные пятна, папулы, и/или бляшки, покрывающие <10% кожного покрова			
	T <sub>1a</sub> – только пятна			
	T <sub>1b</sub> – бляшки ± пятна			
<b>T<sub>2</sub></b>	Пятна, папулы, и/или бляшки, покрывающие >10% кожного покрова			
	T <sub>2a</sub> – только пятна			
	T <sub>2b</sub> – бляшки ± пятна			
<b>T<sub>3</sub></b>	Один или более узлов (≥1 см в диаметре)			
<b>T<sub>4</sub></b>	Сливающаяся эритема, покрывающая ≥80% поверхности тела			
<b>Лимфатические узлы</b>				
<b>N<sub>0</sub></b>	Нет увеличения периферических ЛУ, их биопсия не требуется			
<b>N<sub>1</sub></b>	Периферические ЛУ увеличены; гистопатология Dutch grade 1 или NCI LN <sub>0,2</sub>			
	N <sub>1a</sub> – клон-негативны			
	N <sub>1b</sub> – клон-позитивны			
<b>N<sub>2</sub></b>	Периферические ЛУ увеличены; гистопатология Dutch grade 2 или NCI LN <sub>3</sub>			
	N <sub>2a</sub> – клон-негативны			
	N <sub>2b</sub> – клон-позитивны			
<b>N<sub>3</sub></b>	Периферические ЛУ увеличены; гистопатология Dutch grade 3–4 или NCI LN <sub>4</sub> , клон-позитивны или негативны			
<b>N<sub>x</sub></b>	Периферические ЛУ увеличены, нет гистологического подтверждения			
<b>Внутренние органы</b>				
<b>M<sub>0</sub></b>	Нет вовлечения внутренних органов			
<b>M<sub>1</sub></b>	Вовлечение внутренних органов (с уточнением органа и морфологическим подтверждением)			
<b>Кровь</b>				
<b>B<sub>0</sub></b>	Отсутствие значительного вовлечения крови: атипичные (Сезари) клетки составляют ≤5% лимфоцитов периферической крови			
	B <sub>0a</sub> – клон-негативны			
	B <sub>0b</sub> – клон-позитивны			
<b>B<sub>1</sub></b>	Умеренное вовлечение крови: атипичные (Сезари) клетки составляют >5% лимфоцитов периферической крови			
	B <sub>1a</sub> – клон-негативны			
	B <sub>1b</sub> – клон-позитивны			
<b>B<sub>2</sub></b>	Значительное вовлечение крови: ≥1000/мкл клеток Сезари с позитивным клоном			
<b>Стадии</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>B</b>
<b>Ранние</b>				
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
IIA	1,2	1,2	0	0,1
<b>Поздние</b>				
IIIB	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 <sub>1</sub>	1–4	0–2	0	2
IVA <sub>2</sub>	1–4	3	0	0–2
IVB	1–4	0–3	1	0–2

Таблица 16. Клиническая система стадирования пациентов с ГМ

Стадия	
Ia	Пятна <10% поверхности тела
Ib	Пятна >10% поверхности тела
IIa	Бляшки
IIb	Узлы (опухоли)
IIc	Эритродермия
IId	Крупноклеточная морфология
III	Вовлечение ЛУ и/или внутренних органов

### I. Терапия ранних стадий (IA–IIA) ГМ

В настоящее время для ранних стадий ГМ консервативный подход с применением наружной терапии (НТ) является предпочтительным **лечением 1-й линии**. 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. Узкополосное ультрафиолетовое облучение (УФО) спектра В. Облучение проводится 2–3 раза в неделю, первая экспозиция должна быть не более 70% от ранее определенной минимальной эритем-

ной дозы. Последующие экспозиции проводятся следующим образом: при отсутствии эритемы – время экспозиции увеличивается на 40%, при слабой эритеме – на 20%, при выраженной – остается тем же. Рекомендовано для пятен и тонких бляшек, отсутствуют выраженные побочные эффекты.

3. ПУВА-терапия (псорален + УФО спектра А). За 2 ч до облучения пациент принимает перорально 8-метоксипсорален в дозе 0,6 мг/кг, начальная доза облучения зависит от типа кожи (0,25–1,0 Дж/см<sup>2</sup>), затем с каждым сеансом доза повышается на 0,25–0,5 Дж/см<sup>2</sup> 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<sup>2</sup>, что бывает достаточным для достижения клинической ремиссии. Применяется при распространенных и бо-

Таблица 17. Режимы системной ХТ, которые применяются для лечения поздних стадий ГМ

Терапия	Эффективность, %	Комментарии
СНОР	ОУО в стадии IIB – 66	Миелосупрессия, повышен риск инфекционных осложнений, очень короткий период ремиссии
ЕРОСН (этопозид, винкристин, доксорубин, циклофосфамид, пероральный преднизолон)	ОУО в стадии IIB–IV – 80	Миелосупрессия, повышен риск инфекционных осложнений, короткий период ремиссии
СМЕД/ABV (циклофосфамид, метотрексат, этопозид, доксорубин, блеомицин, винбластин)	ОУО в стадии III–IV – 81	Миелосупрессия, повышен риск инфекционных осложнений
Пегилированный липосомальный доксорубин	ОУО в стадии IA–IV – 88	Хорошо переносится, вводится в дозе 30 мг/м <sup>2</sup> в/в
Пентостатин	ОУО в стадии IIB – 75 III – 58, IV – 50	Рекомендован для лечения СС, требуется продолжительная терапия, лимфопения
Флударабин + ИФН-α	ОУО в стадии IIB–III – 58 IVB – 40	Нейтропения
Флударабин + циклофосфамид	ОУО в стадии IIB–III – 55	Лимфопения и пролонгированная миелосупрессия
Гемцитабин	ОУО в стадии IIB–III – 70	Нейтропения

**Примечание.** ОУО – общий уровень ответа на лечение.

лее инфильтрированных элементах, фолликулярной форме ГМ. Побочные эффекты включают эритему, тошноту, фоточувствительность и фотокарциногенез.

4. Локальная ЛТ 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 1 или 2-й линии больных с T<sub>2</sub> и T<sub>3</sub> 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. Сеанс лечения обычно длительный и трудоемкий. 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 лет). ПУВА-терапия используется в качестве поддерживающего лечения после ТОК.

При отсутствии или недостаточном эффекте НТ в качестве **2-й линии терапии** при ранних стадиях ГМ могут использоваться:

1) проспидин: 100 мг/сут внутримышечно (в/м) или в/в, на курс 3–6 г;

2) ретиноиды (13-цис-ретиноевая кислота (изотретиноин, этретинат) в дозе 0,5–1 мг/кг массы тела в течение 2–3 мес.), могут назначаться в комбинации с ПУВА, ИФН-α;

3) ИФН-α также может использоваться как препарат 1-й линии для IIB, III стадий ГМ и СС и эффективен в умеренно высоких дозах: 3–10 млн МЕ ежедневно или 3 раза в неделю. Можно комбинировать с ПУВА, ретиноидами и ХТ;

4) метотрексат назначают в дозах от 25 до 75 мг/нед, можно комбинировать с ИФН-α.

## II. Терапия поздних стадий (IIB–IVB) ГМ

Терапия поздних стадий ГМ является более проблематичной и требует многопрофильного подхода. Рандомизированные исследования показали, что

применение комбинированной химиорадиотерапии не только не улучшает среднюю выживаемость пациентов по сравнению с «консервативной» терапией, а даже увеличивает частоту рецидивов, поэтому предпочтительно использовать НТ, биологические препараты или их комбинацию.

Для лечения поздних стадий применяются:

1. Ингибиторы гистондеацетилаз (вориностат). Назначается перорально по 400 мг ежедневно. Из побочных эффектов встречаются тромбоцитопения, анемия, анорексия, тошнота, мышечные спазмы. 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 при ранних и при поздних стадиях как терапия 1-й линии и при рецидивах/прогрессировании заболевания.

3. АллоТГСК может быть рекомендована пациентам молодого возраста в поздних стадиях заболевания при отсутствии эффекта от других видов терапии.

4. Режимы системной ХТ, применяемые для лечения нодальных лимфом (табл. 17).

## III. 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:

- при ранней стадии ГМ – ежегодно (физикальный осмотр с картированием кожи, рентгенография органов грудной клетки и УЗИ периферических ЛУ);
- при поздней стадии ГМ – каждые 6 мес. (физикальный осмотр с картированием кожи, УЗИ периферических ЛУ, КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза).

Таблица 18. Схема определения общего ответа на лечение

	Определение	Кожа	ЛУ 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 ПЗ
		ЧР	Для всех категорий нет ПЗ, если какая-либо категория вовлечена исходно, по крайней мере одна из них должна быть в ПР или ЧР
СБ	Не достигнута ПР, ЧР или ПЗ	ЧР	Ни в одной категории нет ПЗ, если какая-либо категория вовлечена исходно, в них не достигнута ПР или ЧР
		СБ	ПР, ЧР, СБ в любой категории, ни в одной нет ПЗ
ПЗ	Прогрессирование болезни	ПЗ	ПЗ во всех категориях
Рецидив	Повторное появление болезни в ПР	Рецидив	Рецидив во всех категориях

**Примечание.** ПР – полная ремиссия; ЧР – частичная ремиссия; СБ – стабилизация болезни; ПЗ – прогрессирование заболевания.

#### IV. Определение эффективности лечения

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

##### 1. Кожные покровы

**ПР:** 100% разрешения высыпаний.

**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.

**Ст:** от менее 25% увеличения до менее 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 (ПЗ):** 25% и более 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 ПР.

##### 2. Лимфатические узлы

**ПР:** все ЛУ  $\leq 1,5$  см в наибольшем диаметре (длинная ось) или гистологически негативные, также – ЛУ  $N_3$  и 1,5 см и менее в наибольшем диаметре и более 1 см в наименьшем диаметре должны быть 1 см и менее в наименьшем диаметре или гистологически негативны.

**ЧР:** кумулятивное снижение 50% и более СПР (сумма произведений максимального продольного размера максимального поперечного размера каждого пораженного ЛУ) и отсутствие новых ЛУ  $> 1,5$  см в диаметре по длинной оси или более 1 см по короткой оси.

**Ст:** отсутствие критериев для ПР, ЧР и ПЗ.

**ПЗ:** повышение 50% и более СПР от исходных ЛУ, или новый ЛУ  $> 1,5$  см в диаметре по длинной оси или более 1 см по короткой оси, или отсутствие ответа: увеличение СПР на более 50% от низшего уровня у пациентов в ЧР.

**Рецидив:** появление новых гистологически доказанных  $N_3$  ЛУ  $> 1,5$  см в наибольшем диаметре.

##### 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:** 50% и менее регрессии очагов печени, селезенки или других изначально пораженных органах при возможности измерить объем поражения (СПР), отсутствие увеличения органа в размерах и вовлечения новых органов.

**Ст:** отсутствие критериев для ПР, ЧР и ПЗ.

**ПЗ:** более 50% увеличения органа в размере, или поражение нового органа, или отсутствие ответа: увеличение СПР на более 50% от низшего уровня у пациентов в ЧР.

**Рецидив:** вовлечение нового органа у пациентов с ПР.

##### 4. Кровь

**ПР:**  $V_0$ .

**ЧР:** у больных со стадией заболевания  $V_2$  – снижение количественных параметров поражения крови более 50% от исходного уровня.

**Ст:** отсутствие критериев для ПР, ЧР и ПЗ.

**ПЗ:**  $V_0 \rightarrow V_2$ ; или повышение более 50% от исходного уровня (5000 опухолевых клеток/мкл).

**Рецидив:** повышение уровня опухолевых лимфоцитов в крови у пациентов с  $PR \geq V_1$ .

Учитывая критерии ответа для кожи, ЛУ, висцеральных органов и крови, определяется общий критерий ответа на лечение (табл. 18).

#### 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.

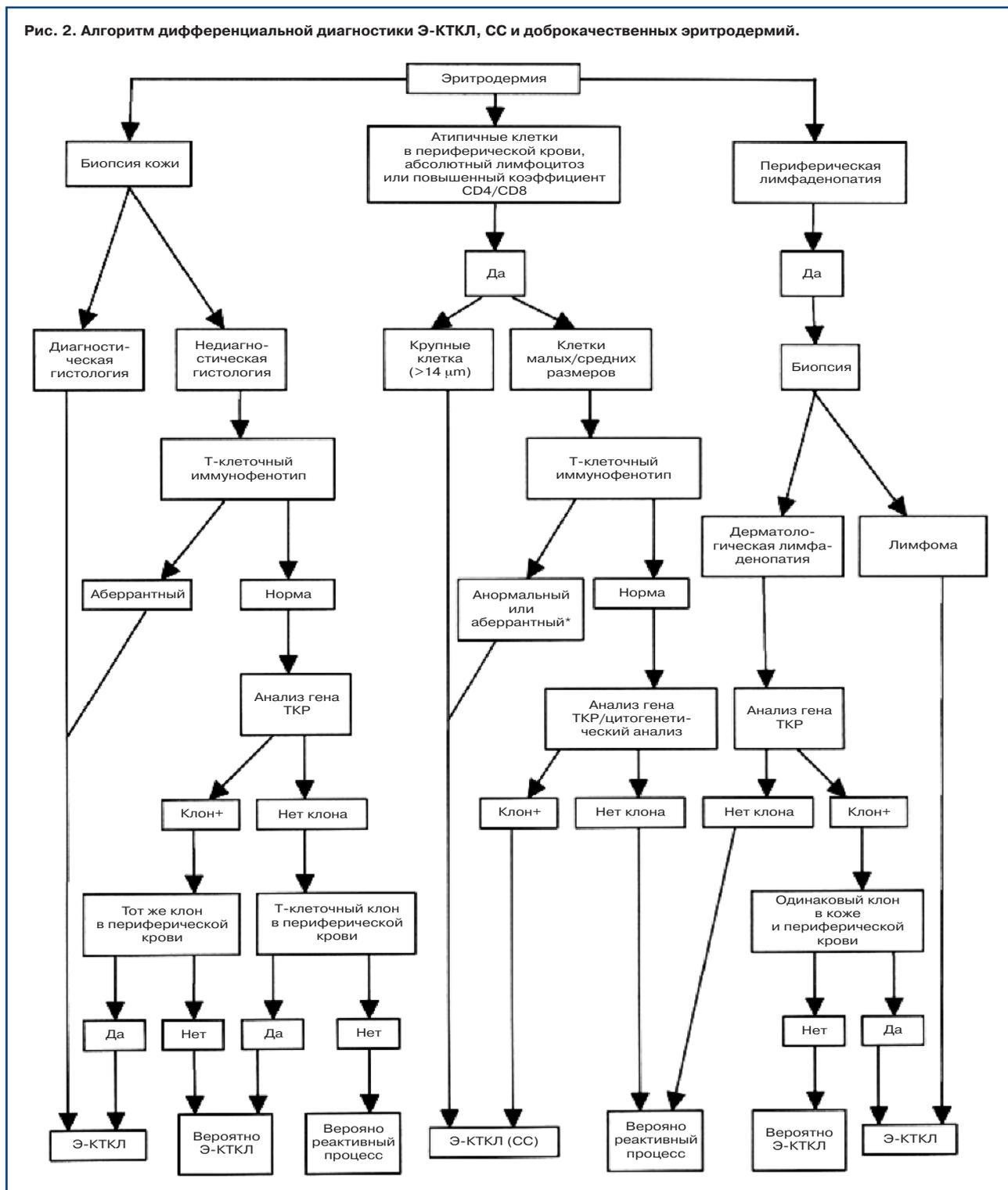
#### Диагностика

##### I. Критерии установления диагноза

ISCL и EORTC разработали 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).

Рис. 2. Алгоритм дифференциальной диагностики Э-КТКЛ, СС и доброкачественных эритродермий.



\*Аномальный фенотип: повышенная популяция CD4<sup>+</sup> клеток в периферической крови; аберрантный фенотип: отсутствие экспрессии CD7 ( $\geq 40\%$  CD4<sup>+</sup> CD7<sup>-</sup> клеток) или CD26 ( $\geq 30\%$  CD4<sup>+</sup> CD26<sup>-</sup> клеток); ТКР – Т-клеточный рецептор; Э-КТКЛ – эритродермическая кожная Т-клеточная лимфома.

- Наличие одного или более следующих признаков:
  - абсолютное количество клеток Сезари в крови 1000 клеток/мм<sup>3</sup> и более;
  - повышено содержание CD3<sup>+</sup> или CD4<sup>+</sup> клеток периферической крови с коэффициентом отношения CD4/CD8  $\geq 10$  (определяется при помощи проточной цитометрии);
  - повышено содержание CD4<sup>+</sup> клеток периферической крови с аберрантным иммунофенотипом,

включающем отсутствие экспрессии CD7 ( $\geq 40\%$  CD4<sup>+</sup>CD7<sup>-</sup> клеток) или CD26 ( $\geq 30\%$  CD4<sup>+</sup>CD26<sup>-</sup> клеток).

СС необходимо отличать от других видов эритродермических кожных Т-клеточных лимфом (Э-КТКЛ) и эритродермий другой этиологии:

- Эритродермическая форма грибвидного микоза (Э-ГМ) – Э-КТКЛ, развившаяся на фоне течения ГМ без вовлечения крови. При развитии по-

ражения крови и наличии вышеперечисленных диагностических критериев для СС эти случаи рекомендовано обозначать как «СС с предшествующим ГМ» или «вторичный СС».

- Э-КТКЛ, другая – случаи, которые не удовлетворяют диагностическим критериям СС и Э-ГМ.
- Доброкачественные воспалительные дерматозы, характеризующиеся эритродермией и повышением количества клеток Сезари в периферической крови (например, актинический ретикулоид или синдром лекарственно-индуцированной псевдолимфомы). Если абсолютное количество клеток Сезари в крови  $1000 \text{ клеток/мм}^3$  и более или коэффициент отношения  $CD4/CD8 \geq 10$ , такие случаи рекомендовано обозначать как «псевдо-СС».

Гистологическое, иммуногистохимическое и молекулярно-биологическое (определение реаранжировки гена ТКР методом ПЦР) исследования кожи и ЛУ (в случае их увеличения до 1,5 см и более) являются дополнительными методами диагностики в неясных диагностических ситуациях у пациентов с хронической эритродермией неясной этиологии. Для дифференциальной диагностики различных видов эритродермических состояний, перечисленных выше, рекомендуется следующий алгоритм (рис. 2).

## II. Стадирование и план обследования

Стадирование СС проводится согласно пересмотренной TNM-классификации (ISCL–EORTC staging system; см. табл. 15). Так как для пациентов с СС характерны эритродермия ( $T_4$ ) и  $V_2$ -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.

## Лечение<sup>11</sup>

### I. Лечебная тактика

В нескольких исследованиях было показано, что факторами, влияющими на прогноз заболевания, являются:

- возраст пациента;
- повышение уровня ЛДГ крови;
- поражение ЛУ;
- 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 кро-

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

### II. Терапия 1-й линии

Наиболее эффективным методом 1-й линии терапии в настоящее время у пациентов с СС является **экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ)**, основанный на сочетании лейкофереза и облучения лейкоцитов, предварительно обработанных фотосенсибилизатором (8-метоксипсораленом), ультрафиолетовым светом диапазона А (320–400 нм). Перед проведением ЭКФ необходимо определить циркулирующий клон Т-лимфоцитов в крови. ЭКФ не показан пациентам с поражением ЛУ и висцеральных органов (стадии IVA и IVB). Сеансы проводят 1 раз в день в течение 2 дней с 4-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).

**ИФН- $\alpha$ -2a** также может использоваться как препарат 1-й линии для СС, он эффективен в более высоких дозах, чем при ГМ: 9–18 млн МЕ ежедневно в течение 3 мес., затем 3 раза в неделю. При непереносимости высоких доз назначают 3–6 млн МЕ ежедневно или 3 раза в неделю.

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

Виды комбинированной терапии, рекомендованные для лечения СС, приведены в табл. 19.

### III. Терапия 2-й линии

Вторая линия терапии применяется при отсутствии ответа на лечение, рефрактерном течении заболевания или его прогрессировании, несмотря на проведенное лечение 1-й линии. Выбор препарата зависит от возраста пациента, степени тяжести поражения крови, общего соматического статуса и предыдущих видов лечения.

В терапии 2-й линии при лечении СС используются следующие препараты:

<sup>11</sup>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.

Таблица 19. Виды комбинированной терапии, используемые при лечении СС (терапия 1-й линии)

1. Комбинация	
системной терапии	НТ
ИФН- $\alpha$	ПУВА
Метотрексат	Кортикостероидные кремы
ЭКФ	ТОК
ИФН- $\alpha$	ТОК
2. Комбинация	
системной терапии	системной терапии
ЭКФ	ИФН- $\alpha$
ЭКФ	Метотрексат
ИФН- $\alpha$	Метотрексат

1. Хлорамбуцил (Лейкеран) в сочетании с системными глюкокортикостероидами: хлорамбуцил 2–12 мг в день + преднизолон 20 мг в день. Основным побочным эффектом является лейкопения, к ранним побочным эффектам относятся миело- и иммуносупрессия, гиперурикемия, к отсроченным – аменорея, бесплодие, интерстициальный фиброз легких, цистит, гепатотоксичность, периферическая нейропатия.

2. Пегилированный липосомальный доксорубин: вводится в дозе 20–30 мг/м<sup>2</sup> в/в каждые 2–4 нед.

3. Ингибиторы гистондеацетилаз (вориностат). Назначается перорально по 400 мг ежедневно до достижения полного контроля (отсутствие признаков дальнейшего прогрессирования) или же до появления признаков неприемлемой токсичности. Из побочных эффектов встречаются тромбоцитопения, анемия, анорексия, тошнота, мышечные спазмы.

4. Гемцитабин (Гемзар): 1200 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8 и 15-й день 28-дневного цикла (3–6 курсов). Препарат хорошо переносится, из побочных эффектов наблюдаются нейтропения, тромбоцитопения и анемия.

5. Деоксикоформицин (Пентостатин): 4–8 мг/м<sup>2</sup> в день 3 дня каждые 28 дней. Побочные эффекты: гематологические, гастроинтестинальные.

6. Сочетание флударабина (25 мг/м<sup>2</sup> каждые 3–4 нед) и циклофосфамида (250 мг/м<sup>2</sup> в день 3 дня 1 раз в месяц) в течение 3–6 мес.

7. АллоТГСК может рассматриваться как потенциально возможный вид лечения у пациентов с СС с агрессивным течением и отсутствием эффекта от стандартных режимов терапии.

#### IV. Поддерживающая терапия

Наружные и системные (10–20 мг преднизолона в сутки) глюкокортикостероиды используются в виде поддерживающей терапии у пациентов с СС. При длительном их применении 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 узкополосное УФО спектра В (311 нм); см. «Грибовидный микоз».

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

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 в день в 3 приема и постепенно увеличивают дозу до 3600 мг в день. Побочный седативный эффект позволяет пациенту нормализовать ночной сон. Для усиления снотворного эффекта в ночное время к терапии можно добавить 7,5–15 мг миртазапина на ночь.

#### V. Определение эффективности лечения

При СС используются критерии ответа на лечение, предложенные ISCL, EORTC и USCLC (см. «Грибовидный микоз»).

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

Группа первичных кожных CD30+ 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 тыс. 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.

#### Диагностика

Диагноз CD30+ ЛПЗ устанавливается на основании комплексной оценки характерной клинической картины заболевания, гистологического и иммунофено-

Таблица 20. Стадирование первичных лимфом кожи, отличных от ГМ/СС, согласно рекомендациям ISLE–EORTC

<b>Кожа</b>	
<b>T<sub>1</sub></b>	Одиночный элемент кожной сыпи T <sub>1a</sub> – кожный элемент <5 см в диаметре T <sub>1b</sub> – кожный элемент >5 см в диаметре
<b>T<sub>2</sub></b>	Очаговое поражение кожи: множественные высыпания, ограниченные 1 зоной или двумя рядом расположенными зонами* T <sub>2a</sub> – все высыпания располагаются в зоне < 15 см в диаметре T <sub>2b</sub> – все высыпания располагаются в зоне >15 см <30 см в диаметре T <sub>2c</sub> – все высыпания располагаются в зоне > 30 см в диаметре
<b>T<sub>3</sub></b>	Генерализованное поражение кожи T <sub>3a</sub> – множественные высыпания, занимающие не рядом расположенные зоны T <sub>3b</sub> – множественные высыпания, занимающие ≥3 зоны
<b>Лимфатические узлы</b>	
<b>N<sub>0</sub></b>	Нет увеличения периферических и центральных ЛУ, их биопсия не требуется
<b>N<sub>1</sub></b>	Поражение 1 группы периферических ЛУ, дренирующих область настоящих или предшествующих кожных высыпаний
<b>N<sub>2</sub></b>	Поражение 2 или более групп периферических ЛУ, или поражение любых периферических ЛУ, не дренирующих область настоящих или предшествующих кожных высыпаний
<b>N<sub>3</sub></b>	Поражение центральных ЛУ
<b>Внутренние органы</b>	
<b>M<sub>0</sub></b>	Нет вовлечения внутренних органов
<b>M<sub>1</sub></b>	Вовлечение внутренних органов (с уточнением органа и морфологическим подтверждением)

\*Деление кожного покрова на зоны приведено на рис. 3.

типического исследования биоптатов из очагов поражения кожи.

**Клиническое обследование** пациента имеет большое значение в диагностике ЛиП, так как дает возможность не только заподозрить ЛиП, но и определить оптимальный элемент кожной сыпи для получения биоптата кожи. Для **гистологического исследования** рекомендовано выполнять полное удаление наиболее выраженного узелкового элемента (при ЛиП) или инцизионную биопсию узла (при АКЛК).

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 ЛПЗ, включая грибовидный микоз (ГМ), кожную или нодальную АККЛ и ЛХ. 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%.

Для диагностики ЛиП используются:

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

- 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.
- Тип В: эпидермотропный инфильтрат, состоящий из атипичных CD30+ или CD30- лимфоидных клеток малых и средних размеров с церебриформными ядрами (гистологическая картина напоминает ГМ).
- Тип С: сливающиеся поля CD30+ крупных атипичных лимфоидных клеток, примесь воспалительного инфильтрата незначительна.
- 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 ТКЛ).

### 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:

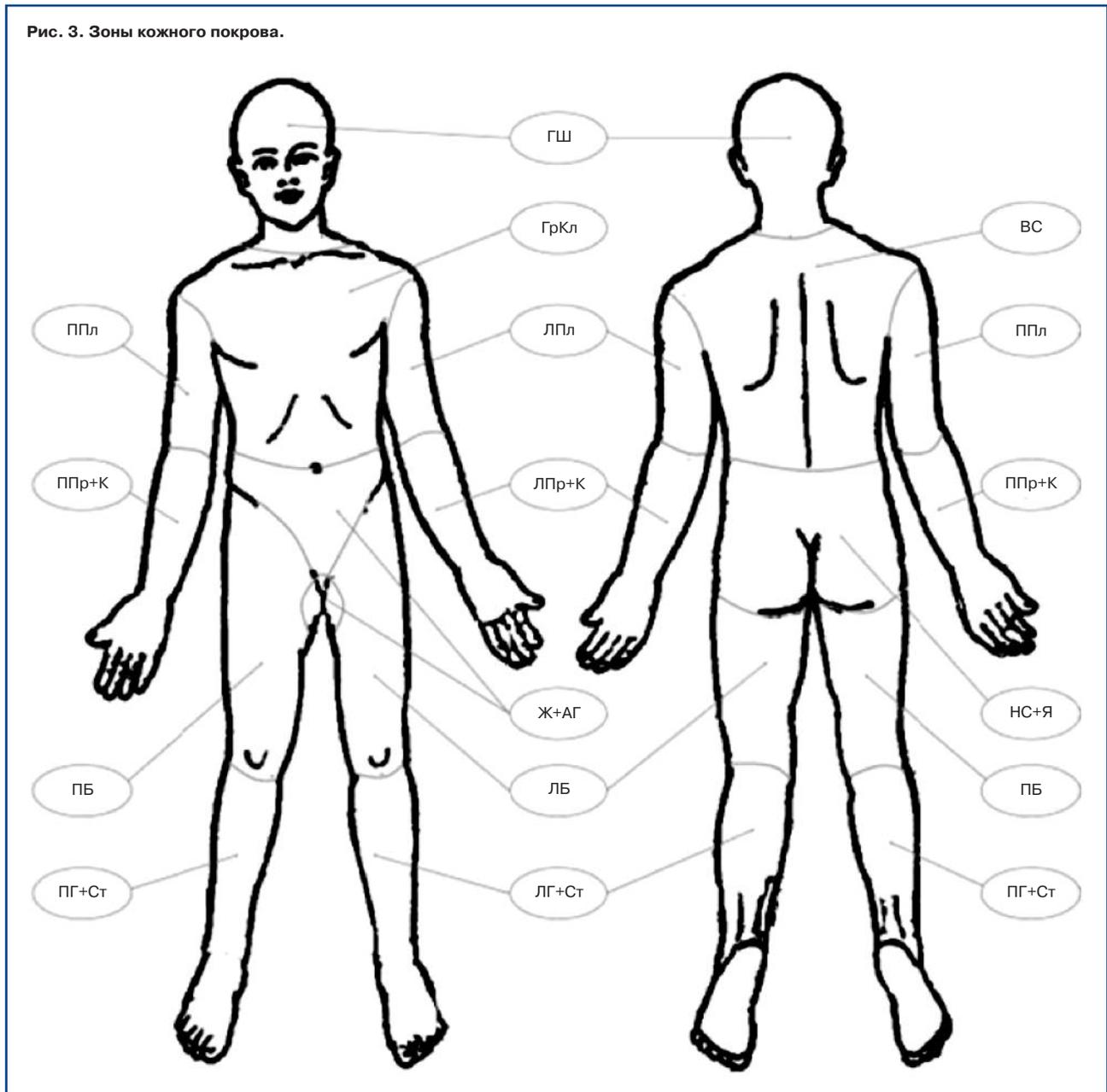
### 1. Клинические критерии

- Солитарные, сгруппированные или множественные высыпания.
- Отсутствие клинических признаков ЛиП, ГМ или других ТКЛ 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

Рис. 3. Зоны кожного покрова.



**Примечание.** ГШ – голова и шея; ГрКл – грудная клетка; ВС – верхняя часть спины; НС+Я – нижняя часть спины и ягодицы; Ж+АГ – живот и аногенитальная область; ППл – правое плечо; ППр+К – правое предплечье и кисть; ЛПл – левое плечо; ЛПр+К – левое предплечье и кисть; ПБ – правое бедро; ЛБ – левое бедро, ПГ+Ст – правая голень и стопа; ЛГ+Ст – левая голень и стопа.

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 вариабельной потерей пан-Т-клеточных антигенов (CD2, CD3, CD5).
- В отличие от нодальной формы при АКЛК экспрессируется CLA (HECA-452) и не экспрессируется EMA.
- 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 ISCL–EORTC, которые были разра-

ботаны для лимфом кожи, отличных от ГМ/СС (табл. 20).

Проводить стадирование по схемам Ann Arbor или TNM не рекомендуется, так как пациенты с диссеминированными высыпаниями попадают в категорию IV, что подразумевает позднюю стадию, плохой прогноз и может привести к назначению неадекватного лечения.

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 ЛПЗ (лимфома Ходжкина, нодальная АККЛ, ГМ);
  - В-симптомы (повышение температуры тела выше 38°C, проливные ночные поты, потеря массы тела более 10% за последние 6 мес.).

## 2. Физикальный осмотр:

- количество и размер высыпаний (наличие пятен и бляшек указывает на возможную ассоциацию с ГМ);
- идентификация пальпируемых ЛУ и органомагии.

## 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 КТ (для пациентов с отсутствием увеличенных ЛУ, гепатоспленомегалии и В-симптомов);
  - АКЛК: КТ 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 ЛУ: при увеличении более 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 ЛУ.

## Определение эффективности лечения

ISCL, EORTC и USCLC были предложены следующие критерии ответа на лечение при CD30+ ЛПЗ:

### 1. Кожа

- ЛиП:

**ПР:** 100% разрешения высыпаний.

**ЧР:** 50–99% разрешения высыпаний от исходного уровня, отсутствие новых более крупных узелковых высыпаний более 2 см в диаметре.

**Ст:** от менее 50% увеличения до менее 50% разрешения высыпаний от исходного уровня, отсутствие новых более крупных узелковых высыпаний более 2 см в диаметре.

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

**ПЗ:** появление новых более крупных и персистирующих узелковых высыпаний более 2 см в диаметре или внекожное распространение заболевания.

**Рецидив:** появление кожных высыпаний у пациентов в состоянии ПР заболевания.

- АКЛК:

**ПР:** 100% разрешения высыпаний.

**ЧР:** 50–99% разрешения высыпаний от исходного уровня, отсутствие новых узлов.

**Ст:** от менее 25% увеличения до менее 50% разрешения высыпаний от исходного уровня.

**ПЗ:** 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 ПР заболевания.

## 2. ЛУ

**ПР:** все ЛУ < 1,5 см в наибольшем диаметре или гистологически негативные. Кроме того, ЛУ, которые на момент постановки диагноза были менее 1,5 см и при этом гистологически позитивны, должны уменьшиться до 1 см или быть гистологически негативными.

**ЧР:** кумулятивное снижение 50% и более суммы произведений максимального продольного размера на максимальный поперечный размер каждого пораженного ЛУ (СПР) и отсутствие новых ЛУ > 1,5 см в диаметре по длинной оси или более 1 см – по короткой оси.

**Ст:** отсутствие критериев для ПР и ЧР и прогрессирования заболевания.

**ПЗ:** повышение 50% и более СПР от исходных размеров ЛУ, или новый ЛУ > 1,5 см в диаметре по длинной оси, или более 1 см по короткой оси, или отсутствие ответа: увеличение СПР > 50% от низшего уровня у пациентов в ЧР.

**Рецидив:** появление новых гистологически доказанных ЛУ > 1,5 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:** 50% и более регрессии очагов печени, селезенки или других изначально пораженных органов при возможности измерить объем поражения (СПР), отсутствие увеличения органа в размерах и вовлечения новых органов.

**Ст:** отсутствие критериев для ПР, ЧР и ПЗ.

**ПЗ:** более 50% увеличения органа в размере, или поражение нового органа, или отсутствие ответа: увеличение СПР на более 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 ЛУ и висцеральные органы. Возникновение CD30+ лимфопролиферативного процесса в ЛУ и висцеральных органах рекомендовано расценивать как ассоциированную с ЛиП вторичную АККЛ.

## Лечение ЛиП<sup>12</sup>

### 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».

<sup>12</sup>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.

### Терапия, рецидивы и последующее наблюдение

Для лечения пациентов с многочисленными и диссеминированными высыпаниями с наилучшими результатами применяются ПУВА-терапия (см. «Грибовидный микоз») и лечение низкими дозами метотрексата (5–30 мг/нед, с 1–4-недельными перерывами). Оба вида терапии вызывают снижение количества и быстрое разрешение высыпаний у большинства пациентов, но ПР 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 более 2 см в диаметре, не разрешающимися в течение нескольких месяцев, может выполняться хирургическое удаление элементов или локальная ЛТ как альтернативный подход вместо тактики «наблюдай и жди».

Длительное персистирование узелковых высыпаний более 2 см в диаметре без отсутствия их самостоятельного разрешения требует проведения повторной биопсии кожи для исключения вторичной АККЛ.

Пациенты с ЛиП должны быть под наблюдением в течение всей жизни из-за риска развития у них вторичных ЛПЗ (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 АКЛК<sup>13</sup>

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 ЛТ являются предпочтительным **лечением 1-й 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 мг/нед.), при отсутствии эффекта можно комбинировать лечение с ИФН-α.

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

<sup>13</sup>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

На долю лимфом у больных ВИЧ-инфекцией в стадии вторичных заболеваний (СПИД) приходится 6–18%. СПИД-лимфомы в основном встречаются у молодых пациентов, чаще у мужчин. В большинстве случаев диагностируются агрессивные В-клеточные лимфомы без лейкоемизации – ДВКЛ, ЛБ и плазмобластная лимфома полости рта. ТКЛ встречаются редко. Хронические ЛПЗ диагностируются значительно реже, в основном у пожилых мужчин, и включают В-клеточный ХЛЛ (В-ХЛЛ), ФЛ, изредка ангиофолликулярную лимфому Кастлмана. Миелоидные опухоли (острые миелобластные лейкозы и миелопролиферативные заболевания) у ВИЧ-инфицированных больных почти не встречаются.

В 70–90% случаев выявляют системное поражение, в 10–30% – первичную лимфому ЦНС. Наиболее частая локализация лимфом – ЖКТ с преимущественным поражением желудка, однако могут поражаться все отделы пищеварительной трубки, включая лимфому полости рта, а также лимфому прямой кишки (у 75% больных отмечается коинфекция ВИЧ с гепатитами В и С). К нередким первичным локализациям относятся медиастинальная лимфома, лимфома яичка, лимфомы гениталий у женщин. Лимфомы желудка, яичников и матки метастазируют в кости черепа, что ведет к ошибочному предварительному диагнозу первичной лимфомы костей или другой опухоли (например, менингиомы).

### Диагностика

#### 1. Критерии установления диагноза, стадирование

Диагноз СПИД-лимфомы 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 ДВКЛ, 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).

#### II. Обследование

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

1. При сборе анамнеза необходимо узнать, как долго пациент пребывал в группе риска (беспорядочные частые незащищенные половые контакты, групповое употребление внутривенных наркотиков). Уточняется дата первого положительного анализа на анти-ВИЧ-антитела с подтверждением в иммуноблоте, содержание CD4 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 бедра. Осмотр полости рта позволяет выявить кандидоз, элементы саркомы Капоши, сифилитический шанкр, волосатую лейкоплакию, признаки лимфомы полости рта и пазух носа. Осматривают слизистые оболочки гениталий и ануса, периаанальную область с целью выявления остроконечных кондилом, вызываемых вирусом папилломы человека, первичных проявлений сифилиса. Осматривают и пальпируют яички. 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, цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр и HHV8 при саркоме Капоши.

5. Определение  $\alpha$ -фетопротеина и  $\beta$ -хорионического гормона человека 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 лумбальной пункции в случаях лимфомы ЦНС.

В ведении больного должен участвовать врач-инфекционист, целиком отвечающий за диагноз и стадию ВИЧ-инфекции, назначение ВААРТ, которую больной принимает непрерывно или между курсами ПХТ.

При количестве CD4 < 350 в 1 мл необходимо назначение ВААРТ вне зависимости от другого заболевания.

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 1-й 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 агрессивным вариантам лечения (R-СНОЕР – для ДВКЛ, блоковое лечение – для ЛБ и плазмобластной лимфомы). При большом объеме опухоли проводится предфаза: дексаметазон –

20 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфан – 200 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно с 1 по 5-й день в сочетании с гидратацией и аллопуринолом, гепарином под контролем коагулограммы, деконтаминация кишечника.

Применение ритуксимаба у ВИЧ-инфицированных больных не сопровождается увеличением риска развития нежелательных явлений. Однако наличие маркеров гепатита В (антитела и ПЦР) является противопоказанием для назначения ритуксимаба.

При локализации лимфомы выше диафрагмы, особенно с массивным поражением ЛУ шеи, кольца Пирогова–Вальдейера, при вовлечении костного мозга, яичек, необходима профилактика нейрорлейкемии стандартным введением трех препаратов (цитарабин – 30 мг, метотрексат – 15 мг, дексаметазон – 4 мг) эндолюмбально 1 раз в курс, включая предфазу. Проводится не менее 5 введений. Диагностика и лечение первичных лимфом ЦНС осуществляется по общим принципам, изложенным отдельно.

При сочетании туберкулеза, лимфомы и ВИЧ-инфекции назначение ВААРТ до начала лечения туберкулеза может привести к усилению симптомов туберкулеза в связи с воспалительным синдромом восстановления иммунитета. В таких случаях сначала проводится лече-

ние лимфомы и туберкулеза, а при достижении положительного результата к терапии присоединяется ВААРТ.

Важнейшая роль в лечении ВИЧ-инфицированных больных отводится сопроводительной терапии. По показаниям проводятся гидратации с контролем водно-электролитного баланса, кислотно-щелочного состояния и своевременной их коррекцией, назначение аллопуринола, гепарина для профилактики синдрома массивного лизиса опухоли, свежезамороженной плазмы для коррекции гемостаза.

Развитие агранулоцитоза при агрессивных режимах лечения требует введения гранулоцитарных колониестимулирующих факторов. Агранулоцитоз в сочетании с CD4 клеточным иммунодефицитом является показанием для профилактического назначения антибиотиков широкого спектра действия, противовирусных, противогрибковых препаратов. Снижение уровня гемоглобина (Hb) меньше 80 мг/мл требует повторных трансфузий эритроцитарной массы. При глубокой тромбоцитопении показано введение тромбоконцентрата.

Во время проведения курсов ПХТ рекомендуется регулярное выполнение обзорной рентгенографии грудной клетки для исключения возможного туберкулеза.

## 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 НХЛ 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 ЛМЗ, однако существует риск развития других распространенных вариантов лимфом: ДВКЛ, ФЛ, ХЛЛ.

Ассоциация вирусного гепатита В с различными вариантами лимфомы на сегодняшний день изучена меньше. Метаанализ, 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 частота развития ФЛ, ТКЛ, ЛХ и множественной миеломы не возрастает.

Реактивация вирусного гепатита, индуцированная ХТ, 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 ХТ или после ее завершения. Это обстоятельство требует специального подхода к лечению лимфом у пациентов, инфицированных вирусами гепатита В или С.

### I. 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 ВДХТ) необходимо провести биопсию печени и определить степень активности гепатита, стадию фиброза, а также исключить другие причины поражения печени.

У больных ЛМЗ 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 ИФН- $\alpha$  без добавления ХТ.

Лечение больных другими вариантами НХЛ, инфицированных HCV, должно проводиться в соответствии с рекомендациями по лечению соответствующего варианта лимфомы и включать ИХТ. Противовирусное лечение, включающее ИФН- $\alpha$  и рибавирин, необходимо назначить одновременно или после завершения программы лечения лимфомы.

Существуют данные, что у больных, инфицированных HCV и получающих ИХТ, повышен риск развития печеночной токсичности. Кроме того, противоопухолевое лечение может привести к активации гепатита. В связи с этим при проведении ХТ показано строгое мониторинговое функциональное со-

стояния 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 мес. после завершения противоопухолевого лечения, так как 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 хроническим гепатитом С увеличивается риск развития цирроза печени.

### II. Лечение НХЛ у больных хроническим гепатитом В

Реактивация гепатита В встречается у больных, получающих ХТ 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 мес. По данным проспективных исследований, у HBsAg-позитивных больных, получающих ХТ, реактивация гепатита развивается в 67% случаев. При применении ритуксимаба, а также ВДХТ с аутоТГСК 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 повышением уровня HBV ДНК в сыворотке с последующим (спустя 1–11 мес. после роста вiremии) нарастанием АЛТ сыворотки, отражающей острое повреждение гепатоцитов. У части больных отмечается бессимптомное течение реактивации. Мониторинг уровня HBV ДНК в сыворотке проводится высокочувствительными реакциями ПЦР. Диагностическими признаками реактивации инфекции являются пятикратное повышение АЛТ сыворотки или повышение АЛТ в 3 раза от первоначального уровня; развитие гепатита с повышением уровня HBV ДНК сыворотки более чем на  $1 \log_{10}$  копий/мл от исходного уровня; абсолютное увеличение вирусной нагрузки свыше  $6 \log_{10}$  копий/мл; появление HBV ДНК в сыворотке при ее отрицательном значении до начала ХТ у больных с «неактивным» носительством HBsAg или появление HBsAg и вiremии у больных с признаками латентной инфекции вируса гепатита В (наличие в сыворотке HBeAb, HBcAb, и/или HBsAb). Увеличение вирусной нагрузки в крови предшествует росту АЛТ сыворотки в среднем за 3–4 нед.

Таким образом, оценка вiremии (уровня HBV ДНК сыворотки) и уровня АЛТ сыворотки в динамике являются ключевыми в диагностике и мониторинге реактивации HBV-инфекции.

Восстановление иммунной системы хозяина при отмене ХТ в течение нескольких недель или даже месяцев у большинства больных приводит к резкому обострению гепатита В вследствие разрушения гепатоцитов, инфицированных вирусом гепатита В. В этой стадии нарастает уровень АЛТ сыворотки, в ткани печени развиваются массивные некрозы, которые сопровождаются 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 слабость, анорексию, желтуху, энцефалопатию, асцит и коагулопатию, возможен летальный исход заболевания.

*Факторы риска реактивации HBV-инфекции у онкогематологических больных* определяются вариантом злокачественного заболевания, стадией В-клеточной лимфомы и особенно – проводимой ХТ, а также состоянием вирусной инфекции. Показано, что виремия более  $10^5$  копий/мл является наиболее важным фактором риска, как и серологический профиль больного. Больные с HBsAg и HBeAg в сыворотке имеют самый высокий риск, в то время как больные с HBsAb > 10 МЕ/л относятся к группе самого низкого риска реактивации инфекции. Применение ритуксимаба является лидирующим фактором риска развития реактивации HBV-инфекции вследствие резкого снижения титра HBsAb, сохраняющих свои протективные свойства при уровне более 100 мМЕ/мл. Среди всех опубликованных наблюдений в 39% случаев реактивации HBV-инфекции отмечались у больных лимфомой при лечении ритуксимабом, смертность от печеночно-клеточной недостаточности составила 52%. Возможна реверсия HBsAb в HBsAg и появление HBV ДНК у больных В-клеточной лимфомой, получающих ритуксимаб даже при низком уровне HBsAb в сыворотке крови. Необходимо принимать во внимание любой признак HBV-инфекции как потенциальный маркер возможной реактивации инфекции у иммунокомпроментированных больных.

Всем больным, которым планируется ХТ с ритуксимабом или ВДХТ, перед началом лечения необходимо выполнить исследование HBsAg и HBeAb. В случае положительного результата одного из маркеров следует провести исследование количества HBV ДНК с помощью ПЦР для определения вирусной нагрузки. При проведении ХТ необходим мониторинг вирусной нагрузки и АЛТ каждые 3 мес. 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, HBeAb, HBsAb) в крови, в связи с отсутствием времени

для полноценной вакцинации в режиме 0–1–6 мес. рекомендуется вакцинация 2 дозами с интервалом в 3–4 нед., а 3-ю дозу вводить через несколько месяцев после окончания ХТ. Успех данного режима отмечается у 57% больных с гематологическими злокачественными заболеваниями и у 15–68% больных, которым проводится ТГСК. В дальнейшем рекомендован обязательный контроль количества HBsAb через 1 год после вакцинации и каждые 5 лет наблюдения.

В большом количестве клинических исследований было показано, что профилактическое назначение противовирусной терапии значительно снижает риск реактивации гепатита В, печеночно-клеточной недостаточности и смерти от гепатита В. Всем HBsAb-положительным больным показано назначение эмпирической противовирусной терапии как можно раньше (перед началом ИХТ), вне зависимости от результатов ПЦР. У HBsAg-положительных больных противовирусная терапия должна назначаться профилактически за 1–2–3 нед. до начала ХТ и не позже 1-го дня начала лечения. При высокой вирусной нагрузке (более 2000 МЕ/мл или более 10 000 копий/мл) и повышении АЛТ сыворотки противовирусную терапию необходимо начинать незамедлительно.

Современные рекомендации ведения больных ЛПЗ с маркерами вируса гепатита В отдают серьезное предпочтение терапии нуклеозидными аналогами (НА). Длительность терапии НА определяется вариантом заболевания, степенью иммуносупрессии и может быть продолжительной. Европейское сообщество гепатологов с 2012 г. рекомендует проводить профилактическое лечение НА весь период ХТ, независимо от уровня вирусной нагрузки, и 12 мес. после ее окончания.

Высокий риск развития резистентности к проводимой терапии ламивудином обусловил дифференцированный подход к назначению противовирусных препаратов у больных лимфомой и наличием маркеров HBV в сыворотке крови.

Ламивудин (Зеффикс, 100 мг/сут) оправдан в случае предполагаемого короткого курса ХТ и при низкой вирусной нагрузке (<2000 МЕ/мл). Пациентам с высокой вирусной нагрузкой (>2000 МЕ/мл), которым планируются длительная ХТ и повторные курсы лечения, должны назначаться препараты с мощным противовирусным действием и высоким барьером развития резистентности, т.е. энтекавир (Бараклюд, 0,5 мг/сут) и тенофовир.

HBsAg-негативные больные с HBeAb в сыворотке должны быть обследованы на наличие HBV ДНК в сыворотке. При обнаружении ДНК вируса гепатита В пациенты должны лечиться по правилам для больных с HBsAg. При отсутствии HBV ДНК в сыворотке, независимо от наличия или отсутствия HBsAb, необходимо проводить тщательный мониторинг АЛТ и HBV ДНК каждые 1–3 мес. в зависимости от типа иммуносупрессии и сопутствующих заболеваний. При появлении виремии (положительная HBV ДНК в сыворотке крови) необходимо назначение НА до повышения уровня АЛТ сыворотки.

# Хронический лимфолейкоз

## Заболееваемость

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – самый частый вид лейкозов у взрослых. Частота его в европейских странах составляет 4:100 тыс. в год и непосредственно связана с возрастом. У лиц старше 80 лет она составляет более 30:100 тыс. в год. Медиана возраста на момент установления диагноза в европейских странах – 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/ХЛЛ – это В-клеточная опухоль из мелких лимфоидных клеток с примесью пролимфоцитов и параиммунобластов. Компактное расположение пролимфоцитов и параиммунобластов образует псевдофолликулярные структуры.

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

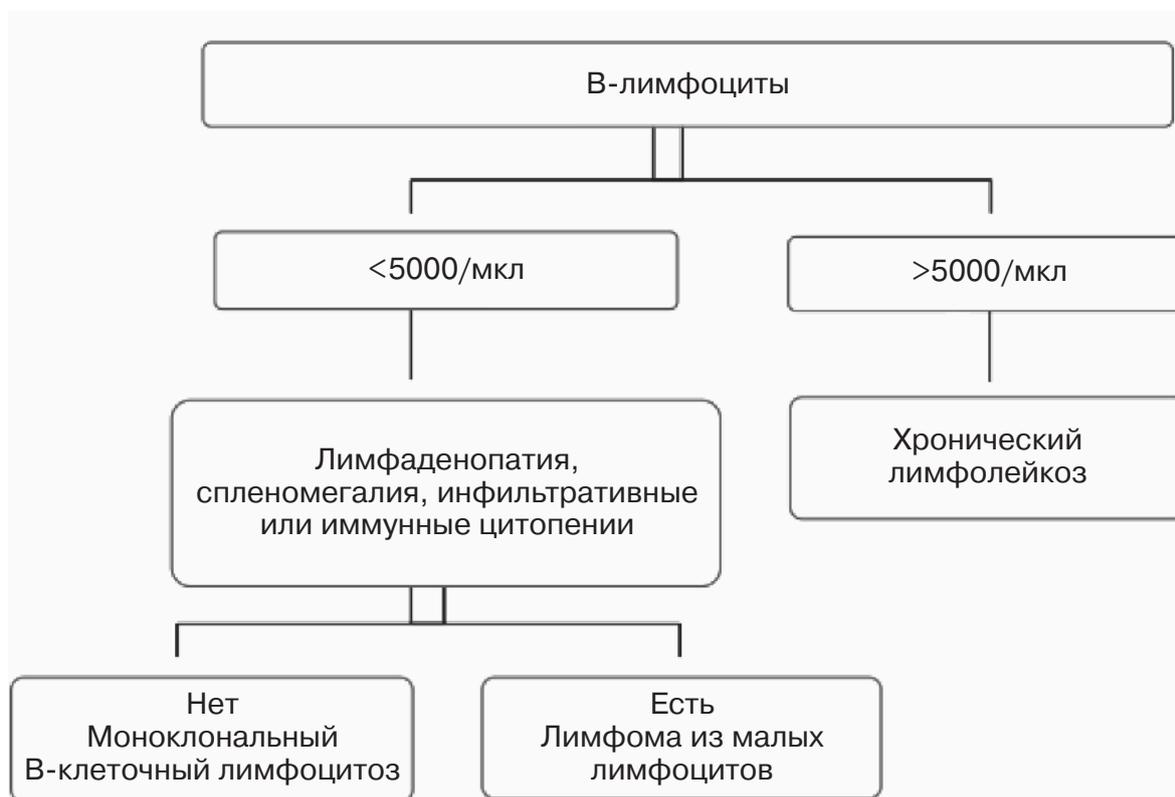
Главным цитогенетическим маркером, непосредственно влияющим на выбор терапии, является делеция 17p. Рекомендуется проводить скрининг на делецию 17p у всех больных, имеющих показания к началу терапии. Не рекомендуется проводить исследование FISH пациентам, у которых нет показаний к нача-

лу терапии. Кроме того, желательны исследовать наличие  $t(11;14)$ ,  $t(11q;v)$ ,  $+12$ ,  $del(11q)$ ,  $del(13q)$ .

Для постановки диагноза ХЛЛ требуются анализ крови и иммунофенотипическое исследование. Диагноз устанавливается при выявлении более 5000/мкл В-лимфоцитов в периферической крови. Клетки ХЛЛ экспрессируют антиген CD5 и В-клеточные маркеры CD19, CD20, и CD23. Уровень экспрессии поверхностных Ig, 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-клеточного пролимфоцитарного лейкоза (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.

Лимфоме из малых лимфоцитов (ЛМЛ) диагностируют при наличии лимфаденопатии, спленомегалии, цитопений при условии, что число В-лимфоцитов в крови не превышает  $5 \times 10^9$ /л. Диагноз должен быть подтвержден биопсией ЛУ. В гистологических препаратах морфологический субстрат представлен диффузным ростом небольших лимфоидных

Рис. 4. Критерии диагноза ХЛЛ, МВКЛ, ЛМЛ.



клеток с округлыми ядрами, комковатым хроматином, без отчетливых ядрышек. В срезах ткани ЛУ нередко присутствуют фолликулоподобные структуры – псевдофолликулы, так называемые зоны роста, представленные увеличенным количеством парaimмунобластов, клеток с морфологией пролимфоцитов с различимыми 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 менее  $5 \times 10^9/\text{л}$  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 болезнь, а состояние предрасположенности к ХЛЛ с частотой прогрессии в ХЛЛ 1–2% в год. Критерии диагноза ХЛЛ, ЛМЛ и МВКЛ графически представлены на рис. 4.

У 3–5% больных ХЛЛ и ЛМЛ (аналога ХЛЛ) развивается крупноклеточная лимфома или ЛХ. Появление крупноклеточной лимфомы на фоне ХЛЛ называется синдромом Рихтера. Появление ЛХ на фоне ХЛЛ называется ходжкинской трансформацией. Во всех случаях локального увеличения ЛУ или существенного изменения клинической картины болезни необходимо делать биопсию ЛУ или экстранодального очага. Без морфологической верификации этот диагноз не ставится.

## II. План обследования

Перед началом терапии (1-й и последующих линий) рекомендуется выполнение следующих исследований:

1. Осмотр с пальпацией ЛУ, печени, селезенки, миндалин.
2. Общий анализ крови с определением уровня тромбоцитов и ретикулоцитов.
3. Иммунофенотипирование крови, если не выполнялось ранее<sup>14</sup>.
4. Трепанобиопсия и миелограмма.
5. Биохимический анализ крови, включающий определение белка, билирубина, мочевой кислоты, трансаминаз и ЛДГ.
6. Электрофорез и иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи.
7. Прямая проба Кумбса.
8. УЗИ брюшной полости. УЗИ периферических ЛУ

относится к желательным, но не обязательным процедурам.

9. Рентгенография грудной клетки.

10. Определение маркеров вирусов гепатитов В<sup>15</sup>, С и цитомегаловируса.

11. Цитогенетическое исследование и/или FISH<sup>16</sup>.

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

## III. Определение стадии

Стадирование осуществляется по результатам обследования в соответствии с критериями классификации J.Binet (табл. 21).

Под лимфатическими областями понимают:

- шейные ЛУ;
- подмышечные ЛУ (с одной или двух сторон);
- паховые ЛУ (с одной или двух сторон);
- печень;
- селезенка.

## IV. Формулировка диагноза

Диагноз ХЛЛ должен складываться из пяти составляющих:

1. Стадия по классификации J.Binet указывается на текущий момент. В диагнозе рекомендуется отметить наличие массивной лимфаденопатии (размеры более 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 (1, 2, n-й), 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.

<sup>14</sup>Минимальная панель иммунофенотипирования должна включать: CD19, CD5, CD23, CD79b, kappa и лямбда, FMC7, CD20, CD10, CD38, ZAP70.

<sup>15</sup>Всем больным, которым планируется назначение ритуксимабсодержащих 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 ритуксимабсодержащими режимами должно проводиться при профилактическом назначении энтекавира. 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.

<sup>16</sup>Главным цитогенетическим маркером, непосредственно влияющим на выбор терапии, 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,  $del(11q)$ ,  $del(13q)$ .

Таблица 21. Стадии ХЛЛ по J. Binet

Стадия	Характеристика	Медиана выживаемости, мес.	Больные в дебюте, %
A	Hb >100 г/л, тромбоциты >100×10 <sup>9</sup> /л Поражено <3 лимфатических областей	>120	60
B	Hb >100 г/л, тромбоциты >100×10 <sup>9</sup> /л Поражено >3 лимфатических областей	61	30
C	Hb <100 г/л или Уровень тромбоцитов < ×10 <sup>9</sup> /л	32	10

Таблица 22. Подразделение на группы больных 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	Не определен	Индивидуален

- ХЛЛ, стадия А, состояние после терапии хлорамбуцилом, прогрессирование.
- ХЛЛ, стадия С, аутоиммунная гемолитическая анемия 2-й степени тяжести.  
ХЛЛ, стадия С, состояние после 5 курсов FCR, 6 курсов R-СНОР, монотерапии алемтузумабом, 3-й рецидив. Аспергиллез легких.

## Лечение

### I. Показания к началу терапии В-ХЛЛ

Около 40% пациентов (2/3 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 [1, А]:

1. Один или более симптомов интоксикации:
  - потеря более 10% массы тела за 6 мес. (если пациент не предпринимал мер к похудению);
  - 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. Прирост лимфоцитоза более чем на 50% за 2 мес. Время удвоения лимфоцитов менее 6 мес.

Пациенты в стадии А с аутоиммунной гемолитической анемией или идиопатической тромбоцитопенической пурпурой должны получать лечение по поводу этих осложнений, а не противолейкозную терапию. Бессимптомная гипогаммаглобулинемия и наличие моноклональной секреции сами по себе не являются показанием к лечению.

Выявление маркеров отрицательного прогноза, в том числе делеции 17p при невысокой массе опухоли, не является показанием к началу терапии.

### II. Обоснование лечебной тактики

Выбор терапии у больных ХЛЛ базируется на трех группах факторов:

1. Характер болезни – тяжесть клинических проявлений, наличие факторов неблагоприятного прогноза.

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.

ХЛЛ в настоящее время неизлечим, 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 (табл. 22). Существует объективная шкала оценки числа и тяжести сопутствующих заболеваний – CIRS (cumulative illness rating score).

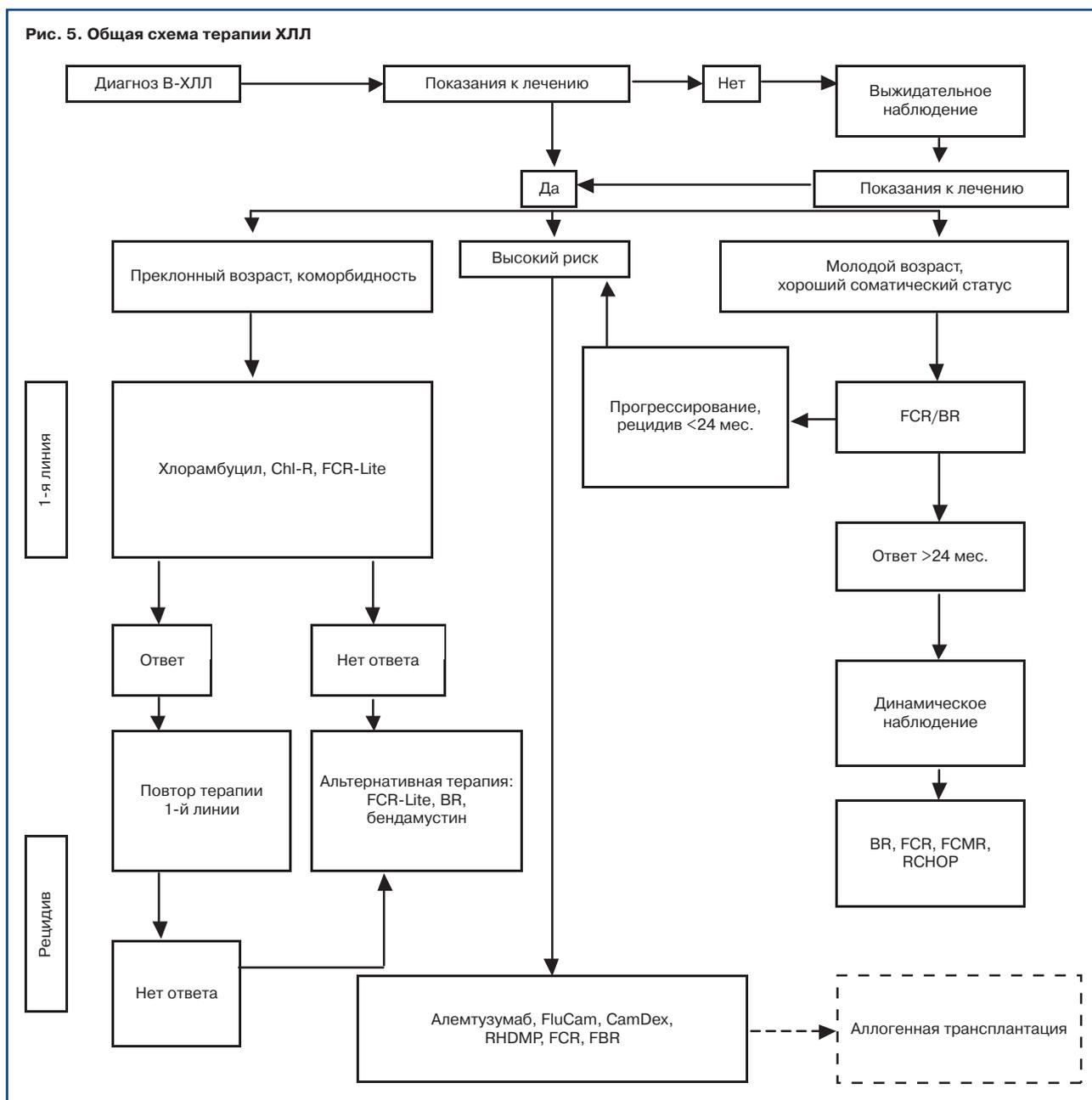
В реальной клинической практике оценка кумулятивного индекса коморбидности не требуется. Ориентировочное распределение пациентов на эти три группы имеет большое значение, поскольку определяет цели лечения. У пациентов с хорошим соматическим статусом без сопутствующих заболеваний необходимо стремиться к достижению ПР, 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 ХЛЛ представлена на рис. 5.

### III. Лечение молодых пациентов

Стандартом терапии 1-й линии у молодых пациентов с хорошим соматическим статусом является режим FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб) [1, А]. Эта рекомендация основывается на результатах

Рис. 5. Общая схема терапии ХЛЛ



исследований, показавших превосходство режима FC над монотерапией флударабином, а также на рандомизированном исследовании CLL8, в котором впервые в истории ХЛЛ показано увеличение ОВ 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) [II, V].

#### IV. Лечение пациентов преклонного возраста

Стандартом терапии 1-й линии в этой группе больных до сих пор является хлорамбуцил [II, V]. Ранее в этой категории пациентов нередко применялась монотерапия флударабином. В настоящее время это лечение не рекомендуется. Монотерапия флударабином в 5-дневном формате менее эффективна, по сравнению с режимом FC, и оказывает более выраженный иммуносупрессивный эффект. В исследова-

нии CLL5 немецкой группы показано, что монотерапия хлорамбуцилом более безопасна по сравнению с монотерапией флударабином. В двух нерандомизированных исследованиях R.Hillmen и R.Foa показано, что добавление ритуксимаба к хлорамбуцилу (режим Chl-R) увеличивает медиану ВВП с 18 до 24 мес. [III, 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 ВВП пожилых больных ХЛЛ до 37,1 мес. (по сравнению с 26 мес. при применении режима Chl-R) без статистически значимого увеличения токсичности [III, C].

#### V. Лечение пациентов старческого возраста

К этой группе относятся пациенты с невысокой ожидаемой продолжительностью жизни, обуслов-

Таблица 23. Оценка ответа на лечение при ХЛЛ

	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
Нб	$> 11$ г/дл	$> 11$ г/дл или повышение $\geq 50\%$ от исходного	Снижение $\geq 2$ 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	

ленной возрастом, органной недостаточностью, тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Выбор терапии в этой группе определяется текущей клинической ситуацией. Оптимально проведение наименее токсичных вариантов терапии. Цель лечения – паллиативная.

#### VI. Поддерживающая терапия

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

#### VII. Выбор терапии 2-й и последующих линий

Выбор терапии рецидивов зависит от нескольких факторов:

- терапия 1-й линии;
- время наступления рецидива;
- клиническая картина в рецидиве.

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

У больных с поздним рецидивом выбор зависит от терапии 1-й линии [III, B]. Повторное проведение флударабинсодержащих курсов возможно при условии, что при проведении этой терапии в 1-й линии не наблюдалось значительной токсичности – тяжелых затяжных цитопений, повлекших за собой многомесячные перерывы в лечении, и развития тяжелых инфекционных осложнений. В качестве терапии 2-й линии можно вернуться к той же

схеме. Если ранее лечение проводилось по программе FC, в качестве 2-й 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 3-й и последующих линий настоящими рекомендациями не регламентируется.

#### VIII. Показания к спленэктомии при ХЛЛ

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 ХТ и/или из-за тяжелой цитопении невозможно проводить ХТ.
- Массивная спленомегалия, резистентная к ХТ.
- Тяжелая аутоиммунная анемия и/или тромбоцитопения, резистентные к медикаментозному лечению.

#### IX. Показания к ЛТ при ХЛЛ

Как самостоятельный метод лечения ЛТ не должна использоваться в терапии ХЛЛ. Тем не менее, этот метод высокоэффективен в терапии локальных проявлений болезни – ЛУ 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. Бо-

лее развернутая ЛТ может использоваться в лечении пациентов с рецидивами, получавшими множество вариантов терапии.

### **Лечение ХЛЛ высокого риска**

#### ***I. 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 мес. от начала терапии флударабином, режимом FC, другими режимами без моноклональных антител.
- Рецидив в течение 24 мес. от начала комбинированной ИХТ (режимы FR, FCR, FMCR).

#### ***II. Терапия больных ХЛЛ из группы высокого риска***

- Первичным больным с делецией 17p показана трансплантация при наличии возможности для ее проведения (молодой соматически сохраненный пациент, наличие донора или возможность подбора неродственного донора) [III, V]. В качестве режима

индукции ремиссии перед трансплантацией предпочтительнее использовать алемтузумаб или алемтузумабсодержащие режимы. Режим FCR как 1-я линия терапии позволяет получить ПР только у 5% больных.

- У больных с состоявшейся рефрактерностью без делеции 17p могут применяться алемтузумаб- или бендамустинсодержащие режимы, комбинация ритуксимаба с высокими дозами стероидных гормонов, режим BR (бендамустин + ритуксимаб) [III, V].
- Больным с состоявшейся рефрактерностью и делецией 17p показана терапия алемтузумабом или алемтузумабсодержащими режимами. При наличии массивной лимфаденопатии предпочтительнее комбинировать алемтузумаб с высокими дозами стероидов (режим CAM-Pred) [III, V].
- 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 ХЛЛ (IWCLL) в 2008 г. (табл. 23).

## Волосатоклеточный лейкоз

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

ВКЛ составляет примерно 2% от всех лейкозов взрослых и 8% – от других хронических ЛПЗ. 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

#### I. Клинические и лабораторные признаки

Клинические проявления ВКЛ могут варьировать от минимальных или вообще полностью отсутствовать (и тогда заболевание является случайной находкой при исследовании клинического анализа крови) 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 различаться. Типично увеличение селезенки – от незначительного до гигантского, однако встречаются варианты ВКЛ без спленомегалии. Очаговое поражение селезенки нехарактерно для ВКЛ. Увеличения периферических ЛУ при ВКЛ нет, но примерно у 15% пациентов выявляется увеличение висцеральных ЛУ в виде незначительного увеличения абдоминальных и реже – внутригрудных ЛУ. 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, обычно кожным. Основным жизнеугрожающим проявлением ВКЛ являются тяжелые инфекционные осложнения, 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, ЦНС 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%.

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

Помимо типичного ВКЛ, существует вариантная форма заболевания, выделенная в настоящее время в отдельную нозологию. Вариантный ВКЛ чаще протекает с лейкоцитозом и лимфоцитозом, без моноцитопении. Клинические проявления классической и вариантной форм в общих чертах схожи, однако при вариантном ВКЛ гораздо чаще возникают массивная спленомегалия и висцеральная лимфаденопатия, а также чаще развиваются тяжелые инфекционные проявления в дебюте болезни и на начальных этапах терапии.

#### II. Критерии диагноза

Алгоритм обследования больных ВКЛ соответствует стандартному алгоритму, рекомендованному для больных ЛПЗ, с некоторыми дополнениями, и включает:

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. УЗИ и/или КТ-исследование органов брюшной и грудной полостей.
8. Определение мутации BRAFV600E 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 со свойственным заболеванию фиброзом костного мозга. Характерна моноцитопения, которая, однако, может отсутствовать при присоединении микобактериальной инфекции (туберкулез) и при вариантном ВКЛ.

Цитохимическое исследование лимфоцитов на TRAP выявляет тартрат-устойчивую кислотную фосфатазу в ворсинчатых лимфоцитах. Этот вид фермента иногда может выявляться при других ЛПЗ, 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 специфиче-

скую лимфоидную инфильтрацию и оценить резервы кроветворения. Характерны 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. Типичны 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. Не выявлено какого-то одного маркера ВКЛ, поэтому для точного диагноза необходимо оценивать достаточно широкую панель В- и Т-клеточных CD-маркеров, включая наиболее типичные для ВКЛ. 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 обычно не экспрессируют CD5, CD10, CD23. 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 (абберации) фенотипа — наличие нетипичных для ВКЛ маркеров CD10 (до 20%) и CD23, реже CD5. Для вариантной формы ВКЛ характерно отсутствие CD25, CD123, TRAP, Annexin A1.

Морфологическое исследование ткани селезенки и печени в случае диагностической или лечебной спленэктомии выявляет лимфоидную инфильтрацию красной пульпы, при этом белая пульпа обычно атрофирована. Опухолевая инфильтрация приводит к образованию так называемых «кровяных озер», которые представляют собой растянутые кровью синусы. В печени опухолевая инфильтрация располагается не только в портальных трактах, но и в синусоидах. Уточнению диагноза может помочь иммуногистохимическое исследование ткани селезенки на наличие характерных для ВКЛ маркеров.

Иммунохимическое исследование проводится для исследования моноклональной секреции. Парапротейнемия в целом нехарактерна для ВКЛ, встречается редко (до 10%) 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).

Для ВКЛ характерна мутация BRAFV600E, которая отличает его от других В-клеточных лимфом и вариантной формы ВКЛ. Эта мутация может быть выявлена методом 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.

Дифференциальный диагноз ВКЛ проводится со всеми другими ЛПЗ, протекающими с цитопенией, лимфоцитозом и спленомегалией (ЛМЗ селезенки,

ТКЛ, селезеночная форма ДВКЛ, ХЛЛ). В круг дифференциальной диагностики также включают другие гематологические (апластическая анемия, миелодиспластический синдром, миелофиброз) и негематологические (болезнь Гоше, гепатиты и циррозы, аутоиммунные нарушения) заболевания со сходной симптоматикой.

### III. Оценка факторов прогноза

1. *Глубокая панцитопения*, обусловленная инфильтрацией костного мозга и спленомегалией с уровнем Hb < 100 г/л, тромбоцитов — менее  $100 \times 10^9$ /л, нейтрофилов — менее  $1,0 \times 10^9$ /л в дебюте заболевания, может быть связана с относительно неблагоприятным прогнозом.

2. *Массивная внутрибрюшная лимфоаденопатия* 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 ЧР, а не ПР.

5. *Ответ на спленэктомию*. Оценивается в случае ее проведения по показаниям, определяемым в индивидуальном порядке. В случае нормализации показателей клинического анализа 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

В основе терапии ВКЛ в настоящее время лежит использование аналогов нуклеозидов (кладрибина и пентостатина). Применение этих препаратов сравнимо по эффективности и позволяет добиться ПР и долгосрочной выживаемости у большинства пациентов. Добавление к терапии ритуксимаба может улучшить результаты терапии в группах с неблагоприятными факторами прогноза.

Монохимиотерапия и ПХТ различными иными цитостатиками неэффективна. Глюкокортикостероиды противопоказаны ввиду неэффективности и существенного увеличения частоты и тяжести инфекционных осложнений. Терапия гранулоцитарными ростовыми факторами в большинстве случаев не показана, за исключением цитотоксического агранулоцитоза. В случае глубокой анемии при неэффективности другой терапии могут применяться эритропоэтины. Необходима настороженность в отношении инфекций — часто встречаются пневмонии, синуситы, абсцессы в подкожной клетчатке и межмышечные, туберкулез.

Основной нерешенной проблемой в лечении ВКЛ в настоящее время является определение тактики лечения резистентных больных и больных с вариантным ВКЛ.

#### I. Показания к началу лечения

Показания к началу терапии определяются индивидуально. В случае отсутствия симптомов заболевания и глубокой цитопении допускается выжидательная тактика, при условии возможности регулярного контроля за пациентом.

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

## II. Схемы лечения

Целью терапии является максимальная элиминация опухолевого клона (достижение ПР). Препаратами, дающими максимальное количество ПР у большинства пациентов (>80%) при ВКЛ, являются аналоги нуклеозидов пентостатин и кладрибин [II, B]. Эффект терапии при применении этих препаратов сохраняется на протяжении многих лет. 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.

### ИФН- $\alpha$

Большинству пациентов перед терапией аналогами пуринов для коррекции цитопении и профилактики длительного и глубокого миелотоксического агранулоцитоза рекомендовано назначение ИФН- $\alpha$  3 млн МЕ 3 раза в неделю подкожно на 12–16 нед. [III, C]. В зависимости от показателей гемограммы и переносимости доза ИФН- $\alpha$  может варьировать от 1 до 3 млн МЕ и от 2 раз в неделю до ежедневного применения. В связи с частым развитием гриппоподобного синдрома на начальных этапах применения ИФН- $\alpha$  терапию следует начинать с дозы 1 млн МЕ на фоне антипиретиков, постепенно увеличивая дозу до стандартной (3 млн МЕ). Целью терапии является снижение числа лимфоцитов в гемограмме до менее 50%, что позволяет избежать длительного миелотоксического агранулоцитоза после курса аналога пуринов. При этом на фоне применения ИФН- $\alpha$  еще до уменьшения лимфоцитоза увеличиваются число нейтрофилов, тромбоцитов и уровень Hb, уменьшается размер селезенки за счет снижения степени инфильтрации костного мозга и селезенки опухолевыми лимфоцитами. ИФН- $\alpha$  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 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.

Возможные схемы введения кладрибина:

- 0,1 мг/кг в день в виде постоянной или 2-часовой инфузии, или подкожной инъекции в течение 7 дней;
- 0,14 мг/кг в день в виде 2-часовой инфузии, или подкожной инъекции в течение 5 дней;
- 0,14 мг/кг в день в виде внутривенной инфузии, или подкожной инъекции 1 раз в неделю в течение 6 нед.

Лечение кладрибином не требует специальной сопутствующей терапии, за исключением применения ко-тримоксазола и ацикловира для профилактики инфекций (по показаниям; обязательно в случае нейтропении – до восстановления нейтрофилов более  $1,0 \times 10^9/\text{л}$ ).

### Пентостатин

Пентостатин применяется в дозе 4 мг/м<sup>2</sup> каждые 2 нед. до достижения максимального ответа (4–10 введений) с последующими 1 или 2 дополнительными инъекциями для консолидации достигнутого эффекта. 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, в случае, если ПР не была достигнута, возможно повторное проведение курса лечения через 6 мес., предпочтительно с добавлением ритуксимаба 375 мг/м<sup>2</sup> 6–8 введений.
- Пациенты, которые после терапии аналогами пуринов перенесли герпетическую инфекцию или пневмоцистную пневмонию, должны получать ацикловир и ко-тримоксазол 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 симптоматической тромбоцитопении, при неэффективности или непереносимости лекарственной терапии, при осложнениях спленомегалии (инфаркты, разрыв), а также при выраженной спленомегалии (более 10 см ниже реберной дуги) и незначительном поражении костного мозга [III, C].

## III. 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 времени.

Так, оценка эффективности применения ИФН- $\alpha$  проводится не ранее, чем через 8 нед. после начала его применения. 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 до 50% и менее применение ИФН- $\alpha$  завершают и проводят курс ХТ аналогами пуринов.

На фоне курса лечения аналогами пуринов отмечаются закономерная лимфопения, прирост тромбоцитов и уровня Hb. Полное восстановление гемограммы может потребовать нескольких месяцев, поэтому ответ на терапию (полнота ремиссии) оценивается в костном мозге не ранее, чем через 6 мес. после окончания ХТ, после нормализации показателей клинического анализа крови.

#### **Критерии ПР:**

- Исчезновение органомегалии и цитопении.
- Отсутствие в периферической крови и костном мозге «волосатых» лимфоцитов.
- При иммуногистохимическом исследовании трипанобиоптата не выявляются кластеров (>3 клеток) из CD20 позитивных лимфоцитов.

#### **Критерии ЧР:**

- Исчезновение цитопении.
- Уменьшение органомегалии и степени инфильтрации костного мозга на 50% и более.
- Отсутствие в периферической крови «волосатых» лимфоцитов.

#### **Роль минимальной остаточной болезни при ВКЛ**

Несмотря на очень хороший клинический ответ на терапию пентостатином и кладрибином, известно, что у многих пациентов после окончания лечения определяется МОБ. При оценке качества ремиссии и МОБ после проведенной терапии 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, 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.

#### **IV. Терапия рецидивов и рефрактерных форм**

Большинство пациентов, получавших терапию аналогами пуринов, в случае возникновения реци-

дива заболевания достигают повторной ремиссии как при терапии пентостатином, так и кладрибином. Выбор препарата для лечения рецидива зависит от продолжительности 1-й ремиссии. Если она длилась менее 2 лет, рекомендуется замена пентостатина на кладрибин (и наоборот). Имеются данные об отсутствии перекрестной резистентности между различными пуриновыми аналогами. Если ремиссия была длительной, возможно применение препарата, который использовался в 1-й линии лечения. Вне зависимости от выбранного препарата, при лечении рецидива рекомендовано добавление ритуксимаба, особенно если продолжительность 1-й ремиссии была менее 5 лет. Продолжительность достигнутых ПР не зависит от количества линий предшествующей терапии, однако число больных с ПР от курса к курсу уменьшается.

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

- Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю в течение 2 мес. (8 введений) [III, C].
- ИФН-α 3 млн МЕ в день до достижения максимального ответа с последующим переходом на введение этой дозы 3 раза в неделю [IV, C].
- Бендамустин 90 мг/м<sup>2</sup> в 1–2-й дни, всего 6–8 введений с интервалом 28 дней. Бендамустин может сочетаться с ритуксимабом. В этом случае доза бендамустина составляет 70 мг/м<sup>2</sup> в 1–2-й дни, доза ритуксимаба – 375 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, всего 6 курсов с интервалом 28 дней [IV, C].

При резистентном течении ВКЛ (в том числе при резистентности ко всем перечисленным схемам лечения) имеется положительный опыт достижения ПР при применении ингибитора мутации BRAFV600E препарата вемурафениб (Зелбораф). Препарат назначается внутрь в дозе от 480 мг/сут в течение 2 мес., с коррекцией терапии в зависимости от достигнутого эффекта.

#### **V. Лечение вариантного ВКЛ**

Лечение вариантной формы ВКЛ до настоящего времени однозначно не определено. Используются все перечисленные методы лечения, включая аналоги пуринов в сочетании с ритуксимабом, ИФН, спленэктомия, кроме вемурафениба, в связи с отсутствием мутации BRAFV600E при вариантном ВКЛ.

# Множественная миелома

## Заблеваемость

Множественная миелома (ММ) – это злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный Ig. ММ составляет приблизительно 1% среди всех злокачественных опухолей, 13% среди гемопоэтических опухолей. В России в 2007 г. по данным РОНЦ им. Н.Н.Блохина, впервые диагностировано 2272 случая ММ, умерло 1728 больных ММ или другими плазмноклеточными заболеваниями. Возрастная медиана заболеваемости составила 65 лет.

## Диагностика

### I. 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 плазмноклеточной пролиферацией:
  - гиперкальциемия ( $>11,5$  мг/дл [ $>2,65$  ммоль/л]);
  - почечная недостаточность (креатинин более 2 мг/дл [ $>173$  мкмоль/л]);
  - анемия (Hb  $<10$  г/дл или на 2 г/дл меньше нормального уровня Hb);
  - поражение костей (остеолитические поражения, остеопороз или патологические переломы).

### II. Обследование

Больным ММ обязательно проведение следующих исследований:

- Клиническое обследование
  - Сбор анамнеза (в том числе семейного).
  - Физикальный осмотр, в том числе пальпация всех доступных пальпации групп периферических ЛУ, печени, селезенки.
  - Определение статуса по ECOG.
- Лабораторные методы исследования
  - Развернутый клинический анализ крови с исследованием Hb и подсчетом лейкоцитарной формулы.
  - Общий анализ мочи.
  - Биохимический анализ крови (ЛДГ, мочевиная кислота, мочевиная, креатинин, общий белок, альбумины, билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, кальций).
  - 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.
- МРТ показана при подозрении на компрессию спинного мозга, для уточнения характера и размеров мягкотканного 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».
- КТ костей 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  $\beta_2$ -микроглобулина и альбумина сыворотки при развитии рецидива необязательно, так как прогностическое значение ISS в рецидиве не установлено. Пункция костного мозга необязательна. Это исследование необходимо выполнять при несекретирующей или олигосекретирующей ММ и подозрении на развитие миелодиспластического синдрома.

### III. Стадирование

Распространенной системой стадирования является классификация B.Durie и S.Salmon, предложенная в 1975 г. (табл. 24).

Для определения стадий ММ также широко используют Международную систему стадирования (International Staging System – ISS), основанную на важном прогностическом значении сочетания

Таблица 24. Стадии ММ (по В. Durie, S. Salmon)

Стадия	Признаки	Клеточная масса, трлн/м <sup>2</sup>
I	Совокупность следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hb &gt; 10 г/дл</li> <li>• Нормальный уровень кальция сыворотки</li> <li>• Рентгенологически – нормальная структура костей или одиночный очаг поражения</li> <li>• Низкий уровень М-протеина:  <ul style="list-style-type: none"> <li>– IgG &lt; 50 г/л</li> <li>– IgA &lt; 30 г/л</li> </ul> </li> <li>• белок Бенс-Джонса &lt; 4 г/сут</li> </ul>	< 0,6 (низкая)
II	Показатели, не соответствующие ни I, ни III стадиям	0,6–1,2 (средняя)
III	Один или более из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hb &lt; 8,5 г/дл</li> <li>• Уровень кальция сыворотки превышает нормальные значения</li> <li>• Множественные поражения костей (&gt; 3 литических очагов)</li> <li>• Высокий уровень М-протеина:  <ul style="list-style-type: none"> <li>– IgG &gt; 70 г/л</li> <li>– IgA &gt; 50 г/л</li> </ul> </li> <li>• Белок Бенс-Джонса &gt; 12 г/сут</li> </ul>	> 1,2 (высокая)

Дополнительным признаком, определяющим подстадию, является состояние функции почек:

А – нормальная (креатинин сыворотки менее 170 мкмоль/л или 2 мг/дл), В – сниженная (креатинин сыворотки равен или более 170 мкмоль/л или 2 мг/дл).

Таблица 25. Международная система стадирования (ISS)

Стадия	Показатели	Медиана ОБ, мес
I	$\beta_2$ -микроглобулин сыворотки < 3,5 мг/л Альбумин > 3,5 мг/л	62
II	$\beta_2$ -микроглобулин сыворотки < 3,5 мг/л Альбумин < 3,5 мг/л или $\beta_2$ -микроглобулин сыворотки 3,5–5,5 мг/л	44
III	$\beta_2$ -микроглобулин > 5,5 мг/л	29

$\beta_2$ -микроглобулина и альбумина сыворотки крови (табл. 25).

#### IV. Факторы прогноза

К основным факторам неблагоприятного прогноза при установлении диагноза ММ относятся: высокий уровень  $\beta_2$ -микроглобулина и снижение уровня альбумина в сыворотке крови, высокий уровень ЛДГ, цитогенетические аномалии: t(4;14), t(14;16), del 17p13, del 13q. Делеция 13q является **неблагоприятным прогностическим фактором, когда выявляется при карiotипировании, 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.

#### V. Формулирование диагноза

В диагнозе следует указывать стадию и подстадию болезни по В. Durie и S. Salmon, стадию согласно ISS, тип секретируемого моноклонального белка, протеинурию Бенс-Джонса и основные клинические симптомы.

*Пример формулирования диагноза:* ММ G-типа с протеинурией Бенс-Джонса к-типа, распространенным остеодеструктивным процессом, внекостным компонентом в области Th4, анемией – IIIA стадия, ISS 1.

#### Лечение

##### I. Показания к началу лечения

Пациентам с тлеющей (бессимптомной) миеломой специфическая терапия не рекомендуется. Показани-

ем для начала лечения является установление диагноза симптоматической миеломы.

##### II. 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 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 пациента и осложнения ММ. При кардиальной патологии целесообразно исключить из терапии антрациклиновые антибиотики. Для лечения больных с почечной недостаточностью терапией выбора является сочетание бортезомиба (Велкейда) и дексаметазона.

Если на момент диагностики тяжесть состояния больного была обусловлена не только распространенным опухолевым процессом, но и септическими осложнениями, кровотечением, диабетом, гепатитом, то индукционная противоопухолевая терапия проводится сразу после купирования указанных осложнений.

##### III. Лечение больных с впервые диагностированной ММ

###### 1. Не кандидаты на ВДХТ с аутоТГСК (пожилые больные)

Более 40 лет ХТ мелфаланом и преднизолоном (схема МР) была стандартной терапией больных ММ, которым не планировалась ВДХТ. Лечение проводилось

Таблица 26. Рекомендации по снижению дозы препаратов в зависимости от возраста больных ММ

Лекарственный препарат	65–75 лет	Старше 75 лет	Дальнейшее снижение
Дексаметазон	40 мг в день дни: 1, 8, 15, 22 каждые 4 нед.	20 мг в день дни: 1, 8, 15, 22 каждые 4 нед.	10 мг в день дни: 1, 8, 15, 22 каждые 4 нед.
Мелфалан	0,25 мг/кг или 9 мг/м <sup>2</sup> дни: 1–4 каждые 4–6 нед.	0,18 мг/кг или 7,5 мг/м <sup>2</sup> дни: 1–4 каждые 4–6 нед.	0,13 мг/кг или 5 мг/м <sup>2</sup> дни: 1–4 каждые 4–6 нед.
Леналидомид (с дексаметазоном)	25 мг в день дни: 1–21 каждые 4 нед.	15 мг в день дни: 1–21 каждые 4 нед.	10 мг в день дни: 1–21 каждые 4 нед.
Бортезомиб	1,3 мг/м <sup>2</sup> дни: 1, 4, 8, 11 каждые 3 нед.	1,3 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 раз в неделю дни: 1, 8, 15, 22 каждые 5 нед.	1,0 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 раз в неделю дни: 1, 8, 15, 22 каждые 5 нед.
Преднизолон	60 мг/м <sup>2</sup> дни: 1–4	30 мг/м <sup>2</sup> дни: 1–4	15 мг/м <sup>2</sup> дни: 1–4
Циклофосфамид	100 мг в день дни: 1–21 каждые 4 нед.	50 мг в день дни: 1–21 каждые 4 нед.	50 мг через день дни: 1–21 каждые 4 нед.

до максимального противоопухолевого эффекта, а затем еще 3–6 мес., т.е. до фазы плато.

В настоящее время для лечения пожилых больных ММ следует использовать программы с включением нового лекарственного препарата бортезомиба [I, A]. Высокоэффективной программой лечения также является сочетание леналидомида (ревлимида) с мелфаланом и преднизолоном (MPR), но улучшения ОВ при использовании этой программы по сравнению с ХТ по схеме МР пока не выявлено. В других странах для лечения пожилых больных с впервые диагностированной ММ используют сочетание талидомида с мелфаланом и преднизолоном (МРТ), комбинацию бендамустина с преднизолоном.

В 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 ПР, время до прогрессирования (ВДП), ОВ. Результаты этого исследования стали основанием для использования программы VMP в качестве современной стандартной терапии 1-й линии больных ММ, которым не планируется проведение ВДХТ с аутоТГСК.

В двух исследованиях III фазы было показано, что еженедельное введение бортезомиба при использовании программы VMP вместо введения препарата 2 раза 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 в неделю также целесообразно использовать у пожилых пациентов с ММ.

Поддерживающая терапия бортезомибом увеличивает частоту ПР, ВБП и ВДП, но для оценки влияния этого метода лечения на продолжительность жизни больных и использования его в качестве стандартной поддерживающей терапии необходимо более длительное наблюдение.

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.

Особого внимания заслуживает ведение больных ММ старше 75 лет. В исследовании VISTA показано преимущество программы VMP по сравнению с лечением по схеме МР у пациентов ММ старше 75 лет. Тем не менее у этих больных рекомендуется модификация схем лечения с редукцией доз препаратов в соответствии с возрастом (табл. 26). Дозу бортезомиба следует снижать до 1 мг/м<sup>2</sup> или вводить его 1 раз в неделю. Кроме того, возможна замена мелфалана на циклофосфамид (50 мг/сут или введение препарата в дозе 1 г каждый 21 день).

Несмотря на высокую эффективность программ лечения с бортезомибом, терапия мелфаланом и преднизолоном (MP) 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.

## 2. Кандидаты на ВДХТ с последующей аутоТГСК

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 [I, A]. Отдельным пациентам 65–70 лет с меньшим биологическим возрастом и отсутствием сопутствующих заболеваний также в дальнейшем возможно выполнение высокодозной консолидации [II, B]. Возрастные ограничения обусловлены тем, что у пожилых больных повышается риск трансплантат-ассоциированной летальности. Особенно это важно для возрастной категории 69–70 лет, при которой указанный риск может достигать 8%.

### Индукционный этап.

Во всех перечисленных случаях при выборе индукционной терапии следует избегать схем, содержащих мелфалан. С учетом планируемой аутологичной трансплантации представляется целесообразным начинать индукционную терапию со схем, включающих три препарата – PAD, VCD, поскольку в клинических исследованиях было показано, что эти



рапии, а также при лечении рецидива, позволит достичь таких же результатов, как и при выполнении двойной аутотрансплантации.

Обсуждается возможность выполнения 2-й ауто-трансплантации в качестве терапии спасения в случае рецидива или прогрессии заболевания после 1-й трансплантации. Однако целесообразность такого подхода нуждается в подтверждении адекватными клиническими исследованиями. Оптимальные результаты при 2-й трансплантации возможны в случае продолжительности ремиссии после 1-й ауто-трансплантации – более 3 лет.

В случае принятия решения о выполнении двойной трансплантации 2-я ауто-трансплантация осуществляется в течение 3–6 мес. после 1-й (отсчет ведется от даты переливания CD34+ клеток). Оптимальные сроки для 2-й трансплантации – через 3 мес. после 1-й.

Причины увеличения интервала до 6 мес. (но не более) могут быть следующими:

- длительно сохраняющаяся после 1-й ауто-трансплантации нейтропения или тромбоцитопения;
- острая фаза гепатита (токсического, вирусного);
- инфекционные осложнения (бактериальные, вирусные, грибковые), возникшие через 2–3 мес. после 1-й ауто-трансплантации;
- астенический синдром, сохраняющийся после 1-й ауто-трансплантации;
- обострение хронических заболеваний.

Причинами отказа от 2-й трансплантации, кроме указанных выше, могут быть:

- ранний рецидив (прогрессирование) ММ в течение 1-го 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 с наибольшей долей достоверности показано значение поддерживающей терапии, назначаемой после аутологичной трансплантации. При этом в качестве терапевтических препаратов рассматриваются бортезомиб (в дозе 1,3 мг/м<sup>2</sup> каждые 2 нед. в течение 2 лет или до прогрессии) и леналидомид (в дозе 10–15 мг/сут до прогрессии) [V, C]. Исследовательские центры представляют убедительные данные по увеличению показателей ВБП и ВДП, однако четких сведений об увеличении ОВ пока не получено.

Мнение Международной рабочей группы по изучению миеломы (IMWG) относительно поддерживающей терапии при ММ неоднозначно. 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 нед. в течение 2 лет требует редукции дозы препарата у 1/3 больных. Кроме того, достоверные преимущества поддерживающей терапии бортезомибом отмечены только в исследовании: бортезомиб в индукции + аутоТГСК + бортезомиб в поддерживающем режиме.

При оценке эффективности поддерживающей терапии леналидомидом по сравнению с плацебо было показано удвоение ВБП, но не было отмечено увеличения ОВ. 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 не позволяет однозначно рекомендовать данный вид посттрансплантационного лечения, а заставляет врачей и пациентов взвешивать достоинства поддерживающей терапии леналидомидом по отношению к низкому, но все же имеющему значение риску вторых опухолей.

Шесть рандомизированных исследований анализировали эффективность длительного назначения талидомида в посттрансплантационном периоде в сравнении с наблюдением назначения памидроната или преднизолона. Хотя было доказано увеличение ВБП в группе больных, получавших талидомид, по отношению к увеличению ОВ (представленной в трех исследованиях) не было единого мнения. По данным метаанализа, увеличение ВБП и ОВ составило около 6 мес. Таким образом, принимая во внимание данные об эффективности и безопасности талидомида, он не рассматривается однозначно подходящим препаратом для применения в качестве поддерживающей терапии после аутоТГСК.

Вероятно, определение роли и места поддерживающего лечения невозможно вне рамок клинических исследований, потому что ни бортезомиб, ни леналидомид на сегодня не зарегистрированы для применения в качестве поддерживающей терапии. Необходимы дополнительные исследования и более длительное наблюдение, чтобы оценить их влияние на ОВ.

Единственным препаратом, зарегистрированным для поддерживающей терапии после аутоТГСК, является ИФН (иммуномодулятор). ИФН- $\alpha$ -2b назначается подкожно 3 раза в неделю по 3 млн МЕ в течение длительного времени (до рецидива или прогрессирования, но не менее 5 лет). Этот вид поддерживающей терапии может рассматриваться у больных, которым ауто-трансплантация выполнялась на фоне полной иммунохимической ремиссии, а также при достижении ОХЧР и даже ЧР.

После ауто-трансплантации поддерживающую терапию назначают через 30–45 дней после переливания аутологичных стволовых кроветворных клеток (аутоСКК), когда в гемограмме количество лейкоцитов стойко превышает  $2,5 \times 10^9$ /л, а тромбоцитов –  $100 \times 10^9$ /л.

До сих пор нет единого мнения в отношении целесообразности поддерживающей терапии у пациентов, которым не выполнялась ауто-трансплантация, а программа терапии включала только индукционный этап. Многоцентровое исследование ММ-015 достоверно подтвердило преимущества проведения длительной поддерживающей терапии леналидомидом в схеме MPR-R в отношении ВБП, но различий ОВ при медиане наблюдения 30 мес. отмечено не было.

#### **IV. Лечение рецидивов ММ**

Выбор программы лечения рецидивов зависит от эффективности предшествующей терапии, длительности ремиссии, состояния и возраста пациента, сопутствующей патологии и осложнений, сопровож-

давших первоначальную терапию [IV, С]. При поздних рецидивах (спустя 6 мес. после предшествующего лечения) возможно возобновление первичной терапии.

В последние годы для лечения рецидивов ММ с успехом используют бортезомиб как в монорежиме, так и сочетании с дексаметазоном и химиопрепаратами.

Результаты рандомизированного исследования III фазы APEx, в которое было включено 669 больных рецидивами ММ, выявили более высокую эффективность бортезомиба (43%) по сравнению с высокими дозами дексаметазона (18%). Медиана ВДП составила 6,2 мес. при лечении бортезомибом и 3,5 мес. – при назначении дексаметазона. Медиана ОВ оказалась продолжительнее на 6 мес. при лечении бортезомибом и составила 29,8 мес., при использовании дексаметазона – 23,7 мес.

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 крупном рандомизированном исследовании III фазы проведено сравнение эффективности бортезомиба в монорежиме и сочетания бортезомиба с пегилированным липосомальным доксорубицином. Результаты исследования показали, что сочетание двух препаратов значительно увеличивает медианы ВДП и продолжительности ответа на лечение по сравнению с одним бортезомибом. Медиана ВДП составила 9,3 мес. при сочетании двух препаратов и 6,5 мес. – при лечении бортезомибом, медиана продолжительности ответа на лечение – 10,2 и 7 мес. соответственно. Лечение по данной программе также может быть рекомендовано для лечения рецидивов 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 ХТ этих больных. Для лечения рецидивов ММ также применяют другие программы с включением бортезомиба (VMР, 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 более 6 мес. общая эффективность составила 76,9%, у пациентов с интервалом 6 мес. или менее – 38,1%.

Высокоэффективной программой лечения рецидивов и рефрактерной ММ является комбинированная терапия леналидомидом и дексаметазоном. В двух крупных исследованиях III фазы, в которые было включено 692 больных рецидивами ММ, показано, что сочетание леналидомидом с дексаметазоном существенно превышает по эффективности лечение дек-

саметазоном. Общая эффективность терапии леналидомидом и дексаметазоном составила 61 и 60,6%, а дексаметазоном – 19,9 и 24% соответственно. ПР и почти ПР при лечении леналидомидом и дексаметазоном получены у 24% больных. Медиана ВДП при лечении леналидомидом и дексаметазоном составила 11,2 мес. (при лечении дексаметазоном – 4,7 мес.). Медиана ОВ составила соответственно 35 и 31 мес.

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. Перед началом терапии леналидомидом необходимо оценить функцию почек и провести соответствующую коррекцию дозы препарата (табл. 27).

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 ведения дексаметазона.

При лечении больных ММ с полинейропатией следует отдавать предпочтение программе RD, в то время как больным с тромбозами в анамнезе, а также почечной недостаточностью больше подходят программы на основе бортезомиба.

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 ВДХТ с аутоТГСК. В других исследованиях при сочетании бендамустина с глюкокортикоидами противоопухолевый эффект получен у 30–35% больных, при сочетании бендамустина с бортезомибом и дексаметазоном – у 51%.

Традиционная ПХТ (VMVP/VBAP, M2) также может быть эффективна при рецидивах. 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» может быть использована программа DСЕР. 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.

Лечение пациентов ММ при развитии повторных рецидивов проводится по аналогичным принципам.

#### **V. Профилактика и лечение осложнений**

В случае высокого риска **синдрома распада опухоли**, обусловленного большой массой опухоли,

Таблица 27. Рекомендации по коррекции дозы леналидомида в зависимости от клиренса креатинина

Клиренс креатинина (КК), мл/мин	Доза леналидомида, мг
>50	25 – 1 раз в день
30 <КК<50	10 – 1 раз в день
<30	15 – через день
<30 (требуется гемодиализ)	5 – через день

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. Ацетилсалициловая кислота (в таблетках, покрытых кишечнорастворимой оболочкой) назначается внутрь 1 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 доксорубина, эритропоэтина, высоких доз дексаметазона, иммобилизация, тромбофилия, коагулопатии и венозные тромбозы в анамнезе) возможно назначение низкомолекулярного гепарина или непрямых антикоагулянтов (варфарина). В случае непереносимости ацетилсалициловой кислоты возможно применение других антиагрегантных средств (клопидогрела).

При включении в терапию иммуномодуляторов (леналидомид) больные с высоким риском тромботических осложнений (больше 1 фактора риска) должны получать гепарин в течение первых 4–6 мес. лечения, если в дальнейшем количество факторов риска уменьшится, можно переключиться на ацетилсалициловую кислоту.

**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 Ig в дозе 0,2–0,4 г/кг в/в 1–2 раза с интервалом 3–4 нед.

**Для купирования оссалгий** и предупреждения переломов костей используют бисфосфонаты [I, A]. 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 1-й 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 5 ежедневных инфузий по 300 мг/сут или 3 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 2 годами.

Согласно рекомендациям ASCO 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 л 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 си-

**Таблица 28. Рекомендации по коррекции дозы бортезомиба при развитии нейропатической боли и/или периферической сенсорной или моторной нейропатии**

Признаки и симптомы нейропатии	Модификация дозы и режима
1-я 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 <sup>2</sup> ) или для больных, получающих бортезомиб 2 раза 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 <sup>2</sup> 1 раз в неделю
1-я степень с болью или 2-я (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
2-я степень с болью, 3-я (с нарушением функции и жизненной активности) или 4-я (сенсорная нейропатия с потерей трудоспособности или моторная нейропатия, опасная для жизни или приводящая к параличу)	Прекращение лечения бортезомибом

стемной ХТ 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 гиперкальциемию.

**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 артериального давления, 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** не является противопоказанием для выполнения противоопухолевой терапии, дозы лекарственных препаратов в схемах индукции не снижаются. Наличие ОПН, диктующей необходимость проведения гемодиализа, также не является противопоказанием для начала ХТ, однако в этом случае дозы химиотерапевтических препаратов снижаются на 1/3.

Наличие тяжелой почечной недостаточности, вплоть до необходимости проведения гемодиализа, не должно останавливать проведения адекватных индукционных схем терапии, а в дальнейшем и аутологичной трансплантации.

**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 способствуют стойкому поддержанию уровня Hb. 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 Hb 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 редуцию дозы бортезомиба для уменьшения проявлений нейротоксичности (табл. 28).

Для лечения периферической нейропатии назначают витамины группы В (чаще мильгамму по 100 мг внутрь 3 раза в день в течение 6–12 нед., при острых болях – 2 мл в/м ежедневно), α-липоевую кислоту (берлитион или тиоктацид – 300 мг 2 раза в день, при тяжелой нейропатии – 600 мг в/в в течение 5–10 дней с последующим приемом той же дозы перорально в течение 3–12 нед.). 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/сут. Лечение проводят в течение 8–12 нед. 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.

## VI. Локальная ЛТ

При ММ локальная ЛТ 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 син-

дрома [Ш, С]. Локальная ЛТ также может быть назначена отдельным первично-резистентным больным.

По данным разных авторов, нет единого мнения по поводу СОД ЛТ. Обычно применяют низкие дозы ЛТ – 10–30 Гр. В последние годы все чаще используется режим с подведением одной крупной фракции в дозе 8 Гр, так как увеличение суммарной дозы (до 30–50 Гр) не приводит к улучшению результатов лечения, может быть причиной длительной миелосупрессии, что не позволит продолжить химиотерапевтическую терапию.

### **VII. Определение эффективности лечения**

Оценка эффективности лечения ММ проводится согласно международным критериям, предложенным в 2006 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 и более или в суточной моче – 200 г и более. При отсутствии моноклонального белка в сыворотке крови и моче, по данным электрофореза и иммунофиксации (несекретируемой миеломе), но при его выявлении методом Freelight, «измеряемым» считают уровень «вовлеченных» СЛЦ  $\geq 100$  мг/л. Соотношение  $\kappa/\lambda$  СЛЦ также должно быть аномальным.

Нормальное соотношение  $\kappa/\lambda$  СЛЦ составляет 0,26–1,65. «Вовлеченными» в патологический процесс являются моноклональные СЛЦ. При секреции СЛЦ соотношение  $\kappa/\lambda$  СЛЦ  $> 1,65$ , а  $\lambda$  СЛЦ определяют как «невовлеченные». Если моноклональные СЛЦ имеют изотип  $\lambda$ , то соотношение  $\kappa/\lambda$  СЛЦ  $< 0,26$ . У таких пациентов  $\lambda$  СЛЦ считают «вовлеченными», а СЛЦ  $\kappa$  – «невовлеченными».

**ПР:** диагностируется при отсутствии парапротеина в сыворотке и моче по данным иммунофиксации. Количество плазматических клеток в миелограмме должно быть менее 5%. Мягкотканые плазмоцитомы при ПР отсутствуют.

При миеломе, «измеряемой» только по уровню СЛЦ, для оценки эффекта используется метод определения уровня СЛЦ Freelight. Для установления ПР необходимо нормальное соотношение СЛЦ  $\kappa/\lambda$  (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/сут. 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/сут. Размеры мягкотканых плазмоцитом 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%.

**Ст:** несоответствие показателей критериям ПР, ОХЧР, ЧР или прогрессирования миеломы.

**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/сут 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 очагов, появление мягкотканых плазмоцитом или увеличение их размеров, гиперкальциемия (корректированный 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 и др.).

### **VIII. Динамическое наблюдение**

В процессе проводимой ХТ электрофорез белков сыворотки крови и мочи следует выполнять каждые 2 мес., при отсутствии М-протеина необходима иммунофиксация белков сыворотки крови и мочи. У больных олиго- или несекретирующей миеломой следует проводить исследование СЛЦ. После окончания лечения иммунохимические исследования крови и мочи выполняют каждые 3 мес. Исследование костного мозга рекомендуется только для подтверждения ПР и оценки эффективности лечения при несекретирующей миеломе при невозможности исследовать СЛЦ. Рентгенография костей выполняется по клиническим показаниям.

# Макроглобулинемия Вальденстрема

## Заболееваемость

Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) – В-клеточная лимфоплазмочитарная лимфома с преимущественным поражением костного мозга и секрецией моноклонального IgM. В редких случаях (<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

### I. Критерии установления диагноза

Лимфоплазмочитарная лимфома – это В-клеточная опухоль, образованная мелкими лимфоцитоподобными клетками, лимфоидными клетками с плазмочитарной дифференцировкой, плазматическими клетками. Иммунофенотип опухолевых клеток при лимфоплазмочитарной лимфоме/МВ идентичен иммунофенотипу клеток В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны. Термин МВ используется для обозначения случаев лимфоплазмочитарной лимфомы с поражением костного мозга и секрецией моноклонального IgM. 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 выявляться экспрессия CD5, CD10 и 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, плазмочитоидными 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.

### II. Обследование

Больным МВ обязательно проведение следующих обследований:

- 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, мочевиная кислота, мочевиная, креатинин, общий белок, альбумины, билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, электролиты, кальций).

- Определение  $\beta_2$ -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.
  - КТ брюшной полости, забрюшинного пространства.
  - УЗИ всех групп периферических, внутрибрюшных, 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 макроглобулинемию необходимо выполнение исследования криоглобулинов сыворотки крови. При подозрении на наличие синдрома гипервязкости необходимы исследование вязкости крови и осмотр глазного дна. Также осмотр глазного дна нужно выполнять при уровне моноклонального IgM  $\geq 30$  г/л.

Больные рецидивом МВ должны быть обследованы в том же объеме, что и первичные больные.

### III. 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 менее или равный  $100 \times 10^9$ /л,  $\beta_2$ -микроглобулин сыворотки крови более 3 мг/л, концентрация моноклонального IgM  $> 70$  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 является определяющим при выборе тактики лечения. Пятилетняя выживаемость пациентов с МВ в зависимости от количества неблагоприятных признаков составляет от 87 до 36%.

### IV. Формулирование диагноза, примеры формулировок

В диагнозе следует указывать тип секретируемого IgM и основные клинические симптомы.

*Пример:* МВ с секрецией IgMκ-типа, поражением подвздошных ЛУ.

## Лечение

### I. 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, а также сопутствующих заболеваний.

Пациентам с тлеющей (бессимптомной) МВ специфическая терапия не рекомендуется. Показаниями к началу лечения МВ являются:

1. Рецидивирующая лихорадка, ночная потливость, потеря массы тела, слабость.
2. Синдром гипервязкости.
3. Симптоматическая лимфаденопатия или массивное увеличение ЛУ ( $\geq 5$  см в диаметре).
4. Симптоматическая гепатомегалия и/или спленомегалия.
5. Симптоматическая органомегалия.
6. Периферическая нейропатия, связанная с МВ.
7. Симптоматическая криоглобулинемия.
8. Анемия с уровнем  $Hb \leq 10$  г/дл.
9. Тромбоцитопения с уровнем тромбоцитов  $100 \times 10^9$ /л и менее.
10. Иммунная гемолитическая анемия и/или тромбоцитопения.
11. Почечная недостаточность, связанная с МВ.
12. Амилоидоз, связанный с МВ.
13. Уровень моноклонального IgM  $> 50$  г/л, даже при отсутствии симптомов.

## II. Лечение больных с впервые диагностированной МВ

Согласно рекомендациям IV Международного рабочего совещания по МВ для лечения больных с впервые диагностированной болезнью в большинстве случаев показаны программы, включающие ритуксимаб [II, V]. У пациентов с синдромом гипервязкости, большими размерами ЛУ или селезенки, криоглобулинемией, когда необходима быстрая редукция опухоли, целесообразны программы с включением циклофосфида (R-CHOP, RDC) [II, V]. При синдроме гипервязкости в качестве программы выбора предлагают бортезомибсодержащий 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 лейкокеран.

У пациентов с 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 нед. уровень парапротеина может возвратиться к исходному.

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% па-

циентов 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  $> 50$  г/л перед ведением ритуксимаба.

В исследовании II фазы была оценена эффективность бортезомиба в монорежиме как у больных 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 в 96% случаев, при этом 22% больных достигли ПР. При медиане наблюдения 2 года 80% больных остаются в ремиссии. Среди нежелательных явлений наиболее частым была полинейропатия, у 30% – 3-й степени. Транзиторное повышение моноклонального IgM отмечено только у 2 (9%) больных. 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 высокоэффективно. 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-й 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.

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 достигнута ПР. Двухлетняя ВБП составляет 67%. Переносимость лечения удовлетворительная: у 9% больных развивается нейтропения 3–4-й 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 ис-

следовании проведена оценка эффективности лечения активной МВ по трем схемам: R-СНОР, R-CVP и R-СР. Существенной разницы между группами по общей эффективности не получено: противоопухолевый эффект был получен у 96% больных при лечении по схеме R-СНОР, по схеме R-CVP – у 88% и по схеме R-СР – у 95%. Нежелательные явления, связанные с лечением, включая винкристиновую нейропатию, фебрильную нейтропению, а также необходимость госпитализации, были значительно выше при лечении по схемам R-СНОР, R-CVP, чем при использовании программы R-СР.

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-й линии в монорежиме или в сочетании с кортикостероидами применяются 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 нед. 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 мес., так как противоопухолевый эффект наступает медленно. После достижения плато терапию следует остановить.

Перспективным является использование нового противоопухолевого препарата бендамустина. В рандомизированном исследовании проведено сравнение эффективности лечения больных с впервые диагностированными индолентными НХЛ по схемам RB (ритуксимаб, бендамустин) и R-СНОР. Среди них было 43 пациента с МВ или лимфоцитомой. 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-й степени, инфекционных осложнений и алопеции.

У молодых больных МВ аналоги нуклеозидов (флударабин, кладрибин), бендамустин и хлорамбуцил не следует использовать в качестве терапии 1-й линии, так как это может помешать адекватному сбору ГСК в случае принятия решения о проведении ВДХТ с ТГСК при рецидиве заболевания.

### III. Поддерживающая терапия

Вопрос о поддерживающей терапии ритуксимабом при МВ обсуждается. В отдельных центрах назначают ритуксимаб пациентам с МВ после успешного лечения по программам с включением этого препарата по 375 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 мес. в течение 2 лет. В одном исследовании было показано, что назначение ритукси-

маба в качестве поддерживающей терапии улучшает общую эффективность лечения, ВВП 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.

### IV. 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 1 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 агенты других групп, могут быть использованы как в монорежиме, так и в виде комбинации препаратов.

Для лечения рецидивов высокоэффективными 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 нед., начиная с 5-й недели. Ритуксимаб назначали также в стандартной дозе с 1-й недели. Четыре введения ритуксимаба выполняли 1 раз в неделю, а затем вводили препарат на 17, 18 и 30, 31-й 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 программам с назначением бортезомиба 1 раз в неделю с целью снижения частоты развития тяжелой полинейропатии.

В настоящее время проводятся исследования по оценке эффективности ВДХТ 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.

### V. 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 миелинассоции-

рованного гликопротеина 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.

#### **VI. Определение эффективности лечения**

Оценка эффективности лечения МВ проводится согласно международным критериям, предложенным на VI Международном рабочем совещании по МВ, по изменению уровня моноклонального IgM в сыворотке крови и моче, динамике размеров ЛУ и пораженных органов. При ПР необходимо выполнение стерильной 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 лимфаденопатии 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 лимфаденопатии/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 лимфаденопатии/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 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°C и выше, ночная потливость, потеря массы тела на 10% и более или синдром гипервязкости, нейропатия, симптоматическая криоглобулинемия или амилоидоз), связанные с МВ.

#### **VII. Динамическое наблюдение**

Электрофорез белков сыворотки крови и мочи следует выполнять каждые 3 мес., при отсутствии М-протеина необходима иммунофиксация белков сыворотки крови и мочи. Исследование уровня Ig следует выполнять каждые 3 мес. 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. Увеличение уровня моноклонального IgM сыворотки крови следует выполнять каждые 3 мес. 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.

# Приложения

## Приложение 1. Уровни доказательности

В настоящих клинических рекомендациях в квадратных скобках приведены уровни доказательности рекомендаций в соответствии со шкалами, разработанными ASCO и ESMO.

Уровень доказательности	Тип доказательности
I	Доказательства получены в результате метаанализа большого числа хорошо спланированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок
II	Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо спланированного рандомизированного исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок
III	Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных нерандомизированных исследований. Контролируемые исследования с одной группой больных, исследования с группой исторического контроля и т.д.
IV	Доказательства получены в результате нерандомизированных исследований. Непрямые сравнительные, описательно корреляционные исследования и исследования клинических случаев
V	Доказательства основаны на клинических случаях и примерах

Степень	Градации
A	Доказательство I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровня доказательности
B	Доказательства II, III или IV уровня, считающиеся в целом устойчивыми данными
C	Доказательства II, III, IV уровня, но данные в целом неустойчивые
D	Слабые или несистематические эмпирические доказательства

## Приложение 2. Схемы лекарственного лечения

### Лимфома Ходжкина

#### ABVD

- Доксорубин – 25 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1 и 15
  - Блеомицин – 10 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1 и 15
  - Винбластин – 6 мг/м<sup>2</sup> (суммарно не более 10 мг) в/в, дни 1 и 15
  - Дакарбазин – 375 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1 и 15
- Лечение возобновляется на 29-й день.

#### BEACOPP-эскалированный

- Этопозид – 200 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1–3
  - Доксорубин – 35 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
  - Циклофосфамид – 1250 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
  - Винкристин – 1,4 мг/м<sup>2</sup> (суммарно не более 2 мг) в/в, день 8
  - Блеомицин – 10 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 8
  - Прокарбазин – 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–7 (возможна замена на дакарбазин 375 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1)
  - Преднизолон – 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–14
  - Г-КСФ – подкожно с 8 до 12-го дня или до восстановления показателей лейкоцитов
- Лечение возобновляется на 22-й день.

#### BEACOPP-14

- Этопозид – 100 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1–3
  - Доксорубин – 25 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
  - Циклофосфамид – 650 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
  - Винкристин – 1,4 мг/м<sup>2</sup> (суммарно не более 2 мг) в/в, день 8
  - Блеомицин – 10 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 8
  - Прокарбазин – 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–7 (возможна замена на дакарбазин 375 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1)
  - Преднизолон – 40 мг/м<sup>2</sup> 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-й день.

### Неходжкинские лимфомы

#### Монотерапия ритуксимабом

- Ритуксимаб – 375 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно (кап.), 1 раз в неделю в течение 4 нед.

#### R-CHOP

- Ритуксимаб – 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1
  - Доксорубин – 50 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
  - Циклофосфамид – 750 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
  - Винкристин – 1,4 мг/м<sup>2</sup> (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
  - Преднизолон – 100 мг внутрь, дни 1–5
- Лечение возобновляется на 22-й день.

#### R-CVP

- Ритуксимаб – 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1
  - Циклофосфамид – 750 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
  - Винкристин – 1,4 мг/м<sup>2</sup> (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
  - Преднизолон – 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–5
- Лечение возобновляется на 22-й день.

#### RB

- Ритуксимаб – 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
  - Бендамустин – 90 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 2
- Лечение возобновляется на 22-й день.

#### R-miniCHOP

- Ритуксимаб – 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1
  - Доксорубин – 25 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
  - Циклофосфамид – 400 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
  - Винкристин – 1 мг в/в, день 1
  - Преднизолон – 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–5
- Лечение возобновляется на 22-й день.

#### R-CEPP

- Ритуксимаб – 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1
  - Циклофосфамид – 600 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 8
  - Этопозид – 70 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1–3
  - Прокарбазин – 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–10
  - Преднизолон – 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–5
- Лечение возобновляется на 29-й день.

#### R-CEOP

- Ритуксимаб – 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1
  - Циклофосфамид – 750 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
  - Этопозид – 75 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
  - Винкристин – 1,4 мг/м<sup>2</sup> (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
  - Преднизолон – 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–5
- Лечение возобновляется на 22-й день.

#### R-CNOP

- Ритуксимаб – 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1
  - Циклофосфамид – 750 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
  - Митоксантрон – 10 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
  - Винкристин – 1,4 мг/м<sup>2</sup> (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
  - Преднизолон – 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–5
- Лечение возобновляется на 22-й день.

#### R-FND

- Ритуксимаб – 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1
  - Флударабин – 25 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1–3
  - Митоксантрон – 10 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
  - Дексаметазон – 20 мг в/в кап., дни 1–5
- Лечение возобновляется на 29-й день.

#### R-FCM

- Ритуксимаб – 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0 или 1
  - Флударабин – 25 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1–3
  - Митоксантрон – 10 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
  - Циклофосфамид – 150 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1–3
- Лечение возобновляется на 29-й день.

#### R-BAC

- Ритуксимаб – 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
  - Бендамустин – 70 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 2, 3
  - Цитарабин – 800 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 2, 3, 4
- Лечение возобновляется на 29-й день.

**VBR**

- Ритуксимаб – 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 8, 15, 22 и день 1 каждого последующего курса
  - Бортезомиб – 1,6 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 8, 15, 22
  - Бендамустин – 90 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 2
- Лечение возобновляется на 29-й день.  
Всего 5 курсов.

**CMED**

- Циклофосфамид – 750 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Метотрексат – 300 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
- Лейковорин – 15 мг в/в, через 24 ч после введения метотрексата и далее каждые 6 ч, всего 12 введений
- Этопозид – 400 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 2
- Дексаметазон – 20 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–5

**R-CHOEP**

- Ритуксимаб – 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 0
  - Доксорубин – 50 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
  - Циклофосфамид – 750 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
  - Винкристин – 1,4 мг/м<sup>2</sup> (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
  - Этопозид – 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1–3
  - Преднизолон – 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–5
- Лечение возобновляется на 22-й день.

**R-MACOP-B**

- Ритуксимаб – 375 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1, недели 1, 3, 5, 7, 9, 11
- Доксорубин – 50 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1, недели 1, 3, 5, 7, 9, 11
- Циклофосфамид – 350 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1, недели 1, 3, 5, 7, 9, 11
- Винкристин – 1,4 мг/м<sup>2</sup> (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1, недели 2, 4, 6, 8, 10, 12
- Метотрексат – 400 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1, недели 2, 6, 10
- Лейковорин
- Блеомицин – 10 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1, недели 4, 8, 12
- Преднизолон – 75 мг/сут. внутрь непрерывно 10 нед. с постепенным снижением дозы в течение 11–12 нед. или только недели 1, 3, 5, 7, 9, 11

**DA-R-EPOCH**

- Ритуксимаб – 375 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 0
- Этопозид – 50 мг/м<sup>2</sup> в сутки в/в, дни 1–4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Доксорубин – 10 мг/м<sup>2</sup> в сутки в/в, дни 1–4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Винкристин – 0,4 мг/м<sup>2</sup> в сутки в/в, дни 1–4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Циклофосфан – 750 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 5
- Преднизолон – 60 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день внутрь, дни 1–5

В данной дозировке проводится 1 курс. Далее дозы этопозиды, доксорубина 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  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  при 3 и более измерениях, тромбоциты ниже  $25 \times 10^9/\text{л}$  – редукция доз на 25%

**DeVic (режим лечения НК/Т-клеточной лимфомы, назальный тип)**

- Карбоплатин – 200 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
  - Этопозид – 67 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1–3
  - Ифосфамид – 1,2 г/м<sup>2</sup> в/в, дни 1–3
  - Дексаметазон – 40 мг в/в, дни 1–3
- Лечение возобновляется на 22-й день.

**SMILE (режим лечения НК/Т-клеточной лимфомы, назальный тип)**

- Метотрексат – 2 г/м<sup>2</sup> в/в кап. 6 ч, день 1
  - Ифосфамид – 1,5 г/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 2–4
  - L-аспарагиназа – 6 000 МЕ/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20
  - Этопозид – 100 мг/м<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> в/в, день 1
  - Винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (не более 2 мг) в/в, дни 1, 8
  - Доксорубин – 40 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
  - Циклофосфамид – 200 мг/м<sup>2</sup> в сутки в/в, дни 2–5
  - Цитарабин – 70 мг интратекально, дни 1, 3
  - Метотрексат – 300 мг/м<sup>2</sup> в/в в течение 1 ч, далее – 2700 мг/м<sup>2</sup> в/в в течение последующих 23 ч (у больных старше 65 лет – 100 мг/м<sup>2</sup> в/в в течение 1 ч, далее – 900 мг/м<sup>2</sup> в/в в течение последующих 23 ч), день 10
  - Метотрексат – 12 мг интратекально, день 15
  - Лейковорин – 15 мг внутрь через 24 ч после интратекального введения метотрексата
  - Г-КСФ – 5 мкг/кг подкожно до повышения уровня гранулоцитов более  $1 \times 10^9/\text{л}$

**IVAC (циклы 2, 4)**

- Этопозид – 60 мг/м<sup>2</sup> (на 500 мл физ. раствора или изотонического раствора глюкозы) в/в, дни 1–5
  - Ифосфамид – 1,5 г/м<sup>2</sup> (у больных старше 65 лет – 1 г/м<sup>2</sup>) в/в, дни 1–5
  - Цитарабин – 2 г/м<sup>2</sup> (у больных старше 65 лет – 1 г/м<sup>2</sup>) в/в каждые 12 ч, дни 1–2 (всего 4 введения)
  - Метотрексат – 12 мг интратекально, день 5
  - Г-КСФ – подкожно до повышения уровня гранулоцитов более  $1 \times 10^9/\text{л}$
- Начало следующего блока – после стабилизации уровня гранулоцитов более  $1 \times 10^9/\text{л}$  и уровня тромбоцитов более  $75 \times 10^9/\text{л}$  без поддержки Г-КСФ.

**R-HyperCVAD/R-HMA**

- Циклы 1, 3, 5, 7 (HyperCVAD)
  - Циклофосфамид – 300 мг/м<sup>2</sup> в/в каждые 12 ч, дни 1–3 (всего 6 введений)
  - Дексаметазон – 40 мг в/в или внутрь, дни 1–4, 11–14
  - Доксорубин – 50 мг/м<sup>2</sup> в/в непрерывной 24-часовой инфузией в центральный катетер, день 4
  - Винкристин – 2 мг в/в, дни 4, 11

- Циклы 2, 4, 6, 8 (НМА)
  - Метотрексат – 1000 мг в/в непрерывной 24-часовой инфузией, день 1
  - Цитарабин – 3 г/м<sup>2</sup> (у больных старше 60 лет – 1 г/м<sup>2</sup>) в/в каждые 12 ч, дни 2–3 (всего 4 введения)
  - Метилпреднизолон – 50 мг в/в каждые 12 ч, дни 1–3 (всего 6 введений)
- Ритуксимаб – 375 мг/м<sup>2</sup> в/в, 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-Ara-C**

- Циклы 1, 3, 5, (МахиСНОР)
  - Циклофосфамид – 1200 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
  - Доксорубицин – 75 мг/м<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> (у больных старше 60 лет – 2 г/м<sup>2</sup>) в/в каждые 12 ч, дни 1–2 (всего 4 введения)
- Ритуксимаб – 375 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1 каждого цикла  
Лечение возобновляется на 22-й день или после восстановления показателей периферической крови.

### **NHL-BFM 90 (В-НХЛ 2004 маб.)**

- Схема лечения:
  - Группа низкого риска:
    - **V-A-B**
  - Группа промежуточного риска или высокого риска:
    - **V-AA-BB**
    - ↓
    - **Рестадирирование**
      - • ПР
      - • **Неполный ответ**
        - **СС**
        - ↓
        - **Рестадирирование 2**
          - • ПР или отсутствие опухолевой ткани по данным повторной биопсии
          - • Опухолевая ткань по данным повторной биопсии
- Профаза (V)
  - Преднизолон – 30 мг/м<sup>2</sup> внутрь или в/в, дни 1–5
  - Циклофосфамид – 200 мг/м<sup>2</sup> 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/м<sup>2</sup> в/в или внутрь, дни 1–5
  - Ифосфамид – 800 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1–5
  - Метотрексат – 500 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1 (24-часовая инфузия)
  - Цитарабин – 150 мг/м<sup>2</sup> в/в каждые 12 ч, дни 4–5 (всего 4 введения)
  - Этопозид – 100 мг/м<sup>2</sup> 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/м<sup>2</sup> в/в или внутрь, дни 1–5
- Циклофосфамид – 200 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1–5
- Метотрексат – 500 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1 (24-часовая инфузия)
- Доксорубицин – 25 мг/м<sup>2</sup> 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/м<sup>2</sup> в/в или внутрь, дни 1–5
- Ифосфамид – 800 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1–5
- Метотрексат – 5 г/м<sup>2</sup> в/в, день 1 (24-часовая инфузия) *(При лечении по протоколу В-НХЛ 2004 маб. – 1 г/м<sup>2</sup>)*
- Винкристин – 1,4 мг/м<sup>2</sup> (не более 2 мг) в/в, день 1
- Цитарабин – 150 мг/м<sup>2</sup> в/в каждые 12 ч, дни 4–5 (всего 4 введения)
- Этопозид – 100 мг/м<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> в/в или внутрь, дни 1–5
- Циклофосфамид – 200 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1–5
- Метотрексат – 5 г/м<sup>2</sup> в/в, день 1 (24-часовая инфузия) *(При лечении по протоколу В-НХЛ 2004 маб. – 1 г/м<sup>2</sup>)*
- Винкристин – 1,4 мг/м<sup>2</sup> (не более 2 мг) в/в, день 1
- Доксорубицин – 25 мг/м<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> в/в или внутрь, дни 1–5
- Виндезин – 3 мг/м<sup>2</sup> (не более 5 мг) в/в, день 1
- Цитарабин – 2 г/м<sup>2</sup> в/в каждые 12 ч, дни 1–2 (всего 4 введения)
- Этопозид – 150 мг/м<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> в/в 6–8 ч, день 0 каждого блока (в рамках протокола В-НХЛ 2004 маб. в день 0 первых четырех блоков)

### **IMB**

#### • Схема лечения:

- Группа низкого риска
  - **SOPAD-SOPAD**
- Группа промежуточного риска
  - **SOP-SOPADM # 1-SOPADM # 2-CYM # 1-CYM # 2-m1**
- Группа высокого риска
  - **SOP-SOPADM # 1-SOPADM # 2-CYVE # 1-CYVE # 2- m1 - (ЛТ 24 Гр при поражении ЦНС) - m2-m3-m4**

- СОР

- Циклофосфамид – 300 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
- Винкристин – 1 мг/м<sup>2</sup> (не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон – 60 мг/м<sup>2</sup> 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)

- СОРАДМ

- Винкристин – 1,4 мг/м<sup>2</sup> (не более 2 мг) в/в, день 1 (+ день 6 в СОРАДМ#2)
- Метотрексат – 3 г/м<sup>2</sup> в/в в течение 3 ч, в группе высокого риска 8 г/м<sup>2</sup> в течение 4 ч, день 1
- Лейковорин – 15 мг/м<sup>2</sup> в/в 4 раза в сутки, дни 2–4
- Доксорубин – 60 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 2
- Циклофосфамид – 500 мг/м<sup>2</sup> (1000 мг/м<sup>2</sup> в СОРАДМ #2) в/в каждые 12 ч, дни 2–4 (всего 6 введений)
- Преднизолон – 60 мг/м<sup>2</sup> 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)

- СОРАД

- Винкристин – 1,4 мг/м<sup>2</sup> (не более 2 мг) в/в, дни 1, 6
- Доксорубин – 60 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 2
- Циклофосфамид – 500 мг/м<sup>2</sup> в/в каждые 12 ч, дни 2–4 (всего 6 введений)
- Преднизолон – 60 мг/м<sup>2</sup> в/в или внутрь, дни 1–6

- СУМ

- Метотрексат – 3 г/м<sup>2</sup> в/в в течение 3 ч, день 1
- Лейковорин – 15 мг/м<sup>2</sup> в/в 4 раза в сутки, дни 2–4
- Цитарабин – 100 мг/м<sup>2</sup> в сутки непрерывная инфузия, дни 2–6
- Метотрексат – 15 мг + гидрокортизон 15 мг интратекально, день 2
- Цитарабин – 30 мг + гидрокортизон 15 мг интратекально, день 6

- СУВЕ

- Цитарабин – 50 мг/м<sup>2</sup> непрерывная 12-часовая инфузия (до высоких доз цитарабина, 2000–800), дни 1–5
- Цитарабин – 3 г/м<sup>2</sup> в/в (в течение 3 ч, 800–1100), дни 2–5
- Этопозид – 200 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 2–5 (1400–1600)

- m1

- Винкристин – 1,4 мг/м<sup>2</sup> (не более 2 мг) в/в, день 1
- Метотрексат – 3 г/м<sup>2</sup> в/в в течение 3 ч (в группе высокого риска 8 г/м<sup>2</sup> в течение 4 ч), день 1
- Лейковорин – 15 мг/м<sup>2</sup> в/в 4 раза в сутки, дни 2–4
- Циклофосфамид – 500 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 2
- Доксорубин – 60 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 2
- Преднизолон – 60 мг/м<sup>2</sup> 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/м<sup>2</sup> в/в, дни 1–3
- Цитарабин – 100 мг/м<sup>2</sup> в сутки непрерывная 24-часовая инфузия, дни 1–5

Начало следующего блока – после стабилизации уровня гранулоцитов более  $1,5 \times 10^9$ /л и уровня тромбоцитов более  $100 \times 10^9$ /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/м<sup>2</sup> в/в, дни 1–5
  - Дексаметазон – 10 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1–5
- Блок А
  - Ифосфамид – 800 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1–5
  - Метотрексат – 1,5 г/м<sup>2</sup> в/в (в течение 12 ч), день 1
  - Винкристин – 2 мг в/в, день 1
  - Доксорубин – 50 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 3
  - Цитарабин – 150 мг/м<sup>2</sup> в/в каждые 12 ч, дни 4–5 (всего 4 введения)
  - Этопозид – 100 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 4–5
  - Дексаметазон – 10 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1–5
- Блок С
  - Метотрексат – 1,5 г/м<sup>2</sup> в/в (в течение 12 ч), день 1
  - Винбластин – 5 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
  - Цитарабин – 2 г/м<sup>2</sup> в/в каждые 12 ч, дни 2–3 (всего 4 введения)
  - Этопозид – 150 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 3–5
  - Дексаметазон – 10 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1–5

Профилактику нейрорлейкемии 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/м<sup>2</sup> вводят в 0 день каждого блока (всего 4 введения)

#### Схемы для лечения рецидивов лимфом

##### Для больных – кандидатов для ВДХТ с аутоТТСК

#### IGEV

- Дексаметазон – 40 мг в/в, дни 1–5
- Ифосфамид – 2 г/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1–4
- Винорельбин – 20 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
- Гемцитабин – 800 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 5

#### ДНАР

- Дексаметазон – 40 мг в/в, дни 1–4
- Цисплатин – 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 24-часовая инфузия, день 1
- Цитарабин – 2 г/м<sup>2</sup> в/в кап. 2 раза в день, день 2

#### ESHAP

- Этопозид – 40 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1–4
- Метилпреднизолон – 500 мг в/в кап., дни 1–5
- Цисплатин – 25 мг/м<sup>2</sup> в сутки в/в непрерывная инфузия, дни 1–4
- Цитарабин – 2 г/м<sup>2</sup> в/в кап., день 5

**MINE**

- Ифосфамид – 1330 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1–3
- Месна – 1330 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1–3
- Этопозид – 65 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1–3
- Митоксантрон – 8 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1

**IVAM**

- Ифосфамид – 1500 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1–5
- Этопозид – 150 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1–3
- Цитарабин – 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1–3
- Метотрексат – 3000 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 5

**ICE**

- Этопозид – 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1–3
- Ифосфамид – 5 г/м<sup>2</sup> в/в 24-часовая инфузия, день 2
- Карбоплатин – 400 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 2

**GEM-P**

- Гемцитабин – 1 г/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 8, 15
  - Цисплатин – 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 15
  - Метилпреднизолон – 1 г в/в кап., дни 1–5
- Лечение возобновляется на 29-й день.

**AspMetDex (режим лечения НК/Т-клеточной лимфомы, назальный тип)**

- L-аспарагиназа – 6 000 МЕ/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 2, 4, 6, 8
  - Метотрексат – 3 г/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
  - Дексаметазон – 40 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1–4
- Лечение возобновляется на 29-й день.

**Для больных – не кандидатов для ВДХТ с аутоТТСК****GDP**

- Цисплатин – 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Гемцитабин – 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 8
- Дексаметазон – 40 мг внутрь, дни 1–4

**GemOx**

- Гемцитабин – 1 г/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Оксалиплатин – 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1

**ViGePP**

- Винорельбин – 25 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1, 8
- Гемцитабин – 800 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 8, 15
- Прокарбазин – 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь, 1–7
- Дексаметазон – 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–15

**CEM**

- Ломустин – 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь, день 1
- Этопозид – 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–3, 21–23
- Метотрексат – 30 мг/м<sup>2</sup> в/м, дни 1, 8, 21, 23

**DEXA-BEAM**

- Дексаметазон – 24 мг внутрь, дни 1–10
- Кармустин – 60 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 2
- Мелфалан – 20 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 3
- Этопозид – 200 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 4–7
- Цитарабин – 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 2 раза в день, дни 4–7

**miniBEAM**

- Кармустин – 60 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Этопозид – 75 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 2–5
- Цитарабин – 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 2 раза в день, дни 2–5
- Мелфалан – 30 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 6

**BAEM**

- Ломустин – 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь, день 1
- Цитарабин – 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. 2 раза в день, дни 1–5
- Этопозид – 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 3–5
- Преднизолон – 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–5

**PEPC**

- Преднизолон – 20 мг внутрь
- Циклофосфамид – 50 мг внутрь
- Этопозид – 50 мг внутрь
- Прокарбазин – 50 мг внутрь

Препараты принимаются ежедневно до снижения уровня лейкоцитов ниже  $3 \times 10^9$ /л, прием 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, в которые принимаются препараты.

**Хронический лимфолейкоз****Монотерапия хлорамбуцилом – курсовой формат**

- Хлорамбуцил – 10 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–7
- Лечение возобновляется на 29-й день.

**Монотерапия хлорамбуцилом – постоянный формат**

- Хлорамбуцил – 0,07–0,2 мг/кг внутрь, ежедневно 2–4 нед с последующим подбором дозы

**Монотерапия бендамустином**

- Бендамустин – 100 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 2
- Лечение возобновляется на 29-й день.

**RB**

- Ритуксимаб 1-й цикл – 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1, последующие циклы – 500 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
  - Бендамустин – 90 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 2
- Лечение возобновляется на 22-й день.

**Монотерапия алемтузумабом**

- Алемтузумаб – 30 мг подкожно 3 раза в неделю, 12–18 нед.

**FCRвнутривенный**

- Ритуксимаб 1-й цикл – 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1, последующие циклы – 500 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
  - Флударабин – 25 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1–3
  - Циклофосфамид – 250 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1–3
- Лечение возобновляется на 29-й день.

**FCR пероральный**

- Ритуксимаб 1-й цикл – 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1, последующие циклы – 500 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
  - Флударабин – 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–3
  - Циклофосфамид – 250 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–3
- Лечение возобновляется на 29-й день.

**FCR-Lite**

- Ритуксимаб 1-й цикл – 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1, последующие циклы – 500 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
  - Флударабин – 20 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–3
  - Циклофосфамид – 150 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–3
- Лечение возобновляется на 29-й день.

**R-FCM**

- Ритуксимаб 1-й цикл – 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1, последующие циклы – 500 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
  - Флударабин – 25 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1–3
  - Циклофосфамид – 200 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1–3
  - Митоксантрон – 6 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Лечение возобновляется на 29-й день.

**FluCam**

- Флударабин – 25 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1–3
  - Алемтузумаб – 30 мг подкожно, дни 1–3
- Лечение возобновляется на 29-й 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-й день.

**R-HDMP**

- Ритуксимаб – 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1, 8, 15, 22
  - Метилпреднизолон – 1 г/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1–3
- Лечение возобновляется на 29-й день.  
Проводят 3 курса.

**FBR**

- Флударабин – 20 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 2–4 (1-й цикл), далее – дни 1–3
  - Бендамустин – 30 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., дни 1–3 (после флударабина)
  - Ритуксимаб 1-й цикл – 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1, последующие циклы – 500 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
- Лечение возобновляется на 29-й день.

**Cbl-R**

- Ритуксимаб 1-й цикл – 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1, последующие циклы – 500 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
  - Хлорамбуцил – 10 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–7
- Лечение возобновляется на 29-й день.

**R-CD**

- Ритуксимаб 1-й цикл – 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1, последующие циклы – 500 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
  - Циклофосфамид – 750 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
  - Дексаметазон – 12 мг в/в или внутрь, дни 1–7
- Лечение возобновляется на 29-й день.

**R-CHOP**

- Ритуксимаб 1-й цикл – 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1, последующие циклы – 500 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
  - Доксорубин – 50 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
  - Циклофосфамид – 750 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1
  - Винкристин – 1,4 мг/м<sup>2</sup> (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
  - Преднизолон – 100 мг внутрь, дни 1–5
- Лечение возобновляется на 22-й день.

**Множественная миелома****Схемы лечения первичных больных, не являющихся кандидатами на трансплантацию****VMP**

- 1–4-й курсы
    - Мелфалан – 9 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–4
    - Преднизолон – 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–4
    - Бортезомиб – 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32
- Лечение возобновляется на 43-й день.

- 5–9 курсы
    - Мелфалан – 9 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–4
    - Преднизолон – 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–4
    - Бортезомиб – 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 8, 22, 29
- Лечение возобновляется на 43-й день.

- Альтернативный вариант
    - Мелфалан – 9 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–4
    - Преднизолон – 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–4
    - Бортезомиб – 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 8, 15, 22
- Лечение возобновляется на 36-й день.  
Проводят 9 курсов.

- Модифицированный вариант
  - Мелфалан – 9 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–4
  - Преднизолон – 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–4
  - Бортезомиб – 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32

Проводят 1 курс, затем, начиная с 43-го дня, 8 курсов в следующем режиме:

- Мелфалан – 9 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–4
  - Преднизолон – 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–4
  - Бортезомиб – 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 8, 22, 29
- Лечение возобновляется на 36-й день.

**VD**

- 1–4 курсы
    - Бортезомиб – 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 4, 8, 11
    - Дексаметазон – 20 мг внутрь, дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12
- Лечение возобновляется на 22-й день.

- 5–8 курсы
    - Бортезомиб – 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 4, 8, 11
    - Дексаметазон – 20 мг внутрь, дни 1, 2, 4, 5
- Лечение возобновляется на 22-й день.

**VCP (для больных ММ старше 75 лет)**

- Бортезомиб – 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 8, 15, 22
  - Преднизолон – 30 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–4
  - Циклофосфамид – 50 мг внутрь, дни 1–21
- Лечение возобновляется на 36-й день.  
Проводят 8–9 курсов.

**MP (7-дневная)**

- Мелфалан – 8–10 мг внутрь, дни 1–7
  - Преднизолон – 60 мг внутрь, дни 1–7
- Лечение возобновляется на 43-й день.  
Проводят до достижения фазы плато.

**MP (4-дневная)**

- Мелфалан – 9 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–4
  - Преднизолон – 100 мг внутрь, дни 1–4
- Лечение возобновляется на 43-й день.  
Проводят до достижения фазы плато.

**СП**

- Циклофосфамид – 200 мг в/м ежедневно или 400 мг в/м через день под контролем показателей крови. Прервать при нейтрофилах менее  $1 \times 10^9$ /л, тромбоцитах менее  $75 \times 10^9$ /л. Средняя суммарная доза составляет 6–8 г
  - Преднизолон – 40–60 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–7
- Лечение возобновляется на 21–28-й день после восстановления показателей крови.

**Монотерапия дексаметазоном**

- Дексаметазон – 40 мг внутрь, дни 1–4, 9–12, 17–20
- Лечение возобновляется на 29–35-й день.

**Схемы индукционной терапии первичных больных – кандидатов на аутологичную трансплантацию****РАD**

- Бортезомиб – 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 4, 8, 11
  - Доксорубин – 9 мг/м<sup>2</sup> в виде постоянной инфузии или ежедневно болюсно, дни 1–4
  - Дексаметазон – 40 мг в/в кап. или внутрь, 1-й цикл – дни 1–4 и 8–11, далее – дни 1–4
- Лечение возобновляется на 22-й день.

**VCD**

- Бортезомиб – 1,3 мг/м<sup>2</sup> 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-й 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-й день.

**Схемы лечения рецидивов****Монотерапия бортезомибом**

- 1–8-й курсы  
– Бортезомиб – 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 4, 8, 11
- Лечение возобновляется на 22-й день.
- 9–11-й курсы  
– Бортезомиб – 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 8, 15, 22
- Лечение возобновляется на 36-й день.

**Vel+PLD**

- Бортезомиб – 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 4, 8, 11
  - Липосомальный доксорубин – 30 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 4
- Лечение возобновляется на 22-й день.  
Проводят 8 курсов.

**VCD с непрерывным приемом циклофосфамида**

- 1–8 курсы  
– Бортезомиб – 1,3 мг/м<sup>2</sup> 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-й день.
- 9–11 курсы  
– Бортезомиб – 1,3 мг/м<sup>2</sup> 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-й день.

**CVD**

- Бортезомиб – 1,3 мг/м<sup>2</sup> 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-й день.  
Проводят 9 курсов.

**RD**

- Леналидомид – 25 мг внутрь, дни 1–21
  - Дексаметазон – 40 мг внутрь, 1–4-й циклы – дни 1–4, 9–12, 17–20, далее – только дни 1–4
- Лечение возобновляется на 29-й день.  
Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.

**RD модифицированный**

- Леналидомид – 25 мг внутрь, дни 1–21
  - Дексаметазон – 40 мг внутрь, 1–4-й циклы – дни 1–4, 15–18, далее – только дни 1, 8, 15, 22
- Лечение возобновляется на 29-й день.  
Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.

**VRD**

- Бортезомиб – 1,3 мг/м<sup>2</sup> 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-й день.

**VMCP**

- Винкристин – 1 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
  - Мелфалан – 6 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–4
  - Циклофосфамид – 125 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1–4
  - Преднизолон – 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–4
- Лечение возобновляется на 22–29-й день.

**VBAR**

- Винкристин – 1 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
  - Кармустин – 30 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1 (может быть заменен на ломустин 80 мг/сут внутрь)
  - Доксорубин – 30 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
  - Преднизолон – 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–4
- Лечение возобновляется на 22–29-й день.

**VBMCP (M2)**

- Винкристин – 1,2 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
  - Кармустин – 30 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1 (может быть заменен на ломустин 80 мг/сут внутрь)
  - Мелфалан – 8 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–4
  - Циклофосфамид – 400 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
  - Преднизолон – 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–7
- Лечение возобновляется на 36–43-й день.

**CD**

- Циклофосфамид – 600 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1–4
  - Дексаметазон – 40 мг внутрь, дни 1–4
- Лечение возобновляется на 29-й день.

**DCEP**

- Дексаметазон – 40 мг в/в, дни 1–4
- Циклофосфамид – 400 мг/м<sup>2</sup> в/в 24-часовая инфузия, дни 1–4
- Этопозид – 40 мг/м<sup>2</sup> в/в 24-часовая инфузия, дни 1–4
- Цисплатин – 15 мг/м<sup>2</sup> в/в 24-часовая инфузия, дни 1–4 (доза снижается при почечной недостаточности)
- Г-КСФ – с 5-го дня до восстановления уровня нейтрофилов

Лечение возобновляется на 29-й день или откладывается на 5–10 дней по клиническим показаниям.

**BP**

- Бендамустин – 100 мг/м<sup>2</sup> в/в в дни 1, 2
- Преднизолон – 1 мг/кг внутрь в дни 1–7

Лечение возобновляется на 29-й день.

**BBD**

- Бендамустин – 70 мг/м<sup>2</sup> в/в в дни 1, 4
- Бортезомиб – 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в в дни 1, 4, 8, 11
- Дексаметазон – 20 мг внутрь в дни 1, 4, 8, 11

Лечение возобновляется на 29-й день.

**VD-PACE**

- Бортезомиб – 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно, дни 1, 4, 8, 11
- Дексаметазон – 40 мг в/в или внутрь, дни 4–7
- Цисплатин – 10 мг/м<sup>2</sup> в/в 24-часовая инфузия, дни 4–7
- Доксорубин – 10 мг/м<sup>2</sup> в/в 24-часовая инфузия, дни 4–7
- Циклофосфамид – 400 мг/м<sup>2</sup> в/в 24-часовая инфузия, дни 4–7
- Этопозид – 40 мг/м<sup>2</sup> в/в 24-часовая инфузия, дни 4–7
- Г-КСФ – при снижении числа лейкоцитов менее  $1 \times 10^9$ /л до восстановления уровня нейтрофилов

Лечение возобновляется при полном восстановлении показателей крови на 29–36-й день.

**Макроглобулинемия Вальденстрема****Монотерапия ритуксимабом**

- Ритуксимаб – 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., 1 раз в неделю в течение 4 нед.

Курс повторяют через 12 нед.

**BR**

- Бортезомиб – 1,6 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 8, 15
- Ритуксимаб – 375 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 8, 15, 22 в 1 и 4 курсах

Лечение возобновляется на 29-й день.

Проводят 6 курсов.

**BDR**

- Бортезомиб – 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 4, 8, 11
- Дексаметазон – 40 мг в/в, дни 1, 4, 8, 11
- Ритуксимаб – 375 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 11

Лечение возобновляется на 22-й день (первые 4 курса), далее проводится 1 раз в 12 нед. (дополнительно 4 курса).

**RCD**

- Ритуксимаб – 375 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
- Циклофосфамид – 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь 2 раза в день, дни 1–5
- Дексаметазон – 20 мг в/в, день 1

Лечение возобновляется на 22-й день.

Проводят 6 курсов.

**CPR**

- Ритуксимаб – 375 мг/м<sup>2</sup> в/в, день 1
- Циклофосфамид – 1 г/м<sup>2</sup> в/в, день 1
- Преднизолон – 100 мг внутрь, дни 1–5

Лечение возобновляется на 22-й день.

Проводят 6–8 курсов.

**Монотерапия флударабином**

- Флударабин – 25 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1–5

Лечение возобновляется на 29-й день.

Проводят 4–6 курсов.

**FR**

- Ритуксимаб – 375 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 раз в неделю, 8 введений
- Флударабин – 25 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1–5

Лечение возобновляется на 29-й день.

Проводят 4–6 курсов.

**Монотерапия кладрибином**

- Кладрибин – 0,1 мг/кг в/в, дни 1–7

Лечение возобновляется на 29-й день.

Проводят 2 курса.

**Кладрибин + ритуксимаб**

- Кладрибин – 0,1 мг/кг в/в, дни 1–5
- Ритуксимаб – 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1

Лечение возобновляется на 29-й день.

Проводят 4 курса.

**Бендамустин + ритуксимаб**

- Бендамустин – 90 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 1, 2
- Ритуксимаб – 375 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., день 1

Лечение возобновляется на 29-й день.

Проводят 4–6 курсов.

**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-й день.

## Приложение 3. Лечение анемии у больных злокачественными новообразованиями

**В.В.Птушкин, А.В.Снеговой, И.С.Давиденко, И.Л.Давыдкин, И.А.Королева, Л.В.Манзюк, В.М.Моисеенко, Т.И.Поспелова, В.М.Чернов, М.Аарго, С.А.Тюляндин, И.В.Поддубная**

### Определение анемии

Анемия при злокачественных новообразованиях (АЗН) определяется как снижение концентрации Hb ниже нормального значения, обусловленное как наличием самой опухоли, так и 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 < 80 г/л.

### Причины развития анемии и ее распространенность

Анемия у онкологических больных может развиваться вследствие самых разных причин, в том числе:

- недостаток железа и витаминов (чаще всего);
- наличие опухоли (инфильтрация костного мозга, кровотечение, гиперспленизм, анемия хронических заболеваний);
- противоопухолевое лечение (обширная ЛТ, индуцированная ХТ 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 ХТ или ЛТ 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 полеченных 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), ММ и лимфомах (до 71,6% на момент диагностики). Она также может быть следствием ХТ 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 про-

тивоопухолевой 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.

- Важной 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 В<sub>12</sub>.
- Необходимо оценить возможность скрытого кровотечения из 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 ХЛЛ, НХЛ и у больных с аутоиммунным заболеванием в анамнезе следует выполнить пробу Кумбса.
- Концентрация эндогенного 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 эритропоэстимулирующих 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 ЛТ).

### Лечение анемии

Традиционный метод коррекции сниженного Hb и жизнеугрожающих ситуаций, связанных с кровопотерей (обширные операции и травма), – заместительные трансфузии эритроцитов – не являются безопасным и эффективным методом у онкологических больных. Переливания эритроциты 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 ВИЧ (частота – 1:1 000 000). Кроме того, многие потенциально опасны вирусные инфекции в настоящее время у доно-

ров не тестируются. Наряду с вышесказанным иммунодепрессия, вызванная переливанием эритроцитов, приводит к повышению риска тромбозов, инфекционных осложнений и снижением БРВ и ОВ 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 РФ №363 от 25.11.2002, гемотрансфузии при снижении концентрации Hb < 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 Hb, 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 ХТ, а также при АЗН повышает концентрацию Hb в 60–70% случаев [I]. При этом применение ЭСП сопровождается значимым сокращением необходимости заместительных гемотрансфузий (относительный риск [ОР] 0,64; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,6–0,68). У больных с солидными опухолями и больных, получающих платиносодержащую ХТ, применение ЭСП более эффективно, чем при других типах опухолей и другой ХТ [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 недостоверными.

В то же время ЭСП повышают вероятность тромботических осложнений (ОР 1,67; 95% ДИ 1,35–2,06). Безопасность применения ЭСП у онкологических больных с точки зрения ОВ и БРВ сегодня активно изучается, однако результаты исследований неоднозначны. Существует три метаанализа, показывающих негативное влияние ЭСП на ОВ, и два, не выявивших подобного влияния. Во всех этих метаанализах не было выявлено значимого негативного влияния применения ЭСП у больных, получающих ХТ.

Большинство экспертов считает нецелесообразным применение ЭСП у больных, не получающих ХТ, 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 ХТ). Недавно проведенные метаанализы, включавшие результаты последних исследований, свидетельствуют об отсутствии значимого влияния ЭСП на показатели ОВ и БРВ 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.

### **Лечение анемии при солидных новообразованиях и лимфомах. Применение ЭСП**

- Показанием к назначению ЭСП является лечение клинически значимой анемии, вызванной ХТ, 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 Hb, 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 < 100 г/л), получающих ХТ, при наличии симптомов анемии или для предотвращения дальнейшего снижения концентрации Hb, а также у больных с быстро снижающейся концентрацией Hb по причине ХТ [I, A].
- У больных, не получающих ХТ, применение ЭСП нецелесообразно, поскольку не исключен негативный эффект на показатели выживаемости при назначении ЭСП при концентрации Hb > 120 г/л [I, A].
- Рекомендации по дозировке препаратов ЭСП представлены в табл. 29.
- Если концентрация Hb после 4 нед. 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. При наличии функционального дефицита железа показано назначение препаратов железа внутривенно. Увеличение дозы ЭСП нецелесообразно (табл. 30).
- В случае достижения эффекта (достижение нормальной концентрации Hb) применение ЭСП должно быть остановлено в течение 4 нед. после окончания ХТ.
- Если повышение концентрации Hb < 10 г/л после 8–9 нед. лечения, ответ на ЭСП маловероятен и лечение следует прекратить.
- Если концентрация Hb увеличивается более 20 г/л за 4 нед. или превышает 120 г/л, доза должна быть редуцирована на 25–50%.
- Если концентрация Hb > 130 г/л, лечение следует прекратить до снижения Hb < 120 г/л и далее возобновить с редуцией дозы на 25%.
- Продолжение применения ЭСП свыше 6–8 нед. при отсутствии эффекта в виде повышения Hb на 10–20 г/л или снижения потребности в гемотрансфузиях нецелесообразно [I, A].

### **Лечение анемии у больных МДС и пациентов, получивших ТГСК. Применение ЭСП**

- У больных МДС низкого/промежуточного-1 и низкого риска, оцененного на основании шкалы

Таблица 29. Дозы и модификация доз препаратов ЭПО у взрослых онкологических больных, получающих ХТ

	ЭПО альфа*	ЭПО бета*	Дарбепоедин альфа*
Начальная доза	150 МЕ/кг 3 раза в неделю 40 000 МЕ 1 раз в неделю	30 000 МЕ 1 раз в неделю	2,25 мкг/кг 1 раз в неделю 500 мкг 1 раз в 3 недели
Снижение дозы при достижении целевого уровня Hb**	25–50% дозы	25–50% дозы	25–50% дозы
Остановка в назначении	Hb > 130 г/л остановка до менее 120 г/л	Hb > 130 г/л остановка до менее 120 г/л	Hb > 130 г/л остановка до менее 120 г/л
Отмена препарата	После окончания ХТ или если нет ответа после 8 нед. лечения (сохраняется потребность в гемотрансфузиях)		

\*Все ЭПО вводятся подкожно.

\*\*Достижение уровня Hb 120 г/л или увеличение уровня Hb более чем на 20 г/л за 2 нед.

Таблица 30. 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	В/в струйно или капельно при строгом соблюдении скорости введения препарата	В/в струйно или капельно
	<b>Внутривенная инъекция</b> 100–200 мг 2–3 раза в неделю в зависимости от содержания Hb <b>Внутривенная капельная инфузия<sup>1</sup></b> 20 мг железа/кг массы тела. Если общая необходимая доза превышает максимум допустимой суточной дозы, введение должно проводиться в несколько приемов  Минимальное время введения – 4–6 ч  Суммарная доза рассчитывается индивидуально в соответствии с общим дефицитом железа по формуле Ганзони <sup>2</sup>	<b>Струйное введение</b> 200 мг железа 3 раза в неделю <b>Капельное введение<sup>1</sup></b> 7 мг железа/кг массы тела, в однократной дозе не более 500 мг железа  Минимальное время введения – 3,5 ч  Суммарная доза рассчитывается индивидуально в соответствии с общим дефицитом железа по формуле Ганзони <sup>2</sup>	<b>Струйное введение</b> 200 мг железа 3 раза в неделю <b>Капельное введение</b> 20 мл максимального железа/кг массы тела в максимальной однократной дозе до 1000 мг железа  Минимальное время введения – 15 мин  Суммарная доза рассчитывается индивидуально в соответствии с общим дефицитом железа по формуле Ганзони <sup>2</sup>
Тест доза	Да	Да	Нет
	25 мг или 0,5 мл препарата вводится медленной внутривенной инъекцией в течение 1–2 мин. При отсутствии нежелательных реакций в течение 15 мин можно продолжить введение оставшейся дозы препарата	В/в инъекция – 20 мг для взрослых и детей с весом более 14 кг, для детей с массой тела менее 14 кг тест-доза – 1,5 мг/кг в течение 1–2 мин (ожидание 15 мин, при отсутствии НЯ возможно полное введение дозы с рекомендованной скоростью)	

<sup>1</sup>Препараты железа не должны вводиться в дни введения противоопухолевых препаратов.<sup>2</sup>Формула Ганзони: Кумулятивный дефицит железа (мг) = масса тела [кг] × (целевой Hb\* – текущий Hb) [г/дл]\*\* × 2,4\*\*\* + содержание депонированного железа [мг]\*\*\*\*

\*Целевой уровень Hb у человека с массой тела &lt;35 кг = 13 г/дл.

Целевой уровень Hb у человека с массой тела ≥35 кг = 15 г/дл.

\*\*Для перевода Hb [ммоль] в Hb [г/дл] необходимо умножить Hb [ммоль] на коэффициент 1,61145.

\*\*\*Коэффициент 2,4 = 0,0034 × 0,07 × 10000;

0,0034: содержание железа в Hb ≈ 0,34%;

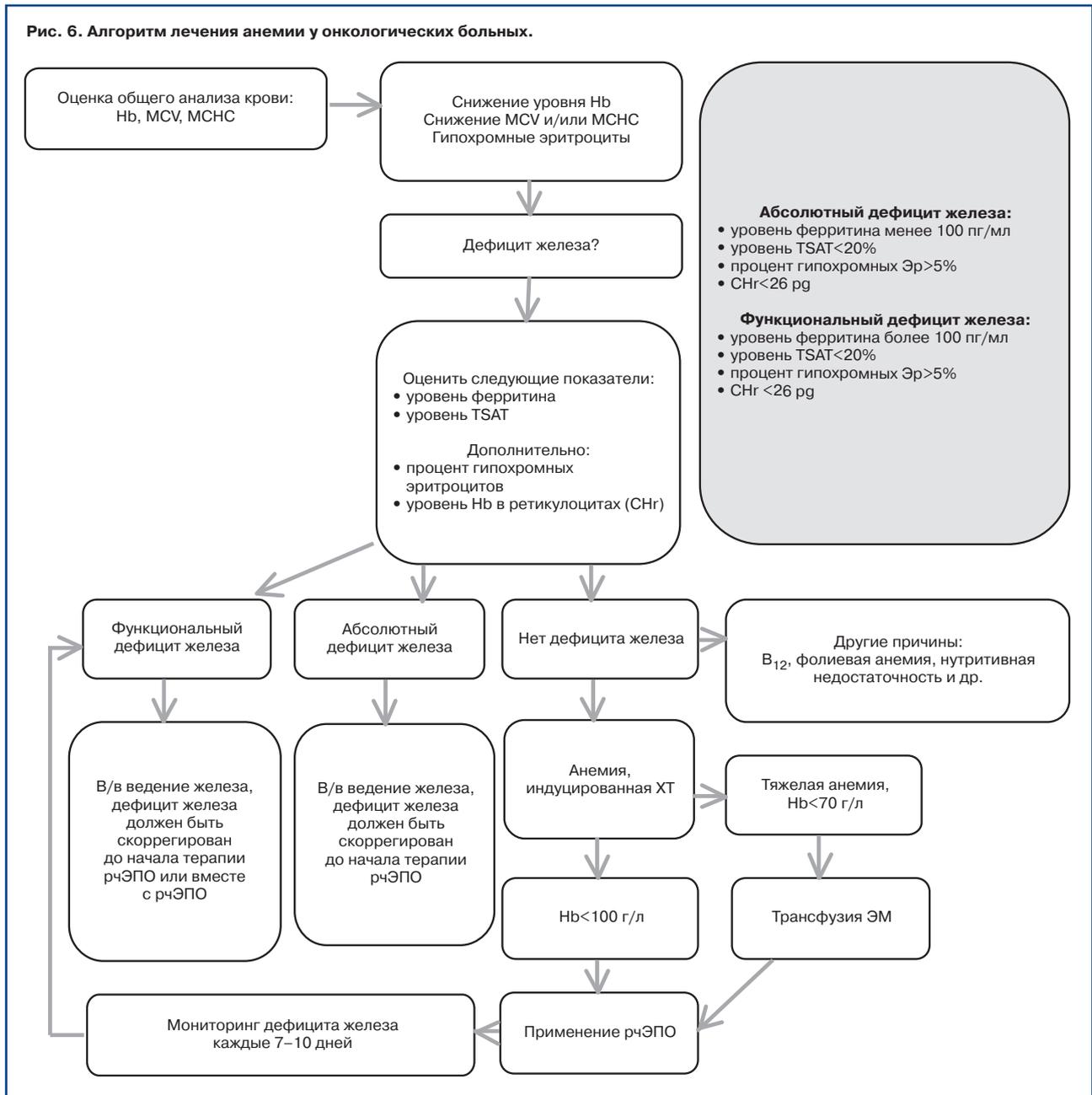
0,07: масса крови ≈ 7% массы тела;

10000: коэффициент 1 г/дл = 10000 мг/л.

\*\*\*\*Депозит железа у человека с массой тела &lt;35 кг = 15 мг/кг массы тела.

Депозит железа у человека с массой тела ≥35 кг = 500 мг.

Рис. 6. Алгоритм лечения анемии у онкологических больных.



**Примечание.** рчЭПО – рекомбинантный человеческий эритропоэтин; ХТ – химиотерапия; ЭМ – эритроцитарная масса; Эр – эритроцит; CHr – уровень гемоглобина в ретикулоцитах; Hb – гемоглобин; MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците; MCV – средний объем эритроцита; TSAT – насыщение трансферрина.

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 ( $\geq 500$  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/нед. для эритропоэтина и 150–300 мкг/нед. для дарбепоетина, по крайней мере в течение 8–10 нед. [V]. 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./мес.), концентра-

ция эндогенного ЭПО < 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 не только вызывают 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/нед.) [V].

### Сравнительная характеристика ЭСП

Данных относительно различий эффективности и безопасности между разными 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 возможностью 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 тромбозов 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 тромбозов осложнений, например с тромбозом в анамнезе, после хирургического пособия, при длительной иммобилизации или ограниченной активности, а также у больных 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 Нб, 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. 30.

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 Нб 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 противоопухолевый 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 внутривенное введение железа в дозировке 100 мг, составила 68,9 на 1 млн 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.

# Библиография

## Лимфома Ходжкина

1. Давыдов МИ, Аксель ЕМ. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. 2009; 20 (3); Прил. 1.
2. Клиническая онкогематология. Изд. 2-е. Руководство для врачей. Под ред. проф. МА.Волковой. М.: Медицина, 2007; с. 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: 1630–6.
4. Демина ЕА, Тумян Г.С., Унукова Е.Н. и др. 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; 25: 3495–502.
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: 640–52.
7. Ткачев С.И., Демина ЕА., Трофимова О.П., Сахаровская В.Г. Современное лечение больных с ранними стадиями лимфомы Ходжкина. *Вопросы онкологии*. 2007; 3 (1): 114–7.
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; 26: 5980–7.
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: 2000–5.
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: 1522–9.
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: 455–62.
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: 3746–52.
13. Cheson BD, Pfistner B, Juweid VE et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *JCO* 2007; 25: 579–86.
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: 805–11.
15. Bebringer 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 ЕА. и др. Эффективность защиты яичников при проведении химиотерапии у женщин с лимфомой Ходжкина. *Акушерство и гинекология*. 2011; 7 (1): 40–5.
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): 1791–9.
18. Engert A, Bredendfeld H, Döbner 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, Bredendfeld 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): 1734–9.
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. Borchtmann P, Engert A, Plutschow 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: 4285–9.
23. Schulz H, Rebwald 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: 109–11.
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: 3989–94.
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: 52–9.
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. Bebringer 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? *Leuk Lymph* 2009; 50 (11): 1733–4.
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: 434–9.
33. Jackson C, Strobbi B, Cunningham D et al. Lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma – clinical features and treatment outcomes from a 30-year experience. *Annals of Oncology* 2010; 21: 2061–8.
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: 4096–104.
36. El-Ghaly 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: 931–6.
37. Puig N, Pintilie M, Sesbadi 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: 1496–502.
38. Connors JM. Positron Emission Tomography in the Management of Hodgkin Lymphoma. *Hematology* 2011; p. 317–22.

## Фолликулярная лимфома

1. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 89 (11): 3909–18.
2. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004; 104: 1258–65.
3. Buske C, Hosier E, Dreyling M 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: 1504–8.
4. Federico M, Bellei M, Marcheselli L et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4555–652.
5. 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.

6. Brice P, Bastion Y, Lepage E et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 1997; 15 (3): 1110–7.
7. Friedberg 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.
8. Нестерова Е.С., Кравченко С.К., Темджян Э.Г. и др. Итоги десятилетнего опыта лечения больных фолликулярной лимфомой. *Гематология и трансфузиология*. 2012; 57 (5): 3–8.
9. Ardesbna 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.
10. Ardesbna 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.
11. 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: 1282–90.
12. 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.
13. 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.
14. Guadagnolo BA, Li S, Neuberg D 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.
15. Kabl 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)* 2011; 118 (21): LBA-6.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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 III trial. *Ann Oncol* 2011; 22 (Suppl. 4): Abstract 135.
21. Nastoupil L, Sinha R, Byrtek M et al. A Comparison of the Effectiveness of First-Line Chemotherapy Regimens for Follicular Lymphoma (FL) Used in the United States. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2011; 118: Abstract 97.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Gbielmini 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Поддубная И.В. Рецидивы фолликулярной лимфомы: проблемы и пути решения. *Совр. онкология*. 2011; 1: 10–5.
30. 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 (IL). *Ann Hematol* 2012; 91 (7): 1013–22.
31. Fowler N, Kabl 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.
32. 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): 773–84.
33. 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: 3918–27.
34. Sebban C, Brice P, Delarue R et al. Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: a GELA study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3614–20.

#### Лимфома маргинальной зоны

1. Кокосадзе Н.В., Пробатова Н.А., Ковригина А.М. и др. Морфологическая диагностика MALT-лимфомы желудка. *Вестник Московского онкологического общества*. 2009; 10: 2–4.
2. Поддубная И.В., Османов Е.А., Москаленко О.А. и др. Клинические аспекты MALT-лимфом. *Вестник Московского онкологического общества*. 2009; 10: 5–6.
3. Kabl B, Yang D. Marginal zone lymphomas: management of nodal, splenic, and MALT NHL. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008; p. 359–64.
4. Thieblemont C. Clinical presentation and management of marginal zone lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005; p. 307–13.
5. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th). Lyon: IARC, 2008.
6. 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.
7. 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.
8. Малихова О.А., Поддубный Б.К., Поддубная И.В. и др. Неходжкинские лимфомы желудка: современное состояние проблемы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010; 9: 33–7.
9. 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.
10. 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.
11. Robatiner 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Goda JS, Gospodarowicz M, Pintilie M et al. Long-term outcome in localized extranodal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma

phomas treated with radiotherapy. *Cancer*. 2010; 116 (16): 815–24.

18. 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.

19. 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.

20. Kelaidi C, Rollot F, Park S et al. Response to antiviral treatment in hepatitis C virus-associated marginal zone lymphomas. *Leukemia* 2004; 18 (10): 1711–6.

21. 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.

22. 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 (Suppl. 4): Abstract 138.

23. 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.

24. 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.

25. 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): 4009–15.

#### 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. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunobistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004; 103 (1): 275–82.

4. 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.

5. Kridel R, Dietrich PY. Prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1258–66.

6. 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: 379–1.

7. Miller TP, Dablborg 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.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. Румянцев АГ, Птушкин ВВ, Семочкин СВ. Пути улучшения результатов лечения злокачественных опухолей у подростков и молодых взрослых. *Онкогематология*. 2011; 1: 20–30.

13. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of the therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood* 1999; 94 (10): 3294–306.

14. Бобкова ММ, Семочкин СВ, Иванова ВЛ. и др. Эффективность применения интенсивной полихимиотерапии в лечении молодых больных с диффузной В-крупноклеточной лимфомой из клеток герминального центра. *Онкогематология*. 2009; 4: 4–11.

15. 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.

16. 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: 235–42.

17. 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: 460–8.

18. 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.

19. 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 Antibracyclines. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009; 114: Abstract 408.

20. 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.

21. 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.

22. 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.

23. 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.

24. 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.

25. Zelenetz AD, Hamlin P, Kevalramani 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): 15–10.

26. 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.

27. Мангасарова ЯК, Магомедова АУ, Кравченко СК. и др. Диффузная В-крупноклеточная лимфома с первичным вовлечением лимфоузлов средостения: диагностика и лечение. *Тер. архив*. 2010; 7: 61–5.

28. Кичигина МЮ, Тумян Г.С., Ковригина АМ. и др. Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома: обзор литературы и собственные данные. *Тер. архив*. 2011; 83 (7): 38–46.

29. Savage KJ, Al-Rajbi 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.

30. 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.

31. 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.

32. 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.

33. 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.

34. Тумян Г.С., Сорокин Е.Н., Ковригина АМ. и др. Диффузная В-крупноклеточная лимфома с первичной локализацией в яичке. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2008; 1 (3): 206–10.

35. Сотникова О.П., Сорокин Е.Н., Поддубная И.В. Первичные неходжкинские лимфомы яичка. *Онкоурология*. 2012; 1: 88–94.

36. 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.

37. Mazloom A, Fowler N, Medeiros LJ 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.

38. Vitolo U, Ferreri AJ, Zucca E. Primary testicular lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 65 (2): 183–9.
39. Hasselblom S, Ridell B, Wedel H et al. Testicular lymphoma: a retrospective, population-based, clinical and immunohistochemical study. *Acta Oncol* 2004; 43 (8): 758–65.
40. Пересторонина Т.Н., Кравченко С.К., Губкин А.В. и др. Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома яичка с вовлечением центральной нервной системы. *Гематология и трансфузиология*. 2009; 54 (3): 25–7.
41. 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.
42. Ahmad SS, Idris SF, Follows GA, Williams MV. Primary Testicular Lymphoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012; 24 (5): 358–65.
- Лимфома из клеток мантии**
1. Bodet-Milin C, Touzeau C, Leux C et al. Prognostic impact of 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in untreated mantle cell lymphoma: a retrospective study from the GOELAMS group. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37 (9): 1633–42.
2. Budde LE, Guthrie KA, Till BG et al. Mantle cell lymphoma international prognostic index but not pretransplantation induction regimen predicts survival for patients with mantle-cell lymphoma receiving high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2011; 29 (22): 3023–9.
3. Del Giudice I, Messina M, Chiarelli S et al. Behind the scenes of non-nodal MCL: downmodulation of genes involved in actin cytoskeleton organization, cell projection, cell adhesion, tumour invasion, TP53 pathway and mutated status of immunoglobulin heavy chain genes. *Br J Haematol* 2012; 156 (5): 601–11.
4. Поддубная И.В. Терапевтические проблемы при лимфоме зоны мантии. *Совр. онкология*. 2010; 2: 48–53.
5. Dietrich S, Tiesebach 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.
6. 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.
7. Epner EM, Unger J, Miller T et al. A multicenter trial of hyper-CVAD-rituxin in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma. *Blood* 2007; 110: 121a. Abstract 387.
8. Furtado M, Rule S. Indolent mantle cell lymphoma. *Haematologica* 2011; 96 (8): 1086–8.
9. 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.
10. Ghielmini M, Zucca E. How I treat mantle cell lymphoma. *Blood* 2009 20; 114 (8): 1469–76.
11. Лорие Ю.Ю., Воробьев В.И. Индукционная терапия лимфомы из клеток зоны мантии. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2011; 4 (1): 10–9.
12. 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) Is Superior to 6 Courses CHOP Plus Rituximab Followed by Myeloablative Radiochemotherapy and ASCT in Mantle Cell Lymphoma: Results of the MCL Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network (MCL net). *Blood* 2010; 116: Abstract 110.
13. Hosein PJ, Pastorini VH, Paes FM et al. Utility of positron emission tomography scans in mantle cell lymphoma. *Am J Hematol* 2011; 86 (10): 841–5.
14. Hoster E, Dreyling M, Klapper W et al. A new prognostic index (MIPD) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111: 558–65.
15. 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.
16. LaCasce AS, Vandergriff 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.
17. Le Gouill S, Kröger N, Dbedin N et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a multicenter experience. *Ann Oncol* 2012; 23 (10): 2695–703.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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 Gruppo Italiano Studio Linfomi. *Br J Haematol* 2012; 156 (3): 346–53.
22. Meusers P, Engelbard M, Bartels H et al. Multicentre randomized therapeutic trial for advanced centrocytic lymphoma: Anthracycline does not improve the prognosis. *Hematol Oncol* 1989; 7 (5): 365–80.
23. 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: 1221–7.
24. 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.
25. 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): 200–8.
26. Smedby KE, Hjalgrim H. Epidemiology and etiology of mantle cell lymphoma and other non-Hodgkin lymphoma subtypes. *Semin Cancer Biol* 2011; 21 (5): 293–8.
27. Sverdlow 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.
28. 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.
29. Visco C, Zambello R, Paoloni R et al. Rituximab, Bendamustine and Cytarabine (R-BAC) Is a Very Active Regimen In Patients with Mantle Cell Lymphoma Not Eligible for Intensive Chemotherapy or Autologous Transplant. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2011; 118: 2677.
30. 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.
31. 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.
32. Hermine OR, 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) is superior to 6 courses of CHOP plus rituximab followed by myeloablative radiochemotherapy and ASCT in mantle cell lymphoma: update of results of the MCL Younger trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network (MCL NET). *Ann Oncol* 2011; 22 (Suppl. 4): Abstract 023.
33. 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.
34. Klün-Nelémans JC, Hoster E, Walewski J et al. R-CHOP Versus R-FC Followed by Maintenance with Rituximab Versus Interferon-Alpha: Outcome of the First Randomized Trial for Elderly Patients with Mantle Cell Lymphoma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2011; 118: 439.
35. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G et al. Bendamustine plus rituximab is superior in respect of progression free survival and CR rate when compared to CHOP plus rituximab as first-line treatment of patients with advanced follicular, indolent and mantle-cell lymphomas: final results of a randomized Phase III study of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). *Blood* 2009; 114: Abstract 405.
36. Воробьев В.И., Лорие Ю.Ю., Мангасарова Я.К. и др. Возможности терапии рецидивов и резистентного течения лимфомы из клеток мантийной зоны. *Гематология и трансфузиология*. 2011; 56 (1): 34–7.
37. 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: 83–8.
- Лимфома Беркитта**
1. Барях Е.А., Кравченко С.К., Обухова Т.Н. и др. Лимфома Беркитта: клиника, диагностика, лечение. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2009; 2 (2): 137–46.

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: 664–74.

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: 925–34.

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: 2461–70.

6. Lopez JM, Hagemester FB, MgLaughlin P et al. Small noncleaved cell lymphoma in adult: superior results for stage I–III disease. *J Clin Oncol* 1990; 8: 615–22.

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: 123–32.

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: 1219–26.

9. Patte C, Bernard A, Hartmann O et al. High-dose methotrexate and continuous infusion Ara-C in childhood NHL. *Pediatr Hematol Oncol* 1986; 3: 11–8.

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: 133–8.

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: 1252–61.

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: 2471–8.

13. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of the therapy: a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM-90. *Blood* 1999; 94 (10): 3294–306.

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. *Гематология и трансфузиология*. 2000; 6: 9–14.

15. Самочатова Е.В., Алейникова О.В., Великова Л.Ю. и др. Неходжкинские лимфомы у детей: клиническая характеристика, возможности диагностики и терапии; по данным клиник России и Белоруссии. *Гематология и трансфузиология*. 2001; 46 (1): 3–10.

16. Токалова Н.Р., Федорова А.С., Шушилова 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, Abramovitch 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: 1732–9.

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: 664–74.

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): 2783–8.

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: 847–58.

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, Micaux O et al. Burkitt acute leukemia (L3 ALL) in adults: a report of 18 cases. *Br J Haematol* 1989; 71: 371–6.

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: 2248–60.

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: 3370–9.

## Первичные лимфомы центральной нервной системы

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): 43–51.

2. Ferreri AJ. How I treat primary CNS lymphoma. *Blood* 2011; 118: 510–22.

3. Губкин Н.В., Звонков Е.Е., Кременецкая А.М. и др. Первичные лимфопролиферативные заболевания центральной нервной системы. *Тер. архив*. 2009; 7: 85–91.

4. Миненко С.В., Ларина Ю.В., Птушкин В.В. и др. Лечение лимфомы центральной нервной системы – обзор литературы и собственные данные. *Онкогематология*. 2011; 3: 50–7.

5. Knowles DM. Etiology and pathogenesis of AIDS-related lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17: 785–820.

6. Bataille B, Delwail V, Menet E et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurg* 2000; 92 (2): 261–6.

7. 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.

8. 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): 827–33.

9. 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: 266–72.

10. Batchelor T, Carson K, O'Neill A et al. Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABIT 96-07. *J Clin Oncol* 2003; 21 (6): 1044–9.

11. DeAngelis LM, Seiferheld W, Scbold 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.

12. 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.

13. 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.

14. 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.

15. 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): 207–11.

16. Fischer L, Thiel E, Klasen HA et al. Prospective trial on topotecan salvage therapy in primary CNS lymphoma. *Ann Oncol* 2006; 17 (7): 1141–5.

17. 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.

18. 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.

19. Ferreri AJ, Reni M, Pasini F et al. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology* 2002; 58 (10): 1513–20.

20. Khan RB, Shi W, Thaler HT et al. Is intrathecal methotrexate necessary in the treatment of primary CNS lymphoma? *J Neurooncol* 2002; 58 (2): 175–8.

21. 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.

22. Marturano E, Ferreri AJ. Primary CNS lymphoma in immunocompetent patients. *Ann Oncol* 2011; 22 (Suppl. 4): 20–3.

23. 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.

24. Schultz CJ, Bovi J. Current management of primary central nervous system lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76 (3): 666–78.

25. 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.

## T-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): 265–76.

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: 4124–30.
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): 516–26.
6. Мустафаев Д.М., Свистушкин В.М., Цагадаева С.Б., Карпова А.Н. Т-клеточная лимфома назального типа. Вестник оториноларингологии. 2010; 6: 70–2.
7. Toro JR, Liewehr DJ, Pabny N et al. Gammadelta T-cell phenotype is associated with significantly decreased survival in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2003; 101 (9): 3407–12.
8. 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): 715–21.
9. 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: 3418–25.
10. d'Amore F, Relander T, Lauritzen 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; 30 (25): 3093–9.
11. You JY, Chi KH, Yang MH 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: 618–25.
12. 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): 4410–6.
13. Jaccard A, Gachard N, Marin B 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): 1834–9.
- 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: 1713–22.
2. Willemze R, Jaffe ES, Burg G et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3768–85.
3. Белоусова И.Э., Казаков Д.В., Криволапов Ю.А. Современные подходы к диагностике и лечению первичных лимфом кожи на основе новой ВОЗ–ЕОРТС классификации. Т-клеточные лимфомы кожи. Архив патологии. 2007; 69 (5): 11–7.
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: 534–52.
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, Mallick 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, Kasbani-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 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, CA-VOP): a report from the Scandinavian mycosis fungoides study group. *Acta Derm Venereol* 1980; 60 (6): 542–4.
28. Akpek G, Kob HK, Bogen S et al. Chemotherapy with etoposide, vincristine, doxorubicin, bolus cyclophosphamide, and oral prednisone in patients with refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 1999; 86 (7): 1368–76.
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): 342–9.
32. Foss FM, Ihde DC, Linnoila IR et al. Phase II trial of sudarabine phosphate and interferon alpha-2a in advanced mycosis fungoides/Sézary syndrome. *J Clin Oncol* 1994; 12 (10): 2051–9.
33. Scarisbrick JJ, Child FJ, Clift A et al. A trial of sudarabine and cyclophosphamide combination chemotherapy in the treatment of advanced refractory primary cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2001; 144 (5): 1010–5.
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): 2603–6.
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 Organization 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; p. 179–81.
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; p. 300–1.
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. *Blood* 2011; 118: 4024–35.
39. Guiltart 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): 131–40.

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): 479–84.
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): 3653–61.
42. Liu HL, Hoppe RT, Kobler 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): 1049–58.
43. Wantzin GL, Thomsen K. PUVA-treatment in lymphomatoid papulosis. *Br J Dermatol* 1982; 107 (6): 687–90.
44. Lange Wantzin G, Thomsen K. Methotrexate in lymphomatoid papulosis. *Br J Dermatol* 1984; 111 (1): 93–5.
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): 360–1.

### Лимфомы у ВИЧ-инфицированных больных

1. Фролова ОП, Кравченко АВ, Юрин ОГ. Определение стадии ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом. *Инфекционные болезни*. 2009; 7 (4): 70–4.
2. Покровский ВВ, Ермак ТН, Беляева ВВ. ВИЧ-инфекция. Клиника, диагностика, лечение. М: ГЭОТАР-Мед, 2003.
3. Пивник АВ и др. Дифференциальная диагностика лимфаденопатий при ВИЧ/СПИД. *Тер. архив*. 2006; 4: 28–32.
4. Пивник А. В. и др. Соматические проблемы ВИЧ-медицины: онкогематология – СПИД. *Лимфомы-СПИД. Онкогематология*. 2007; 3: 27–37.
5. Пивник АВ, Серегин НВ, Пархоменко ЮГ. и др. Герминогенные опухоли у больных СПИД. *Совр. онкология*. 2008; 2: 59–66.
6. Пивник АВ, Серегин НВ, Туманова МВ. и др. Агрессивные лимфомы полости рта и придаточных пазух носа у больных СПИДом. *Описание 9 случаев. Клин. онкогематология*. 2009; 2 (4): 349–58.
7. Барях ЕА, Кравченко СК, Кременецкая АМ. Лейкоз/лимфома Беркитта: клинические особенности, диагностические критерии, терапевтическая тактика. *Онкогематология*. 2010; 2 (2): 138–43.
8. Deeks SG, Barré-Sinoussi F. *Public health: Towards a cure for HIV*. *Nature* 2012; 487: 293–4.
9. *AIDS-Related cancers and their treatment*. Edited by Feigal EG, Levine AM, Biggar RJ. Marcel Dekker. NY, Basel. 2000.
10. Lanoy E, Rosenberg P, Fily F et al. HIV-associated Hodgkin lymphoma during the first months on combination antiretroviral therapy. *Blood* 2011; 118 (1): 44–9.
11. Yang J, Yuan G. Primary intracranial malignant lymphoma: report of 40 cases. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 1996; 34: 102–3.
12. Cordoliani YS, Derosier C, Pharaboz C. Primary cerebral lymphoma in patients with AIDS: MR findings in 17 cases. *Am J Roentgenol* 1992; 159: 841–7.
13. Goedert JJ, Cote TR, Virgo P et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet* 1998; 351: 1833–9.

### 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. Сторожак Г.И., Ленков С.В., Осканова Р.С. и др. Хронический вирусный гепатит С и лимфопролиферативные заболевания. *Рос. мед. журн.* 2006; 5: 14–8.
4. Idilman R, Colaninno A, DeMaria N et al. Lymphoproliferative disorders in chronic hepatitis C. *J Viral Hepatol* 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, Camioni 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. Szymglarewicz 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, Longbi MS. Reactivation of replication of hepatitis B and C viruses after immunosuppressive therapy: an unresolved issue. *The Lancet Oncology* 2002; 3 (6): 333–40.
14. Coiffier B. Hepatitis B virus reactivation in patients receiving chemotherapy for cancer treatment: Role of Lamivudine prophylaxis. *Cancer Invest* 2006; 24: 548–52.
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: 1434–40.
16. Vento S, Cainelli F, Mirandola F et al. Fulminant hepatitis on withdrawal of chemotherapy in carriers of hepatitis C virus. *Lancet* 1996; 347: 92–3.
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: 211–4.
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: 996–9.
21. Hermine O, Lefevre 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 НА, Абдурахманов ДТ, Лопаткина ТН. Реактивация хронической HBV-инфекции: основные причины, профилактика и лечение. *Практикующий врач*. 2004; 1: 2–5.
23. Абдурахманов ДТ. Противовирусная терапия хронического гепатита В. *Клин. фармакология и терапия*. 2004; 13 (1): 13–8.
24. Лопаткина ТН, Абдурахманов ДТ, Волчкова ЕВ, Танацук ЕЛ. Энтекавир в лечении реактивации HBV-инфекции при химиотерапии В-клеточной лимфомы. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2012; 5: 66–74.
25. Маевская МВ, Буеверов А.О. Энтекавир – новое в лечении больных хроническим гепатитом В. *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* 2007; 2: 1–6.
26. Ferreira R, Carvalheiro J, Torres J et al. Fata IHepatitis 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): 277–81.
27. Lalazar G, Rund D, Sbouval 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: 911–7.
29. Niitsu N, Hagiwara Y, Tanae 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: 5097–100.
30. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167–85.

### Хронический лимфолейкоз

1. Does GM et al. Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: overview of the descriptive epidemiology. *Br J Haematol* 2007; 139: 809–19.
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: 1850–4.
3. Dighiero G, Maloum K, Desablens B et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1998; 338: 1506–14.
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 Lymph* 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: 861–8.
7. Balducci L, Yates J. General guidelines for management of older patients with cancer. *Oncology* 2000; 14: 221–7.
8. Eichhorst B, Goede V, Hallek M. Treatment of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymph* 2009; 50: 171–8.

9. Goede V, Hallek M. [Elderly patients in clinical trials: new fitness-adapted concepts]. *Der Internist* 2007; 48 (11): 1232–7.
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: 4079–88.
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: p. 163–83.
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 ЕА, Никитин ЕА, Бидерман БВ. и др. 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): 3382–91.
19. Catovsky D, Else M, Richards S. Chlorambucil – still not bad: a reappraisal. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011; 11 (Suppl. 1): S2–6.
20. Woyach JA, Ruppert AS, Peterson B 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, Stabel 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: 1755–62.
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: 3278–81.
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: 3554–61.
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: 7024–31.
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-cell chronic lymphocytic leukemia. *Clin Advances 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. Dunganwalla 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: 1756–65.
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): 956–64.
41. Луговская СА, Почтарь МЕ, Наумова ЕВ. Диагностика минимальной остаточной болезни при В-клеточном хроническом лимфолейкозе методом многопараметрической лазерной проточной цитофлуориметрии. *Клин. лабораторная диагностика*. 2010; 9: 20–20а.

#### Волосатоклеточный лейкоз

1. Bouroncle BA, Wiseman BK, Doan CA. Leukemic reticuloendotheliosis. *Blood* 1958; 13: 609–30.
2. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. The French-American-British (FAB) Cooperative Group. Proposals for the classification of chronic (mature) B and T lymphoid leukaemias. *J Clin Pathol* 1989; 42: 567–84.
3. Went PT, Zimpfer A, Pebrs A et al. High specificity of combined TRAP and DBA44 expression for hairy cell leukaemia. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 474–8.
4. Falini B, Tiacci E, Liso A et al. Simple diagnostic assay for hairy cell leukaemia by immunocytochemical detection of annexin A1 (ANXA1). *Lancet* 2004; 363: 1869–70.
5. 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), p. 188–90. IARC Press, Lyon, 2008.
6. 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. *Mod Pathol* 2000; 13: 1308–14.
7. Chen YH, Tallman MS, Goolsby C, Peterson L. Immunophenotypic variations in hairy cell leukemia. *Am J Clin Pathol* 2006; 125: 251–9.
8. 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: 303–8.
9. Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G et al. BRAF mutations in hairy cell leukemia. *N Engl J Med* 2011; 364: 2305–15.
10. Else M, Dearden CE, Matutes E et al. 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. *Br J Haematol* 2009; 145: 733–40.
11. Mercieca J, Puga M, Matutes E et al. Incidence and significance of abdominal lymphadenopathy in hairy cell leukaemia. *Leuk Lymph* 1994; 14 (Suppl. 1): 79–83.
12. 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. *Br J Haematol* 1996; 93: 409–11.
13. Аль-Ради ЛС, Пивник АВ. Особенности течения и современная тактика терапии волосатоклеточного лейкоза. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2009; 2 (2): 111–20.
14. 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.
15. Dearden CE, Else M, Catovsky D. Long-term results for pentostatin and cladribine treatment of hairy cell leukemia. *Leuk Lymph* 2011; 52 (Suppl. 2): 21–4.

16. 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: 309–13.
17. Zinzani PL, Pellegrini C, Stefoni V et al. Hairy cell leukaemia: evaluation of the longterm outcome in 121 patients. *Cancer* 2010; 116: 4788–92.
18. Cervetti G, Galimberti S, Andreazzoli F et al. Rituximab as treatment for minimal residual disease in hairy cell leukaemia. *Eur J Haematol* 2004; 73: 412–7.
19. Juliusson G, Haldal D, Hippe E et al. Subcutaneous injections of 2-chlorodeoxyadenosine for symptomatic hairy cell leukaemia. *J Clin Oncol* 1995; 13: 989–95.
20. Robak T, Jamrozziak K, Gora-Tybor J et al. Cladribine in a weekly versus daily schedule for untreated hairy cell leukemia: final report from the Polish Adult Leukemia Group (PALG) of a prospective, randomised, multicenter trial. *Blood* 2007; 109: 3672–5.
21. 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.
22. Chadba P, Rademaker AW, Mendiratta P et al. Treatment of hairy cell leukaemia with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA): long-term follow-up of the Northwestern University experience. *Blood* 2005; 106: 241–6.
23. Liliemark J, Albertoni F, Hassan M, Juliusson G. On the bioavailability of oral and subcutaneous 2-chloro-2'-deoxyadenosine in humans: alternative routes of administration. *J Clin Oncol* 1998; 10: 1514–8.
24. 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. *Br J Haematol* 2011; 152: 35–51.
25. Pileri S, Sabatini 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. *Leuk Lymph* 1994; 14 (Suppl. 1): 67–71.
26. Komvalinka G, Schirmer M, Hilbe W et al. Minimal residual disease in hairy cell leukaemia after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine. *Blood Cells Mol Dis* 1995; 21: 142–51.
27. Cervetti G, Galimberti S, Andreazzoli F et al. Rituximab as treatment for minimal residual disease in hairy cell leukaemia extended follow-up. *Br J Haematol* 2008; 143: 296–8.
28. 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: 2240–7.
29. Ravandi F, Jorgensen JL, O'Brien SM et al. Eradication of minimal residual disease in hairy cell leukaemia. *Blood* 2006; 107: 4658–62.
30. 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: 1893–6.
31. Аль-Ради Л.С., Пивник А.В., Зингерман Б.В., Кравченко С.К. Лечение рецидивов волосатоклеточного лейкоза. *Тер. архив*. 2012; 84 (7): 4–9.
32. Else M, Dearden CE, Matutes E et al. Rituximab with pentostatin or cladribine: an effective combination treatment for hairy cell leukaemia after disease recurrence. *Leuk Lymph* 2011; 52 (Suppl. 2): 75–8.
33. Grever MR. How I treat hairy cell leukaemia. *Blood* 2010; 115: 21–8.
34. Thomas DA, O'Brien S, Bueso-Ramos C et al. Rituximab in relapsed or refractory hairy cell leukemia. *Blood* 2003; 102: 3906–11.
35. Nteta J, Beibel K, Saven L. Phase 2 study of rituximab in the treatment of cladribine-failed patients with hairy cell leukaemia. *Blood* 2003; 102: 810–3.
36. Dearden C, Catovsky D. Treatment of hairy cell leukaemia with 2-deoxycoformycin. *Leuk Lymph* 1990; 1: 179–85.
37. Catovsky D. Clinical experience with 2-deoxycoformycin. *Hematol Cell Ther* 1996; 38: S103–S107.
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): 842–54.
8. Greipp PR, San Miguel JF, Durie BG et al. International Staging System for Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23 (15): 3412–20.
9. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20 (9): 1467–73.
10. Harousseau JL, Dreyling M. Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): 155–7.
11. Munsbi 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): 4696–700.
12. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004; 351: 1860–73.
13. Myeloma: Biology and management. Second Edition/Ed Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA, Anderson CA. 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): 64–5.
15. Вотякова О.М., Османов Д.Ш., Демина Е.А. и др. Использование Велкейда при множественной миеломе. *Тер. архив*. 2007; 79 (7): 70–3.
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): 906–17.
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): 5101–9.
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): 934–41.
19. Bringhen S, Rossi D et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood* 2010; 116: 4745–53.
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: 906–17.
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): 2761–6.
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): 4630–4.
25. Richardson PG, Delforge M, Beksac M et al. Management of treatment-emergent neuropathy in multiple Myeloma. *Leukemia* 2011; p. 1–13.
26. Бессмельцев С.С., Карязина Е.В., Стельмащенко Л.В. и др. 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: p. 423–30.
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: 229–32.
29. Treatment of multiple myeloma and related disorders. Ed SV.Rajkumar and RAKyle. Cambridge University Press, 2009.
30. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™) 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: 887–90.
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.

## 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 в России и странах СНГ 2007 г. *Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН*. 2009; 20 (3) (Прил. 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): 749–57.
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): 4701–5.
6. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23 (1): 3–9.

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: 679–86.
35. Покровская О.С., Менделеева Л.П., Урнова Е.С. и др. Влияние бортезомиба на эффективность мобилизации гемопоэтических стволовых клеток крови у больных множественной миеломой. *Тер. 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: 1209–14.
37. McCarthy PL, Ouwzar 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): 2609–17.
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): 3557–60.
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/Hematol J* 2006; 91 (7): 929–34.
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): 3892–901.
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): 330–7.
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): 1149–50.
44. Hrusovsky I, Emmerich B, Robr A et al. Bortezomib retreatment in relapsed multiple myeloma – results from a retrospective multicentre survey in Germany and Switzerland. *Oncology* 2010; 79 (3–4): 247–54.
45. Dimopoulos MA, Spencer A, Attal M et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2007; 357: 2123–32.
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: 2133–42.
47. Dimopoulos MA, Palumbo A, Attal M et al. Optimization the use of lenalidomide in relapse or refractory multiple Myeloma: consensus statement. *Leukemia* 2011; p. 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): 1456–60.
49. Dadgaridou M, Papanicolaou X, Maltas D et al. Dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide and cisplatin (DCEP) for relapsed or refractory multiple Myeloma. *J BUON* 2007; 12: 41–4.
50. Palumbo A, Hájek R, Delforge M et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosis multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 336: 1759–69.
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 миелома. В кн: Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И.Переводчиковой. Изд. 3-е, доп., пер. М.: Практическая медицина, 2011; с. 362–72.
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): 649–59.
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): 405–8.
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): 1287–8.
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: 3003–15.
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 Oncol* 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. *Oncologist* 2012; 17: 592–606.

### Макроглобулинемия Вальденстрема

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. World Health Organization Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARS Press: Lyon 2008.
2. Rajkumar SV, Kyle RA. Treatment of multiple myeloma and related disorders. Cambridge University Press, 2009.
3. Jemal A, Murray 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: 110–5.
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: 116–20.
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. Балакцарева Т.В., Андреева Н.Е. Макроглобулинемия Вальденстрема. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2009; 2 (2): 121–36.
9. Varghese AM, Ashcroft AJ et al. Assessment of bone marrow response in Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Clin Lymph Myeloma Leukemia* 2009; 9: 53–5.
10. Morel P, Dubamel A, Gobbi P et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom Macroglobulinemia. *Blood* 2009; 113 (18): 4163–70.
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: 737–2.
12. Treon SP. How I treat Waldenstrom Macroglobulinemia. *Blood* 2009; 114: 2375–85.
13. Johnson SA, Birchall J, Luckie C et al. Guidelines on the management of Waldenstrom Macroglobulinemia. *Br J Haematol* 2006; 132: 683–97.
14. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Zervas C et al. Predictive factors for response to rituximab in Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Clin Lymphoma* 2005; 5: 270–2.
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: 3830–5.
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: 1570–5.
17. Gbogi 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: 670–4.
18. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsonis MC et al. Primary treatment of Waldenstrom Macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3344–9.
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: 62–6.
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: 153–61.
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, Kasritsis E et al. Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2009; 25: 120–6.

23. Leblond V. Role of purine analogs in front-line treatment of Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Haematology* 2007; 92 (s2): 85.
24. Thomas SK, Delasalle KB, Gavino M et al. 2-CDA- cyclophosphamide +/- rituximab for symptomatic Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Haematology* 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, Hantzi 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: 357–62.
27. Treon SP, Branabam AR, Iokimidis L et al. Long-term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenstrom Macroglobulinemia. *Blood* 2009; 113: 3673–78.
28. Rummel MJ, Von Gruenbagen 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 Gruenbagen 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.*
- 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: 1616–34.
3. Mercadante S, Gebbia V, Marrazzo A et al. Anemia in cancer: pathophysiology and treatment. *Cancer Treat Rev* 2000; 26: 303–11.
4. Птушкин В.В. Анемия в онкологии: подходы к лечению. *Совр. онкология*. 2012; 1: 58–63.
5. Бабичева Л.Г., Поддубная И.В. Анемия и способы ее коррекции у онкологических больных. *Совр. 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: 2293–306.
8. Jabbour E, Kantarjian HM, Koller C, Taber A. Red blood cell transfusions and iron overload in the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2008; 112: 1089–95.
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: 378–86.
10. [http://ctep.info.nih.gov/reporting/ctc\\_archive.html](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: 2214–21.
14. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR> (last accessed 17 March 2008).
15. Boblius 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: 181–92.
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: 321–7.
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: 1070–4.
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: 1264–73.
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: 1301–7.
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: 1611–8.
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: 1040–50.
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: 2838–47.
24. Boblius J, Schmidlin K, Brillant C et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1532–42.
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, Nissenson AR et al. Pure red cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1403–8.

## Список сокращений

- АИТЛ** – ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома  
**АККЛ** – анапластическая крупноклеточная лимфома  
**АллоТГСК** – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток  
**АЛТ** – аланинаминотрансфераза  
**АСТ** – аспартатаминотрансфераза  
**АутоТГСК** – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
- БРВ** – безрецидивная выживаемость
- ВААРТ** – высокоактивная антиретровирусная терапия  
**ВБП** – выживаемость без прогрессирования  
**ВДП** – время до прогрессирования  
**ВДХТ** – высокодозная химиотерапия  
**ВИЧ** – вирус иммунодефицита человека  
**ВКЛ** – волосатоклеточный лейкоз
- Г-КСФ** – гранулоцитарные колониестимулирующие факторы  
**ГМ** – грибovidный микоз
- ДВКЛ** – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома
- ЖКТ** – желудочно-кишечный тракт
- ИФН** – интерферон  
**ИХТ** – иммунохимиотерапия
- КТ** – компьютерная томография
- ЛБ** – лимфома Беркитта  
**ЛДГ** – лактатдегидрогеназа  
**ЛиП** – лимфоматоидный папулез  
**ЛКМ** – лимфома из клеток мантии  
**ЛМЗ** – лимфома маргинальной зоны  
**ЛПЗ** – лимфопротлиферативные заболевания  
**ЛТ** – лучевая терапия  
**ЛУ** – лимфатический узел  
**ЛХ** – лимфома Ходжкина
- МВ** – макроглобулинемия Вальденстрема  
**ММ** – множественная миелома  
**МОБ** – минимальная остаточная болезнь  
**МПИ** – международный прогностический индекс  
**МРТ** – магнитно-резонансная томография
- НТ** – наружная терапия  
**НХЛ** – неходжкинские лимфомы
- ОВ** – общая выживаемость  
**ОПН** – острая почечная недостаточность  
**ОУО** – общий уровень ответа на лечение  
**ОХЧР** – очень хорошая частичная ремиссия
- ПЗ** – прогрессирование заболевания  
**ПР** – полная ремиссия  
**ПРн** – неуверенная полная ремиссия  
**ПТКЛ** – периферическая Т-клеточная лимфома  
**ПТКЛн** – периферическая Т-клеточная лимфома, неуточненная  
**ПХТ** – полихимиотерапия  
**ПЦР** – полимеразная цепная реакция  
**ПЭТ** – позитронно-эмиссионная томография
- РОД** – разовая очаговая доза
- СЛЦ** – свободные легкие цепи  
**СОД** – суммарная очаговая доза  
**СОЭ** – скорость оседания эритроцитов  
**СПР** – сумма произведений максимального продольного размера на максимальный поперечный размер каждого пораженного ЛУ  
**СС** – синдром Сезари  
**Ст** – стабилизация

**ТГСК** – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

**ТКЛ** – Т-клеточная лимфома

**ТКР** – Т-клеточный рецептор

**ТОК** – тотальное облучение кожи

**УЗИ** – ультразвуковое исследование

**УФО** – ультрафиолетовое облучение

**ФЛ** – фолликулярная лимфома

**ХТ** – химиотерапия

**ХЛЛ** – хронический лимфолейкоз

**ЦНС** – центральная нервная система

**ЧР** – частичная ремиссия

**ЩФ** – щелочная фосфатаза

**ЭКГ** – электрокардиограмма

**ЭКФ** – экстракорпоральный фотоферез

**ЭСП** – эритропоэзстимулирующие препараты

**ЭхоКГ** – эхокардиограмма

**ALK** – киназа анапластической лимфомы

**Hb** – гемоглобин

**Ig** – иммуноглобулин

ISBN 978-5-905305-07-8



9 785905 305078  
ISBN 978-5-905305-07-8



## НЕКОММЕРЧЕСКОЕ ПАРТНЕРСТВО

# РАВНОЕ ПРАВО НА ЖИЗНЬ

Организация создана в 2006 году по инициативе ведущих онкологов страны. Ее цель — объединение всех слоев общества для борьбы с онкологическими заболеваниями. «Равное право на жизнь» реализует свою деятельность по следующим основным направлениям:

- модернизация онкологических лечебных учреждений и поставка современного медицинского оборудования
- образовательные мероприятия для врачей и медицинского персонала
- правовая поддержка онкологических пациентов и контроль качества оказания медицинских услуг в России
- информационная работа со здоровым населением по вопросам профилактики и ранней диагностики онкологических заболеваний (программа по ранней диагностике онкологических заболеваний «Онкодзор»)

НП «Равное право на жизнь» является членом Общественного Совета по защите прав пациентов при Управлении Росздравнадзора по г. Москве и Московской области, членом Совета общественных организаций по защите прав пациентов при Министерстве Здравоохранения РФ. В июле 2013 года НП «Равное право на жизнь» получило статус экспертной организации при ООН.

**Телефон горячей линии НП «Равное право на жизнь»**

**8 (800) 200-2-200**

(с 10 до 20 часа, звонок по России бесплатный)

Дополнительная информация о деятельности НП «Равное право на жизнь»  
доступна на сайте <http://www.ravnoepravo.ru>



некоммерческое партнерство  
**РАВНОЕ ПРАВО НА ЖИЗНЬ**

ул. Островная, д.2, оф. 172-174  
г. Москва, Россия, 121552  
тел.: +7 (495)234-65-90/91  
факс: +7 (495)234-65-92  
[www.ravnoepravo.ru](http://www.ravnoepravo.ru)

